

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B

**UNIVERSITES DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIIES DE BAMAKO (USTTB)**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE (FMOS)**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

N°.....

THEME :

**ASPECTS CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET
EVOLUTIFS DES ENCEPHALITES AUTO-
IMMUNES AU CENTRE HOSPITALIER NOVO
SITE PONTOISE : A PROPOS DE 2 CAS**

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le **15/01/2025** devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odonto- Stomatologie de Bamako

Par Docteur KOITA Abdou

Pour l'obtention du Diplôme d'Études Spécialisées (D.E.S) en Neurologie

JURY :

Président : Pr Youssoufa MAIGA (PH, Professeur des Universités)

Membre : Pr Thomas Coulibaly (MC - PH)

Co-directeur : Dr Philippe NICLOT (PH)

Directeur : Pr Seybou H DIALLO (MCA-PH)

*Nous rendons grâce à Dieu « ALLAH » l'omnipotent, l'omniscient,
l'omniprésent, le miséricordieux ; qui nous a permis de voir ces instants de
bonheur. Paix et salut sur son envoyé le prophète Mohamed.*

DÉDICACE ET REMERCIEMENTS

Dédicace

A ma mère : Fanta TOURE

Mère irréprochable, ton grand courage, ta sagesse, ton souci pour le bien être de tout le monde font de toi une femme admirée et respectée de tous.

Maman, aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je te porte.

Ta générosité, ton amour pour tes enfants et ceux d'autrui font de toi une mère exemplaire.

Tu as consacré entièrement ton temps à ton foyer et à notre éducation, sans jamais te lasser, sans jamais te plaindre.

Tu as porté la famille sur tes épaules pendant les années difficiles.

Ma reconnaissance si grande qu'elle puisse être ne sera à la hauteur de tes sacrifices et tes prières pour nous. Pardonne- moi s'il m'est arrivé un jour

de te décevoir sans le savoir. Les mots me manquent pour te remercier.

Que Dieu t'accorde une longue et heureuse vie à nos côtés.

REMERCIEMENTS

A mes Frères et Sœurs : Bourema KOITA, Fafounè KOITA, Oumou KOITA, Mariam Baba KOITA, Fanta KOITA et Saoudatou KOITA

Ma vie n'aura de sens sans vous ; chers frères et sœurs, vous avez su me combler de votre affection. Votre amour, votre tendresse, votre compréhension, disponibilité, attention, confiance et votre soutien moral et matériel ne m'ont jamais fait défaut avant, pendant et après les moments difficiles de ma vie. Que ma joie d'aujourd'hui soit aussi la vôtre. Soyons et restons unis dans ce moment si douloureux pour toujours et à jamais. Vous aviez toujours prié pour ce jour. Puisse Dieu le Tout-puissant promouvoir chacun de vous. Profonde affection fraternelle !

A mon père : Ousmane KOITA

Un homme de principe, ton sens de responsabilité, d'éducation ont marqué à jamais tes enfants.

Ce travail est le fruit de ton dévouement pour la réussite de tes enfants. Je te remercie de m'avoir mis à l'école.

Trouve ici cher père, par ce présent travail ma reconnaissance et l'expression de mon affection envers toi.

Que Dieu t'accorde une longue vie afin que tu puisses jouir pleinement des fruits de tes sacrifices.

A ma très chère épouse : Fafounè TOURE

Je ne cesserai jamais de remercier le tout puissant de t'avoir mis sur mon chemin. Ton savoir vivre, ta générosité, ta bonté, ta patience, ta grande compréhension, les sacrifices consentis et ta simplicité font de toi une femme exceptionnelle.

Ce travail est le fruit de notre amour, que Dieu nous donne longue vie et des descendants pieux « Amen ».

A mes oncles et tontons :

Votre sympathie, votre soutien tant financier que matériel et vos encouragements m'ont été d'un appui inestimable pour la réalisation de ce travail. Trouvez ici, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde admiration.

A mes amis et camarades de l'UKM :

Badra A Coulibaly, Balkissa Samaké, Boubacar Diallo, Andeme N'Dong Frédérique, Helene Paré, Joseph Quentin Mandeng Vivien, Maessarath Alao Fari, Aissata KEITA, Kadiatou SOW, Ghislaine KIENOU.

Chers amis et camarades, je n'ai pas de mots pour qualifier tous les bons moments et les difficultés que nous avons vécu ensemble. Tout simplement merci. Recevez ici toute ma gratitude.

Au corps professoral du D.E.S de Neurologie du Mali :

Ce travail est le résultat de votre enseignement de qualité. Je ne cesserai de vous remercier.

A mes amis et camarades de la FMOS :

Chers amis et camarades, je n'ai pas de mots pour qualifier tous les bons moments et les difficultés que nous avons vécu ensemble. Tout simplement merci. Recevez ici toute ma gratitude.

A tous mes maitres qui m'ont enseigné de l'école fondamentale jusqu'à la fin de mes études :

Retrouvez ici tout mon respect et toute ma reconnaissance.

A mes aînés, que je me priverai de citer les noms par souci de ne pas en oublier. Chers aînés votre soutien et vos conseils n'ont jamais fait défaut tout le long de notre cycle universitaire. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude.

A mes encadrateurs du service de Neurologie GABRIEL Touré :

Chaque visite, staff, et consultation étaient une occasion d'apprendre un peu plus, j'espère avoir été pour vous un bon étudiant. Merci !

Pr Youssoufa M MAÏGA : Plus qu'un chef vous avez été aussi un conseiller, un éducateur. Merci pour l'enseignement réussi, votre maîtrise de la neurologie, votre pédagogie, votre volonté de transmettre, votre grand esprit de compréhension et votre souci du travail bien fait vous conduisent chaque jour vers l'excellence. Recevez ici ma profonde gratitude.

Pr Seybou H DIALLO : Cher Maître, ça été un très grand privilège pour moi de vous avoir comme formateur, vous qui avez ce souci permanent de transmettre votre savoir et qui le faites à la moindre occasion. Vous nous avez enseigné la rigueur dans le travail tout en créant une atmosphère de convivialité parmi nous.

Dr Salimata DIALLO : Chère Maître, votre amour pour le travail bien fait et votre suivie sans relâche ne nous a pas fait défaut, merci pour tout ce que j'ai acquis de vous et votre disponibilité. Recevez ici chère maître toute ma gratitude.

Dr Awa COULIBALY : Merci pour votre apport dans la réalisation de ce travail. Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

Dr Mariam DAOU : Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous et votre disponibilité. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

Dr Cheick O SAO : Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous et votre disponibilité. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

A tous les Neurologues formés au Mali : Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous, votre disponibilité et pour la franche collaboration.

Mention spéciale à Dr Abdoulaye BOCOUM, Dr Mohamed Emile DEMBELE, Dr Samir HASSANA et Dr Abdoulaye YALCOUYE

Merci pour votre soutien indéfectible. Ma formation a été une de vos préoccupations majeures. Recevez tout mon respect et ma reconnaissance les plus sincères.

Mes collègues du Service de Neurologie du CHU GABREIL TOURE :

Dr Tenimba BAGAYOKO, Dr Chimène KOTCHENE, Dr Bakary DANTHIOKO, Dr Ismael COULIBALY, Dr Aboudaramane BENGALY, Dr Cheick O BAGAYOKO et Dr Salif TOURE

Chers collègues votre bonne collaboration, votre compréhension et votre suppléance m'a été d'une grande aide. J'en profite ici pour vous dire merci.

Au major Mme BAGAYOKO Doussou et Fatoumata DIARRA : merci pour votre compréhension, soutien et encouragements ne m'ont pas manqué.

A mes encadreurs du service de Neurologie du CHU Point G :

Chaque visite, staff, et consultation étaient une occasion d'apprendre un peu plus, j'espère avoir été pour vous un bon étudiant. Merci !

Pr Cheick O GUINTO : Cher Maître merci pour l'enseignement réussi, votre maîtrise de la neurologie, votre pédagogie, votre volonté de transmettre à travers les cours même après votre retraite, votre grand esprit de compréhension et votre souci du travail bien fait vous conduisent chaque jour vers l'excellence. Puisse Allah vous accorder une longue retraite paisible aux cotés des êtres qui vont sont chers.

Pr Thomas COULIBALY : Cher Maître, ça été un très grand privilège pour moi de vous avoir comme formateur. Votre disponibilité, votre simplicité, votre rigueur scientifique, ont forcé notre admiration, vous nous avez enseigné la rigueur dans le travail tout en créant une atmosphère de convivialité parmi nous. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

Pr Guida LANDOURE : Chère Maître, votre amour pour le travail bien fait et votre suivie sans relâche ne nous a pas fait défaut, merci pour tout ce que j'ai acquis de vous et votre disponibilité. Recevez ici chère maître toute ma gratitude.

Dr Adama S SISSOKO : Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

Dr Samba DJIMDE : Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous et votre disponibilité. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

Aux Dr Mahamadou Karembé, Dr Zeinab Koné, Dr Toumani Coulibaly : Merci pour tout ce que j'ai acquis de vous et votre disponibilité. Recevez ici toute ma profonde gratitude.

À L'équipe de Pontoise en France

À mon chef de service Dr Phillippe NICLOT : Je tiens à vous remercier de votre enseignement de tous les jours.

À mes séniors : Lamia, Roxana, Victoria, Laura, Savvas et Bachir merci pour l'accompagnement constant.

Aux Secrétaires du service : Myriam et Daniella, merci d'être là pour moi, On est Jeudi donc c'est ma faute.

Aux personnels du service de Neurologie du CH de Pontoise

Chaque visite, staff, et consultation étaient une occasion d'apprendre un peu plus.

Merci !

A ma patrie le Mali,

Cher pays où j'ai vu le jour, tu m'as tout donné en commençant par l'enseignement, le droit d'avoir une nation à travers le monde etc.

Cher Mali, je prie Allah le tout puissant pour que nous puissions sortir de cette crise et retrouver l'unité de la nation.

Enfin à tous ceux qui ont, de près ou de loin, bien voulu participer à l'élaboration de ce travail,

Merci pour vos aides morales, financières et matérielles

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury
Professeur Youssoufa Mamoudou MAÏGA

- Chef du Service de Neurologie au CHU Gabriel Touré
- Professeur titulaire en Neurologie à la FMOS
- Détenteur d'un PhD en Neurosciences
- Neurobiologiste
- Formateur à l'académie Européenne de l'épilepsie (EUREPA)
- Secrétaire général de la Ligue Malienne Contre l'Épilepsie (LMCE)
- Membre de l'académie de la Ligue Internationale de lutte contre l'Épilepsie
- Membre de la Société Africaine de Neurosciences (PAANS)
- Membre de la société Française de neurologie
- Président de la Société de Neurologie du Mali
- Chevalier de l'ordre national du Mali

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous nous faites ainsi profiter de votre grande expérience dans la recherche, votre rigueur scientifique, la clarté de votre enseignement, votre sympathie, votre sens de l'humour qui font de vous une personnalité internationale et un maître admiré des étudiants, de vos collaborateurs et de vos malades.

Nous remercions Dieu d'avoir croisé votre chemin, tout en lui glorifiant d'avoir bénéficié de votre savoir. Qu'Allah vous assiste dans l'accomplissement de votre mission et de vos projets futurs, qu'il vous accorde santé et longévité afin que nous puissions encore profiter de votre savoir et de votre assistance.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

A notre Maitre et directeur de mémoire

Professeur Seybou H DIALLO

- Maitre de conférence Agrégé en Neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré
- Membre de la société Africaine de Neurosciences (PAANS)
- Secrétaire général de la Société de Neurologie du Mali
- Membre de la ligue Malienne de lutte contre l'épilepsie (LMCE)
- Membre de la société Ivoirienne de Neurologie
- Chevalier de l'ordre national du Mali

Cher Maître,

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant d'en être le directeur. Votre humanisme, votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait imposent respect et admiration. Merci pour l'encadrement, pour les conseils et les corrections. Permettez-nous cher maître de vous adresser l'expression de nos sentiments les plus distingués et nos considérations certaines. Que Dieu vous accorde santé et longévité.

A notre Maître et Juge
Professeur Thomas COULIBALY

- Maître de conférence
- Praticien hospitalier au CHU Point G
- Spécialiste en Neurologie
- Chef de Service de Neurologie du CHU du Point G
- Titulaire d'un certificat en Neurosciences et en Neuro oncologie
- Membre de la société Malienne des Neurosciences
- Membre et représentation sub-saharienne de l'Association des Neuro-oncologues à Expression Française (ANOCEF)

Cher maître, Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Votre disponibilité, votre simplicité, votre rigueur scientifique, ont forcé notre admiration.

Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre gratitude et de notre plus grand respect.

A notre Maître et co directeur de mémoire

Docteur Philippe NICLOT

- Neurologue
- Praticien hospitalier au CH Novo site Pontoise
- Chef de service de Neurologie du CH Novo site de Pontoise

Cher Maître

Vous avez été aussi une conseillère, un éducateur. Merci de m'avoir fait confiance en m'acceptant dans votre service. Merci pour l'enseignement reçu, votre maîtrise de la neurologie, votre pédagogie, votre volonté de transmettre, votre grand esprit de compréhension et votre souci du travail bien fait vous conduisent chaque jour vers l'excellence. Recevez ici ma profonde gratitude.

SIGLES ET ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AC : Anticorps

AMPAR : Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4- isoxazolepropionic acid receptor

BHE : Barriere Hématoencéphalique

CASPR2: Contactin-associated protein-like 2

CHRD : Centre Hospitalier RENE DUBOS

DPPX : Dipeptidyl peptidase-like protein 6

EAI : Encéphalite Auto-Immune

EDB: Extreme Delta Brush

EEG: Électroencéphalogramme

EMG: Electro-myogramme

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

GABA: Gamma aminobutyric acid

GABAR: Gamma aminobutyric acid receptor

GAD: Glutamic acid decarboxylase

HHV 6: Human Herpes Virus 6

HSV : Human Simplex Virus

HTA : Hypertension Artérielle

IgG : Immunoglobuline G

IgIV : Immunoglobuline Intraveineuse

IgLON5 : Immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LGI 1 : Leucine-rich glioma inactivated 1

MC : Maitre de conférence

MCA : Maitre de conférence Agrégé

MGLuR5: Metabotropic glutamate receptor 5
MMS: Mini Mental State
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NFS : Numération Formule Sanguine
NMDAR : Récepteur N-méthyl-D-Aspartate
NMOSD : Maladie du Spectre de la Neuromyéélite Optique
ORL: Otorhinolaryngologie
PLEDs: Periodic lateralized epileptiform discharges
PH : Praticien Hospitalier
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SIADH : Sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique
TAP: Thoraco-Abdomino-Pelvien
TEP-FDG: 18F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography
UNV : Unité Neurovasculaire
USINV : Unité de Soins Intensif Neurovasculaire
VGKC : Voltage gated Potassium Channel

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Le diagnostic peut être posé lorsque les quatre critères suivants sont remplis selon Graus et al 2016.	40
---	-----------

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Physiopathologie supposée des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA au niveau synaptique.	29
Figure 2 : Différents mécanismes physiopathologiques associés aux auto-anticorps ciblant des antigènes intracellulaires ou extracellulaires	31
Figure 3 EEG en montage longitudinal montrant des ondes lentes diffuses delta (flèches pleines) surchargées d'activités rapides (flèches en pointillé) donnant l'aspect d'extrême delta brush.	38
Figure 4: Encéphalite limbique, IRM pondérée en séquence Flair. Coupes coronales retrouvant des hypersignaux bitemporaux (flèches blanches). ...	39
Figure 5: IRM montre hypersignaux bilatéraux sur les séquences : La récupération par inversion atténuée par le fluide pondérée en T2 (a) et le plan correspondant dans les séquences d'imagerie pondérée en diffusion (b). Contrôle d'IRM 12 jours plus tard.....	46
Figure 6 : Principales caractéristiques des encéphalites à auto-anticorps spécifiques du système nerveux central.....	53
Figure 7: Prise en charge d'encéphalite auto-immune à Ac anti-NMDAR, schéma adapté de Krus et al, 2004.....	60
Figure 8: Coupes coronale et axiale d'IRM encéphalique montrant les hypersignaux FLAIR des hippocampes.	68
Figure 9: Hypersignaux FLAIR des noyaux gris centraux	70

TABLE DES MATIERES

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	23
2	OBJECTIFS.....	25
2.1	Objectif général.....	25
2.2	Objectifs spécifiques.....	25
3	GENERALITES	26
3.1	Définitions.....	26
3.2	Physiopathologie	27
3.3	Épidémiologie.....	30
3.4	Classifications des encéphalites auto-immunes	30
3.4.1	Les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmique	31
3.4.2	Les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre des antigènes synaptiques intra cellulaires	31
3.4.3	Les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre des antigènes membranaires	32
3.5	Diagnostic d'encéphalite auto-immune.....	33
3.6	Prise en charge	54
3.6.1	Buts.....	54
3.6.2	Moyens et Méthodes.....	54
3.6.3	Indications.....	54
3.7	Évolution et pronostic	60
3.7.1	Les facteurs de mauvais pronostics sont nombreux :.....	60
3.7.2	Les séquelles.....	61
3.7.3	Les rechutes	61
4	METHODOLOGIE.....	63
4.1	Cadre de l'étude :.....	63
4.2	Type et période d'étude :.....	63
4.3	Population d'étude :.....	63
4.4	Échantillonnage :	63
4.4.1	Critères d'inclusion	64
4.4.2	Critères de non-inclusion	64
4.4.3	Variables	64
4.4.4	Recueil et analyse des données	65
4.5	Considérations éthiques :	65
5	CAS CLINIQUES.....	66
6	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	71
7	CONCLUSION.....	76
8	RECOMMANDATIONS	77
9	REFERENCES.....	78

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

L'encéphalite est définie par la présence d'un processus inflammatoire de l'encéphale associé à des signes cliniques de dysfonctionnement neurologique, parmi les agents pathogènes responsables de l'encéphalite, la majorité sont des virus (1). Les EAI sont des encéphalites où une cause auto-immune a été identifiée, par la mise en évidence d'auto-anticorps ciblant un antigène neuronal ou glial, intracellulaire ou extracellulaire. Il s'agit d'une maladie grave avec des présentations cliniques de degré de gravité variables. La mise en évidence d'anticorps associés à des encéphalites remonte aux années 1980. Les anticorps décrits alors réagissent avec des antigènes intracellulaires (anticorps anti-Hu, CV2/CRMP5, Yo, Ma2, ou amphiphysine) et sont dans plus de 90 % des cas associés à un cancer. De plus, ils ne jouent sans doute pas de rôle déterminant dans la physiopathologie de ces maladies qui dépend plutôt de l'immunité cellulaire. La découverte de l'encéphalite anti-NMDAR en 2007 est considérée comme une avancée majeure en introduisant l'encéphalite auto-immune (EAI) comme une nouvelle entité pathologique aux caractéristiques uniques (2). L'incidence annuelle de tous les types d'encéphalite est estimée environ de 5 à 8 cas pour 100 000 personnes, et dans 40 à 50 % des cas, la cause ne peut être établie (3). Une étude prospective multicentrique basée sur la population suggère que les maladies auto-immunes représentent la troisième cause la plus fréquente d'encéphalite, après les infections, généralement virales, et l'encéphalomyélite aiguë disséminée, qui est généralement une maladie post-infectieuse (3). L'encéphalite auto-immune est un groupe hétérogène de maladies inflammatoires du système nerveux central d'étiologies diverses, nécessitant un diagnostic différentiel complexe. Les causes de ces troubles comprennent à la fois les neuro-infections et les maladies auto-immunes. L'encéphalite auto-immune peut être induite par des anticorps dirigés contre des antigènes de surface neuronale tels que les récepteurs du glutamate activés par le N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), les récepteurs du propionate α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole

(AMPA) ou les gangliosides. GQ1b, DPPX, CASPR2, LGI1, ainsi que par des anticorps contre les antigènes intracellulaires neuronaux (4). Le diagnostic d'encéphalite auto-immune reste difficile en raison de leurs manifestations cliniques variées et non spécifiques, toutes sortes de syndromes neurologiques ont en effet été décrits, qu'il s'agisse des symptômes psychiatriques, de crises d'épilepsie, de troubles cognitifs, de troubles moteurs (déficits ou mouvements anormaux), de troubles du comportement, il est donc important de reconnaître les signes cliniques évocateurs qui amèneront à réaliser des examens complémentaires pour poser le diagnostic et mettre en place un traitement précoce et adéquat (5). Le traitement se repose sur les immunomodulateurs, qui initié précocement permet une réversibilité partielle voire complète des symptômes, non traité l'évolution neurologique peut conduire à des séquelles neurologiques invalidantes voire au décès (6). Étant donné la difficulté du diagnostic, un moins bon pronostic en cas de retard à la prise en charge, il nous paraît important de rappeler la description de ce type d'encéphalite chez l'adulte. Puis, à travers deux cas cliniques, nous suivrons la démarche diagnostique, afin de nous interroger sur les signes d'appel évoquant une étiologie auto-immune d'encéphalite.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Étudier les aspects cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des encéphalites auto-immunes dans le service de neurologie du CH NOVO site Pontoise.

2.2 Objectifs spécifiques

Décrire les aspects cliniques des encéphalites auto-immunes.

Décrire les aspects diagnostiques des encéphalites auto-immunes.

Décrire les aspects thérapeutiques et évolutifs.

3 GENERALITES

3.1 Définitions

Le consortium international des encéphalites (International Encephalitis Consortium) a défini en 2013 des critères diagnostiques pour l'encéphalite et l'encéphalopathie, le critère principal repose sur la preuve d'une altération de l'état mental (diminution ou altération du niveau de conscience, léthargie, changement de comportement) d'une durée de plus de 24 heures sans autre cause identifiée (7). Il s'agit d'un critère obligatoire pour parler d'encéphalite ou d'encéphalopathie. A cela s'ajoutent des critères mineurs, dont deux sont requis pour une encéphalite/encéphalopathie possible, et trois ou plus pour une encéphalite/encéphalopathie probable ou confirmée (7) :

- Une fièvre à au moins 38 °C dans les 72 heures avant ou après les troubles de l'état mental,
- Des crises généralisées ou focales non attribuables à un trouble épileptique préexistant,
- De nouvelles apparitions de signes neurologiques focaux,
- Une pléiocytose du LCR (numération leucocytaire $\geq 5/mm^3$),
- Des anomalies du parenchyme cérébral à l'imagerie,
- Des anomalies à l'EEG non imputables à d'autres causes.

Les encéphalites sont caractérisées par une inflammation cérébrale, qui peut être d'origine infectieuse, ou d'origine auto-immune. Les encéphalopathies quant à elles représentent des processus physiopathologiques différents. Elles ne sont pas forcément associées à une inflammation des tissus cérébraux, et peuvent être d'origine métabolique, toxique, ou associées à des agents infectieux. Il peut y avoir une superposition entre les encéphalites et les encéphalopathies d'étiologie infectieuse (7).

Les EAI sont des encéphalites où une cause auto-immune a été identifiée, par la mise en évidence d'auto-anticorps ciblant un antigène neuronal ou glial, intracellulaire ou extracellulaire. Dans certains cas, le diagnostic d'EAI peut être posé en l'absence d'auto-anticorps retrouvés, si les résultats cliniques, biologiques (ponction lombaire) et radiologiques sont similaires à des tableaux typiques d'EAI. On parle alors d'EAI séronégative. La découverte d'auto-anticorps a permis de reclasser certaines maladies, et a ouvert d'importantes opportunités diagnostiques et thérapeutiques. La meilleure compréhension des rôles des anticorps dans les maladies neurologiques a été une révolution dans la prise en charge des EAI ces 10 dernières années. Plus de 40 auto-anticorps, ciblant des antigènes neuronaux ou gliaux, intracellulaires ou extracellulaires, sont connus aujourd'hui. Toutefois, il est probable que davantage d'auto-anticorps soient impliqués dans les maladies neurologiques, car tous les ans de nouveaux auto-antigènes sont découverts.

3.2 Physiopathologie

L'encéphalite auto-immune présente une réponse immunitaire contre les autoantigènes neuronaux avec production d'anticorps (8). Les anticorps anti-neuronaux sont classés en anticorps contre les antigènes de surface cellulaire, en anticorps contre les antigènes synaptiques et en anticorps contre les antigènes intra neuronaux, également appelés anticorps onconeuraux (8). Les anticorps anti-NMDAR ciblent les molécules impliquées dans la neurotransmission conduisant à un dysfonctionnement neuronal (Figure 1) (9). Ils peuvent avoir des effets agonistes ou antagonistes sur les récepteurs, bloquer les pores des canaux ioniques ou perturber l'interaction avec les molécules voisines. Ils pourraient également modifier la localisation des récepteurs au niveau de la membrane ou provoquer leur internalisation, réduisant ainsi l'expression des récepteurs à la surface cellulaire (9). De plus, ils pourraient conduire au dépôt de complément et à l'activation de cellules tueuses naturelles, entraînant la mort cellulaire (9). On pense que les anticorps contre les antigènes synaptiques contribuent à l'altération

de la libération des neurotransmetteurs. En revanche, les anticorps contre les antigènes intra neuronaux (c'est-à-dire anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma) ne sont probablement pas directement pathogènes et sont probablement un épiphénomène de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T (9). Le terme EAI est utilisé pour décrire un groupe de troubles neurologiques présentant des symptômes de dysfonctionnement limbique et extra-limbique en association avec les anticorps contre les antigènes de surface cellulaire ou anticorps contre les antigènes synaptiques (10). Les patients peuvent avoir des anticorps de plus d'un type, et les anticorps contre les antigènes de surface cellulaire et les anticorps contre les antigènes synaptiques peuvent être présents avec des anticorps contre les antigènes intra neuronaux, en particulier dans les EAI paranéoplasiques. Les patients atteints d'EAI associés au anticorps contre les antigènes de surface cellulaire ont un pronostic plus favorable. En revanche, les personnes atteintes d'EAI associées à anticorps contre les antigènes intra neuronaux présentent souvent une réponse limitée à l'immunothérapie et leurs symptômes sont pour la plupart irréversibles en raison de lésions neuronales médiées par les lymphocytes T (8) (9).

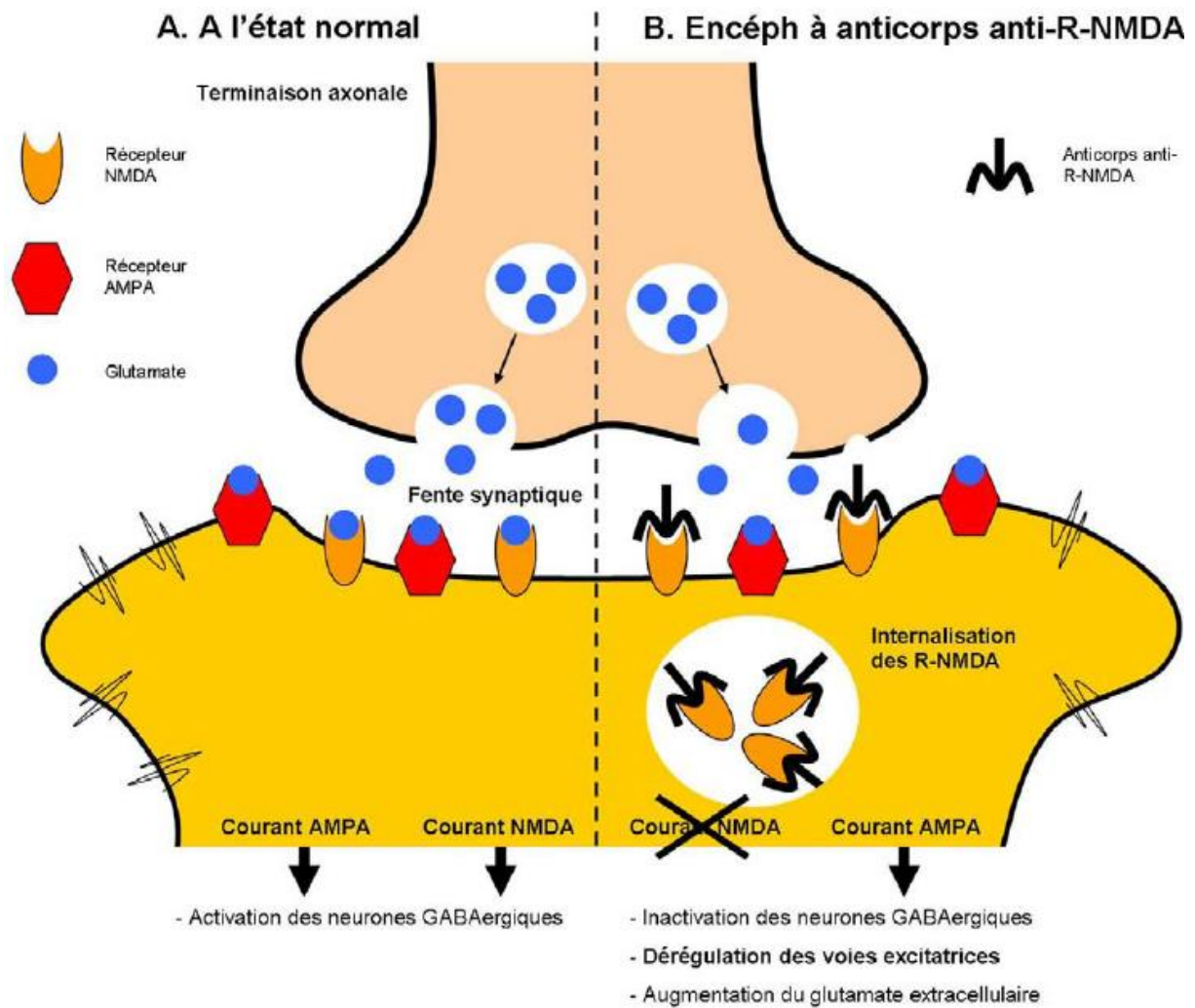


Figure 1 Physiopathologie supposée des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA au niveau synaptique.

(A) la libération de glutamate dans la fente synaptique induit des courants NMDA et AMPA (2-amino-3-5- methyl-3-oxo-1,2-oxazolypropanoic 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.

3.3 Épidémiologie

Il est difficile d'étudier l'incidence des EAI, étant donné que ce sont des maladies découvertes récemment, et que de nouveaux anticorps sont découverts régulièrement. Une étude épidémiologique de 2018 estimait l'incidence des EAI à 0.8 pour 100 000 habitants par an, et la prévalence à 13.7/100 000 habitants, aux États-Unis, il y a une augmentation significative de l'incidence des EAI cette dernière décennie, due à une augmentation du nombre d'auto-anticorps connus, et à une amélioration des diagnostics (6). L'encéphalite auto-immune à Ac anti-R NMDA est la plus fréquente des EAI, fréquence estimée à 4% (11). Son incidence est difficile à établir, étant donné sa découverte récente et sa rareté, plus de 700 cas ont été décrits dans la littérature (12). Ce nombre ne cesse d'augmenter en raison d'une meilleure connaissance médicale et d'une meilleure accessibilité aux tests diagnostiques. Le California Encephalitis Project nous indique que chez les moins de 30 ans l'encéphalite à Ac anti-R NMDA est la cause la plus fréquente d'encéphalite devant les causes infectieuses, et en particulier le Virus Herpès Simplex (HSV) (11).

3.4 Classifications des encéphalites auto-immunes

Les EAI sont classées selon le type d'auto-anticorps retrouvé chez les patients, selon qu'ils ciblent des antigènes cytoplasmiques, les antigènes synaptiques intracellulaire ou les cibles membranaires. Cela détermine des mécanismes physiopathologiques et des prises en charge différentes (**Figure 2**). Dans certains cas, aucun anticorps n'est identifié, on parle alors d'EAI séronégative (13). Les différents auto-anticorps sont associés à des syndromes présentant des spécificités propres concernant les symptômes, le pronostic et le traitement. La recherche de l'antigène ciblé par les auto-anticorps est donc une étape clé du diagnostic et de la prise en charge des patients.

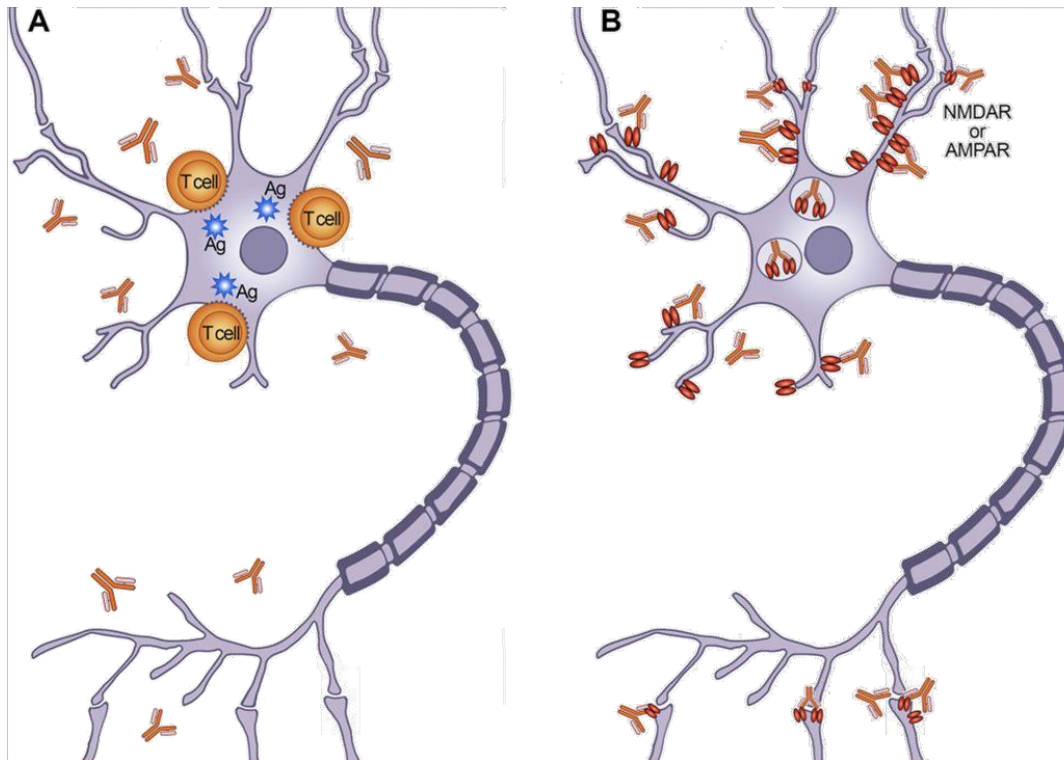


Figure 2 : Différents mécanismes physiopathologiques associés aux auto-anticorps ciblant des antigènes intracellulaires ou extracellulaires

(A) Les auto-anticorps dirigés contre des protéines intracellulaires ne sont pas impliqués de manière directe dans la physiopathologie. (B) Les auto-anticorps dirigés contre les protéines extracellulaires ont un effet pathogène direct sur les protéines ciblées.

3.4.1 Les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmique

Leurs cibles sont intra cellulaires. Les premiers anticorps de ce groupe ont été décrits en 1991 et ciblaient la protéine Hu (14). On retrouve notamment dans cette catégorie les anticorps : anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti Ma1/2, anti-CV2/CRMP5, anti- Sox1, anti-Zic4. Ces anticorps sont fréquemment associés à la présence d'une tumeur (syndromes neurologiques paranéoplasiques), qui ne sera pas traiter dans ce travail.

3.4.2 Les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre des antigènes synaptiques intra cellulaires

Ce deuxième groupe étant beaucoup moins représenté que les autres en termes de nombre d'anticorps décrits et en termes de nombre de patients, il est parfois

regroupé avec le premier groupe, regroupant ainsi les antigènes intra cellulaires dans leur globalité. Trois anticorps sont actuellement décrits dans ce groupe, les anticorps anti-GAD65 (glutamate décarboxylase) (15) ; les anticorps anti-AK5 et anti-amphiphysine.

Ces anticorps semblent avoir un rôle dans la physiopathologie des encéphalites associées. Un traitement immunomodulateur peut être instauré mais son efficacité est variable avec une amélioration clinique pour les anticorps anti-amphiphysine mais une efficacité faible de l'immunothérapie pour les anti-AK5. L'efficacité de l'immunothérapie pour les anticorps anti-GAD est variable selon la présentation clinique (16).

3.4.3 Les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre des antigènes membranaires

Ces anticorps ont été plus récemment décrits mais concentrent la plupart des recherches actuelles dans le domaine. Parmi eux, les anticorps anti-récepteurs NMDA sont les plus fréquemment rencontrés (17). Les cibles qui ont été identifiées sont des récepteurs ionotropiques, des canaux ioniques voltage-dépendant, des récepteurs couplés aux protéines G, des complexes protéiques. Leur cibles sont ainsi impliquées dans la transmission et la plasticité synaptique (AMPA, NMDAR, GABAR), l'architecture synaptique (LGI 1, Caspr2) ou encore la modulation du signal (DPPX) (18). Malgré cette apparente diversité, les patients présentent un socle de symptômes neuropsychiatriques commun. Il n'existe pas de symptômes caractéristiques d'un type d'auto-anticorps. Cependant, certains symptômes sont plus fréquemment associés avec la présence de certains anticorps (2). L'association entre ces anticorps et la présence d'une tumeur est beaucoup plus rare que dans les cas où les anticorps sont dirigés contre des antigènes cytoplasmiques. Cette association est aussi variable selon le type d'anticorps (de 5 à 70%) (13). Ces anticorps semblent pathogéniques c'est-à-dire qu'ils semblent être responsables directement de la symptomatologie. Ainsi les

symptômes cliniques observés sont proches de ceux décrits dans les modèles pharmacologiques ou génétiques de dysfonctionnement de l'antigène ciblé (8). Les traitements immunomodulateurs utilisés sont efficaces avec une récupération complète dans la majorité des cas (19), ce qui va également dans le sens d'un rôle pathogénique de ces anticorps. Les anticorps dirigés contre des antigènes extracellulaires définissent une classe d'EAI qui répond bien aux immunothérapies. Après l'immunothérapie, plus de 80% des patients présentant des crises deviennent libres de crises, là où les traitements antiépileptiques classiques n'arrêtaient les crises que chez environ 15% des patients (20). Ces EAI peuvent également causer de la mort neuronale et des atrophies, par des mécanismes d'excitotoxicité associés aux crises et/ou par des processus inflammatoires (21). Cela peut conduire à des lésions tissulaires entraînant des séquelles irréversibles, comme l'atrophie de l'hippocampe souvent observée dans les encéphalites à anticorps anti-LGI1 en cas de traitement tardif (22). Le diagnostic et le traitement précoce est un enjeu majeur pour le pronostic des patients.

3.5 Diagnostic d'encéphalite auto-immune

3.5.1.1 Type de description : Encéphalite à anticorps anti NMDAr

3.5.1.1.1 Clinique

L'encéphalite à anticorps anti-NMDAr est une maladie auto-immune d'expression neuropsychiatrique liée à la présence d'anticorps anti-NMDAr. L'encéphalite à anticorps anti-NMDAr est une maladie rare dont l'incidence est estimée en France à environ 0.6 cas/million d'habitants/an. Il existe d'importantes variations régionales des taux d'incidence, suggérant qu'elle est largement sous-diagnostiquée et/ou sous-rapportée. Le Centre National de Référence français recense en moyenne 40 à 50 nouveaux cas par an, avec un âge moyen de 22 ans. Plus de 80 % des sujets sont de sexe féminin, et les deux tiers des patients sont des femmes jeunes ou des adolescentes (23). Elle est associée le plus souvent à

des tumeurs malignes sous-jacentes se retrouvent principalement chez les patients âgés de 12 à 45 ans ; la plupart d'entre eux sont des tératomes ovariens (94 %), suivis des tératomes extra ovariens (2 %) et d'autres tumeurs (4 %) (19).

L'encéphalite à virus herpès simplex de type 1 semble être un déclencheur d'encéphalite anti NMDAR ; On pense maintenant que la plupart des cas d'EAI post-herpétique sont des encéphalites anti-NMDAR (24).

La suspicion diagnostique repose sur un tableau clinique et paraclinique compatible, mais le diagnostic de certitude n'est obtenu que par l'identification d'anticorps anti-NMDAR dans le LCR des patients. Les anticorps doivent être détectés par deux techniques complémentaires (immunohistofluorescence et cell-based assay). Ces tests commerciaux ont une sensibilité et une spécificité correcte mais nécessite une expertise des immunologistes.

Le tableau clinique évolue en plusieurs phases.

- **Prodromes :**

Environ 70 % des patients présentent des symptômes prodromiques tels que fièvre, maux de tête, nausées, vomissements, diarrhée et symptômes pseudo-grippaux, deux semaines avant le début des manifestations neurologiques. Les plaintes comportementales, la psychose, les délires, les hallucinations et la paranoïa, accompagnées de trouble de la mémoire et de troubles du langage, sont fréquemment détectés à un stade précoce (13) (25).

- **Tableau psychiatrique :**

Les symptômes psychiatriques sont présents chez 95 % des patients (26) et prédominent typiquement à la phase initiale. Ils sont variés et non spécifiques, les signes les plus caractéristiques étant la bizarrerie du contact, et des épisodes d'agitation psychomotrice alternant avec des phases de catatonie. Dans l'étude de Wang et all (27), parmi les 103 patients ayant développé une atteinte psychiatrique, 40 % développaient une agressivité, 26 % une dépression, 14 % une catatonie, 24 % une anxiété, 50 % une psychose, 62 % un épisode maniaque, 26 % une insomnie et 10 % un comportement suicidaire. Les hallucinations

complexes, visuelles et auditives sont également rapportées (27). Il peut exister un tableau délirant, souvent à thématique mystique et/ou de persécution, très semblable à une bouffée délirante aiguë. Des comportements auto agressifs (tentative de suicide, mutilations) et hétéroagressifs peuvent survenir dans ce contexte. Les patients sont fréquemment pris en charge en psychiatrie au début de la maladie du fait de cette présentation psychiatrique floride caractérisant la phase initiale. Un diagnostic différentiel important de l'encéphalite anti-NMDAR est le syndrome malin des neuroleptiques, car de nombreux patients sont initialement traités par des neuroleptiques pour des symptômes comportementaux qui représente un facteur aggravant (28).

- **Atteinte cognitive**

Les troubles cognitifs sont polymorphes et souvent difficiles à mettre en évidence à la phase initiale compte tenu de l'intrication avec les symptômes psychiatriques. Ils sont par contre au premier plan pendant la phase de récupération. L'atteinte cognitive est polymorphe, mais prédominent des troubles de mémoire antérograde et autobiographique dans 74 % des cas, des troubles du langage dans 79 % des cas et des troubles visio-constructifs et praxiques (26). Les troubles cognitifs sont les symptômes qui persistent le plus longtemps, et sont une raison fréquente de désinsertion scolaire ou professionnelle.

- **Épilepsie :**

A la phase initiale, 80 % des patients présentent des crises d'épilepsie. Elles sont isolées dans 19% des cas, itératives dans 30% des cas, et responsables d'un état de mal dans 50 % des cas, qui est réfractaire pour la moitié d'entre eux (29). Les crises sont généralisées à la phase initiale chez la plupart des patients, sauf chez l'enfant et chez l'homme adulte, où la maladie débute préférentiellement par des crises focales temporales internes ou motrices. La présence d'anomalies à l'EEG est un facteur prédictif de la survenue de crises (30), notamment une activité delta dans les régions frontotemporales. A la phase d'état, il peut exister une intrication entre crises généralisées et crises focales, dont la sémiologie est extrêmement

polymorphe et reste, à ce jour, mal caractérisée. Malgré cette fréquente activité épileptique initiale, les crises d'épilepsie tendent à disparaître dès le début de la phase d'amélioration et dans l'immense majorité des cas les antiépileptiques peuvent être arrêtés au bout de quelques mois.

- **Mouvements anormaux**

Ils sont présents chez 90 % des patients, le plus souvent sous la forme de dyskinésies péribuccales ou de dyskinésies segmentaires (31). Il est parfois difficile de les distinguer de crises d'épilepsie ou d'une complication des neuroleptiques. La triade dystonie, chorée et stéréotypies est particulièrement évocatrice de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAr (32). Chez l'enfant, les mouvements anormaux peuvent être l'unique symptôme pendant les premières semaines de la maladie. Ils ne doivent pas être confondus avec des crises motrices focales qui sont un autre mode de présentation fréquent chez l'enfant.

- **Dysautonomie**

Des modifications du rythme cardiaque et une hypoventilation centrale sont rapportés chez 40 % des patients, et menacent le pronostic vital (33). Ils sont une indication de transfert urgent en réanimation. Les crises végétatives sont fréquentes dans les formes sévères, réalisant des épisodes paroxystiques associant flushs généralisés, tachycardie sinusale et instabilité tensionnelle.

3.5.1.1.2 Explorations paracliniques

- **Liquide céphalo-rachidien (LCR)**

Il est inflammatoire chez environ 80 % des patients (19), avec une pléiocytose modérée d'environ, en moyenne, 19 éléments blancs par mm³ (26) et des bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation. La protéinorachie est peu ou pas augmentée. La présence de l'anticorps anti-NMDAr permet de poser le diagnostic avec certitude.

-

-

- **Électroencéphalogramme (EEG)**

L'électroencéphalogramme (EEG) est pathologique dans 90 % des cas (34). Dans les formes les plus sévères, en particulier en réanimation, trois patterns d'EEG sont décrits (**Figure 3**) :

-Des rythmes rapides dans la bande de fréquence Beta (14-20Hz) (Excessive Beta Activity ou EBA) chez 71% des patients.

-Des rythme Extrême Delta Brush (EDB) rapportés chez plus de 50% des patients dans certaines séries. Ils doivent leur nom à leur ressemblance avec le pattern observé chez les enfants prématurés, connu comme le complexe « bêta-delta » et consiste en une combinaison presque continue d'activité delta et d'activités rapides ou ondes bêta superposées, le plus souvent symétrique et synchrones, généralement observées dans toutes les régions du cerveau. Il ne varie pas en fonction des cycles sommeil-éveil ni en fonction de la stimulation ou du niveau d'éveil (35).

-Une activité delta diffuse rythmique (Generalized Rhythmic Delta Activity ou GRDA) chez 50% des patients.

Ces rythmes suivent une apparition chronologique dans l'évolution de la maladie, les EBA apparaissent en premier en moyenne 10 jours après le début de la maladie suivis par les EDB à deux semaines environ, puis les GRDA à trois semaines du début. La présence de GRDA est fortement associée à des mouvements anormaux concomitants (36). Les EDB sont associées à des crises d'épilepsies et les états de mal épileptiques. Dans les formes moins sévères, les modifications peuvent se limiter à une simple désorganisation du tracé, ou à un ralentissement diffus ou focalisé aux régions temporales.

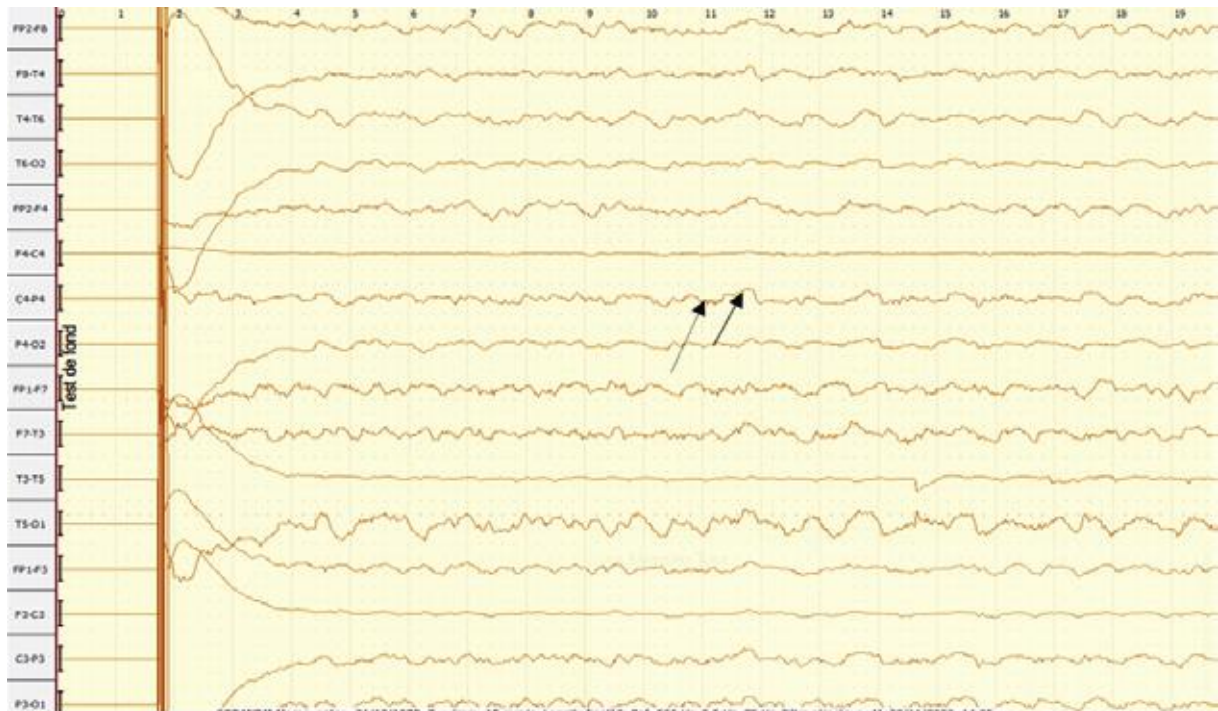


Figure 3 EEG en montage longitudinal montrant des ondes lentes diffuses delta (flèches pleines) surchargées d'activités rapides (flèches en pointillé) donnant l'aspect d'extrême delta brush.

- Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale fait partie des examens indispensables même si elle est normale dans 65 % des cas (19).

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) est anormale chez 35 % des patients au début de la maladie, mais elle peut montrer des anomalies tardives chez 50 %, principalement des lésions hyper intenses FLAIR non spécifiques Hippocampique ou du cortex temporo-insulaire ou frontal, des noyaux gris centraux et parfois du tronc cérébral (**Figure 4**) (19). De rares cas montrent des lésions évocatrices de démyélinisation et chevauchent des syndromes démyélinisants tels que les troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) associés aux anticorps anti-aquaporine -4 ou les maladies démyélinisantes associées aux anticorps anti-glycoprotéines oligodendrocytes de myéline (MOG-ab) (19).

En pratique elle permet essentiellement d'écarter des diagnostics différentiels (encéphalopathie infectieuse, vitaminique, lésion focale, etc.). La tomographie par émission de positrons au 14-fluorodésoxyglucose (TEP-

FDG), quand elle est réalisée, peut mettre en évidence un hyper métabolisme fronto temporal et un hypo métabolisme (37). La valeur diagnostique et pronostique de cet examen n'est pas documentée.

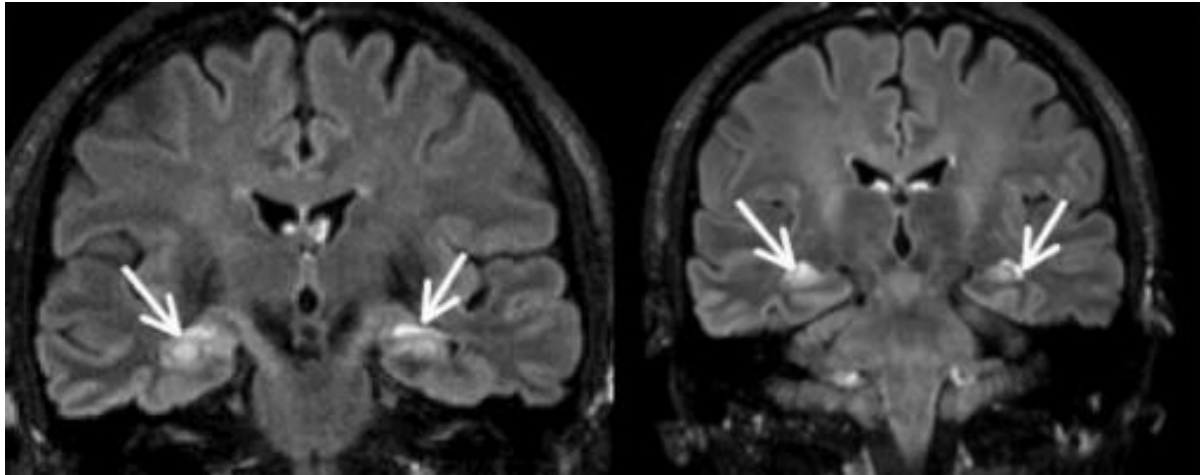


Figure 4: Encéphalite limbique, IRM pondérée en séquence Flair. Coupes coronales retrouvant des hypersignaux bitemporaux (flèches blanches).

- **Imagerie extra cérébrale**

Un tératome ovarien est retrouvé chez environ 40 % des patientes adultes et doit être dépisté chez les sujets féminins quel que soit leur âge par échographie pelvienne et IRM pelvienne (2). Les tératomes extra-ovariens (en particulier testiculaires) sont rares. Chez les patients masculins, ainsi que les patients de plus de 45 ans quel que soit leur sexe, les tumeurs non-ovariennes sont plus fréquentes. Dans cette population, un bilan néoplasique plus large incluant un scanner TAP est nécessaire dès la phase initiale, et doit être répété 6 mois plus tard s'il est négatif.

- **Bilan neuropsychologique**

Dès la phase post-réanimatoires, et le plus tôt possible dans les formes non réanimatoires, une évaluation des fonctions cognitives doit être réalisée, au minimum par des tests standardisés (Mini-Mental State Examination, test de Dubois, Batterie Rapide d'Efficiency Frontale), au mieux par un bilan cognitif réalisé par un neuropsychologue.

3.5.1.1.3 Critères diagnostiques

Le tableau 3 résume les critères diagnostiques de l'encéphalite anti-NMDAR, Ces critères reposent sur un consensus d'experts, et n'ont pas fait l'objet d'une étude de validation prospective (13).

Tableau 1: Le diagnostic peut être posé lorsque les quatre critères suivants sont remplis selon Graus et al 2016.

Encéphalite probable à récepteurs NMDA Le diagnostic nécessite les trois critères suivant

1 – Moins de trois mois d'au moins quatre des six grands groupes de symptômes suivants :

- Comportement anormal (psychiatrique) ou dysfonctionnement cognitif
- Dysfonction de la parole (parole sous pression, réduction verbale, mutisme)
- Convulsions
- Troubles du mouvement, dyskinésies ou rigidité/postures anormales
- Diminution du niveau de conscience
- Dysfonctionnement autonome ou hypoventilation centrale

2 – Au moins un des résultats d'études de laboratoire suivants :

- EEG anormal (activité focale ou diffuse lente ou désorganisée, activité épileptique ou extrême delta brush)
- LCR avec pléocytose ou bandes oligoclonales

3 – Exclusion raisonnable d'autres troubles

Le diagnostic peut également être posé en présence de trois des groupes de symptômes ci-dessus accompagnés d'un tératome systémique

Encéphalite certaine à récepteurs anti-NMDA

Le diagnostic peut être posé en présence d'un ou plusieurs des six grands groupes de symptômes et d'anticorps IgG anti-GluN1, après exclusion raisonnable des autres troubles

EEG : électroencéphalogramme ; LCR : liquide céphalo-rachidien.

3.5.1.2 Diagnostic différentiel

- Maladies psychiatriques

Certains tableaux psychiatriques sévères telles les bouffées délirantes aiguës peuvent être similaires à la phase initiale de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR (38) . Il n'y a bien sûr pas de signe neurologique associé notamment de crise d'épilepsie, d'atteinte mnésique ou de dysautonomie, mais ces signes peuvent être discrets au début de l'encéphalite à anti-NMDAR et masqués par une symptomatologie psychiatrique floride. Devant un tableau psychiatrique, en cas de doute, de résistance aux neuroleptiques ou de symptômes suggérant une origine organique, une IRM cérébrale et une ponction lombaire à la recherche d'anticorps anti-NMDAR doivent être réalisées (39).

- Encéphalites infectieuses

L'encéphalite herpétique à herpès simplex virus de type 1 survient à tout âge, mais l'incidence est plus élevée chez les enfants de moins de 3 ans (primo-infection) ou chez les adultes de plus de 50 ans (récurrence), et se présente comme une encéphalite aiguë nécrosante de focalisation temporale. Elle est de début rapide (moins de 48 heures), avec une fièvre souvent élevée, des céphalées, des troubles du caractère, du langage et de la mémoire. Puis, à la phase d'état, une obnubilation précède le coma, qui peut s'accompagner de convulsions ou de paralysies. L'IRM montre une atteinte temporo frontale unilatérale ou asymétrique, souvent nécrotique dès 72 h après le début des symptômes. L'EEG peut montrer des signes de souffrance en regard des régions temporales, sous la forme de PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges). L'encéphalite à HHV6 (human herpes virus 6) est une encéphalite survenant chez l'immunodéprimé, responsable d'un tableau clinique avec atteinte du système limbique et des lésions IRM d'allure œdémateuse, en hypersignal FLAIR et cortico-sous-corticales.

- **Encéphalopathies métaboliques et/ou toxiques**

Les encéphalopathies métaboliques et toxiques entraînent une souffrance cérébrale diffuse se traduisant par des troubles neurologiques non focalisés, dont les expressions les plus fréquentes sont :

- Une confusion mentale ou des troubles comportementaux d'allure psychiatrique
- Des troubles de la vigilance, allant de l'obnubilation au coma profond
- Des myoclonies et des épisodes comitiaux.

L'apparition de cette symptomatologie se fait de manière aiguë ou subaiguë. La diffusion des signes cliniques est très évocatrice en soi mais des signes focaux sont parfois observés. L'électroencéphalogramme montre des anomalies diffuses, dont les plus caractéristiques sont les ondes lentes triphasiques, à prédominance antérieure. L'IRM est généralement normale, sauf étiologie spécifique (carences vitaminiques, hypoglycémie).

- **Gliomes**

Les gliomes temporaux peuvent provoquer une atteinte mnésique associée à des crises d'épilepsies, pouvant faire évoquer à tort un tableau d'encéphalite limbique (40). L'IRM met en évidence une lésion temporale en hyper signal FLAIR mais dont les caractéristiques anatomiques, perfusionnelles et spectroscopiques permettent de redresser le diagnostic (41).

- **Maladies de système à expression neurologique**

Les maladies systémiques (vascularites, connectivites) peuvent entraîner des manifestations neurologiques centrales avec des atteintes psychiatriques. L'atteinte multi-système et les anomalies biologiques doivent orienter le diagnostic vers une maladie de système.

3.5.1.3 Diagnostic étiologique

Chez les enfants et adolescents, une tumeur est beaucoup plus rarement retrouvée. Il s'agit exclusivement de tératomes ovariens chez les filles dont la fréquence varie avec l'âge, 6% chez les filles de moins de 12 ans et jusqu'à 18 % chez les adolescentes de 12 à 18 ans (19).

3.5.1.4 Les autres formes d'encéphalite auto-immune

La **figure 6** regroupe les caractéristiques des encéphalites à auto-anticorps du système nerveux central.

3.5.1.4.1 Encéphalite à anticorps anti LGI 1

Elle est plus rare avec environ 300 cas rapportés (42). Les encéphalites à anticorps anti-LGI1 représentent le deuxième sous-type d'encéphalite auto-immune le plus fréquent après les encéphalites à anticorps anti-NMDAR. On en détecte 20 à 30 cas par an en France. Elle concerne majoritairement des hommes d'un âge moyen qui se situe autour de la soixantaine. L'évolution est là aussi assez stéréotypée. Le tableau débute dans plus de la moitié des cas par des crises d'épilepsie. Cet anticorps était autrefois considéré comme dirigé contre le canal potassique voltage-dépendant (anticorps anti-voltage-gated potassium Channel [VGKC]) avant que le perfectionnement des méthodes de détection ne révèle que les anticorps supposément anti-VGKC ciblaient en fait deux protéines formant un complexe avec ces canaux potassiques : LGI1 et CASPR2 (42). Les signes les plus caractéristiques sont des crises dystoniques facio-brachiales en générales brèves unilatérales ou à bascule, se manifestant par une contraction du membre supérieur, parfois de l'hémiface homolatérale, qui peuvent survenir très fréquemment, jusqu'à plusieurs centaines de fois par jour. Le membre inférieur homolatéral peut également être impliqué, ce qui peut être à l'origine de chutes. Ces manifestations sont initialement unilatérales mais peuvent devenir bilatérales au cours de l'évolution de la maladie, peuvent survenir en situation d'éveil comme au cours du sommeil. Elles sont parfois déclenchées par un changement de position ou par une émotion (43). Les symptômes cognitifs sont souvent sévères, et touchent la sphère mnésique et exécutive. Les patients se caractérisent dans la plupart des cas par une apathie importante, mais il n'est pas rare de retrouver des traits impulsifs pouvant mener à des passages à l'acte auto- ou hétéroagressifs. Les troubles du sommeil sont fréquents, incluant notamment des troubles du comportement en sommeil paradoxal, et une insomnie. Une hyponatrémie liée à

un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est classique et évocatrice (43). L'installation des symptômes neurologiques est classiquement subaiguë dans les autres types d'encéphalites auto-immunes, dans les encéphalites à anticorps anti-LGI1, l'installation se fait de façon progressive sur plusieurs semaines à plusieurs mois, et traduit l'extension séquentielle de la maladie à partir d'une région localisée. Ainsi les signes sont généralement d'abord unilatéraux (crises partielles temporales internes et/ou crises dystoniques brachio-faciale unilatérales) puis bilatéraux, avant que ne surviennent troubles cognitifs et crises généralisées (43). Chez certains patients, le tableau peut être dominé par les troubles cognitifs, les crises comitiales étant initialement absentes ou méconnues. Il y a alors fréquemment une errance diagnostique à la recherche des autres causes de troubles cognitifs rapidement progressifs. Les cancers sont rares, de l'ordre de 5 % des patients, et il est possible qu'il s'agisse d'associations fortuites. Contrairement à la majorité des autres sous-types d'encéphalite auto-immune, l'anticorps anti LGI1 peut être indétectable dans le LCR tout en étant retrouvé dans le sérum. En cas de suspicion clinique, il est donc indispensable d'effectuer cette recherche à la fois dans le sérum et dans le LCR. Dans les trois quarts des cas, l'IRM montre un hypersignal hippocampique et temporal interne uni ou bilatéral et dans 40 % des cas des hyper signaux des noyaux gris centraux (44). Avec l'évolution, certains patients développent une atrophie hippocampique (Figure 5) (44). Quant au LCR il est normal dans 70 % des cas. La réponse aux traitements immunomodulateurs est souvent observée, mais peut n'être que partielle (44), et le pronostic cognitif est réservé, seulement un tiers des patients retrouvant leur état cognitif antérieur (45). La précocité de la mise en place du traitement immunomodulateur semble être un facteur pronostique important, en particulier avant que ne s'installent les troubles cognitifs (44). Sur le plan physiopathologique, la protéine LGI1 est une protéine sécrétée réalisant des interactions trans-synaptiques avec les protéines d'adhésion à disintegrin and metalloproteinase domain (ADAM) 22 et ADAM23 de part et d'autre de la

synapse glutamatergique et dont des mutations ont été impliquées dans certaines formes héréditaires d'épilepsie (46). Les anticorps anti-LGI1 présents chez les patients ont un effet pathogène direct et perturbent l'interaction de LGI1 avec la protéine d'adhésion postsynaptique ADAM22 (47). De plus, des données *in vitro* suggèrent qu'il est aussi possible que les anticorps anti-LGI1 puissent favoriser l'internalisation du complexe ADAM22-LGI1 (48). Quel qu'en soit le mécanisme, la perte de fonction de LGI1 aboutit à une diminution du recrutement des récepteurs à l'acide amino-méthyl-phosphonique (AMPA) postsynaptiques et des canaux potassiques voltage-dépendants Kv1.1 présynaptiques, et aboutit à une hyperexcitabilité neuronale (47). Enfin, l'injection d'anticorps de patients dans les ventricules cérébraux de souris reproduit ces caractéristiques moléculaires en parallèle de certains aspects cliniques de la maladie, en particulier les troubles de mémoire, avec sur le plan électrophysiologique une hyperexcitabilité neuronale hippocampique (49).

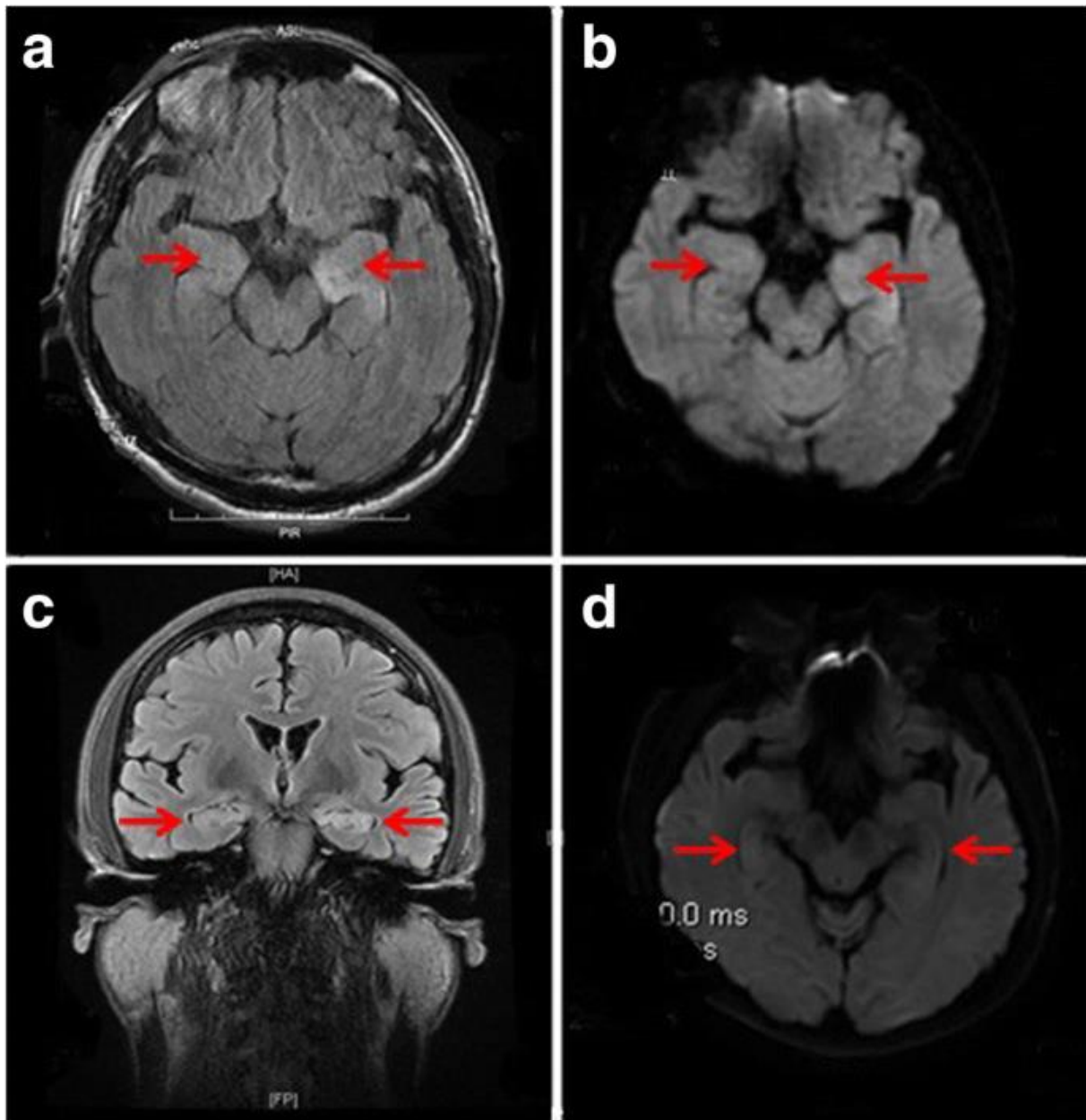


Figure 5: IRM montre hypersignaux bilatéraux sur les séquences : La récupération par inversion atténuée par le fluide pondérée en T2 (a) et le plan correspondant dans les séquences d'imagerie pondérée en diffusion (b). Contrôle d'IRM 12 jours plus tard.

3.5.1.4.2 Encéphalite à anticorps anti CASPR2

Comme les anticorps anti-LGI1, les anticorps anti-CASPR2 avaient initialement été identifiés de façon erronée comme des anticorps dirigés contre des canaux potassiques voltage dépendants, avant qu'en 2010 leur véritable cible ne soit identifiée (50). Les anticorps anti-CASPR2 ne s'associent pas uniquement aux encéphalites auto-immunes, mais définissent un spectre clinique plus large recouvrant plusieurs syndromes neurologiques auto-immuns d'expression

centrale et/ou périphérique. La classification des syndromes associés aux anticorps anti-CASPR2 est encore incomplète, mais on peut d'ores et déjà distinguer parmi eux la neuromyotonie acquise (syndrome d'Isaacs), le syndrome de Morvan, et les encéphalites auto-immunes avec anticorps anti-CASPR2 (50), (51). La neuromyotonie acquise est un syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse périphérique, qui se traduit sur le plan clinique par des fasciculations, des myokimies, et une raideur de la marche. Sur le plan sensitif, les patients rapportent fréquemment des douleurs intenses, de tonalité neurogène, ou des paresthésies. Il peut exister des signes dysautonomiques (tachycardie, hypotension orthostatique, hypersudation, constipation) généralement modérés. L'électromyogramme (EMG) montre de simples fasciculations ou bien des signes d'hyperexcitabilité caractéristiques (activités spontanées à type de multiplets, activités post-décharge, décharge myokimique, décharge neuromyotonique). La majorité des cas n'est pas paranéoplasique et répond de façon médiocre aux immunosuppresseurs, alors que le traitement symptomatique par inhibiteurs acide gamma-aminobutyrique (GABA)ergique (gabapentine, prégabaline) est généralement efficace. Le syndrome de Morvan associe une neuromyotonie à des signes neurologiques centraux ne correspondant pas à la triade limbique des encéphalites auto-immunes (troubles de mémoire, crises temporales internes, symptômes psychotiques) mais qui incluent agrypnie (insomnie majeure avec désorganisation totale du sommeil), hallucinations visuelles en général bien critiquées, confusion, et ralentissement psychomoteur (52). Il existe une altération de l'état général avec perte de poids souvent majeure. Les signes dysautonomiques et en particulier l'hypersudation sont sévères. Les signes moteurs de la neuromyotonie sont souvent importants, et s'y surajoutent régulièrement des mouvements anormaux, en particulier des myoclonies segmentaires qui peuvent être déclenchées par l'action ou par l'orthostatisme. Le syndrome de Morvan est très fréquemment lié à la présence d'un thymome malin au fort potentiel invasif (53). Il s'associe aux myasthénies auto-immunes avec anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine, qui parfois

précèdent le syndrome de Morvan. Il existe souvent dans le contexte du thymome une co-positivité sérique pour les anticorps anti-LGI1, qui n'a pas de traduction clinique. La réponse aux immunosuppresseurs, et en particulier le rituximab, est, dans l'expérience des auteurs, le plus souvent excellente. En l'absence de traitement en revanche, les patients tendent à s'aggraver et des décès inopinés ont été constatés, dont le mécanisme est peu clair. Enfin, l'encéphalite auto-immune à anticorps anti-CASPR2 concerne dans la grande majorité des cas des patients de sexe masculin âgés de plus de 50 ans (51). Les formes paranéoplasiques sont exceptionnelles. Les symptômes limbiques (troubles de la mémoire antérograde, crises épileptiques temporales internes) sont constants, mais une partie des patients développent en plus des signes extra limbiques, notamment syndrome cérébelleux, dysautonomie, mouvements anormaux à type de dyskinésies ou de myoclonies, perte de poids modérée. L'épilepsie temporale est généralement bien contrôlée par les traitements antiépileptiques, mais le traitement doit généralement être poursuivi sur le long terme, bien après la stabilisation des symptômes. De façon remarquable, l'ataxie cérébelleuse peut se manifester de façon paroxystique, par épisodes brefs déclenchés par l'orthostatisme ou les émotions, mimant les accès d'ataxie épisodique héréditaire, avec généralement une bonne réponse aux immunomodulateurs [50]. Enfin, l'apnée du sommeil est très fréquente chez ces patients. À noter que l'encéphalite auto-immune peut s'associer à une neuromyotonie modérée, qui s'installe généralement de façon décalée par rapport aux signes centraux (elle peut les précéder ou leur succéder). Comme l'encéphalite à anticorps anti-LGI1, les encéphalites avec anti-CASPR2 peuvent s'installer et s'aggraver insidieusement de façon progressive sur plusieurs mois (53), (51). La réponse aux traitements immunosuppresseurs est généralement bonne, mais les patients peuvent rester gênés sur le long terme par les troubles mnésiques et l'ataxie (53). La physiopathologie des syndromes à anticorps anti-CASPR2 reste très mal connue. CASPR2 est une protéine d'adhésion assurant des contacts en Cis et Trans avec d'autres protéines,

neuronales et gliales, au sein d'un complexe comprenant les canaux potassiques voltage-dépendants Kv1.1 et Kv1.2 (54). Elle est impliquée dans l'organisation de sous-régions neuronales impliquées dans la régulation de l'excitabilité neuronale (juxtaparanodes, région initiale des axones), tandis que son éventuel rôle au sein des synapses est mal connu (55). Il a été démontré que les anticorps anti-CASPR2 altèrent l'interaction entre CASPR2 et son partenaire *transient axonal glycoprotein-1* (TAG-1), mais à ce jour les conséquences de cette perturbation sur l'excitabilité neuronale et la transmission synaptique au sein du système nerveux central restent incomprises (56), (57).

3.5.1.4.3 Encéphalite à anticorps anti GAD

Les anti-corps anti-GAD65 (GAD-Ab) ont la particularité d'être dirigés contre un antigène pouvant être à la fois intra- et extracellulaire. Le glutamate décarboxylase (GAD) est une enzyme intracellulaire présente de façon équivalente au sein des neurones et des îlots B de Langerhans du pancréas dont le rôle principal est la décarboxylation du glutamate en acide gamma-amino-butyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur cérébral. Il existe deux iso formes de cette enzyme : GAD- 65 et GAD-67, structurellement comparables, mais présentant une auto-antigénicité différente : bien que les anticorps anti-GAD-67 soient retrouvés dans le sérum et le liquide céphalorachidien (LCR) des patients présentant divers syndromes neurologiques, ils ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs car rarement détectés en l'absence d'anti-corps anti-GAD-65. Biomarqueur associé principalement au diabète auto-immun, les anticorps anti-GAD sont également associés à plusieurs syndromes neurologiques auto-immuns tels que l'encéphalite auto-immune, le syndrome de la personne raide, et l'ataxie cérébelleuse auto-immune. Lorsqu'ils sont associés à l'un des syndromes neurologiques auto-immuns, les anticorps anti-GAD sont présents à titre élevé dans le sérum et dans le LCR, et la présence des anticorps anti-GAD dans le LCR permet d'affirmer l'origine auto-immune du syndrome neurologique

(58). Les différents syndromes à anti-GAD peuvent s'associer entre eux, ainsi qu'au diabète de type 1 et qu'à d'autres comorbidités dysimmunes, comme les thyroïdites ou les connectivites (16). Les formes paranéoplasiques sont rares (59). Les encéphalites auto-immunes à anticorps anti-GAD se caractérisent par une atteinte essentiellement limbique où prédominent l'épilepsie temporale et les troubles mnésiques et surviennent majoritairement chez des femmes (60). D'autre part, même si certains patients voient leurs troubles s'installer de façon aiguë, l'évolution est très souvent chronique, avec une aggravation insidieuse qui peut s'étaler sur des mois, voire sur des années (58). Fréquemment la présentation est initialement purement épileptique, avec des crises temporales internes ou généralisées, qui sont souvent initialement considérées comme la manifestation d'une épilepsie temporo-mésiales idiopathique (61). L'IRM cérébrale est fréquemment normale, mais la ponction lombaire met en évidence des bandes oligoclonales dans la majorité des cas. Les troubles cognitifs sont très fréquents au fur et à mesure que la maladie évolue, et associent éléments des troubles exécutifs et mnésiques. L'épilepsie est souvent difficile à contrôler, avec la présence de crises infra cliniques qui contribuent probablement à aggraver les troubles cognitifs (61). Les traitements immunosuppresseurs ont généralement une efficacité limitée, ce qui peut être lié à leur mise en place parfois tardive compte tenu du délai diagnostique fréquent chez ces patients (60).

3.5.1.4.4 Encéphalite à anticorps anti-récepteurs AMPA

Les anticorps anti-récepteurs AMPA surviennent avec des tableaux d'encéphalites limbiques ou d'encéphalites plus sévères. Un cancer est présent dans la moitié des cas mais de nature variée : poumon, gynécologique ou thymome.

Les anticorps dirigés contre le récepteur glutamatergique sensible à l'acide amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique sont associés à un sous-type rare d'encéphalite auto-immune, concernant principalement des sujets d'âge moyen, avec une prédominance féminine (62). Un cancer associé est retrouvé dans la

moitié des cas (62). Outre les symptômes d'atteinte du système limbique qui sont constants, des signes d'atteinte extra limbiques sont fréquemment retrouvés tels qu'une ataxie cérébelleuse, un syndrome dysexécutif, ou encore des troubles du sommeil (63). La présentation clinique est hétérogène, ce qui peut être en partie expliqué par la présence fréquente d'autres anticorps anti neuronaux associés aux anticorps anti-AMPA (64). Un tableau clinique spécifique mérite cependant une attention particulière : il s'agit de cas d'encéphalites fulminantes qui ont été décrits chez cinq jeunes patients (65). Le début en est aigu, avec des troubles de conscience brutaux, associés à une hyperthermie et une hypertonie (64), (66). Des troubles neuropsychiatriques ou un syndrome cérébelleux peuvent précéder les troubles de vigilance (64), (66). L'évolution se fait dans la majorité des cas vers le développement rapide d'une atrophie cortico-sous-corticale diffuse avec au plan clinique un état pauci relationnel puis un décès dans 40 % des cas (65). En ce qui concerne les autres formes, le pronostic est variable, mais la récupération est souvent incomplète avec des séquelles cognitives dans 50 % des cas. En outre, près de la moitié des patients présente une ou plusieurs rechutes à distance de l'épisode initial (65). La présence d'anticorps anti-onconeuronaux (anti-Hu, anti-CV2) semble être associée à un pronostic plus péjoratif (62), (65). Sur le plan physiopathologique, les récepteurs de type AMPA sont des récepteurs excitateurs du système glutamatergique et possèdent un rôle dans la plasticité synaptique, la mémoire et l'apprentissage (67). Les anticorps anti-AMPA de patients quand ils sont appliqués sur des neurones en cultures provoquent l'internalisation réversible des récepteurs AMPA, suggérant un effet fonctionnel de ces anticorps à l'origine des symptômes des patients (65). Néanmoins, des mécanismes additionnels sont probables, notamment dans les formes paranéoplasiques avec co-positivité des anticorps anti-onconeuronaux, et dans les formes fulminantes.

3.5.1.4.5 Encéphalite à anticorps anti récepteur GABA A

Les anticorps contre les récepteurs GABA A surviennent chez l'adulte et chez l'enfant dans un tableau d'encéphalite richement épileptique. L'IRM est

habituellement anormale avec des hyper signaux multifocaux temporaux et/ou frontaux. Chez l'enfant, des mouvements anormaux et un contexte viral sont fréquents (en particulier l'herpès virus) alors que chez l'adulte les tumeurs sont habituelles, en particulier le thymome (68).

3.5.1.4.6 Encéphalite à anticorps anti récepteur GABA B

Les anticorps contre les récepteurs GABA B ne s'observent que chez l'adulte majoritairement masculin. Le tableau souvent sévère comporte des troubles du comportement, une confusion, des troubles de mémoire et des crises d'épilepsie. Dans plus de la moitié des cas une tumeur est associée, cancer à petites cellules du poumon ou plus rarement thymome (69).

3.5.1.4.7 Encéphalite à anticorps anti - Dipeptidyl-Peptidase-like Protéine 6 (DPPX)

Les anticorps anti-DPPX surviennent avec une triade syndromique très évocatrice comportant une diarrhée, une perte de poids puis un tableau encéphalitique avec troubles mnésiques, myoclonies, hyperplexie et épilepsie (70). Les patients s'améliorent habituellement sous traitement.

3.5.1.4.8 Encéphalite à anticorps anti- Récepteur métabotrope du glutamate 5 (mGluR5)

Les anticorps anti-mGluR sont particulièrement rares et s'observent dans des tableaux de confusion, troubles comportementaux et épilepsie. Un lymphome de type hodgkinien est habituellement associé (71).

Cible antigénique	Cas publiés	Âge/sexe	Tableau clinique	Tumeur	Herpes	Type d'AC/lieu	LCR (n)	IRM	Amélioration sous traitement
NMDAR	> 800	Enfant-adulte jeune, F > H	Encéphalite à AC anti-NMDAR cf. Tableau II	20–40 % tératome ovaire, autres	Oui	IgG4 LCR >> sérum	20 %	50 % N. HS multifocaux	80 %, lente, rechutes 10 %
LGI1	> 300	Adulte 60 ans M > F	Épilepsie (c dystonique facio-brachiales) ; EL	10 % thymome, autre	Non	IgG4 LCR et sérum	25 %	25 % N. HS méiotemporal NGC, atrophie secondaire	80 %, séquelles mnésiques, rechutes 30 %
Caspr2	200	Adulte 60 ans M > F	EL, S de Morvan, neuromyotonie	15–20 % thymome	Non	IgG4 LCR et sérum	30 %	20 % N. HS méiotemporal. N si Morvan	> 80 %, rechutes 30 %
GABA _A R	< 50	Adulte-enfant 40 ans M = F	Épilepsie, EL, Mvt anormaux	40 % thymome	Oui	LCR et sérum	40 %	10 % N. HS multifocaux	80 %
GABA _B R	100	Adulte 60 ans M > F	Épilepsie, EL	60–100 % CPCP	Non	LCR et sérum	25 %	25 % N. HS méiotemporal	50–60 %, séquelles cognitives
AMPA	< 30	Adulte 60 ans F > M	Épilepsie, EL	60–70 % thymome, CPCP, autres	Non	LCR et sérum	10 %	20 % N. HS méiotemporal	80 %, rechutes 30 %
GAD	< 200	Variable selon le tableau. 80 % F	Épilepsie réfractaire ; S personne raide ; EL	10 % divers. Ac anti-GABA	Non	LCR et sérum	50 %	Variable HS méiotemporal si EL	Rare
GlyR	50	Enfant-adulte 50, H = F	Encéphalomyélite avec rigidité	10 % thymome	Non	IgG1 et 3 LCR et sérum	?	Souvent normale	80 %, rechute 10 %
mGluR5	< 10	Adulte 25–35 ans H = F	Épilepsie, EL	70 % lymphome	Non	LCR et sérum	0 %	HS méiotemporal ou autre	80 %
AKA5	< 15	Adulte 65 ans	EL sans épilepsie	Non	Non	LCR	10 %	HS méiotemporal. Atrophie secondaire	10 %, séquelles cognitives
DPPX	< 15	Adulte 60 ans H > F	Diarrhée, encéphalopathie, épilepsie, hyperplexie	10 % lymphome	Non	IgG1 et 4 LCR et sérum	45 %	N ou aspécifique	60 %, rechutes 25 %
Neurexine-3 α	5	45 ans F > H	Épilepsie, encéphalite, Mvt anormaux	Non	Non	LCR et sérum	0 %	80 % N. HS méiotemporal	75 %

F : femme ; H : homme ; EL : encéphalite limbique ; S : syndrome ; Mvt : mouvements ; CPCP : cancer à petites cellules du poumon ; LCR : liquide cébrospinal ; N : normal ; HS : hypersignaux T2/FLAIR ; NGC : noyaux gris centraux.

Figure 6 : Principales caractéristiques des encéphalites à auto-anticorps spécifiques du système nerveux central.

3.6 Prise en charge

3.6.1 Buts

- Identifier les critères de transfert en réanimation
- Traiter les symptômes
- Éviter les complications
- Prévenir les récives

3.6.2 Moyens et Méthodes

Médicamenteux :

Repose sur le traitement immunomodulateur (Corticoïdes, Immunoglobulines intraveineuse (IgIV), Cyclophosphamide, Rituximab et les échanges plasmatiques).

Les antiépileptiques, benzodiazépines et les antipsychotiques peuvent être utiliser en fonction de la symptomatologie.

Non médicamenteux :

Ovariectomie si tératome ovarien,

Rééducation

3.6.3 Indications

Le figure (7) montre un résumé pour la prise la en charge d'une EAI a anti-NMDAR.

3.6.3.1 Traitement étiologique

Comme les résultats des tests d'anticorps spécifiques peuvent être retardés, le traitement des EAI suspectés est souvent administré de manière empirique.

Il a été démontré que l'initiation précoce des immunothérapies améliore les résultats et réduit les rechutes (19).

Bien qu'il n'y ait toujours pas d'essais cliniques randomisés, des recommandations de prise en charge des encéphalites auto-immunes toutes causes confondues chez les adultes et de l'encéphalite anti-NMDAR chez les enfants ont été récemment publiées (72).

◆ **Traitement Immunomodulateur**

Une rémission totale ou quasi-totale est obtenue dans 70-80% des cas sous immunothérapie. Elle est aussi à débiter le plus tôt possible, après élimination d'une cause infectieuse, en particulier virale (HSV).

- **Les traitements de premières lignes**

En première intention, il s'agit de corticostéroïdes, d'injections intraveineuses d'immunoglobulines ou encore d'échanges plasmatiques. Les corticoïdes sont la thérapeutique la plus largement prescrite pour leur effet anti-inflammatoire puissant et réparateur de la BHE. Mais ils sont peu spécifiques. De plus, ils sont associés à de nombreux effets indésirables, qui sont mesurables mais pas obligatoirement réversibles en cas d'utilisation au long cours. Ils sont donc souvent associés à une autre thérapeutique et en particulier les IgIV qui ont l'avantage d'être facile d'utilisation, moins coûteux que les échanges plasmatiques et ont peu d'effets secondaires. Il s'agit de cure mensuelle ou semestrielle pendant 6 à 12 mois minimum. Le traitement de la phase aiguë est variable et dépend de l'installation et la gravité des symptômes cliniques. Aucun des traitements de première ligne n'a montré une supériorité de l'un vis-à-vis de l'autre et dépend de l'habitude de chaque équipe.

○ **Les corticoïdes :**

Administrés en bolus intraveineux à la dose de 1g/j sur 5 jours, avec un relais per os à la dose de 1mg/kg/jour, ils sont utilisés pour leur effet anti-inflammatoire. Selon l'évolution, la corticothérapie peut être maintenue quelques semaines à cette dose avant d'entamer une décroissance progressive en vue d'un arrêt définitif. Les mesures de prévention des complications de la corticothérapie doivent être mises en place.

○ **Immunoglobulines intraveineuse (IgIV) :**

L'indication doit faire l'objet d'une validation par un centre de compétence. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont administrées à la dose de 2g/kg pendant trois à cinq jours.

○ **Les échanges plasmatiques :**

Leur efficacité est suggérée par quelques cas isolés et de petites séries (73). En pratique, elles sont utilisées en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IgIV, ou en cas de particulière sévérité, en réanimation. Le nombre de séances est apprécié en fonction de l'évolution du patient.

- **Les traitements de deuxième lignes**

En seconde intention, l'utilisation d'immunosuppresseurs tels que le Rituximab et le Cyclophosphamide est nécessaire (19).

Pour tout patient présentant une atteinte cognitive marquée limitant l'accomplissement des activités habituelles ; une épilepsie active malgré une monothérapie antiépileptique. Un traitement immunosuppresseur (dit de « seconde ligne ») est préconisé. On propose du Rituximab, qui peut être ou non associé à du cyclophosphamide, en cas de sévérité importante et selon l'appréciation du clinicien référent. Le traitement immunosuppresseur ne doit pas être forcément poursuivi plus de 6 mois dès lors que l'évolution est favorable. Il faut néanmoins une récupération complète. En pratique, un traitement immunosuppresseur est instauré dans la très grande majorité des cas en France, afin d'obtenir la rémission et l'absence de rechute.

○ **Rituximab :**

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré l'efficacité du Rituximab à la phase initiale, surtout s'il est utilisé de façon précoce, sur le pronostic fonctionnel mais aussi sur la réduction du risque de récurrence (19). Il existe plusieurs schémas thérapeutiques et celui utilisé le plus fréquemment consiste en 2 perfusions à 15 jours d'intervalle d'un gramme 1g à J1 et J15 (phase d'induction). Une troisième injection à la dose d'un gramme peut être proposée six mois plus tard (phase « d'entretien ») de préférence après avoir vérifié que les lymphocytes B CD19+ sont détectables dans le sang périphérique.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux protéines d'origine murine
- Infections sévères, évolutives
- Patients ayant un déficit immunitaire sévère
- Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

Effets indésirables :

- Trouble cardiaque
- Réaction cutanée
- Infections, risque de Leuco encéphalopathie multiple progressive
- Tumeurs secondaires

Précautions d'emploi :

- Surveillance clinique pendant la perfusion
- Dosage des leucocytes avant chaque perfusion

- **Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide est administré par voie intraveineuse à la dose d'un gramme, de façon mensuelle pour une durée de six mois.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue au cyclophosphamide ou à l'un de ses métabolites
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- Insuffisance médullaire sévère
- Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, grossesse, allaitement

Effets indésirables :

- Immunosuppression et infections
- Toxicité rénale et urinaire
- Cardiotoxicité et toxicité pulmonaire
- Tumeurs secondaires associées
- Teratogénocité

Précautions d'emploi :

- Prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide : hyperhydratation parentérale lorsqu'elle est possible
- Contraception efficace pour les patients des 2 sexes en période d'activité génitale
- Préservation de la fertilité

- Pour les tableaux sévères persistant malgré le Rituximab

Plusieurs molécules peuvent être discutées (bortezomib, tocilizumab, méthotrexate...) pour lesquelles le recul d'expérience est limité. Parce que le mode évolutif est souvent très lentement favorable, et que l'impact des différents immunosuppresseurs n'est pas connu, l'escalade thérapeutique doit être prudente et mesurée. Il est nécessaire de se laisser au moins deux mois avant de proposer une autre ligne immunosuppressive.

◆ Traitement chirurgical

Lorsque l'EAI a anti-NMDAR est associée à un tératome ovarien, l'ovariectomie permettra une amélioration rapide de la symptomatologie et du pronostic (74). Il est donc primordial de rechercher un processus néoplasique rapidement, l'examen le plus pertinent étant l'IRM pelvienne, et de réaliser le geste chirurgical en urgence, afin d'éviter des récives (19). S'il s'agit d'une tumeur germinale agressive ou d'un autre cancer, le patient devra être traité en parallèle sur le plan carcinologique. La prise en charge d'une éventuelle tumeur sous-jacente doit être considérée comme faisant partie du traitement étiologique de l'encéphalite anti-NMDAR.

3.6.3.2 Traitement symptomatique

Les crises d'épilepsie nécessitent un traitement antiépileptique d'abord symptomatique tel que les benzodiazépines puis un traitement de fond qui est fréquemment une association de médicaments antiépileptiques, ayant aussi un effet thymorégulateur bénéfique. L'avis d'un spécialiste de l'épilepsie est nécessaire : en règle générale, le traitement pourra être arrêté progressivement.

L'instabilité neuro-végétative nécessite une prise en charge en unité de réanimation.

3.6.3.3 Rééducation

Plus de 80 % des patients vont retrouver l'ensemble de leurs fonctions neurologiques et cognitives mais cette récupération est extrêmement lente (18 mois en moyenne) (19). Le bilan et la prise en charge du handicap du patient doivent avoir lieu tout au long de l'évolution de la maladie. Un soutien psychologique doit être proposé au patient et à ses proches. Une fois l'état neurologique stabilisé et les risques de poussées dysautonomiques écartés, un transfert en centre de rééducation est le plus souvent nécessaire. L'objectif est d'évaluer les déficiences, en particulier motrices et cognitives, et les limitations d'activité initiales (retentissement en termes d'activités de vie quotidienne), puis d'en suivre l'évolution. La prise en charge a également pour objectif d'éviter les complications secondaires liées à une période d'alitement prolongée et d'évaluer les compétences préservées sur lesquelles vont s'appuyer les approches rééducatives. Les propositions pluridisciplinaires vont s'adapter à la fatigabilité initiale et au déconditionnement à l'effort, en tenant compte des difficultés comportementales parfois encore présentes, aux déficits cognitifs, et aux éléments d'anxiété (lésionnels et/ou réactionnels). Il s'agit d'une prise en charge complexe, avec des propositions nécessairement sur mesure, s'ajustant progressivement à l'évolution. Dans un second temps, ce sont souvent les aspects cognitifs qui vont être au premier plan des évaluations et prises en charge, qui doivent là encore être pluridisciplinaires (neuropsychologue, orthophoniste et ergothérapeute). Outre les aspects rééducatifs orientés à partir des éléments affectés et préservés, l'enjeu de réadaptation se situe au-delà des 18 mois de suivi et doit tenir compte du contexte individuel du patient. Il existe en effet très souvent dans cette population jeune un enjeu scolaire, de formation et/ou professionnel majeur. Les techniques de réadaptation doivent prendre en compte le niveau scolaire et professionnel antérieur des patients.

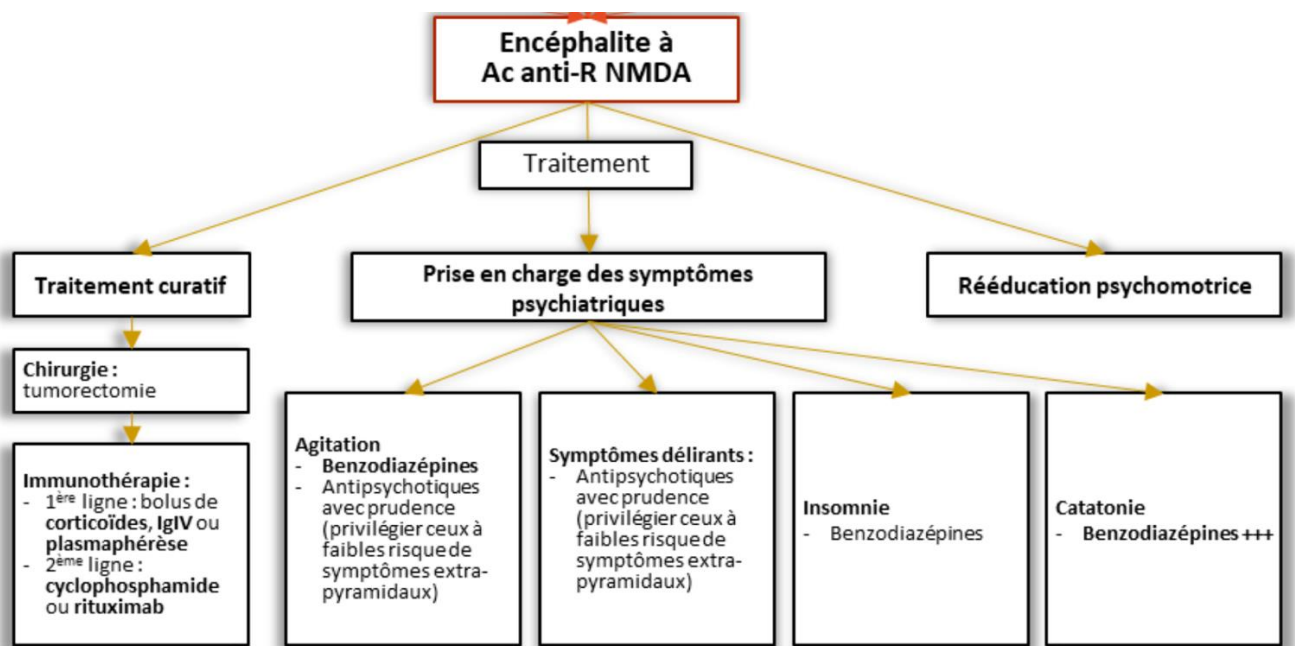


Figure 7: Prise en charge d'encéphalite auto-immune à Ac anti-NMDAR, schéma adapté de Krus et al, 2004.

3.7 Évolution et pronostic

D'après les séries de cas de Dalmau, 75% des patients sont en rémission ou ont des séquelles modérées. Les 25% restant ont des déficits sévères ou sont décédés (33). La revue de la littérature confirme cet ordre de grandeur : 44% des patients ont une rémission complète, 47% des séquelles mineures, 3% des séquelles sévères et 6% décèdent (5). Il est important d'insister sur la cinétique : la récupération met plusieurs mois. La durée d'hospitalisation médiane est de 2 mois ½ suivie de soins de rééducation qui peuvent durer plusieurs mois voire années (2).

3.7.1 Les facteurs de mauvais pronostics sont nombreux :

- La durée de la maladie et le retard au traitement sont les facteurs défavorables les plus significatifs (19). Le retard au traitement entraînerait, des lésions hippocampiques irréversibles.
- L'absence de tératome ovarien.
- La sévérité des symptômes menant à une prise en charge en réanimation (19).

- L'âge serait aussi un facteur à prendre en compte (19). Les patients de plus 45 ans semblent avoir une évolution plus défavorable que les plus jeunes.

3.7.2 Les séquelles

Les principales séquelles sont les troubles cognitifs, en particulier, mnésiques. Après la phase aiguë, une rééducation est indispensable afin d'atteindre la rémissions complète.

3.7.3 Les rechutes

Une rechute est définie comme la réapparition des symptômes plus de 2 mois après une stabilisation ou une amélioration des symptômes. Elle reste possible dans 12 à 24% des cas, dans les 5 à 10 ans, mais ces chiffres sembleraient sous-estimés (29), (75). Elle serait plus fréquente dans les formes non paranéoplasiques et les patients n'ayant reçu qu'une première ligne de traitement (19). Elle serait moins sévère que le premier épisode et des cas « mono-symptomatique » ont été décrits. Elle n'ajouterait pas de déficits supplémentaires (29).

METHODOLOGIE

4 METHODOLOGIE

4.1 Cadre de l'étude :

Le service de Neurologie du centre hospitalier NOVO site Pontoise a servi de cadre à cette étude.

Le Service est dirigé par un Neurologue et dispose de six autres neurologues titulaires appuyés par des neurologues externes, des internes, un personnel paramédical composé d'un psychologue, une orthophoniste, des kinésithérapeutes, un personnel infirmier et des aides-soignantes. Le

service dispose d'une unité de soins intensif neurovasculaire (USINV) comportant 7 lits, une unité neurovasculaire (UNV) avec 20 lits et 10 lits d'hospitalisation pour la neurologie générale, une unité de consultation ; une unité d'hôpital de semaine (pour la prise en charge des maladies auto-immune) ; et d'une unité d'exploration fonctionnelle (ENMG ; EEG ; les potentiels évoqués ; échographie doppler cervical et transcrânien).

L'unité de consultation assure des consultations sur rendez-vous par des médecins Neurologues, il s'agit des patients référés par des médecins traitant ou des spécialistes exerçants ailleurs.

4.2 Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive portant sur deux cas cliniques d'encéphalite auto-immune suivi dans le service de neurologie de l'hôpital NOVO site Pontoise.

4.3 Population d'étude :

L'étude portait sur les dossiers des patients hospitalisés dans le service présentant un tableau d'encéphalite.

4.4 Échantillonnage :

Exhaustif, portant sur les données des patients présentant une encéphalite auto-immune selon les critères diagnostiques des EAI suivi dans le service de Neurologie de novembre 2023 à octobre 2024.

4.4.1 Critères d'inclusion

Il s'agissait des patients présentant une encéphalite auto-immune hospitalisés dans le service pendant la période de l'étude.

Le diagnostic nécessite les trois critères suivant

1 – Moins de trois mois d'au moins quatre des six grands groupes de symptômes suivants :

- Comportement anormal (psychiatrique) ou dysfonctionnement cognitif
- Dysfonction de la parole (parole sous pression, réduction verbale, mutisme)
- Convulsions
- Troubles du mouvement, dyskinésies ou rigidité/postures anormales
- Diminution du niveau de conscience
- Dysfonctionnement autonome ou hypoventilation centrale

2 – Au moins un des résultats d'études de laboratoire suivants :

- EEG anormal (activité focale ou diffuse lente ou désorganisée, activité épileptique ou extrême delta brush)
- LCR avec pléocytose ou bandes oligoclonales

3 – Exclusion raisonnable d'autres troubles

Le diagnostic peut également être posé en présence de trois des groupes de symptômes ci-dessus accompagnés d'un tératome systémique

Encéphalite certaine avec identification d'auto-anticorps

Le diagnostic peut être posé en présence d'un ou plusieurs des six grands groupes de symptômes et d'anticorps IgG anti-GluN1, après exclusion raisonnable des autres troubles

4.4.2 Critères de non-inclusion

Il s'agissait de tous patients n'étant dans les critères d'inclusion.

4.4.3 Variables

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

- Variables sociodémographiques : âge, sexe, profession, statut matrimonial.

Les variables sociodémographiques étaient obtenues à travers l'interrogatoire du patient et/ou de ses proches et notifiées sur un dossier médical.

- Variables cliniques : Le motif de de consultation, déficit neurologique, le mode d'apparition et d'évolution, l'hypothèse diagnostique, le diagnostic retenu, l'étiologie et le traitement et l'évolution étaient les variables cliniques étudiées. L'évaluation clinique comprenait l'interrogatoire et l'examen physique

- Variables paracliniques : imagerie cérébrale, bilan biologique.

4.4.4 Recueil des données

La saisie, le traitement de texte et les tableaux ont été réalisés sur le logiciel Microsoft Word (version 2016), et les graphiques ont été réalisés via le logiciel Microsoft Excel (version 2016). Nos moteurs de recherche et de citations bibliographiques ont été : Google Scholar, Pub Med.

4.5 Considérations éthiques :

Notre étude s'est réalisée dans le respect strict des règles d'éthique.

5 CAS CLINIQUES

Notre volonté était de décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des cas d'encéphalite auto-immune suivi dans le service de Neurologie de l'hôpital NOVO site Pontoise, nous rapportons deux cas cliniques.

- Cas N1 Mme C

Il s'agit d'une patiente de 72 ans aux antécédents de deux épisodes dépressifs dans sa jeunesse et traitée pour hypercholestérolémie vue en consultation de Neurologie en 2023 en provenance du service de Gériatrie de l'hôpital de Gisors pour des troubles cognitifs.

Le début remonte en septembre 2022 par des troubles de la mémoire d'installation progressive d'intensité croissante antérograde et rétrograde associés à une perte d'intérêt aux activités habituelles.

En avril 2023 elle aurait présenté une crise avec une raideur des membres, révulsion oculaire et émission de bave de retour progressive à l'état initial durant environ 20 minutes.

Mme C été hospitalisée en juin 2023 pour l'exploration.

L'examen neurologique retrouvait des troubles cognitifs marqués par un trouble de la mémoire antérograde majeur avec un échec à l'épreuve des 5 mots de Dubois, non amélioré par l'indigage, échec des épreuves de similitudes et de séquence de Luria associé à une désorientation dans le temps et dans l'espace.

Le bilan neuropsychologique objective une altération de l'efficacité cognitive globale avec un score de 21/30 au MMS, caractérisée par une désorientation temporelle et spatiale, des troubles mnésiques antérogades et rétrogrades, attentionnels et exécutifs.

La sphère mnésique visuelle semble davantage impactée qu'en modalité verbale où l'indigage sémantique paraît opérant devant des troubles de la récupération.

Sur le plan exécutif, on retrouve un ralentissement du traitement de l'information, un raisonnement conceptuel déficitaire, un trouble de l'initiation verbale et de la flexibilité mentale.

Sur le plan comportemental la patiente était légèrement désinhibée, très distractible et son état de vigilance fluctue au cours de la séance. On observe des comportements aberrants, elle essaie par exemple de boire du gel hydro alcoolique, et une légère agitation par moment.

L'IRM encéphalique initiale (**Figure 8**) objectivait quelques hyper signaux de la substance blanche péri ventriculaire, une discrète atrophie corticale mais surtout des hyper signaux des deux hippocampes, avec un aspect d'œdème.

L'EEG montrait un tracé dépourvu d'anomalie paroxystique.

Le scanner TAP était normal.

Le TEP scanner ne montrait pas de foyer métabolique.

Sur le plan biologique, la NFS, les bilans d'hémostase, hépatique, thyroïdien, infectieux étaient négatifs ainsi que le bilan auto immunitaire.

Une ponction lombaire réalisée retrouvait un liquide clair avec des protéines totales à 0,6 g/l, 2 éléments et une culture négative.

Il n'y avait pas synthèse intrathécale, les anticorps anti-neuronaux (Hu, Ri, Yo, CV2) étaient négatifs.

Les Anticorps anti LGI 1 étaient positif, les autres (Ac anti rNMDA, CASPR2, DPPX, rGABAb, AMPAr) étaient négatifs.

Le diagnostic d'encéphalite limbique à anticorps anti LGI1 a été retenu.

La patiente a bénéficié d'un bolus de corticoïdes à la dose de 1g par jour pendant 5 jours associé à un traitement anti épileptique à base de LOCASAMIDE 50 mg matin et soir avec une augmentation progressive puis une cure d'immunoglobuline intraveineuse en raison de 2g/kg/cure sans amélioration clinique.

Après discussion en RCP national il a été décidé de passer au RITUXIMAB 500 mg à J0 et à J15 et une cure de CYCLOPHOSPHAMIDE en fonction de l'évolution clinique.

L'évolution clinique était stationnaire à part une légère amélioration de la désorientation temporelle.

Une IRM encéphalique de contrôle objective une atrophie des deux hippocampes motivant l'évitement de l'escalade thérapeutique par ENDOXAN.

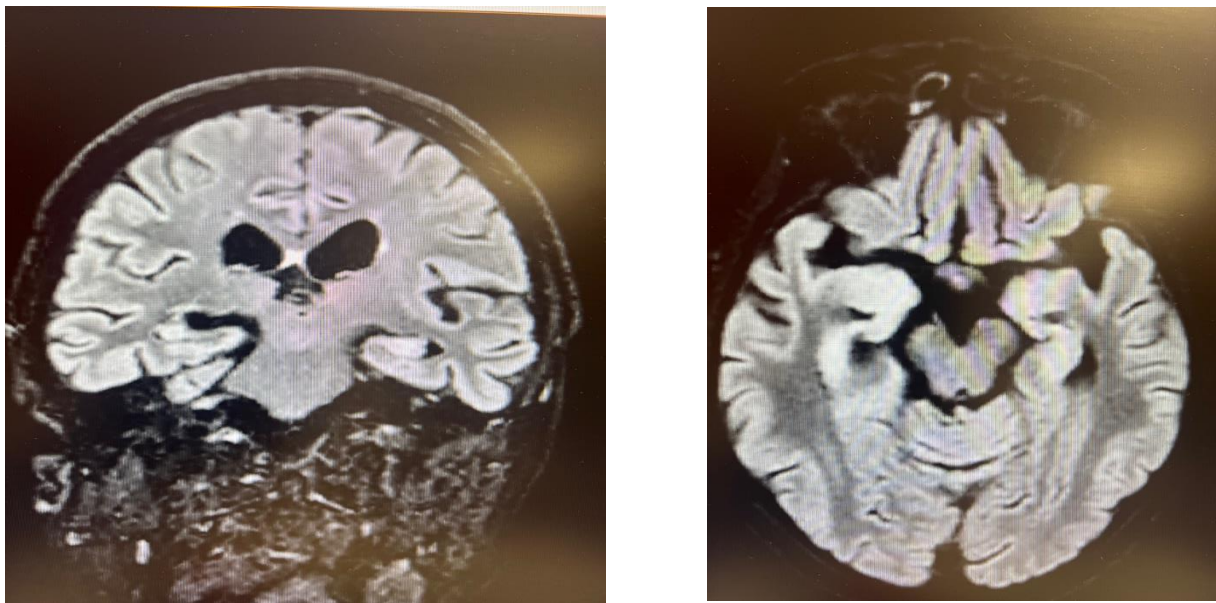


Figure 8: Coupes coronale et axiale d'IRM encéphalique montrant les hypersignaux FLAIR des hippocampes (source : service de neurologie de l'hôpital novo site Pontoise)

- Cas N2 Mme M

Il s'agit d'une patiente de 51 ans originaire de Congo aux antécédents d'HTA, syndrome d'apnée du sommeil appareillé et AIT en 2017 hospitalisée au service de pour trouble d'équilibre.

Le début remonte en septembre 2023 par des troubles d'équilibre d'aggravation rapide et rapidement progressifs puis installation d'un de la parole à type de dysarthrie motivant une consultation chez un médecin ORL qui lui prescrit des séances de kinésithérapie vestibulaires sans amélioration.

Le 1^{er} octobre 2023, elle consulte aux urgences où une IRM et un scanner cérébral sont réalisés étant interprétés comme normaux, puis une consultation chez un Neurologue qui nous l'adresse pour syndrome cérébelleux.

L'examen neurologique retrouvait un syndrome cérébelleux statique et cinétique. Le bilan neuropsychologique objective une précipitation dans les gestes et le discours. Au niveau thymique, une dysarthrie, dysgraphie, paraphasies et des éléments dépressifs

L'IRM encéphalique (**Figure 9**) objectivait des multiples anomalies, des signaux en FLAIR sus et sous tentorielle prédominants au niveau des noyaux gris centraux évoquant une maladie inflammatoire du système nerveux central.

Une IRM médullaire n'objective pas de lésion.

Le scanner TAP était normal.

Le TEP scanner ne montrait pas de foyer métabolique.

Sur le plan biologique, la NFS, les bilans d'hémostase, hépatique, thyroïdien, infectieux étaient négatifs les anticorps anti-phospholipides sont positifs à type anticorps anti cardiolipine IgG et ACCL.

Une ponction lombaire réalisée retrouvait un liquide clair avec des protéines totales à 0,37 g/l, avec des bandes oligoclonales, les anticorps anti-neuronaux (Hu, Ri, Yo, CV2) étaient négatifs.

Les Anticorps anti GAD étaient positifs, les autres (Ac anti rNMDA, CASPR2, LGI 1, DPPX, rGABAb, AMPAr,) étaient négatifs.

Le diagnostic d'encéphalite auto immune à anticorps anti GAD positif a été retenu.

La patiente a bénéficié d'un bolus de corticoïdes à la dose de 1g par jour pendant 5 jours associé avec une discrète amélioration clinique.

Après discussion en RCP national il a été décidé d'instaurer un traitement par un immunoglobulines en IV à la dose de 2g/kg corps par cure de cinq jours débuté le 09/11/2023 avec une dose de 170 g. L'évolution clinique était marquée par une légère amélioration.

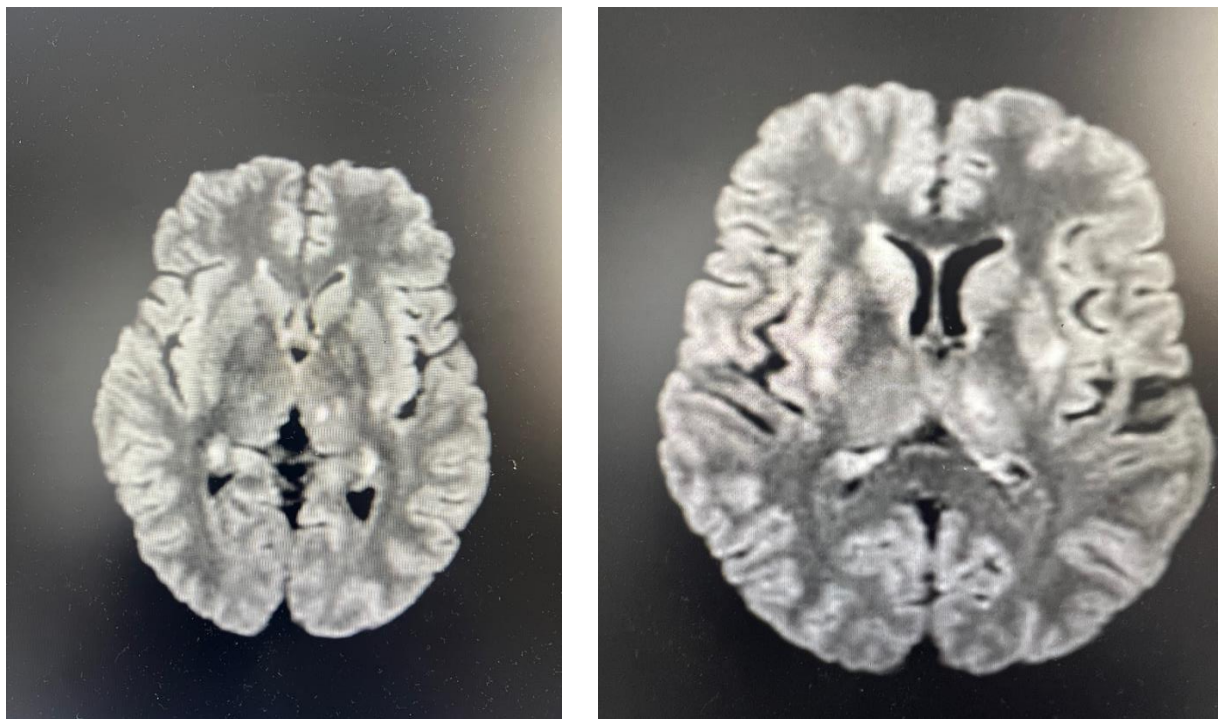


Figure 9: Hypersignaux FLAIR des noyaux gris centraux (source : service de neurologie de l'hôpital novo site Pontoise)

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

- Cas N1 Mme C

Il s'agit d'une encéphalite auto-immune anti-LGI1 chez une patiente de 72 ans, révélée initialement par des troubles de la mémoire d'installation progressive d'intensité croissante antérograde et rétrograde associés à une perte d'intérêt aux activités habituelles. Devant cette symptomatologie associant des troubles de la mémoire épisodique d'installation subaiguë, associés à la présence de crises d'épilepsie, plusieurs diagnostics pouvaient être évoqués, en particulier une encéphalite infectieuse, d'origine métabolique ou toxique, et une encéphalite dysimmunitaire associée ou non à une maladie inflammatoire systémique. Dans le cas de notre patiente, les données cliniques, biologiques et les résultats de l'IRM cérébrale étaient compatibles avec une encéphalite limbique. La négativité des recherches bactériologiques et virales, la normalité du bilan métabolique et toxique nous a fait rapidement orienter vers une origine dysimmunitaire. La positivité des anticorps anti-LGI1 dans le LCR a confirmé le diagnostic d'encéphalite limbique à anti-corps anti-LGI1. L'encéphalite à anticorps anti-LGI1 associe, de manière aspécifique, des troubles mnésiques, des troubles du comportement et des crises d'épilepsie (76). Les crises d'épilepsies observées dans 80 % des cas sont plus fréquentes que dans les autres causes d'encéphalites limbiques (43). Les crises dystoniques brachio-faciales, absentes chez notre patiente, sont très spécifiques de l'encéphalite à anticorps anti-LGI1, mais elles ne sont présentes que chez une minorité des patients. Les crises d'épilepsie focales temporales sont fréquentes et précoces dans l'évolution de la maladie, alors que les crises d'épilepsie généralisées surviennent de manière plus tardive, le plus souvent contemporaine du déclin cognitif (51). L'encéphalite limbique peut être d'origine paranéoplasique ou non et est le plus souvent associée à des anticorps anti-neuronaux, que l'on peut classer en deux grandes catégories : les anticorps intra-neuronaux (anti-Hu, CV2/CRMP5, Ma2, amphiphysine) et les

anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux de surface ou synaptique (anti-NMDA, -GABA, anti-complexe VGKC incluant les protéines LGI1 et CASPR2). La protéine LGI1 a récemment été identifiée comme étant la cible des anticorps de certaines encéphalites attribuées auparavant aux anticorps anti-VGKC (42). La protéine LGI1 est surtout exprimée au niveau hippocampique et au niveau du cortex temporal, où elle est sécrétée dans l'espace synaptique. L'encéphalite anti-LGI1 est d'origine paranéoplasique dans moins de 10 % des cas. Chez notre patiente, la recherche exhaustive d'un cancer s'est révélée négative. Les signes d'inflammation du LCR, incluant une hyperprotéinorachie et la mise en évidence d'anticorps anti-LGI1 dans le LCR permet le diagnostic. Il n'y avait pas d'hyponatrémie chez notre patiente, qui est retrouvée dans 60 % des cas et serait expliquée par un SIADH du fait de l'expression de la protéine LGI1 dans l'hypothalamus et au niveau des reins (43). L'hyponatrémie est ainsi un indice évocateur de la présence d'anticorps anti-LGI1 dans le cadre d'une encéphalite auto-immune (43). L'EEG était normal chez la patiente, dans la littérature il est rapporté qu'il est presque toujours anormal au cours de l'encéphalite à anticorps anti-LGI1, montrant des foyers épileptiques dans l'un ou les deux lobes temporaux ou des ondes lentes localisées ou diffuses (76) Un hypersignal en T2-FLAIR au niveau des lobes temporaux internes est fréquemment observé à l'IRM (44) d'autant plus qu'il existe une atteinte temporale clinique et que l'IRM cérébrale est réalisée tardivement. Ces lésions évoluent souvent vers une atrophie hippocampique (44), comme chez notre patiente. Notre observation présente des atypies notables, du fait que le tableau s'est révélé par des troubles cognitifs associés à la rareté des crises d'épilepsie qui sont généralisée. En effet, les crises d'épilepsie généralisées surviennent classiquement de manière plus tardive dans l'évolution de la maladie. Sur le plan thérapeutique, la patiente a été traitée par bolus de corticoïdes intraveineux avec un relais par corticothérapie orale forte dose, associé à des cures d'immunoglobulines intraveineuses mensuelles. À ce jour, il n'existe pas de traitement immunomodulateur consensuel pour la prise en

charge thérapeutique des encéphalites à anticorps anti-LGI1 (76). Les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques sont les options thérapeutiques les plus fréquemment utilisées (50). Une efficacité de l'immunothérapie de première ligne est rapportée chez 80 % des patients souffrant d'encéphalite limbique à anticorps anti- LGI1, avec notamment une amélioration rapide des crises d'épilepsie et lente des troubles cognitifs (51). Des traitements immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide et le rituximab sont également des traitements possibles de deuxième ligne (33), (45). Malgré un traitement rapide par IgIV chez notre patiente, l'évolution clinique était stationnaire au plan clinique, neurophysiologique, la patiente a gardé des troubles mnésiques invalidants. Devant l'aggravation radiologique avec une atrophie hippocampique et la persistance des troubles cognitifs, il a été décidé de débiter un traitement par rituximab entraînant une stabilité clinique et radiologique par la suite. Seulement un tiers des patients ayant présenté une encéphalite limbique guérissent sans séquelles cognitives. Dans l'étude de Van Sonderen (51), après un suivi de 2 ans, des troubles cognitifs modérés (à type de désorientation spatiale) étaient observés chez deux tiers des patients, d'autant plus qu'un traitement immunomodulateur est prescrit tardivement. Ainsi,

le diagnostic d'encéphalite limbique auto-immune doit être évoqué rapidement car le délai d'initiation d'un traitement immunomodulateur est un facteur pronostique important (45).

- Cas N2 Mme M

Les causes d'atteinte du cervelet à l'âge adulte sont nombreuses et sont notamment génétiques (ataxies spinocérébelleuses, maladie de Tay-Sachs, Fragile X-associated tremor-ataxia, ataxie de Friedreich), vasculaires, toxiques, tumorales, infectieuses et inflammatoires. Les causes d'atteintes cérébelleuses inflammatoires peuvent elles-mêmes être séparées en causes néoplasiques et non néoplasiques, ces dernières pouvant être cantonnées au système nerveux ou associées à d'autres atteintes, par exemple au diabète de type 1 dans les encéphalites à anticorps anti-GAD. L'apparition d'une ataxie cérébelleuse auto-immune de manière subaiguë, sur quelques semaines à mois dans les 5 ans du diagnostic d'un cancer ou avec mise en évidence d'anticorps onconeuronaux évocateurs définit la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP) (58). Dans une cohorte de 1500 patients adultes avec apparition progressive d'une ataxie cérébelleuse, la DCP représentait 3 % des cas, contre 13 % de causes génétiques et 12 % d'intoxication alcoolique chronique (16). Le type de cancer et sa prévalence dépend de l'auto-anticorps mis en évidence. Chez notre patiente, une première IRM cérébrale réalisée après le début des symptômes (**Figure 2**) était normale alors que celle réalisée à 1 mois objectivait des multiples anomalies, des signaux en FLAIR sus et sous tentorielle prédominants au niveau des noyaux gris centraux évoquant une maladie inflammatoire du système nerveux central sans franche modification de la symptomatologie en caractéristiques ou en intensité. D'après les données actuelles de la littérature, les patients présentent des anomalies de signal temporel interne uni- ou bilatéral à la phase aiguë/subaiguë sans notion claire de temporalité entre début des symptômes et anomalies à l'IRM cérébrale (77). Ainsi, notre cas pourrait permettre d'envisager une temporalité d'apparition des lésions IRM. Comme dit précédemment, les EAI à GAD sont souvent associées avec des maladies auto-immunes ; la majorité des patients (50 à 70 %) présente une ou plusieurs manifestations systémiques auto-immunes

(thyroïdite, diabète de type 1, vitiligo ou encore maladie cœliaque) (77). La stratégie thérapeutique de ces affections n'est pas consensuelle (58). Nous avons décidé, en accord avec l'équipe référente du Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, de traiter la patiente par cures mensuelles d'immunoglobulines intraveineuses pour un total de 3 cures entraînant une amélioration partielle.

6 CONCLUSION

La mise en évidence d'anticorps spécifiques associés à des encéphalites auto-immunes est une avancée majeure des dix dernières années en neurologie. Ces anticorps qui réagissent avec des antigènes neuronaux membranaires sont probablement pour la plupart responsables de l'atteinte neurologique.

Les tableaux cliniques sont propres à chaque anticorps.

Le diagnostic doit être fait le plus rapidement ainsi que la prise pour un meilleur pronostic.

7 RECOMMANDATIONS

Aux autorités politiques et sanitaires

- Améliorer le plateau technique en moyen diagnostique
- Réduire le cout des examens complémentaires
- Rendre disponible les véhicules les moyens thérapeutiques
- Faciliter l'accès aux premiers soins

Aux personnels médicaux et paramédicaux

- Assurer la formation continue du personnel médical et paramédical
- Informer sur les signes pouvant faire évoquer une encéphalite auto-immune
- Rechercher le bon diagnostic pour une meilleure prise en charge.

Aux populations

- Faire un bilan médical au moins une fois dans l'année
- Recourir précocement aux structures de prise en charge devant les signes évocateurs.

8 REFERENCES

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*.2008; 47(3):303-27.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25–36.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*.2010;10(12):835-44.
4. Braczkowski M, Soszyński D, Sierakowska A, Braczkowski R, Kufel K, Łabuz-Roszak B. Autoimmune Encephalitis with Antibodies: Anti-NMDAR, Anti-AMPA, Anti-GQ1b, Anti-DPPX, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-RI, Anti-Yo, Anti-Hu, Anti-CV2 and Anti-GABAAR, in the Course of Psychoses, Neoplastic Diseases, and Paraneoplastic Syndromes. *Diagnostics*.2023;13(15):2589.
5. Plazat LO. Demarche diagnostique de l'encéphalite auto-immune à anticorps anti-recepteur NMDA chez l'adulte, en psychiatrie, à travers 2 cas cliniques.[Thèse pour le doctorat en Médecine]. UFR SANTE ROUEN; 2017-2018.
6. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Annals of Neurology*.2018;83(1):166-77.
7. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Loring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases*.2013;57(8):1114-28.

8. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):380-90.
9. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2018;76(1):41-9.
10. Leypoldt F et al. Autoimmune Encephalitis. *European Neurological Review.* 2012;8(1):31.
11. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;54(7):899-904.
12. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Med.* 2014;44(2):211-21.
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology.* 2016;15(4):391-404.
14. Dalmau J. The Expression of the Hu (Paraneoplastic Encephalomyelitis/Sensory Neuronopathy) Antigen in Human Normal and Tumor Tissues. 1992;141(4).
15. Turck CW. Higher Autoantibody Levels and Recognition of a Linear NH₂-terminal Epitope in the Autoantigen GAD65, Distinguish Stiff-Man Syndrome from Insulin-dependent Diabetes Mellitus . *J. Exp. Med.* The Rockefeller University Press: 0022-1007/94/08/0595/Volume 180 August 1994 595-606.
16. Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, Martínez-Hernández E, Sabater L, Petit-Pedrol M, et al. Cerebellar Ataxia and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies: Immunologic Profile and Long-term Effect of Immunotherapy. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):1009.

17. Hébert J, Riche B, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e883.
18. Piepgras J, Hölting M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, et al. Anti-DPPX encephalitis: Pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology*. 2015;85(10):890-7.
19. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-65.
20. De Bruijn MAAM, Van Sonderen A, Van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA B R encephalitis. *Neurology*. 2019; 92(19).
21. González-Burgos G, Krimer LS, Povysheva NV, Barrionuevo G, Lewis DA. Functional Properties of Fast Spiking Interneurons and Their Synaptic Connections With Pyramidal Cells in Primate Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*. 2005;93(2):942-53.
22. Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, Karn R, Rajbhandari R, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitides in Asia: A systematic review. *Brain Behav*. 2020; 10(10):e01793.
23. Hébert J, Riche B, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e883.
24. Armangué T, Spatola M, Vlăgea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *The Lancet Neurology*. 2018;17(9):760-72.

25. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):63-74.
26. Guasp M, Módena Y, Armangue T, Dalmau J, Graus F. Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(2):e659.
27. Wang W, Zhang L, Chi XS, He L, Zhou D, Li JM. Psychiatric Symptoms of Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. 2020;10:1330.
28. Lejoste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e280.
29. Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, et al. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*. 2017;58(12):2104-11.
30. Shen C, Fang G, Yang F, Cai M, Zheng Y, Fang W, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABA B R encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1392-9.
31. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of Neurology*. 2009;66(1):11-8.
32. Varley JA, Webb AJS, Balint B, Fung VSC, Sethi KD, Tijssen MAJ, et al. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):724-6.
33. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091-8.

34. Di Capua D, García-Ptacek S, García-García ME, Abarrategui B, Porta-Etessam J, García-Morales I. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord.* 2013;15(4):461-4.
35. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79(11):1094-100.
36. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clinical Neurophysiology.* 2019;130(2):289-96.
37. Bacchi S, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci.* 2018;52:54-59.
38. Schou MB, Sæther SG, Drange OK, Krane-Gartiser K, Reitan SK, Vaaler AE, et al. The significance of anti-neuronal antibodies for acute psychiatric disorders: a retrospective case–controlled study. *BMC Neurosci.* 2018;19(1):68.
39. Kelleher E, McNamara P, Dunne J, Fitzmaurice B, Heron EA, Whitty P, et al. Prevalence of N-Methyl-d-Aspartate Receptor antibody (NMDAR-Ab) encephalitis in patients with first episode psychosis and treatment resistant schizophrenia on clozapine, a population based study. *Schizophr Res.* 2020; 222:455-461.
40. Vogrig A, Joubert B, Ducray F, Thomas L, Izquierdo C, Decaestecker K, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol.* 2018;265(3):669-77.
41. Sawlani V, Patel MD, Davies N, Flintham R, Wesolowski R, Ughratdar I, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging.* 2020;11(1):84.

42. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):776-85.
43. Wang M, Cao X, Liu Q, Ma W, Guo X, Liu X. Clinical features of limbic encephalitis with LGI1 antibody. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1589-1596.
44. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of Neurology.* 2011;69(5):892-900.
45. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology.* 2016;87(8):759-65.
46. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010;133(9):2734-48.
47. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *J Neurosci.* 2013;33(46):18161-74.
48. Thompson J, Bi M, Murchison AG, Makuch M, Bien CG, Chu K, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain.* 2018;141(2):348-56.
49. Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, Mannara F, Radosevic M, Haselmann H, Ceanga M, Sabater L, Spatola M, Soto D, Gasull X, Dalmau J, Geis C. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain.* 2018;141(11):3144-3159.

50. Lancaster E, Huijbers MGM, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):303-11.
51. Van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521-8.
52. Bourgeois-Vionnet J, Honnorat J. Encéphalites auto-immunes. *EMC-Neurologie*. 2020; 43(1): 17-059-K-13.
53. Joubert B, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1115-1124.
54. Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, et al. Caspr2, a New Member of the Neurexin Superfamily, Is Localized at the Juxtaparanodes of Myelinated Axons and Associates with K⁺ Channels. *Neuron*. 1999;24(4):1037-47.
55. Pinatel D, Hivert B, Saint-Martin M, Noraz N, Savvaki M, Karagogeos D, Faivre-Sarrailh C. The Kv1-associated molecules TAG-1 and Caspr2 are selectively targeted to the axon initial segment in hippocampal neurons. *J Cell Sci*. 2017;130(13):2209-2220.
56. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Annals of Neurology*. 2018;83(1):40-51.
57. Saint-Martin M, Pieters A, Déchelotte B, Malleval C, Pinatel D, Pascual O, et al. Impact of anti-CASPR2 autoantibodies from patients with autoimmune encephalitis on CASPR2/TAG-1 interaction and Kv1 expression. *Journal of Autoimmunity*. 2019;103:102284.

58. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131(10):2553-63.
59. Honnorat J, Viaccoz A. New concepts in paraneoplastic neurological syndromes Nouveaux concepts des syndromes neurologiques paraneoplasiques. *revue neurologique*. 2011; (167): 729–736.
60. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010;67(4):470-8.
61. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, Fallah M, Kharazmi E, Haapala A, et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):760-7.
62. Höftberger R, Van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403-12.
63. Joubert B, Honnorat J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015; (1848): 2665–2676.
64. Joubert J, et al. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the α -Amino-3-Hydroxy-5Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1163-1169.
65. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of Neurology*. 2009;65(4):424-34.
66. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, Chang YJ, Peng TI, Lin KL, Chang TY, Chang CH, Kuo HC, Chang KH, Cheng MY, Huang CC. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2013;261(1-2):129-33.

67. Sprengel R. Role of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Cell Tissue Res.* 2006;326(2):447-55.
68. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABA A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017;88(11):1012-20.
69. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABA B receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 2013;81(17):1500-6.
70. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology.* 2017;88(14):1340-8.
71. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology.* 2011;77(18):1698-701.
72. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(8):897-907.
73. Simabukuro MM, Watanabe RGS, Pinto LF, Guariglia C, Gonçalves DCDME, Anghinah R. A successful case of anti-NMDAR encephalitis without tumor treated with a prolonged regimen of plasmapheresis. *Dement neuropsychol.* 2014;8(1):87-9.
74. Iizuka T, Sakai F, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008;70(7):504-11.
75. Barry H, et al. Anti- N -methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):19-23.
76. Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(6):365-75.

77. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2010;67(4):470-8.