

Registre local d'encéphalites non infectieuses : de leurs descriptions à la proposition d'un algorithme de prise en charge

Mathieu Vaillant

▶ **To cite this version:**

Mathieu Vaillant. Registre local d'encéphalites non infectieuses : de leurs descriptions à la proposition d'un algorithme de prise en charge. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00753313

HAL Id: dumas-00753313

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00753313

Submitted on 19 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012

"Registre local d'encéphalites non infectieuses : De leur description à la proposition d'un algorithme de prise en charge"

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

Mathieu Vaillant
Né le 12 juillet 1983 à Schiltigheim (67)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Le 31 Octobre 2012

Devant le jury composé de :

Président du jury :
- Monsieur le Professeur Philippe KAHANE

Membres du jury:
- Madame le Professeur Carole SCHWEBEL
- Madame le Docteur Sylvie GRAND
- Madame le Docteur Patricia PAVESE
- Monsieur le Docteur Olivier CASEZ, Directeur de thèse

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES TECHNOLOGIE SANTÉ

SITE SANTE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier

2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Sommaire :

Remerciements	**7**
Résumé	**10**
Abstract	**11**
Glossaire	**12**
I Introduction	**13**
II Matériels et méthodes	**15**
III Résultats	**17**
IV Discussion	**23**
V Conclusion	**33**
VI Bibliographie	**34**
VII Tableaux et figures	**39**
VIII Annexes	**45**
IX Serment d'Hippocrate	**49**

Remerciements

A Monsieur le Pr *Philippe Kahane*,

Merci Philippe de présider cette thèse. C'est un honneur et un grand plaisir pour moi. Merci pour ce dernier semestre passé à tes côtés au sein de l'équipe d'épilepsie, où il est agréable d'être interne pour la formation que vous nous donnez, votre pédagogie, votre enthousiasme, la sympathie qui règne au sein de cette équipe….

A Madame le Pr *Carole Schwebel*,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci à vous et à l'équipe de réanimation médicale qui m'avez fourni matière à travailler pour cette thèse. Merci pour la confiance que vous m'accordez pour les avis neurologiques en réanimation médicale, spécialité que j'admire énormément.

A Madame le Dr *Sylvie Grand*,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre accueil, votre écoute, votre aide dans la résolution des cas neurologiques difficiles.

A Madame le Dr *Patricia Pavese*,

A toi *Patricia*,
Ton regard bienveillant, ta disponibilité, la confiance que tu me portes. A ce semestre passé à tes côtés et celui de l'équipe d'infectiologie tant médicale que paramédicale, que je n'oublierai jamais pour les immenses connaissances qu'il m'a permis d'acquérir, pour les rencontres qu'il m'a permis de faire et les amitiés qu'il m'a permis de lier.

Un grand merci pour tout.

A Monsieur le Dr *Olivier Casez*,

A toi *Olivier*,
Un grand merci de me permettre de suivre tes traces.
Toi, ta connaissance médicale, celle que tu aimes faire partager, ta relation humaine, celle que tu transmets lorsqu'on est à tes cotés, ton amitié, celle sur laquelle je peux toujours compter… Ton goût pour le bon vin que nous aimons partager…

Un grand grand merci…

A *mes parents*, *Vincent* et *Amélie*,

Merci, pour votre soutien et amour éternel. Merci pour votre soutien pendant ces études médicales. Merci pour la passion que vous m'avez transmis. Merci d'avoir été là et d'être là…

A toi *Sophie*,

Merci pour ton soutien dans cette période de préparation de thèse, merci pour ta patience, merci également d'être là. Voilà une étape professionnelle à laquelle tu as participé, mais qui marque aussi une étape dans notre vie personnelle. A toi, à nous…

A *Manon* et *Papi*,

Pour votre amour, votre écoute, votre confiance… Pour ce que vous avez été et ce que vous représentez pour moi… Merci…

A la grande *famille Piard*, qu'il serait trop long d'énumérer mais que j'ai au fond de mon cœur et que j'aime revoir en particulier dans cette grande maison de Rouvray.

A mes amis,

A *Athan*, merci de ta confiance.
Dom., *Martin* et *Raph.*, *Charline*, *Charlotte* et *Romain*, *Anne-Laure* et *J.B.*, *Mathilde* et *Jorge*, *Alex.*, *Nico.*, *Laure*, *Nancy* et *Xav.*, *Elophe*.
Merci pour votre amitié, votre soutien, votre présence, le plaisir de vous retrouver…

A la coloc.,

Yvo., *Gauthier*, *Ju.* et *Anne-Claire*, *Thibo* et *Justine*, merci pour votre amitié, votre soutien, votre présence,… merci pour ces temps passés à vos côtés dans cette coloc. où il faisait bon vivre.

A mes co-internes et chefs,

Mama, *Isa.*, *Jupette*, *Nath.*, *Anne-So.*, *Anna*, *Luca*, *Amélie*, *Debbi.*, *Marie*, *Seb.*, *Clémentine*, *Gabi.*, *Coline*, *Vanessa*, *Marianne*, *Benoit*, *Violaine*, *Laurène*, *Virginie*, *Alexandra*, *Myriam*, *Aurélie*.
Merci pour ces stages passés à vos côtés où il est toujours agréable d'apprendre. Merci particulièrement à *Nath.*, pour les différents travaux réalisés ensemble, dont fait partie le poster initiateur de cette thèse.

A toutes les équipes médicales et paramédicales avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler, particulièrement celles de neurologie et d'infectiologie. Il fait bon être dans un milieu de travail agréable, rassurant, joyeux… Vous me l'avez permis !
Merci pour votre accueil, votre soutien, nos discussions médicales et extra médicales, les moments tant difficiles, que les périodes de repos et de « décompression » que nous avons pu passer ensemble…

Merci.

Résumé

Introduction : La recherche étiologique des encéphalites non infectieuses se précise grâce à l'identification de nouvelles cibles antigéniques au niveau du système nerveux central. *Objectifs* : L'objectif est de mieux caractériser ces encéphalites souvent étiquetées idiopathiques en colligeant leurs caractéristiques cliniques et paracliniques, leur évolution et l'attitude thérapeutique instaurée. *Méthodes* : Il s'agit d'un travail rétrospectif (de 2006 à Mars 2011), avec inclusion prospective depuis mars 2011, sur le CHU de Grenoble. Les données sont issues des dossiers de neurologie, infectiologie, médecine interne, et réanimation médicale. Y sont colligées les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques du LCR, immunologiques, d'imagerie (IRM), et EEG initiales et au cours du suivi. *Résultats* : 19 patients, dont 14 femmes, âgés de 4 à 87 ans ont été inclus dans ce registre avec une répartition bimodale, 2 grandes périodes semblant plus à risque : le jeune adulte et la personne de plus de 60 ans. Cinq patients avaient des antécédents auto-immuns et 3 onco-gynécologiques. Deux tableaux cliniques ont été caractérisés, d'une part une séméiologie confusionnelle « plus » et d'autre part une séméiologie épileptique ou épilepto-psychiatrique sans altération de la vigilance. Treize LCR (cytologie et/ou protéinorachie), 14 IRM, et 16 tracés EEG étaient perturbés. 2 cas d'Ac anti-NMDAr, 1 cas d'Ac anti-VGKC, 1 marquage membranaire fort et 1 cas d'anti-CV2 sont retrouvés. Un bilan de recherche néoplasique a été pratiqué chez 13 des patients avec la mise en évidence tumorale chez 2 patientes. Un traitement immunoactif a été utilisé chez 13 patients. L'évolution est variable : elle peut être très péjorative ou évoluer vers une récupération neurologique lente et incomplète (troubles d'ordre psychiatrique ou cognitif). *Discussion* : Ces encéphalites d'étiologie indéterminée sont assez peu décrites et restent souvent un diagnostic d'élimination. La confrontation de données séméiologiques (cliniques et paracliniques) aux avancées immunologiques concernant les cibles antigéniques des encéphalites dysimmunes (cibles membranaires, cibles intracellulaires) devrait permettre de mieux définir le cadre de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Conclusion* : Le recensement de ces encéphalites permettra de connaître leurs caractéristiques séméiologiques précises. La connaissance des mécanismes physiopathologiques devrait permettre d'en adapter la prise en charge thérapeutique.

Abstract

Backgroud : Non infectious encephalitis are becoming better understood thanks to improvement in the neuroimmunology. *Methods :* We retrospectively examined the neurological and psychiatric symptoms, the paraclinic investigations, the treatment and the future of 19 patients with a diagnosis of non infectious encephalitis in Grenoble University Hospital from 2006 to 2012. *Results :* Out of 19 patients with a diagnosis of non infectious encephalitis, 14 were women. The population had a mean age of 49.5 years (range, 4-87), with a bimodal distribution, 2 major periods seem at risk : young adults and patients over 60 years old. From their past history, 5 patients had immune diseases, 3 had gynecological tumors. From the clinical markers, two major symptoms were characterized : either patients had confusional symptoms or they suffered from epileptic seizures with or without psychiatric symptoms. From that population, 5 patients had antineuronal antibodies : 2 anti-NMDA-R antibodies, 1 anti-VGKC antibodies, 1 anti-CV2 antibodies and 1 uncharacterized antibody. A gynecological tumor was diagnosed in 2 patients with antineuronal antibodies. Prognosis of that type of encephalitis is variable from death to complete recovery or partial recovery with persistant cognitive or psychiatric impairment. *Discussion :* These non infectious encephalitis are fairly described and are often a diagnosis of exclusion. Clinical and laboratory data with neuroimmunological improvement should help to better define these encephalitis in order to improve their treatment.

Mots clés : Encéphalite ; Diagnostic ; Etiologie ; Auto-immunité ; Encéphalite limbique ; Anticorps anti-neuronaux.

Key words : Encephalitis ; Etiology ; Immune disease ; Limbic encephalitis ; anti-neuronal antibodies.

Glossaire

EFSN : Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux

Ac : anticorps

Ag : antigène

EEG : électroencéphalogramme

PL : ponction lombaire

LCR : liquide céphalo-rachidien

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineuse

DNID : diabète non insulino-dépendant

DID : diabète insulino-dépendant

HTA : hypertension artérielle

TDM : tomodensitométrie

TDM TAP : TDM thoraco-abdomino-pelvienne

TEP : tomographie par émission de positons

Ig IV : immunoglobulines intraveineuses

ANA : anticorps anti-nucléaire

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

GABA : acide gamma-aminobutyrique

NMDAr : N-méthyl D-aspartate receptor

AMPAr : AMPA receptor

TPO : thyropéroxydase

TG : thyroglobuline

VIH : virus de l'Immunodéficience Humaine

PCR : Polymerase Chain Reaction

HSV : Herpes Simplex virus

VZV : virus Varicelle Zona

EBV : virus Epstein-Barr

CMV : Cytomégalovirus

WNV : West Nile virus

ROR : Rougeole Oreillons Rubéole

HPV : Human Papilloma virus

I Introduction

Le syndrome encéphalitique est un tableau d'encéphalopathie associé à des modifications de la personnalité ou du comportement et deux ou plus des critères suivants : présence d'une fièvre, de crises d'épilepsie, de manifestations neurologiques focales, d'une pléiocytose sur analyse du liquide céphalo-rachidien, ou d'anomalies électroencéphalographiques (activité lente, critique focalisée, parfois prenant un aspect pseudo périodique) ou d'imagerie cérébrale en résonance magnétique (anomalie de signal en séquence T2 et T2/Flair focalisée particulièrement en région temporale interne) concordantes avec une encéphalite (Granerod et al., 2010).

Le diagnostic d'encéphalite aigüe ou subaigüe le plus fréquent et le plus urgent à écarter, correspond à l'encéphalite herpétique. Il s'agit d'une urgence thérapeutique compte tenu du risque d'évolution nécrotique des lésions avec l'irréversibilité de la symptomatologie. Une fois ce diagnostic écarté, des recommandations pour un diagnostic étiologique infectiologique ont été publiées dans le cadre d'une démarche de qualité thérapeutique, de santé publique et épidémiologique (Stahl et al., 2007).

Si les causes infectieuses d'encéphalites aigües ou subaigües sont de mieux en mieux diagnostiquées, des tableaux encéphalitiques restent encore d'étiologies indéterminées. Le terme d'encéphalite limbique a été initialement décrit par Corsellis avec la description des premiers cas en 1968 (altération subaigüe de la mémoire associée à une désorientation et une agitation comportementale, habituellement associée à des crises épileptiques, des troubles psychiatriques de mécanisme hallucinatoire, des troubles du sommeil et la mise en évidence d'une lésion inflammatoire de la région temporale interne (Corsellis et al., 1968)). Depuis la description de ces premiers cas, cette notion s'est progressivement affinée. Des étiologies auto-immunes responsables principalement d'encéphalites limbiques sont décrites. Leur implication dans un syndrome paranéoplasique a été décrite dans les années 1990 (Bakheit, Kennedy, et Behan, 1990).

Les avancées en immunologie ont permis de décrire deux types d'auto-anticorps, avec deux cibles différentes : les anticorps dirigés contre la membrane cellulaire et ceux dont l'antigène cible est intra-cellulaire. La connaissance de l'antigène cible

permet d'orienter le bilan étiologique et en particulier la recherche du néoplasme primitif. Elle permet également d'orienter les thérapeutiques à visée immunitaire hors thérapeutique étiologique, et d'en supposer le pronostic.

Notre travail a permis de colliger l'ensemble des encéphalites d'origine non infectieuse ne s'intégrant pas dans une maladie systémique, prises en charge au CHU de Grenoble depuis 2006 afin d'en décrire leurs caractéristiques clinico-paracliniques. Les premiers résultats ont été présentés aux Journées de Neurologie en Langue Française en Avril 2011 à Paris.

II Matériels et méthodes

Notre étude a été menée au CHU de Grenoble. Il s'agit d'un travail rétrospectif de 2006 à mars 2011 puis prospectif depuis, avec inclusion des nouveaux cas jusqu'à l'été 2012. L'année 2006 correspond à la date la plus éloignée que notre système de recueil, nous a permis de retenir. La sélection des patients a été réalisée grâce aux moyens suivants :

- Mémorisation des cas par les acteurs médicaux lors de leur prise en charge dans différents services du CHU de Grenoble (services de neurologie, service de maladies infectieuses, service de médecine interne).
- Recueil des données des patients souffrant d'encéphalite dont l'étiologie non infectieuse (indéterminée et auto-immune) a été retenue dans le service de réanimation médicale du CHU de Grenoble (registre exhaustif depuis 2007).
- Le service des Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, au travers des demandes d'examens EEG.
- L'apport du service d'immunologie a permis de recouper les informations déjà obtenues par les précédents acteurs.
- Le recueil n'a pas pu être mené via le service de neuroradiologie, un système de recherche standardisé par mot clé n'existant pas.

Ont été inclus les patients dont le diagnostic retenu est celui :

- d'encéphalite non infectieuse et d'étiologie indéterminée,
- et ne s'intégrant pas dans les diagnostics d'exclusion suivants : origine infectieuse avec agents identifiés ou très fortement suspectés, encéphalite de Rasmussen, encéphalite lupique, encéphalite liée à un syndrome de Gougerot-Sjögren, encéphalite liée à un syndrome des anticorps anti-phospholipides, encéphalite liée à une angéite primaire du système nerveux central, encéphalite dite de Hashimoto.

La population encéphalitique ciblée correspond aux encéphalites d'origine non infectieuse et pour lesquelles le mécanisme physiopathologique à auto-anticorps spécifique est suspecté.

Pour chaque patient, les données cliniques, les examens paracliniques (IRM, PL, EEG, bilan infectiologique et immunologique, TDM TAP, TEP scan), les thérapeutiques prescrites et les caractéristiques évolutives ont été analysés via les dossiers médicaux informatisés et les dossiers papiers.

III Résultats

Dix-neuf patients ont rempli ces critères.

Caractéristiques démographiques et antécédents

Les caractéristiques démographiques et les antécédents des patients sont résumés dans les tableaux 1 et 2. Il existe une nette prédominance féminine (74%). L'âge moyen de survenue des premiers symptômes est 49,5 ans (4-87ans) (médiane de 55ans). Il semble exister 2 grandes périodes à risque : le jeune adulte et les personnes âgées de plus de 60 ans (histogramme 1).

Antécédents:

- antécédent néoplasique (n=4).
- antécédent de maladie auto-immune, et de maladie de système (n=5) (diabète insulino-dépendant, pathologie thyroïdienne (n=4) et artérite de Horton).
- antécédent d'hépatite B guérie (n=1).
- autres antécédents: cardiovasculaires, DNID, migraine avec aura et embolie pulmonaire.

Présentation clinique (tableau 3)

Par définition, les tableaux cliniques encéphalitiques décrits sont survenus de façon aigüe ou subaigüe. Ils comportaient :

- Tableau confusionnel (15/19).

- Crises d'épilepsie (15/19) : il s'agit principalement de crises partielles à symptomatologie motrice, de crises temporales (sensation d'étrangeté intérieure avec rupture de contact), ou de crises d'allure d'emblée généralisée. Pour 2 patients, le tableau initial est celui d'un état de mal épileptique.

- Séméiologie psychiatrique (12/19) : il s'agit pour la majorité de troubles d'allure psychotique, avec dans certains cas des manifestations délirantes avec thème de persécution, et des mécanismes délirants de type hallucinatoire visuel et auditif. Pour 2 patients, la description est celle peu précise d'un « trouble du comportement » rapporté par l'entourage. Enfin, il est décrit chez 2 patients, des

troubles de l'humeur avec des troubles anxieux dont des troubles obsessionnels. Chez un patient, le tableau est celui d'une catatonie.

- Troubles du mouvement (4/19) : il s'agit d'automatismes à type de mâchonnement, de dyskinésies bucco-faciales, de dyskinésies d'un membre de description choréo-dystonique, permanents, ne rentrant pas dans le cadre de crises épileptiques partielles.

- Dysautonomie (3/19) : bradycardie, hypothermie (n=1) et hyperthermie (n=2).

Cette analyse séméiologique clinique permet la caractérisation, au sein de notre population, de 2 groupes de patients : d'une part des patients avec des troubles de vigilance associés à d'autres symptômes (dysautonomie, trouble du mouvement, crises d'épilepsie et séméiologie psychiatrique) (n=15) et des patients dont la séméiologie est épileptique +/- psychiatrique (n=4).

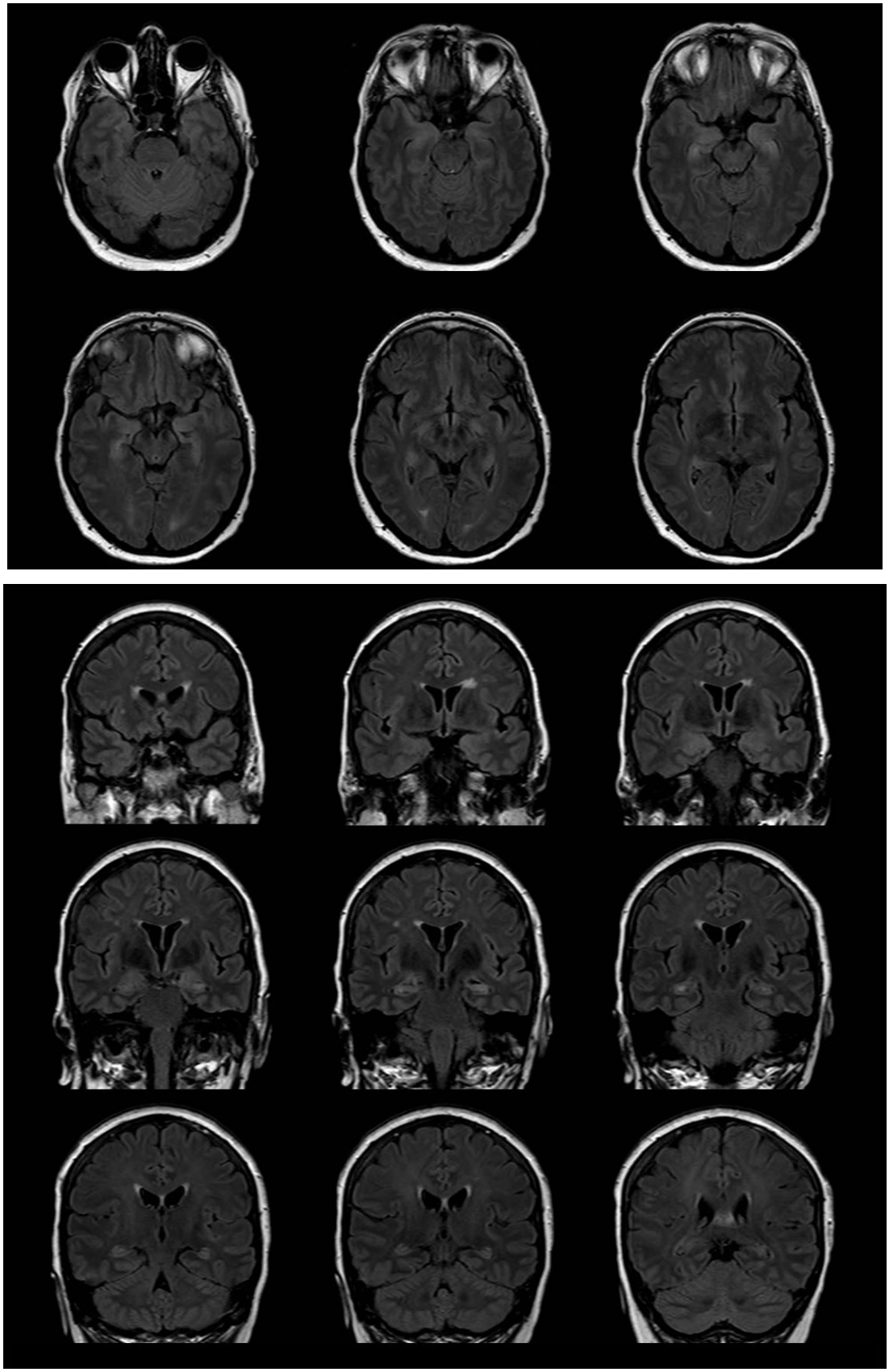
Un séjour en réanimation a été nécessaire chez 12 patients sur 19, l'orientation en soins aigus étant justifiée par des critères neurologiques de trouble de vigilance (n=8), ou d'état de mal épileptique (n=3), et pour 1 patiente par un arrêt cardiorespiratoire.

Caractéristiques paracliniques

Imagerie. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) a été réalisée pour l'ensemble de la population étudiée sauf une patiente (matériel ferromagnétique suite à une chirurgie cérébrale pour astrocytome) (18/19).

- L'anomalie IRM la plus décrite en phase aigüe des manifestations cliniques comportait des hypersignaux T2 ou T2/Flair (n=14) : anomalie de signal temporale interne uni- ou bilatérale (n=10) où la région hippocampique est systématiquement impliquée. (Ces anomalies de signal peuvent être isolées, ou s'étendre à d'autres régions cérébrales (frontales et thalamiques)), atteinte du cervelet (n=2), atteinte des noyaux gris centraux (noyau lenticulaire, noyau caudé et thalamus) sans atteinte temporale associée (n=1).

- L'IRM était rarement normale (n=2) ou pouvait comporter des anomalies aspécifiques en pondération T2 (microangiopathie par exemple) ou d'interprétation délicate (hypersignal leptoméningé).



Séquence T2/FLAIR en coupes axiales et coronales : Hypersignal T2 région temporale interne bilatérale (système limbique). Séméiologie radiologique évocatrice (patient 19)

- L'imagerie en pondération T1 n'a pas apporté d'élément pertinent dans la description des images de ces patients (présence d'une atrophie dans l'évolution lésionnelle).

- Concernant les images en pondération T1 avec injection de gadolinium, nous avons noté des prises de contraste leptoméningée (n=3) et pachyméningée (n=1).

Ces anomalies IRM ne rendaient pas toutes compte de la sévérité clinique observée, avec des images très focalisée et de petite taille alors que la séméiologie clinique neuropsychiatrique était très bruyante. Elles ont donc parfois du être répétées pour apporter un élément pertinent (n=2).

EEG. Tous les patients ont bénéficié d'un examen électroencéphalographique : il était normal chez 3 patients, ralenti diffusément sans focalisation chez 2 patients, ou avec des signes de focalisation soit sur un tracé de fond dépourvu d'anomalie, soit sur un tracé de fond ralenti chez 14 patients. Cette organisation du tracé focalisée correspond à une activité d'ondes lentes parfois bi- ou tri-phasiques à prédominance temporale, frontale ou encore hémisphérique. Enfin chez quelques patients, il s'agit d'une activité de pointes focalisées (n=4) : état de mal partiel hémisphérique gauche prédominant en région frontale (n=1), crises hémisphériques gauches (n=2) et pointes temporales sans organisation critique (n=1).

Liquide céphalo-rachidien. Tous les patients ont eu une ponction lombaire avec les analyses suivantes : cytologie, glycorachie et protéinorachie. La recherche de bandes oligoclonales a été réalisée chez 12 d'entre eux. L'analyse cyto biochimique est interprétée comme normale chez 6 patients.

Concernant la cytologie, les résultats sont les suivants :

- Moins de 5 éléments blancs par mm^3 (n=10),
- Cinq à 220 éléments blancs par mm^3 (n=9) ; 60 à 100% d'éléments lymphocytaire (n=8) ; 70% de polynucléaires neutrophiles pour 1 patient.

Sur le plan biochimique, la protéinorachie moyenne est de 0,67g/l (de 0,23g/l à 1,66g/l) avec une médiane à 0,465g/l (Pour un patient, nous n'avons pas la valeur de sa protéinorachie mais elle est rapportée normale sur les comptes-rendus). Neuf

patients ont une protéinorachie dans les valeurs de référence et 10 ont une hyperprotéinorachie. La recherche de bandes oligoclonales dans le LCR, non présentes dans le sérum, a été retrouvée chez un seul patient.

Bilan inflammatoire. Le bilan retrouve un syndrome inflammatoire chez 10 patients : CRP et VS augmentées, ou élévation de la CRP avec réaction inflammatoire sur l'électrophorèse des protéines sériques. Les valeurs de CRP positives s'échelonnent de 14 à 260mg/l.

Bilan immunologique. Un bilan immunologique sans spécificité neurologique a été réalisé chez 17 patients. Il est positif pour 5 patients :

- ANA à fluorescence homogène et nucléolaire (n=1).
- Anticorps anti-cardiolipine de type IgM (n=1).
- Anticorps anti-prothrombinase (n=1).
- Anticorps anti-TPO (n=1).
- Anticorps anti-thyropéroxydase + anticorps anti-thyroglobuline + anticorps anti-prothrombinase + anticorps anti-immunoglobuline type A (n=1). Seule une patiente avait un tableau clinique et paraclinique en rapport avec ces Ac (goitre dans un contexte d'hypothyroïdie avec Ac anti-TPO positifs). Les autres ne réunissaient pas les critères pouvant faire retenir une pathologie auto-immune.

La recherche des anticorps anti-neuronaux a été réalisée chez 17 patients. Elle est positive pour 5 patients :

- Ac anti-NMDAr (n=2).
- Ac anti-VGKC (n=1).
- Marquage membranaire fort non caractérisé (n=1).
- Ac dirigé contre un antigène intracellulaire (anticorps anti-CV2) (n=1).

Bilan infectieux. Le bilan infectieux n'a pas été consensuel, et est très dépendant de la symptomatologie initiale et donc du service d'accueil. Seule l'encéphalite à HSV a été presque systématiquement éliminée (17/19).

Recherche néoplasique. Un bilan étiologique à la recherche d'une néoplasie primitive a été réalisé chez 13 patients par TDM TAP. Une imagerie fonctionnelle par TEP scan a été réalisée pour 8 patients. Une tumeur n'a été retrouvée que chez 2 patientes: un tératome ovarien pris en charge chirurgicalement et un adénocarcinome ovarien traité par chirurgie et chimiothérapie anti-cancéreuse. Pour 6 patients des images anormales ont été décrites, sans pouvoir être rapportées ni à une étiologie précise ni au tableau encéphalitique.

Caractéristiques thérapeutiques

Les 2 grands types de traitements utilisés ont été :

- la corticothérapie à forte dose en bolus sur 3 jours par voie IV à la posologie de 1g/jour et la corticothérapie orale à dose dégressive avec une posologie initiale entre 1 et 1,5mg/kg/jour d'équivalent prednisone.
- les immunoglobulines polyvalentes par voie IV à raison de 2g/kg/cure sur 3 ou 5 jours répétées à 15 jours puis de façon mensuelle.

Les traitements par cyclophosphamide, rituximab et par échanges plasmatiques n'ont pas été utilisés dans notre série.
Treize patients ont reçu ces traitements à visée immunologique. La répartition de ces traitements est décrite dans le tableau 4.

Evolution

Le suivi clinique a montré une évolution variable allant du décès (n=2) à la récupération avec (n=14) ou sans séquelle (n=3). Les séquelles étaient variables (atteinte cognitive, psychiatrique, persistance de crises d'épilepsie avec la nécessité d'un traitement de fond antiépileptique). Une patiente a présenté une récidive tardive à 4 ans.

L'évolution des images en IRM s'est faite vers une décroissance plus ou moins rapide de l'hypersignal initial T2 ou T2/Flair avec l'installation d'une atrophie de la région concernée.

IV Discussion

Ce travail pour l'essentiel rétrospectif, visait à étudier les tableaux clinico-paracliniques d'encéphalites d'étiologie indéterminée, non infectieuse et ne s'intégrant pas dans le cadre d'une maladie de système. L'intérêt est un premier pas vers la meilleure connaissance de ces entités dont les définitions initiales cliniques évoluent avec l'apport des examens paracliniques, en particulier l'IRM et la neuroimmunologie. Les maladies de système tels que le Lupus et la maladie de Behçet ont été exclues de ce recueil compte tenu de leur mécanisme physiopathologique au niveau neurologique, de type vascularitique. Les encéphalites dites de Rasmussen ont également été exclues ; si le mécanisme physiopathologique est immunologique avec découverte d'une immunité humorale dirigée contre les sous-unités 3 des récepteurs au glutamate (GluR3) et cellulaire via une cytotoxicité lymphocytaire T, la séméiologie clinique n'est pas celle d'une atteinte de la région limbique et les caractéristiques d'évolution ne sont pas celles de notre population d'étude (Bien, 2005). Concernant les encéphalites infectieuses, celles dont l'agent infectieux a été identifié, ont été exclues. Pour d'autres, l'agent infectieux, en particulier viral, était très fortement évoqué, il s'agissait de tableaux encéphalitiques d'évolution monophasique, dans un contexte fébrile évident avec une résolution spontanée rapide : celles-ci ont également été exclues.

Si, par définition, une encéphalite peut atteindre n'importe quelle région cérébrale, l'atteinte de la région temporale et limbique est la plus fréquemment concernée. Il s'agit de la région habituellement impliquée dans les encéphalites virales en particulier à HSV. Il s'agit également de la région incriminée dans des encéphalites dites paranéoplasiques ou à auto-anticorps spécifiques (Dalmau et Bataller, 2006). Néanmoins, des tableaux cliniques d'encéphalites extralimbiques ont été décrits dans le cadre de syndromes paranéoplasiques (McKeon et al., 2009). Concernant notre population, les critères clinico- paracliniques auraient presque tous été en faveur d'une atteinte de la région limbique.

Notre étude retrouve sur le plan clinique deux groupes de patients apparemment différents : soit il s'agit d'un syndrome confusionnel « plus » (séméiologie confusionnelle associée à des manifestations épileptiques et/ou à une séméiologie psychiatrique et/ou à des troubles du mouvement), soit d'un tableau épileptique associé ou non à une séméiologie psychiatrique sans confusion associée.

Sur le plan épileptique, des crises temporales de survenue tardive (sans antécédent de crise épileptique fébrile), subaigüe, avec une fréquence élevée des épisodes, associées ou non à un trouble de mémoire en particulier épisodique sans lésion IRM ou avec des hypersignaux T2 en région temporale doivent faire évoquer une possible origine autoimmune (Vincent et Bien., 2005; Soeder et al., 2009; Bien et Scheffer., 2011).

La séméiologie psychiatrique est généralement atypique (troubles de l'humeur, ou séméiologie psychotique en particulier paranoïaque, ou troubles du comportement) avec changement brutal par rapport à un état antérieur stable. Habituellement, d'autres troubles s'y associent initialement ou non, à type de confusion, amnésie antérograde, crises épileptiques ou troubles du mouvement. Ces éléments doivent faire évoquer une possible encéphalite en particulier auto-immune (Kayser et Dalmau, 2011). Un cas de schizophrénie d'origine organique auto-immune a d'ailleurs été rapporté (Goldsmith et Rogers, 2008). L'intérêt suscité par l'association NMDA et troubles psychiatriques notamment d'ordre psychotique, tient notamment à la séméiologie psychiatrique observée suite au traitement par kétamine (effets anti-NMDA): séméiologie délirante et désorganisation de la pensée (Newcomer et al., 1999).

A ces manifestations, peuvent s'associer des mouvements anormaux à type de dyskinésies, mouvements choréiques, balliques, ou dystoniques (Panzer et Dalmau, 2011), ainsi que des manifestations dysautonomiques (hyper- ou hypothermie, bradycardie ou tachycardie) décrites en particulier dans le cadre d'encéphalite auto-immune à Ac Anti- NMDAr.

La diversité de ces présentations cliniques met en exergue l'évolution du concept de syndrome encéphalitique dont la description initiale proposée par Corsellis

pour les encéphalites limbiques (Corsellis et al., 1968) et par Granerod pour les encéphalites infectieuses (Granerod et al., 2010), n'englobe qu'une partie des syndromes encéphalitiques, une séméiologie épileptique ou épileptique et psychiatrique pouvant aussi orienter vers ce diagnostic.

Dans la série de Ambrose (2011), 75 (37%) des 203 encéphalites aigües et subaigües incluses de manière prospective en Angleterre dans 24 centres hospitaliers sur une période de 2 ans restaient ainsi d'étiologies indéterminées (Ambrose et al., 2011). De la séméiologie initiale découle alors une prise en charge diagnostique différente : si la ponction lombaire est réalisée systématiquement, de même que l'imagerie par résonnance magnétique et l'EEG, le bilan infectieux est différent. Un bilan « minimal » sera ainsi en général réalisé devant une séméiologie relativement frustre d'épilepsie partielle temporale associée ou non à une séméiologie psychiatrique, avec une orientation plus rapide vers l'hypothèse d'une encéphalite auto-immune lorsqu'elle est envisagée, alors qu'un tableau plus bruyant dominé par des troubles de vigilance +/- associé à des manifestations psychiatriques, épileptiques, dysautonomiques et à des mouvements anormaux fera évoquer en premier lieu une origine infectieuse, dont le bilan sera alors beaucoup plus large. A ce titre, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) recommande un bilan en 3 temps pour les encéphalites d'allure infectieuse. (J.-P. Stahl, 2007) (Annexe 1).

L'examen du LCR, systématiquement réalisé, est l'examen à réaliser en urgence. Dans notre population d'encéphalite de cause indéterminée ou auto-immune, son analyse cyto-biochimique s'est soit avérée négative, soit a révélé une hyperprotéinorachie isolée ou une méningite lymphocytaire ou panachée; elle ne permet donc pas une orientation diagnostique particulière. C'est surtout son analyse infectiologique qui est essentielle afin d'écarter les causes infectieuses.

Le bilan EEG apporte plusieurs informations. Il révèle dans la majorité des cas, des activités lentes +/- réactives, développées de façon diffuse sur l'ensemble du scalp ou plus focalisées ; permettant la confirmation d'une souffrance cérébrale dont le degré de focalisation est variable. Il permet également d'écarter un état de mal épileptique non convulsivant ; et peut le cas échéant orienter vers une

encéphalite nécrosante, dont l'encéphalite herpétique dans le contexte clinique, caractérisé par la présence d'une activité pseudo-périodique (2 à 3/seconde) uni- ou bilatérale sur fond d'ondes lentes (Dunand et Jallon, 2002).

L'IRM peut être interprétée comme normale chez approximativement 30 % des patients pour lesquels le diagnostic d'encéphalite limbique est retenu, ou montrer des anomalies uni- ou bitemporales notamment si elle est répétée. Elle peut également révéler des anomalies dans d'autres régions cérébrales telles que le cervelet et les noyaux gris centraux. (Demaerel et al., 2011; Lawn et al., 2003; Dalmau et Bataller, 2006). Les anomalies en IRM sont habituellement typiques en association avec les Ac anti-neuronaux à Ag cibles intracellulaires, avec l'atteinte temporo-mésiale en hypersignal T2 et T2/Flair. De même la description est habituellement typique dans les encéphalites à Ac-anti VGKC avec ces mêmes lésions en régions temporo-mésiales. C'est avec les encéphalites à Ac anti-NMDAr, que les anomalies IRM sont les plus variées. Dans la série de Dalmau et al. d'encéphalites à Ac anti-NMDAr, (Dalmau et al., 2008), étaient décris des hypersignaux T2 et T2/Flair, des hypersignaux corticaux, méningés ou des ganglions de la base.

Les caractéristiques auto-immunes de notre population ont permis de révéler la présence d'anticorps spécifiques ou non spécifiques d'organes. La présence d'ANA de type homogène et nucléolaire en fluorescence a été retrouvée chez un patient. Ces anticorps ont peu de spécificité notamment en l'absence d'autres critères cliniques ou paracliniques. Dans le cadre de maladies lupiques, des manifestations neurologiques centrales peuvent être décrites. Il peut s'agir de manifestations aigües avec troubles de la conscience, hallucinations, délire, désorientation, troubles de la mémoire et du jugement pouvant être associés à des crises épileptiques ou à des manifestations neurologiques déficitaires. Ces manifestations peuvent également prendre des caractéristiques moins aiguës sous la forme d'un syndrome dépressif, d'un épisode maniaque, d'une psychose paranoïde ou schizophrénique, de troubles obsessionnels, ou de troubles du comportement (Guillevin et al., 5eme Ed., 2008 ; Kayser, Dalmau, 2011). L'étude du LCR, l'EEG peuvent être d'interprétation semblable à ceux que nous avons pu mettre en évidence dans notre population. L'IRM peut mettre en évidence des

lésions punctiformes de la substance blanche sous-corticale, une atrophie corticale, des modifications de la substance blanche périventriculaire ou des infarctus. Ce sont donc les caractéristiques IRM et les critères de l'American College of Rheumatology (Annexe 2) qui permettent d'orienter vers un neuro-lupus ou non (Anon., 1999).

Dans notre série, il existe 4 pathologies thyroïdiennes dont 2 avec anticorps anti-TPO positifs, une étiquetée thyroïdite de Hashimoto et une sans anticorps retrouvés. Pour les encéphalites dites de Hashimoto, la responsabilité directe des Ac anti-TPO n'est pas retenue. L'IRM est soit normale, soit objective une atteinte préférentielle de la substance blanche. Le reste des éléments clinico-paracliniques ne permet pas de différencier une encéphalite de Hashimoto d'une encéphalite pour laquelle le bilan n'aurait encore retrouvé aucun anticorps spécifique. L'histopathologie est en faveur d'une origine auto-immune avec l'infiltration lymphocytaire périvasculaire des leptoméninges, des lésions de vascularite leucocytoclasique des artérioles, et d'une gliose sans démyélinisation. (Schlienger, 2008; Castillo et al., 2006). Les lésions anatomopathologiques habituellement décrites dans les encéphalites limbiques sont des lésions inflammatoires de la région temporale interne avec une infiltration lymphocytaire perivasculaire, une perte neuronale et une réaction de gliose.

Pour 2 patients, il existe des anticorps anti-phospholipides, avec sérologie syphilitique négative. Comme devant la présence d'ANA, ces anticorps n'ont pas de spécificité, pouvant être présents dans le cadre de maladies systémiques, lors de la prise de certaines médications, lors d'infections, ou associés à des cancers solides et des hémopathies.

La recherche d'anticorps anti-neuronaux s'est avérée positive pour 5 de nos patients (environ 30%). Il s'agissait dans 4 cas d'anticorps dirigés contre un antigène de la membrane cellulaire, et dans 1 cas d'anticorps dirigés contre un antigène intra-cellulaire. Ces valeurs sont probablement sous-estimées et de comparaison difficile avec ce qui existe dans la littérature compte tenu des critères de sélection et des critères mesurés différents, ainsi que l'évolution de la connaissance en neuroimmunologie qui a amené à découvrir de nouveaux Ac anti-neuronaux notamment ceux dirigés contre les Ag membranaires.

Les anticorps dirigés contre les antigènes de la membrane cellulaire

sont les Ac anti-VGKC, les Ac anti-NMDAr, les Ac anti-AMPAr, les Ac anti-$GABA_B$r. (Vincent et al., 2011). Il existe des Ac anti-Ag membranaire qui ne sont pas encore identifiés. Dans l'étude de Ambrose (2011), 16 des 46 encéphalites aigües et subaigües sans diagnostic infectiologique retenu et chez lesquelles avaient été recherchées des anticorps anti-neuronaux ont montré une positivité pour les Ac anti-NMDAr (n=9) ou pour les Ac anti-VGKC (n=7). Dans l'étude de Graus et al. (2008), la présence d'un anticorps anti-Ag membranaire a été objectivée chez 17 des 22 cas d'encéphalites limbiques idiopathiques et chez 12 des 23 cas d'encéphalites paranéoplasiques. Dans notre étude, 4 des 17 patients chez qui des Ac anti-neuronaux avaient été recherchés avaient un anticorps anti-Ag membranaire. Ce relatif faible pourcentage s'explique en partie par le faible effectif de cette étude, l'absence de contrôle de la négativité des anticorps anti-neuronaux et par l'absence d'étude systématique sur cerveau de rongeurs en immunohistochimie.

Des anticorps anti-NMDAr ont été retrouvés chez 2 patients de notre population. Les caractéristiques séméiologiques sont typiques des tableaux associés à ce type d'anticorps : présentation psychiatrique psychotique, épilepsie, trouble de conscience, dysautonomie, hypoventilation, dyskinésies. L'IRM initiale révèle des anomalies de signal en hypersignal T2 en région temporale interne, mais aussi au niveau du cervelet et des noyaux gris centraux. La mise en évidence de tels anticorps doit faire rechercher une tumeur sous jacente, en particulier un tératome ovarien comme montré chez l'un de nos patients (Dalmau et al., 2007). La fréquence de ces encéphalites à Ac anti-NMDAr est élevée et à prendre en compte précocement dans le bilan encéphalitique (Dalmau, 2007, 2008, 2011 ; De Broucker, 2010). Une étude épidémiologique récente réalisée au Etats Unis dans le cadre du « California Encephalitis Project », révèle une fréquence supérieure aux encéphalites les plus fréquentes dont celles à HSV-1 et à entérovirus, dans une population ciblée de moins de 30 ans (Gable et al., 2012). Il s'agissait d'une étude prospective menée de septembre 2007 à février 2011 au cours de laquelle l'ensemble des encéphalites évoquant une origine auto-immune à Ac Anti-NMDAr (mouvements anormaux, dysautonomie, séméiologie psychotique) était comparé aux encéphalites virales (entérovirus, HSV-1, VZV, West Nile Virus) : 32 patients avec Ac Anti NMDAr (parmi 47 patients suspect initialement) ont été comparés à 30 patients avec une encéphalite à entérovirus, 7 à HSV-1, 5 à VZV et

5 à WNV. Les troubles du mouvement, troubles du langage, manifestations dysautonomiques, et troubles psychiatriques étaient significativement plus fréquents dans le cadre d'encéphalites à Ac Anti-NMDAr, tandis que les critères paracliniques d'IRM, analyse de LCR et EEG étaient moins discriminants.

Si le tableau clinique et paraclinique de nos patients avec anticorps anti-NMDAr semble superposable à ceux décrits par Dalmau (Dalmau et al., 2008, 2011), les cas de patients avec anticorps anti-VGKC et anticorps dirigés contre un antigène membranaire non identifié (activité mise en évidence sur cerveau de rongeurs) ne sont pas très stéréotypés (tableau clinique d'encéphalite dite de Rasmussen pour le patient avec découverte d'Ac anti-VGKC et tableau hallucinatoire, de déficit cognitif et de myoclonies pour le patient avec l'anticorps non identifié).

Les anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires sont les Ac anti-Hu, Ac anti-CV2/CRMP5, Ac anti-Ma2 et Ac anti-amphiphysine. Leur découverte associée à une encéphalite limbique doit conduire à la recherche répétée d'une néoplasie primitive compte tenu de leur présence habituelle dans le cadre d'encéphalites limbiques paranéoplasiques (Graus et al., 2001; Dalmau et al., 2004).

L'anticorps anti-CV2 a été retrouvé chez l'un de nos patients dont l'histoire clinique avait débuté à l'âge de 71 ans. Ce patient a présenté de façon subaigüe un tableau confuso-délirant.

Une fois le syndrome encéphalitique caractérisé et les causes infectieuses écartées, un bilan à la recherche d'un cancer associé a été recherché pour une majorité des patients. (Graus et al., 2004 ; Gultekin et al., 2000). Dans notre population, la recherche d'une néoplasie a été réalisée par une TDM TAP ou l'association TDM TAP et TEP scan, la sensibilité de cette dernière association apparaissant bonne (Younes-Mhenni et al., 2004 ; Linke et al., 2004). La rentabilité de ce type d'examen semble faible dans notre population car une tumeur n'a été retrouvée que chez 2 patientes. Il s'agissait de 2 tumeurs gynécologiques (tératome pour l'une, et adénocarcinome ovarien pour la seconde). Cette recherche reste cependant essentielle pour identifier le cancer sous-jacent et traiter le plus vite possible. Si elle est négative, elle doit être répétée de façon régulière tous les 3 à 6 mois sur une durée 4 ans. (Titulaer et al., 2011). Ce protocole n'a pas toujours été réalisé au sein de notre population.

L'évolution clinique peut être fatale, comme cela a été le cas pour 2 de nos patients. L'évolution serait plus défavorable lorsqu'un anticorps anti-Ag intracellulaire est mis en évidence (Tüzün et Dalmau, 2007). Dans le cas contraire, l'évolution est habituellement lente avec persistance prolongée de troubles cognitifs en particulier mnésiques (Vedeler et Storstein, 2009). L'évolution est également dépendante de la précocité du traitement et de la découverte et du traitement d'une tumeur sous-jacente (Bataller et al., 2007). Sur le plan thérapeutique, notre étude ne permet pas de corréler la prise en charge thérapeutique immunologique et l'évolution. Les 2 patientes chez qui une tumeur gynécologique avait été individualisée ont été prises en charge spécifiquement pour cette lésion ; un traitement par immunothérapie associant corticothérapie en bolus puis orale à dose dégressive et immunoglobulines polyvalentes a été débuté. Pour ces 2 patientes, l'évolution clinique a été favorable sur le plan neurologique en 1 an environ après l'événement initial. Cela va dans le sens des données de la littérature qui insistent sur le caractère essentiel du traitement du cancer sous-jacent pour une évolution neurologique favorable. La littérature souligne également l'intérêt de la connaissance de l'auto-anticorps incriminé, les anticorps anti-Ag intracellulaire répondant moins bien à une immunothérapie (Vernino et al., 2004; Keime-Guibert et al., 2000). Pour les encéphalites à anticorps anti-Ag membranaire, l'association à un cancer est moins fréquente mais il est nécessaire de la rechercher. L'immunothérapie semble plus efficace que dans les cas d'encéphalites à anticorps anti-Ag intracellulaire (Vincent et al. 2004) car il y aurait moins de destruction cellulaire. Dans le cadre des encéphalites à anticorps anti-NMDAr, Dalmau et al. (2011) ont récemment proposé un algorithme thérapeutique dépendant de la découverte ou non d'une tumeur, avec une hiérarchisation des différentes molécules à visée immunitaire (corticothérapie, IgIV ou échanges plasmatiques, rituximab) et une proposition de suivi clinico paraclinique.

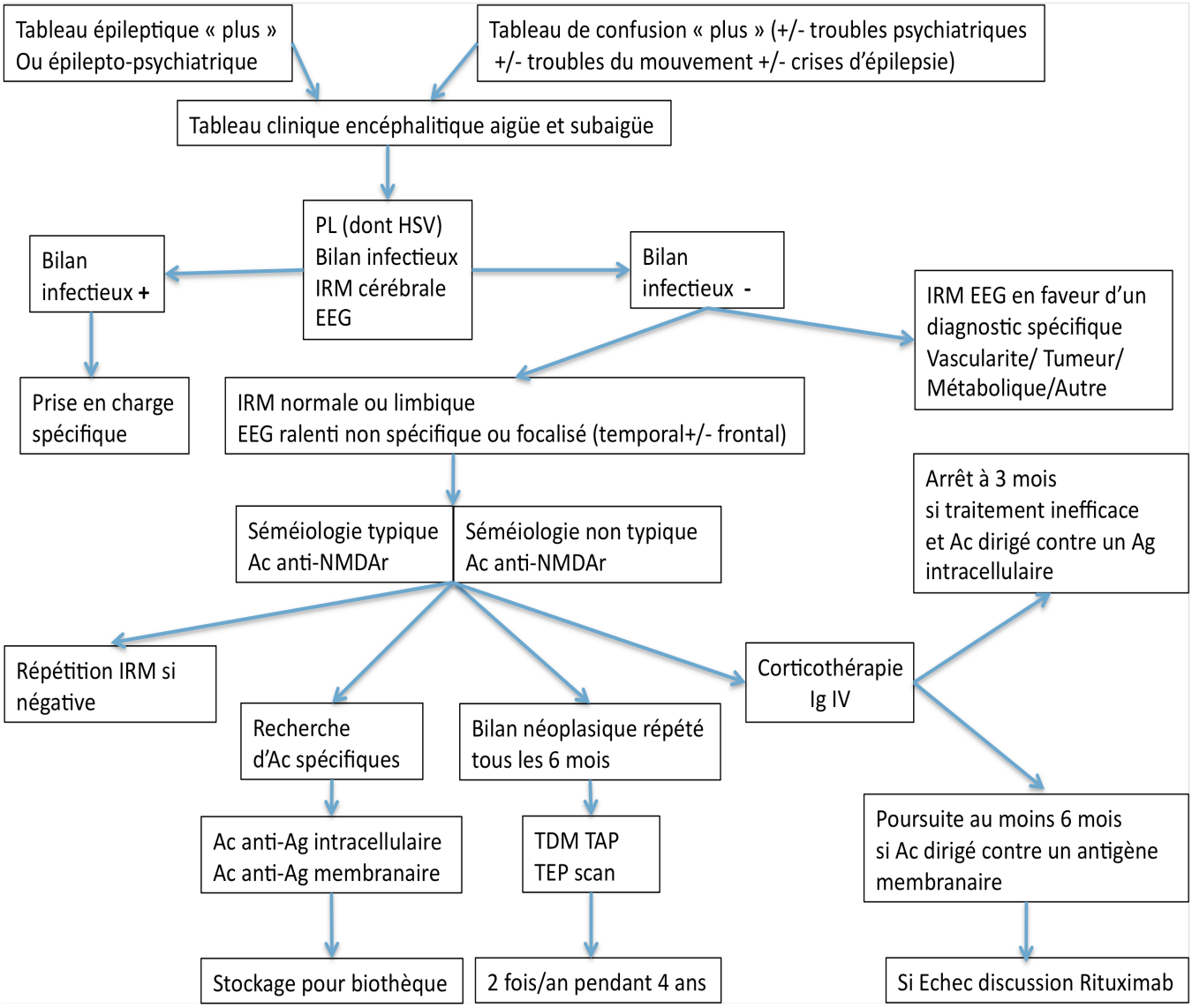
En dépit de biais méthodologiques (caractère rétrospectif, mode de sélection des patients dépendant de la mémorisation des partenaires médicaux les ayant pris en charge), grâce à la participation active de chaque partenaire, et le passage systématique des patients via le service d'EFSN, notre étude semble cependant nous avoir permis une certaine exhaustivité sans pouvoir la garantir. Une seconde

lacune concerne le faible effectif de la population, à prendre en compte par rapport à la rareté de ces entités encéphalitiques. L'intérêt de ce travail est cependant celui d'un premier pas vers la meilleure connaissance de ces entités:

- dont la fréquence est faible (19 patients sur une période de 5ans et demi) mais probablement sous-estimée,
- dont les définitions initiales cliniques ont évolué avec l'apport des examens paracliniques, en particulier l'IRM et la neuroimmunologie ; permettant ainsi la description de sous groupes cohérents: « confusion plus », « épileptique », ou « épilepto-psychiatrique »,
- dont le pronostic est variable mais peut être fatal et influençable par la prise en charge précoce,
- et dont les mécanismes physiopathologiques en particulier immunologiques sont de mieux en mieux connus.

Localement ce travail a permis d'orienter la prise en charge en fonction de la séméiologie initiale et des signaux d'alerte, avec un bilan minimal et la création d'une fiche de recueil d'informations cliniques destinée au laboratoire d'immunologie accompagnant chaque prélèvement d'Ac anti-neuronaux (Annexe 3).

Face à ces entités encéphalitiques, nous proposons un algorithme décisionnel afin d'identifier plus facilement et plus largement ces tableaux encéphalitiques, et d'en décrire les caractéristiques cliniques, d'imagerie, biologiques, anatomopathologiques exhaustivement. Ceci permettra de réaliser des études avec une méthodologie plus stricte, qui pourraient ultérieurement valider des prises en charge diagnostique et thérapeutique.



Algorithme de prise en charge diagnostic et thérapeutique d'un syndrome encéphalitique aigu ou subaigu.

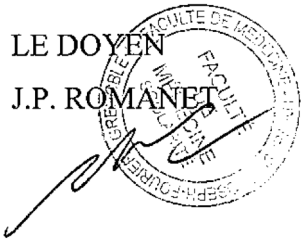
V Conclusion

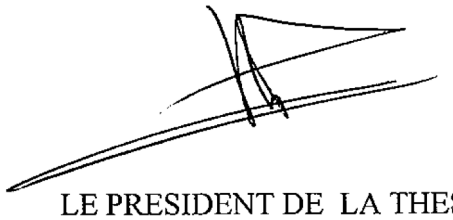
Si le tableau clinique d'encéphalite reste dominé par les étiologies infectieuses dont les encéphalites herpétiques, diagnostic d'urgence afin de débuter le traitement adapté le plus rapidement possible, les encéphalites auto-immunes sont de mieux en mieux définies. Leur meilleure connaissance incite à rechercher ces pathologies dont le diagnostic précoce permet d'adapter au mieux le traitement qui semble t-il améliore leur pronostic. L'analyse séméiologique initiale est essentielle pour orienter le bilan en particulier immunologique, ce travail ne nous ayant cependant pas permis de proposer à quel moment le bilan immunologique doit être intégré au bilan infectieux.

Ce ne sera que grâce au recensement de ces encéphalites non infectieuses, via l'élaboration de registres locaux voire nationaux, que nos connaissances de leurs caractéristiques cliniques et paracliniques pourront être améliorées, préalable indispensable pour la validation d'algorithmes décisionnels diagnostiques et thérapeutiques efficaces permettant d'améliorer le pronostic de ces maladies et la connaissance de leurs mécanismes physiopathologiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 15/10/2012

LE DOYEN
J.P. ROMANET





LE PRESIDENT DE LA THESE
PROFESSEUR PHILIPPE KAHANE

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE GRENOBLE
DÉPARTEMENT DE NEUROLOGIE
Unité d'épilepsie et malaises
Docteur Philippe KAHANE
Docteur Laurent VERCUEIL
Docteur Lorella MINOTTI

VI Bibliographie

Ambrose, H E, J Granerod, J P Clewley, N W S Davies, G Keir, R Cunningham, M Zuckerman, et al. 2011. « Diagnostic strategy used to establish etiologies of encephalitis in a prospective cohort of patients in England ». *Journal of clinical microbiology* 49 (10).

Anon. 1999. « The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes ». *Arthritis and rheumatism* 42 (4) (avril): 599-608.

Bakheit, A M, P G Kennedy, et P O Behan. 1990. « Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations ». *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 53 (12) (décembre): 1084-1088.

Bataller, L, K A Kleopa, G F Wu, J E Rossi, M R Rosenfeld, et J Dalmau. 2007. « Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes ». *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (4) (avril): 381-385.

Bien, C G, T Granata, C Antozzi, J H Cross, O Dulac, M Kuthen, H Lassmann, H Mantegazza, J G Villemure, R Spreafico and C E Elger. 2005. «Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European Consensus statement». *Brain* 2005; 128, 454-471.

Bien, C G, et I E Scheffer. 2011. « Autoantibodies and epilepsy ». *Epilepsia* 52 Suppl 3 (mai): 18-22.

Castillo, P, B Woodruff, R Caselli, S Vernino, C Lucchinetti, J Swanson, J Noseworthy, et al. 2006. « Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis ». *Archives of neurology* 63 (2) (février): 197-202.

Corsellis, J A, Goldberg G J, Norton A R. «Limbic encephalitis and its association with carcinoma». *Brain* 1968; 91:481-96.

Dalmau, J, et L Bataller. 2006. « Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurologic disorders ». *Hematology/oncology clinics of North America* 20 (6) (décembre): 1319-1335.

Dalmau, J, A J Gleichman, E G Hughes, J E Rossi, X Peng, M Lai, S K Dessain, M R Rosenfeld, R Balice-Gordon, et D R Lynch. 2008. « Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies ». *Lancet neurology* 7 (12) (décembre): 1091-1098.

Dalmau, J, F Graus, A Villarejo, J B Posner, D Blumenthal, B Thiessen, A Saiz, P Meneses, et M R Rosenfeld. 2004. « Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis ». *Brain: a journal of neurology* 127 (Pt 8) (août): 1831-1844.

Dalmau, J, E Lancaster, E Martinez-Hernandez, M R Rosenfeld, et R Balice-Gordon. 2011. « Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis ». *Lancet neurology* 10 (1) (janvier): 63-74.

Dalmau, J, E Tüzün, H Wu, J Masjuan, J E Rossi, A Voloschin, J M Baehring, et al. 2007. « Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma ». *Annals of neurology* 61 (1) (janvier): 25-36.

De Broucker, T. Martinez-Almoyna, L. 2010 «Anti-NMDA-receptor encephalitis». *Médecine et maladies infectieuses* 40:1-5

Demaerel, P, W V Dessel, W V Paesschen, R Vandenberghe, K V Laere, et J Linn. 2011. « Autoimmune-mediated encephalitis ». *Neuroradiology* 53 (11) (novembre): 837-851.

Dunand, A C, et P Jallon. 2002. « Pseudoperiodic and paroxysmal electroencephalographic activities ». *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 32 (1) (janvier): 2-37.

Gable, M S, H Sheriff, J Dalmau, D H Tilley, et C A Glaser. 2012. « 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: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 54 (7) (avril): 899-904.

Goldsmith, C A, D P Rogers, 2008. «The Case for autoimmunity in the etiology of schizophrenia ». *Pharmacotherapy* 28 (6) (juin): 730-41.

Guillevin, L, O Meyer, J Sibilia. 2008. «Traité des Maladies et syndromes systémiques» 5eme ed Médecine-Sciences Flammarion: 182-187.

Granerod, J, H E Ambrose, N Ws Davies, J P Clewley, A L Walsh, D Morgan, R Cunningham, et al. 2010. « Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study ». *The Lancet infectious diseases* 10 (12) (décembre): 835-844.

Graus, F, J Y Delattre, J C Antoine, J Dalmau, B Giometto, W Grisold, J Honnorat, et al. 2004. « Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes ». *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75 (8) (août): 1135-1140.

Graus, F, A Saiz, M Lai, J Bruna, F López, L Sabater, Y Blanco, M J Rey, T Ribalta, et J Dalmau. 2008. « Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations ». *Neurology* 71 (12) (septembre 16): 930-936.

Gultekin, S H, M R Rosenfeld, R Voltz, J Eichen, J B Posner, et J Dalmau. 2000. « Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients ». *Brain: a journal of neurology* 123 (Pt 7) (juillet): 1481-1494.

Kayser, M S, et J Dalmau. 2011. « The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease ». *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 23 (1): 90-97. doi:10.1176/appi.neuropsych.23.1.90.

Keime-Guibert, F, F Graus, A Fleury, R René, J Honnorat, P Broet, et J Y Delattre. 2000. « Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone ». *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 68 (4) (avril): 479-482.

Lawn, N D, B F Westmoreland, M J Kiely, V A Lennon, et S Vernino. 2003. « Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis ». *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 78 (11) (novembre): 1363-1368.

Linke, R, M Schroeder, T Helmberger, et R Voltz. 2004. « Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis ». *Neurology* 63 (2) (juillet 27): 282-286.

McKeon, A, J E Ahlskog, J W Britton, J A Britton, V A Lennon, et S J Pittock. 2009. « Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images ». *Archives of neurology* 66 (2) (février): 268-271.

Newcomer, J W, N B Farber, V Jevtovic-Todorovic, G Selke, A K Melson, T Hershey, S Craft, et J W Olney. 1999. « Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis ». *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 20 (2) (février): 106-118.

Panzer, J, et J Dalmau. 2011. « Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease ». *Current opinion in neurology* 24 (4) (août): 346-353.

Schlienger, J L, L Florina, F Grunenberger, S Vinzio, B Goichot. 2008. «Encéphalopathie de Hashimoto, Encéphalopathie cortico-sensible associée à une thyroïdite auto-immune», *Revue, mt*, 14.

Soeder, B M, U Gleissner, H Urbach, H Clusmann, C E Elger, A Vincent, et C G Bien. 2009. « Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy ». *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80 (8) (août): 894-899.

Stahl, J P, A Mailles, V Vaillant, D Floret, et le comité de pilotage du protocole encéphalite. «Les encéphalites infectieuses aiguës : recommandations pour un diagnostic étiologique Acute infectious encephalitis: Guidelines for etiological diagnosis» *Reanimation* (2007) 16, 485—489

Titulaer, M J, R Soffietti, J Dalmau, N E Gilhus, B Giometto, F Graus, W Grisold, et al. 2011. « Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force ». *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 18 (1) (janvier): 19-e3.

Tüzün, E, et J Dalmau. 2007. « Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment ». *The neurologist* 13 (5) (septembre): 261-271.

Vedeler, C A, et A Storstein. 2009. « Autoimmune limbic encephalitis ». *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* (189): 63-67.

Vernino, S, B P O'Neill, R S Marks, J R O'Fallon, et D W Kimmel. 2004. « Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders ». *Neuro-oncology* 6 (1) (janvier): 55-62.

Vincent, A, et C G Bien. 2005. « Temporal lobe seizures, amnesia and autoantibodies - identifying a potentially reversible form of non-paraneoplastic limbic encephalitis ». *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape* 7 (3) (septembre): 177-179.

Vincent, A, C G Bien, S R Irani, et P Waters. 2011. « Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges ». *Lancet neurology* 10 (8) (août): 759-772.

Vincent, A, C Buckley, J M Schott, I Baker, B K Dewar, N Detert, L Clover, et al. 2004. « Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis ». *Brain: a journal of neurology* 127 (Pt 3) (mars): 701-712.

Younes-Mhenni, S, M F Janier, L Cinotti, J C Antoine, F Tronc, V Cottin, P J Ternamian, P Trouillas, et J Honnorat. 2004. « FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes ». *Brain: a journal of neurology* 127 (Pt 10) (octobre): 2331-2338.

VII Tableaux et figures

Tableau 1 Caractéristiques initiales de la population

	Patients =19
Femmes	14
Age moyen (année)	49,5 (4-87)
Symptomatologie confusionnelle	15
Symptomatologie psychiatrique	12
Symptomatologie épileptique	15
Trouble du mouvement	4
Dysautonomie	3
Soins en service de réanimation	12
EEG	
EEG anormaux : total	16
Activité lente non focalisée	2
Activité focalisée non critique	11
Activité critique	3
IRM	
IRM: total (IRM anormales)	18 (16)
Anomalies IRM aspécifiques	2
Anomales IRM spécifiques	14
Atteinte temporale	10
Atteinte cérébelleuse	2
Atteinte des noyaux gris centraux	2
Prise de contraste méningée	4
LCR	
LCR anormaux	13
Réaction lymphocytaire	9
Hyperprotéinorachie	10
BOC	1
Tumeur	2
Traitements	
Résection tumorale	2
Corticothérapie en bolus	7
Corticothérapie Orale décroissante prolongée	10
Immunoglobulines polyvalentes	8
Autres	0

Légende :

- Patients Confus « plus »
- Patients épileptiques et épilepto- psychiatriques

Tableau 2 Caractéristiques démographiques

Patients	Sexe	Age de début (Années)	ATCD néoplasique	ATCD Auto-immun (dont DID)	ATCD autre (dont DNID)
1	M	18	0	0	0
2	F	25	0	0	0
3	F	4	0	0	0
4	F	87	Endomètre Rein	Artérite de Horton	0
5	M	66	0	Hypothyroïdie	DNID
6	F	31	0	0	0
7	F	74	0	0	Cardiopathie ischémique HTA
8	F	80	Sein	0	HTA
9	F	32	0	0	0
10	M	48	0	0	DNID HTA
11	M	71	0	0	HTA Dissection aortique
12	F	63	0	0	Cystocèle Lésion du col utérin à HPV
13	F	55	0	0	Astrocytome Poliomyélite Syndrome dépressif
14	F	45	0	Goitre thyroïdien	0
15	M	28	0	DID	0
16	F	72	Sein	0	Hépatite B
17	F	21	0	Maladie de Basedow	Migraine avec aura Kyste ovarien fonctionnel
18	F	64	Polyglobulie de Vaquez	0	Embolie pulmonaire Oesophagite peptique (adénome et dysplasie de bas grade) Rétinopathie pigmentaire Glaucome
19	F	57	0	Thyroïdite de Hashimoto	0

Graphique 1 Répartition démographique selon l'âge

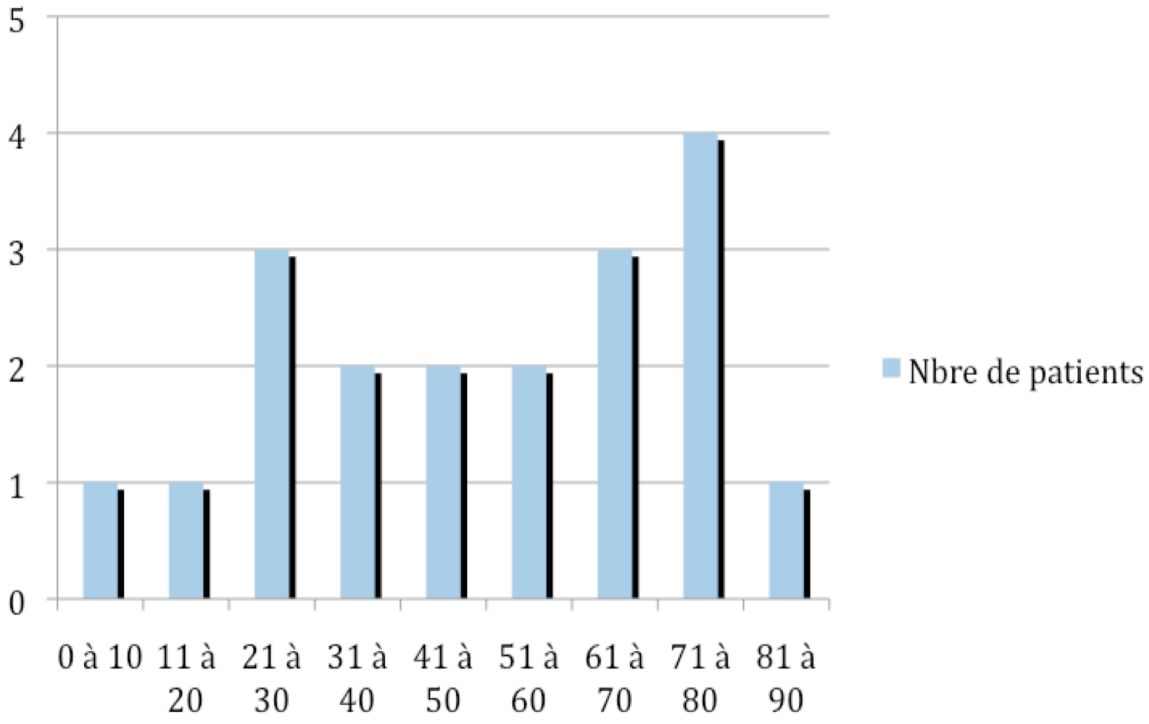


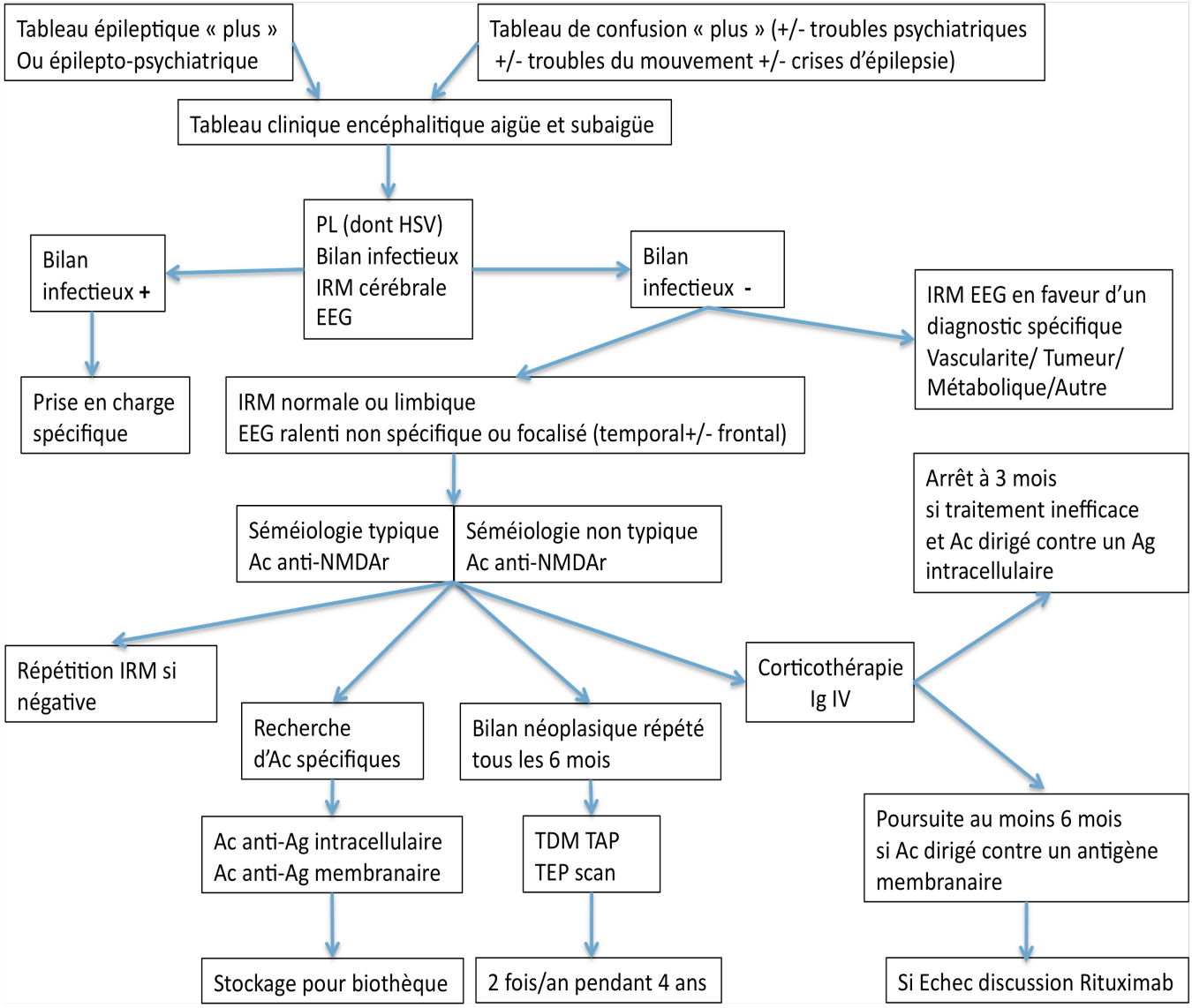
Tableau 3 Caractéristiques séméiologiques

Patient	Mode de survenue	Psychiatrie	Trouble du Mouvement	Epilepsie	Confusion/Coma
1	Aigue	Oui	Oui	Non	Oui
2	Aigue	Oui	Non	Oui	Non
3	Aigue	Non	Non	Oui	Non
4	Aigue	Non	Non	Oui	Oui
5	Subaigüe	Oui	Oui	Oui	Oui
6	Subaigüe	Oui	Non	Oui	Oui
7	Aigue	Oui	Non	Oui	Oui
8	Subaigüe	Oui	Oui	Oui	Oui
9	Aigue	Non	Oui	Oui	Oui
10	Aigue	Non	Non	Oui	Oui
11	Subaigüe	Oui	Non	Non	Oui
12	Aigue	Oui	Non	Oui	Oui
13	Aigue	Oui	Non	Non	Oui
14	Aigue	Oui	Non	Oui	Oui
15	Aigue	Non	Non	Non	Oui
16	Aigue (ACR)	Non	Non	Oui	Non
17	Subaigüe	Oui	Non	Oui	Non
18	Aigue	Non	Non	Oui	Oui
19	Subaigüe	Oui	Non	Oui	Oui

Tableau 4 Caractéristiques thérapeutiques

Traitements							
Patients	Ig IV	EP	Endoxan°	Rituximab	Cortico-thérapie IV en bolus	Cortico-thérapie au long cours Po	Autres Immuno-suppresseurs
1	oui	0	0	0	0	oui	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	oui	oui	0
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	oui	0	0	0	oui	oui	0
7	0	0	0	0	0	oui	0
8	oui	0	0	0	oui	oui	0
9	0	0	0	0	oui	oui	0
10	0	0	0	0	0	oui	0
11	oui	0	0	0	0	0	0
12	oui	0	0	0	0	0	0
13	0 pour le 1er épisode oui lors de la récidive	0	0	0	0 pour le 1er épisode oui pour la récidive	0 pour le 1er épisode oui pour la récidive	0
14	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	oui	oui	0
17	0	0	0	0	0	0	0
18	oui	0	0	0	0	0	0
19	oui	0	0	0	oui	oui	0

Figure 1 Algorithme de prise en charge des encéphalites non infectieuses



VIII Annexes

Annexe 1 Recommandations en 3 niveaux du bilan infectieux devant un tableau encéphalitique

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
HSV 1 et 2 (PCR LCR)	Entérovirus (PCR LCR)	Influenzae
VZV (PCR LCR)	CMV	parainfluenzae
VIH sérologie rapide	EBV	ROR
Mycoplasme pneumoniae (PCR LCR)	Adenovirus	West Nile
Bactériologie standard du LCR	HHV6	Toscana
	TBE	Virus de la chorioméningite lymphocytaire
	Chlamydia sp	Virus JC (PCR LCR)
	Borrelia burgdoferi	Parechovirus
	Coxiella burnetti	Rickettsies
	Bartonella hensellae	Tropheryma whipplei
	Listeria (PCR LCR)	Ehrlichia
	BK (mise en culture)	Cryptocoque (examen direct du LCR)

Annexe 2 Lupus érythémateux disséminé Critères de l'ACR (American College of Rheumatology) Tan et al., 1982; modifiés en 1997

1- Eruption malaire en aile de papillon
2- Eruption de lupus discoïde
3- Photosensibilité
4- Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5- Polyarthrite non érosive
6- Pleurésie ou péricardite
7- Protéinurie > 0,5 g/j ou cylindre urinaires
8- Atteinte neurologique : convulsion, psychose
9- Anémie hémolitique avec hyperréticulocytose, leucopénie < 4G/l, lymphopénie < 1G/l, thrombopénie < 100G/l
10- Ac anti-DNA natif ou Sm, Ac anti-cardiolipines,
11- Facteurs nucléaires > 1/160

4 critères = sensibilité 88%, spécificité 79%

Annexe 3 Fiche de renseignements cliniques et paracliniques accompagnant toute demande de recherche d'anticorps anti-neuronaux au CHU de Grenoble

Syndromes neurologiques paranéoplasiques et dysimmuns

Fiche d'aide à la prescription

Identité du patient :

NOM :

Prénom :

Service prescripteur

Nom du médecin :

Médecin référent (si différent)

Sexe : M ☐ F ☐

Service :

Date de naissance :

Nature du prélèvement : Sérum ☐
LCR (demande téléphonique uniquement après avis neurologique) ☐

Données cliniques (Obligatoire)

1) Cancer connu : Syndrome neurologique paranéoplasique

➔ Type et date de découverte

Prescrire anticorps anti-onconeuronaux **(SERUM)** : (immunodot Hu, Ri, Yo, CV2, Amphiphysine, Ma1, Ma2) ☐

➔ Si le bilan systématique est négatif : demande spécifique d'autres spécificités (accord téléphonique)

2) Cancer non connu mais fortement suspecté

Prescrire anticorps anti-onconeuronaux **(SERUM)** : (immunodot Hu, Ri, Yo, CV2, Amphiphysine, Ma1, Ma2) ☐

3) Cancer non connu ou non suspecté

➔ **Atteinte SNP**

☐ PRN aigüe
- Miller Fisher, Guillain Barre, Stiff man syndrome, Bickerstaff

➔ **PRESCRIRE anti-gangliosides isotype IgG** ☐

☐ PRN chronique
✓ Avec IgM monoclonale :
- CANOMAD, NP anti-MAG

➔ **PRESCRIRE anti-gangliosides isotype IgM et anti-MAG** ☐

✓ Sans IgM monoclonale :
- NMM à bloc (avec TLI > 0,25)

➔ **PRESCRIRE anti-gangliosides isotype IgM** ☐

➔ **Atteinte SNC**

☐ Neuromyélite optique de DEVIC :

➔ **PRESCRIRE anti-NMO (SERUM) ET renseignez les éléments suivants :**
- LCR : Hypercellulaire ☐ Bandes oligoclonales ☐ Hyperprotéinorachie ☐
- NORB unilatérale ☐ bilatérale ☐
- IRM médullaire : 2 niveaux rachidiens ou plus ☐
- IRM encéphalique : évocatrice de SEP ☐

☐ Syndrome cérébelleux :

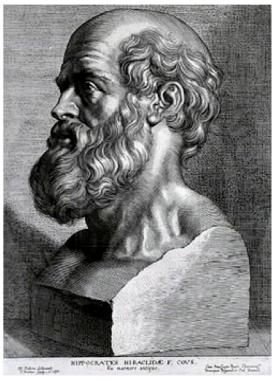
➔ **PRESCRIRE anti-onconeuronaux (SERUM)**

☐ Encéphalite limbique et encéphalite non étiquetée :

➔ **PRESCRIRE anti-NMDA, anti-AMPAr, anti-onconeuronaux, anti-VGKC (SERUM) ET renseignez les éléments suivants :**

✓ Syndrome confusionnel ☐ Troubles psychiatriques ☐
✓ Mouvements anormaux ☐ Crise d'épilepsie ☐ IRM anormale ☐
✓ LCR Hyperprotéinorachique ☐ Hypercellulaire ☐
✓ Bandes oligoclonales ☐
Autres anticorps recherchés : ☐

IX Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.