



HAL
open science

Encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate chez l'enfant et l'adolescent

Marion Favier

► **To cite this version:**

Marion Favier. Encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate chez l'enfant et l'adolescent. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245732

HAL Id: dumas-01245732

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245732>

Submitted on 17 Dec 2015

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 de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 3147

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 octobre 2015

par Marion FAVIER

Né(e) le 12 aout 1987 à Lyon 3ème

ENCEPHALITE A ANTICORPS ANTI RÉCEPTEUR
N-MÉTHYL-D-ASPARTATE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT.

Directeur de thèse

Dr Jean-Michel PEDESPAN

Jury

Monsieur le Professeur L. GROC	Président
Monsieur le Professeur J. HONNORAT	Rapporteur
Monsieur le Professeur F. TISON	Juge
Monsieur le Professeur D. GUEHL	Juge
Monsieur le Docteur F. VILLEGA	Juge

Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent GROC,

Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Directeur de recherche, CNRS de Bordeaux.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail et de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous témoigner mon respect et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT,

Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Chef de service de Neuro-Oncologie et du Centre de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, CHU de Lyon.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de mon travail et d'être le rapporteur de ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et soyez assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur François TISON,

Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Chef de Service de Neurologie adulte, Centre Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Permettez-moi de vous témoigner mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Dominique GUEHL,

Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Chef de Service d'Explorations fonctionnelles du système nerveux, Pôle Neurosciences cliniques, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel PEDESPAN,

Praticien Hospitalier, Chef de service de Neurologie Pédiatrique à l'Hôpital Des Enfants,
Centre Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Je vous remercie de m'avoir guidée dans l'élaboration de ce travail. Pour votre soutien et le temps que vous m'avez accordé je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Frédéric VILLEGA,

Praticien Hospitalier dans le Service de Neurologie Pédiatrique à l'Hôpital Des Enfants,
Centre Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Merci beaucoup pour ton aide et ton soutien durant mes années d'internat et je l'espère pour les années à venir.

A Mme Géraldine PICART,

Attachée de Recherche Clinique au Centre de Référence des Syndromes Neurologiques
Paranéoplasiques, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, CHU de Lyon.

Je te remercie pour ton accueil et ton aide précieuse.

Au Dr Dominique PLOIN,

Pour ton inestimable aide d'épidémiologiste averti.

A tous les médecins, internes, externes, infirmières, puéricultrices, auxiliaires de puériculture qui m'ont tant appris.

A ma famille.

A ma Mum à moi,
A ma Bonne maman adorée,
A ma marraine Fée,
A mon tonton Jeannot lapin,
A mon tonton Ebouffiffon,
A ma tata Farida,
A ma tata Claire,
A mon parrain,
A mes cousins et cousines.

A mes amies, amis, copains, copines.

A Anne-Sou et nos discussions,
A Lulu ma petite poule poitevine,
A Charlotte et aux bons moments partagés depuis le lycée,
A Val et notre dernier café il y a un moment déjà,
A Céline ma copilote de cœur,
A Nawel mon rémois chéri,
A la team de Lyon qui m'a si bien accueillie, Clém et son chéri, Alice, Gaëlle,
A mes anciens co-internes cœur love et autres, Christelle, Isabelle, Emilie, Jeanne, Noémie,
Elise, Quiqui, Eric, Nicolas.
A la musique qui adoucit la vie.
A Los Teoporos et tous ses membres, très vieux, vieux, jeunes et très jeunes, Joseph, Cocci,
Lulu, Anne Sou, Pipoux, Saucisse, JB, Luciole, Marie, Gabite, Tatïe, Mamax, Poum, Eloi,
Sarah, Polo, Noch, Anne, Lulute, Maxence, Christelle, Manon, Anaïs, MT2, Sandy, Chachou,
Maylis, Gaboule, Ama, Etienne, Nanie, Quentin, Jacko, Gamin, Flo, Nicard, PJ, Romrom.
A toutes les fanfares de France et de Navarre (clin d'œil aux Bdf).

Table des matières

Table des matières	p 5 à 8
Abréviations	p 9
Introduction	p 10
Partie 1 : Encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en pédiatrie : données de la littérature.	
A. Encéphalites	p 11-12
1. Définition et étiologies	p 11
2. Encéphalite limbique	p 12
B. Encéphalite à anticorps anti R-NMDA	p 13-25
1. Epidémiologie	p 13
1.1. Population générale	
1.2. Population pédiatrique	
2. Physiopathologie	p 14-17
2.1. Récepteurs NMDA	
a. Structure	
b. Expression et distribution	
c. Propriétés	
2.2. Anticorps anti-R-NMDA	
2.3. Trigger viral	
3. Clinique	p 18-19
3.1. Prodromes	
3.2. Phase initiale	
3.3. Phase d'état	
3.4. Echelle de Rankin modifiée (mRS)	
4. Paraclinique	p 20-22
4.1. Liquide céphalo-rachidien	
4.2. Sérum	
4.3. Imagerie cérébrale	
a. IRM cérébrale	
b. Spectroscopie par résonance magnétique	
c. Tomographie par émission de positons (FDG-TEP)	
d. Tomographie par émission monophotonique	

4.4. Electroencéphalogramme	
4.5. Biopsie cérébrale	
5. Syndrome neurologique paranéoplasique	p 23
6. Traitement	p 24-25
6.1. Traitement de première ligne	
6.2. Traitement de deuxième ligne	
6.3. Traitement d'entretien	
6.4. Immunothérapie intra-thécale	
7. Evolution	p 26
Partie 2 : Encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en pédiatrie : étude prospective en France.	
A. Introduction	p 27
B. Matériels et méthodes	p 28 à 30
1. Diagnostic des cas d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA	p 28
2. Population de l'étude	p 28
3. Recueil des données	p 29-30
3.1. Données cliniques	
3.2. Données paracliniques	
3.3. Traitement	
3.4. Evolution	
4. Ethique	p 31
5. Analyses statistiques	p 31
C. Résultats	p 32-43
1. Population de l'étude	p 32
2. Caractéristiques cliniques	p 33-34
2.1. Prodromes	
2.2. Symptôme initial	
2.3. Phase d'état	
2.4. Caractéristiques cliniques en fonction du sexe et de l'âge	
3. Caractéristiques paracliniques	p 35-36
3.1. Liquide céphalo-rachidien	
3.2. Imagerie cérébrale	
a. IRM cérébrale	
b. FDG-PET	

3.3. Electroencéphalogramme	
3.4. Caractéristiques paracliniques en fonction du sexe et de l'âge	
4. Tumeur associée	p 37
5. Traitement	p 38-39
5.1. Traitement de première ligne	
5.2. Traitement de seconde ligne	
5.3. Traitement d'entretien	
5.4. Traitement intra-thécal	
5.5. Traitement de la tumeur	
5.6. Traitement en fonction du sexe et de l'âge	
6. Evolution	p 40-41
6.1. Hospitalisation	
6.2. Evolution clinique	
6.3. Evolution paraclinique	
6.4. Facteurs pronostiques	
7. Encéphalites à anticorps anti-R-NMDA en pédiatrie en France depuis 2007	p 42-43
D. Discussion	p 44-48
Conclusion	p 49
Tableaux et figures	p 50-85

Tableau 1. Principales caractéristiques des encéphalites limbiques à auto-anticorps.

Figure 1. Analyse comparative des anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires (AON) et des anticorps dirigés contre des antigènes de surface (ASC).

Figure 2. Représentation anatomique du système limbique, coupe sagittale.

Figure 3. Structure d'un récepteur NMDA.

Figure 4. Rôle des R-NMDA dans la mémorisation.

Figure 5. Mécanismes impliqués lors de la présence d'anticorps anti-R-NMDA dans le SNC.

Figure 6. Mécanismes des effets synaptiques et cellulaires des anticorps anti-R-NMD

Figure 7. Diminution du nombre de R-NMDA selon le taux d'anticorps anti-NR1.

Figure 8. Schéma des conséquences synaptiques des anticorps anti-R-NMDA.

Figure 9. Echelle de Rankin modifiée (mRS).

- Figure 10. Critères immuno-histochimiques de présence d'anticorps anti-NR1 et NR2B.
- Figure 11. IRM cérébrale montrant des lésions de la substance blanche chez des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, coupes axiales.
- Figure 12. FDG-PET chez des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA.
- Figure 13. Electroencéphalogramme montrant une activité rythmique delta généralisée.
- Figure 14. Electroencéphalogramme montrant une activité extrême delta brush (EDB).
- Figure 15. Distribution des patients selon l'âge et la présence ou l'absence de tumeur.
- Figure 16. Stratégie thérapeutique.
- Figure 17. Feuille replie pour chaque patient suivi pour une encéphalite à anticorps anti-R-NMDA.
- Figure 18. Répartition des patients selon leur origine ethnique.
- Figure 19. Répartition géographique des cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués en France entre 2013 et 2015.
- Figure 20. Répartition des prodromes selon le sexe (en %) chez les 37 patients de l'étude.
- Figure 21. Répartition du symptôme initial selon le sexe (en %) chez les 37 patients de l'étude.
- Figure 22. Répartition des symptômes à la phase d'état de la maladie selon le sexe (en %) chez les 37 patients de l'étude.
- Tableau 2. Caractéristiques cliniques, paracliniques et évolution en fonction du sexe et de l'âge.
- Tableau 3. Traitement en fonction du sexe et de l'âge.
- Figure 23. Evolution du score de Rankin modifié en fonction du temps chez les 37 patients de l'étude.
- Tableau 4. Facteurs associés à une évolution favorable ($mRS \leq 2$) et/ou à la guérison ($mRS = 0$) chez les 37 patients de l'étude.
- Figure 24. Répartition géographique des cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués chez l'enfant en France entre 2007 et 2015.
- Figure 25. Caractéristiques cliniques des 73 cas d'EL diagnostiqués depuis 2007 (en %).
- Tableau 5. Facteurs associés à une évolution favorable ($mRS \leq 2$) et/ou à la guérison ($mRS = 0$) chez les 73 cas diagnostiqués depuis 2007.

Références p 86-89

Abréviations

ACE : antigène carcino embryonnaire

AFP : alpha-foetoprotéine

AMPA : acide α amino-3 hydroxy-5 méthyl-4 isoxazol propionique

ASL : marquage de spin artériel (Arterial Spin Labeling)

Ca 125 : antigène tumoral 125

Ca15.3 : antigène tumoral 15.3

Ca 19.9 : antigène tumoral 19.9

EEG : électroencéphalogramme

EL : encéphalite limbique

FDG : fluoro-2-deoxy-d-glucose

hCG : hormone chorionique gonadotrope

HLA : Human Leukocyte Antigen

HMPAO : oxime hexaméthyl amine propylène

HSV : *Herpes Simplex Virus*

Ig : immunoglobulines

IQ : intervalle inter-quartile

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

mRS : score de Rankin modifié

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

ORL : oto-rhino-laryngologique

PET : tomographie par émission de positons

R-AMPA : récepteur à AMPA

R-NMDA : récepteur au N-méthyl-D-aspartate

SNC : système nerveux central

SPECT : tomographie par émission monophotonique

VGCC : canal calcique voltage dépendant (voltage-gated calcium channel)

VZV : *Varicelle Zona Virus*

Introduction

L'encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA a été mise en évidence pour la première fois en 2007 chez une patiente présentant un tératome ovarien (1). Depuis de nombreux cas ont été décrits chez l'adulte et chez l'enfant, avec ou sans tumeur associée.

Des études se sont intéressées aux cas pédiatriques d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA (2-6) ce qui a permis d'obtenir des données cliniques et paracliniques, de proposer des stratégies thérapeutiques et de mettre en évidence des facteurs pronostiques.

Dans un premier temps nous analyserons les données de la littérature afin d'étudier la physiopathologie des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA. Nous décrirons les caractéristiques cliniques, paracliniques, le traitement et l'évolution des cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en nous intéressant particulièrement à la population pédiatrique.

Ensuite nous présenterons le travail réalisé. Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective de 37 cas pédiatriques d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 juin 2015 au Centre français de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques. Nous décrirons les 37 cas étudiés et comparerons nos résultats aux données de la littérature en particulier à la population étudiée par Zekeridou et al (2).

Partie 1 : Encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en pédiatrie : données de la littérature.

A. Encéphalites

1. Définition et étiologie

Le terme d'encéphalite désigne une inflammation de l'encéphale qui forme avec la moelle épinière le système nerveux central. Il s'agit d'un tableau aigu ou subaigu pouvant comporter une atteinte psychiatrique, des troubles cognitifs en particulier des troubles mnésiques et des crises d'épilepsie (7).

L'étiologie la plus fréquente est infectieuse, celle-ci représente environ 30% des causes d'encéphalites aiguës avec en particulier les encéphalites à *Herpes Simplex Virus*, *Varicelle Zona Virus* et *Mycobacterium tuberculosis* (8).

Des étiologies paranéoplasiques ont été mises en évidence à partir de 1968 (9) et les premiers auto-anticorps responsables d'encéphalite sont décrits en 1985 (10). Depuis, de nombreux auto-anticorps ont été découverts par immunohistochimie sur des tissus de cerveau de rat et par analyse de cellules embryonnaires humaines transfectées. Les encéphalites dues à des auto-anticorps représentent environ 20% des causes d'encéphalites de l'adulte et 10% des causes d'encéphalites de l'enfant (9). Chaque anticorps est associé à un tableau clinique et paraclinique (ponction lombaire, IRM cérébrale, EEG) spécifique et à un risque tumoral particulier (Tableau 1) (11, 12).

Une distinction a été faite entre deux types d'encéphalite, les encéphalites associées aux anticorps onco-neuronaux (AON) dirigés contre des antigènes intracellulaires et les encéphalites associées aux anticorps dirigés contre la surface des cellules (ASC) (Figure 1) (7, 11). Parmi les AON on trouve les anticorps anti-Hu, les anticorps anti-GAD, les anticorps anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2 et anti-amphysine. Parmi les ASC on note les anticorps anti-LGI1, anti-GABA_B récepteurs, anti-AMPA récepteurs et anti-NMDA récepteurs.

2. Encéphalites limbiques

Le système limbique est situé à la face interne du lobe temporal du cerveau. Il est constitué du fornix, de l'hippocampe, de l'amygdale, de l'uncus, de l'hypothalamus et des gyus parahippocampique et cingulaire (Figure 2).

Il a un rôle essentiel dans la gestion des émotions, l'apprentissage et la mémoire. Son atteinte entraîne un tableau d'encéphalite limbique avec convulsion, amnésie antérograde et anxiété.

L'examen clinique d'un patient atteint d'une encéphalite auto-immune met souvent en évidence des signes d'encéphalopathie diffuse correspondant à une atteinte du système limbique mais aussi du circuit fronto-striatal et des structures sous corticales. Le terme d'encéphalite limbique est alors utilisé abusivement car le système limbique n'est pas la seule structure atteinte.

B. Encéphalites à anticorps anti-R-NMDA

1. Epidémiologie

1.1. Population générale

L'encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA a été décrite pour la première fois en 2007 (1). Il s'agit de la plus fréquente encéphalite due à des auto-anticorps (13, 14). Son incidence exacte est inconnue mais elle représente environ 4% des causes d'encéphalites (8). L'âge médian des patients atteints d'encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA est de 20 ans, 80% des patients sont des femmes (15).

1.2. Population pédiatrique

La population pédiatrique atteinte d'encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA a un âge médian entre 8 et 10 ans, 74% des patients sont de sexe féminin, les patients de sexe masculin semblent être plus âgés (2, 3). L'origine des patients est le plus souvent caucasienne (3).

2. Physiopathologie

2.1. Récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA sont des récepteurs membranaires glutamate-dépendants situés en surface des cellules du système nerveux central. Il s'agit de canaux ioniques voltage-dépendants.

a. Structure

Les récepteurs NMDA sont des hétéromères composés de plusieurs sous-unités : NR1, sous unité obligatoire, NR2 et NR3 (16, 17).

Il existe huit types de sous-unités NR1, quatre types de sous-unités NR2 (A, B, C et D) et trois types de sous-unités NR3 (A et B).

Les sous-unités des récepteurs NMDA partagent toutes la même conformation membranaire : un domaine N-terminal extracellulaire (NTD), trois domaines transmembranaires (M1, M3, M4), une boucle de ré-entrée (M2) et un domaine C-terminal intracellulaire. La partie S1 entre le domaine N-terminal et M1 et la partie S2 entre M3 et M4 forment les sites de liaison à l'agoniste, glycine ou D-sérine pour les sous-unités NR1 et NR3 et glutamate pour les sous-unités NR2 (Figure 3) (18).

La plupart des récepteurs s'assemblent sous forme de tétramères comprenant deux sous-unités NR1 et deux sous-unités NR2.

b. Expression et distribution

La sous-unité NR1 est codée par un seul gène, les sous unités NR2A-D sont codées par quatre gènes différents et les sous unités NR3A-B sont codées par deux gènes distincts.

Après les étapes de transcription et de traduction des différentes sous unités, celles-ci s'associent dans le réticulum endoplasmique avant d'être exportées vers la membrane plasmique (19).

La distribution des récepteurs NMDA à la surface des neurones n'est pas homogène, ils peuvent être synaptiques, pérисynaptiques ou extrasynaptiques ce qui leur confèrent des rôles différents.

Les sous-types de récepteurs présentent des localisations différentielles selon leur contenu en sous-unité NR2. Dans le cerveau mature, NR2A est exprimée de façon ubiquitaire, NR2B est limitée au prosencéphale, NR2C prédomine au niveau du cervelet et NR2D est faiblement

exprimée dans l'hippocampe, le cortex et le striatum (20). L'hippocampe est la partie du cerveau humain la plus riche en R-NMDA.

c. Propriétés

Dans des conditions normales les récepteurs NMDA sont inactifs. Leur activation nécessite la liaison à un agoniste (glycine ou D-sérine) et au glutamate. Le canal ionique lié au récepteur est perméable au Na^+ , K^+ et Ca^{2+} ; le Mg^{2+} extracellulaire induit un blocage voltage dépendant du canal en se fixant à l'intérieur du pore.

Les propriétés biophysiques, pharmacologiques et fonctionnelles des récepteurs NMDA dépendent de leur composition en sous-unités NR1, NR2 et NR3. Le contenu en sous-unité NR2 du récepteur lui confère des propriétés caractéristiques notamment en ce qui concerne les cinétiques d'activation et de désactivation des courants, la conductance, la probabilité d'ouverture du canal, la sensibilité au Mg^{2+} , aux agonistes et aux antagonistes (21).

Les R-NMDA ont un rôle dans la maturation synaptique glutamatergique, dans la plasticité synaptique et dans le développement de circuits neuronaux. Ces fonctions sont connues pour jouer un rôle dans les apprentissages, la mémorisation et les processus cognitifs.

Par exemple concernant la mémoire, il a été montré que la mémorisation d'un souvenir se traduit par une augmentation durable de l'activité synaptique, appelée potentialisation à long terme (LPT). Les R-NMDA entrent en jeu lorsque l'activité des neurones pré-synaptiques est élevée entraînant la libération de glutamate et la dépolarisation de la membrane post synaptique. Les R-NMDA subissent alors une déformation, leur liaison au glutamate entraîne l'ouverture du canal ionique lié au récepteur et l'entrée massive de Ca^{2+} extra cellulaire dans les neurones post synaptiques. L'augmentation de la concentration intra cellulaire en ions calciums entraîne l'activation de protéines kinases qui activent la machinerie génétique et entraînent la phosphorylation des R-NMDA et des R-AMPA ce qui augmente leur sensibilité (Figure 4). Les modifications synaptiques doivent être stabilisées et consolidées sinon la force synaptique décroît et le souvenir s'estompe. A chaque souvenir correspond une activité unique de vastes réseaux neuronaux.

2.2. Anticorps anti-R-NMDA

Les anticorps anti-R-NMDA semblent jouer un rôle direct dans la survenue des troubles neurologiques.

Des études ont montré l'absence de rôle joué par le complément (22) et l'implication prépondérante de l'immunité à médiation humorale dans l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. L'expression ectopique d'un antigène neuronal R-NMDA par une tumeur ou par un mécanisme inconnu entraîne l'activation de l'immunité humorale et la synthèse d'anticorps anti-R-NMDA par les plasmocytes sanguins ou présents dans le SNC (Figure 5) (23, 24).

Les anticorps anti-R-NMDA sont des IgG qui ciblent spécifiquement le domaine N-terminal extracellulaire de la sous-unité NR1. Ils provoquent l'internalisation des R-NMDA (Figure 6) dépendante du taux d'anticorps et réversible avec la disparition des anticorps (Figure 7) (25).

L'internalisation des R-NMDA entraîne une diminution du courant synaptique médié par les R-NMDA et un défaut d'endocytose des R-AMPA à l'origine d'une augmentation des concentrations extracellulaires de glutamate et d'une dysrégulation des neurones gabaergiques. Ceci entraîne une désinhibition des voies excitatrices à l'origine des symptômes (Figure 8) (11, 26).

L'internalisation des R-NMDA n'affecte pas l'expression des autres récepteurs du glutamate, ni le nombre de synapses et de connexions dendritiques, ni la survie cellulaire (8).

A noter, certaines drogues telles que la kétamine, la phéncyclidine et la dizolciline (MK801) bloquent les fonctions des R-NMDA et entraînent les mêmes symptômes que les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA (27, 28).

2.3. Trigger viral

Un épisode d'encéphalite virale à HSV peut induire une encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA. Celle-ci est marquée par une rechute clinique entre 1 et 6 semaines après le diagnostic initial d'encéphalite, l'absence de nouvelles lésions nécrotiques sur l'IRM cérébrale, l'absence de virus dans le LCR et la présence d'auto-anticorps anti-RNMDA (29). Ceci est à distinguer du syndrome de Klüver-Bucy du à des lésions bilatérales de l'amygdale pouvant survenir dans les suites d'une méningo-encéphalite herpétique.

Le mécanisme à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-R-NMDA après encéphalite virale est inconnu, le virus pourrait induire la synthèse d'anticorps par mimétisme moléculaire avec le R-NMDA ou par libération d'antigène lors de la lyse neuronale (30). L'inflammation entraînée par l'infection pourrait être à l'origine d'une atteinte de la barrière hémato-encéphalique permettant aux anticorps et/ou aux lymphocytes T et B mémoires sériques d'entrer dans le LCR.

Un cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA dans les suites d'une encéphalite à VZV a été décrit (31).

3. Clinique

3.1. Prodromes

Cinquante à soixante-dix pour cent des patients présentent des prodromes quelques jours à deux semaines avant l'apparition des signes cliniques d'encéphalite (2, 5, 6, 32).

Il peut s'agir de fièvre, de céphalées, de symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) et d'infections des voies aériennes supérieures.

3.2. Phase initiale

Chez les adultes les premiers signes sont souvent des symptômes psychiatriques à type d'anxiété, d'angoisse, d'agressivité, d'hallucinations, de troubles du comportement, de l'humeur ou du sommeil. Des troubles du langage apparaissent rapidement, tels qu'une écholalie ou la réduction de la fluence verbale voire un mutisme.

Chez les enfants, il s'agit plus souvent de convulsions (2).

3.3. Phase d'état

Les patients présentent ensuite des troubles cognitifs à type de confusion, mutisme et troubles mnésiques.

Des mouvements anormaux sont fréquents. Parmi ceux-ci prédominent les dyskinésies bucco-faciales mais d'autres types de mouvements sont possibles tels que des mouvements choréo-athétosiques, des crises oculogyres, une dystonie ou des postures en opisthotonos.

Les patients peuvent présenter des convulsions, dont la différence avec des dyskinésies n'est pas toujours aisée (32).

Des symptômes dysautonomiques peuvent aussi être présents. Il peut s'agir d'accès d'hyperthermie, de tachycardie ou de bradycardie, d'hyper ou d'hypotension artérielle, d'hypersalivation, d'incontinence urinaire ou de troubles ventilatoires aggravés par les troubles de la conscience.

Dans la population pédiatrique, on note des troubles neuropsychiatriques et/ou des troubles cognitifs dans 90% des cas, des convulsions dans 70 à 80% des cas. Les mouvements anormaux sont présents dans 70 à 80% des cas, ils sont plus fréquents que chez l'adulte (2). Des symptômes dysautonomiques sont relevés dans 40% des cas, ils sont moins graves que chez l'adulte (6).

3.4. Echelle de Rankin modifiée (mRS)

L'échelle de Rankin modifiée est une échelle générique utilisée pour mesurer le retentissement fonctionnel global dans la vie du patient de toute pathologie responsable de handicap. Elle est fréquemment utilisée afin d'évaluer l'importance du handicap initial du à l'encéphalite et son évolution. Elle comporte six scores de 0 à 5, allant de « aucun symptôme » à « incapacité sévère » (Figure 9).

4. Paraclinique

4.1. Liquide céphalo-rachidien

Le LCR est initialement anormal dans 70 à 80% des cas puis il devient anormal chez presque tous les patients (2, 3, 15, 33).

On peut noter une pléiocytose lymphocytaire dans 45% des cas (3), une protéinorachie normale ou modérément élevée, des bandes oligoclonales chez 60% des patients et la synthèse intrathécale d'anticorps anti-R-NMDA.

La présence d'anticorps anti-R-NMDA dans le LCR permet de porter le diagnostic. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par immunofluorescence spécifique sur coupe de cerveau de rat incubé avec un LCR pathologique, par immunofluorescence spécifique sur des cultures de neurones imperméables d'hippocampes de rats vivants incubés avec un LCR pathologique, ou à partir de cellules humaines HEK293 transfectées avec des sous-unités NR1 et NR2B (Figure 10) (15).

4.2. Sérum

La présence d'anticorps anti-R-NMDA dans le sérum ne permet pas à elle seule de porter le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA (32).

4.3. Imagerie cérébrale

a. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale est anormale dans 23 à 50% des cas (2, 3), les lésions ne sont alors pas spécifiques (4, 34).

L'IRM peut montrer des lésions thalamiques, cérébelleuses, du tronc cérébral ou des ganglions de la base. En séquence T2 ou FLAIR il peut exister un hyper-signal multifocal modéré synonyme de démyélinisation. En diffusion on peut noter des lésions étendues de la substance blanche principalement au niveau frontal, pariétal et médio-temporal (Figure 11) (34, 35).

Les IRM cérébrales au cours de l'évolution peuvent rester normales ou montrer une atrophie hippocampique ou cérébrale diffuse dans les cas d'évolution défavorable (34). Une étude a montré la possible réversibilité partielle de l'atrophie cérébrale associée à la rémission de la maladie (36). L'atrophie cérébrale semble être liée à une diminution du volume cérébral par altération du métabolisme cérébral du aux anticorps anti-R-NMDA. Les neurones sont

relativement préservés dans l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA donc lors du rétablissement d'un métabolisme cérébral adéquat l'atrophie diminue voire disparaît (36).

b. Spectroscopie par résonance magnétique

L'analyse cérébrale en spectroscopie par résonance magnétique chez une patiente atteinte d'une encéphalite à anticorps anti-R-NMDA a montré une diminution du taux de N-acétyl-aspartate au niveau des ganglions de la base. Cette atteinte semble liée aux mouvements anormaux présentés par la patiente, le ratio N-acétyl-aspartate/créatine étant connu comme marqueur d'atteinte neuronale (37).

c. Tomographie par émission de positons (FDG-PET)

La FDG-PET peut révéler des anomalies malgré la normalité de l'IRM cérébrale. Il peut s'agir de lésions d'hypo ou d'hyper-métabolisme (38, 39). Les lésions semblent liées à la sévérité de la maladie, la présence d'un hyper-métabolisme frontal et temporal associé à un hypo-métabolisme occipital est associée à une maladie sévère (Figure 12) (40).

d. Tomographie par émission monophotonique (99mTc-HMPAO-SPECT)

Dans ce cas aussi un hyper ou hypo-débit sanguin cérébral peut être noté malgré une IRM cérébrale normale (41).

4.4. Electroencéphalogramme

L'EEG est anormal dans 90% des cas (2-4).

Il montre souvent une activité lente delta, focale ou généralisée (Figure 13) (42) parfois associée à des paroxysmes. Le caractère focal de l'atteinte est de meilleur pronostic qu'un ralentissement diffus (43).

Une activité rythmique delta-théta peut être notée, notamment dans les formes catatoniques, elle n'est pas associée aux mouvements anormaux et ne répond pas aux traitements anti-épileptiques (6).

Un aspect particulier nommé Extrême Delta Brush (EDB) a été récemment mis en évidence, il s'agit d'ondes lentes delta encochées de rythmes rapides. Ce tracé est présent dans 30% des cas et est spécifique des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA (Figure 14) (42, 44, 45).

4.5. Biopsie cérébrale

Elle n'est pas utile au diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. Elle peut être normale ou montrer des lésions non spécifiques telles que des infiltrats périvasculaires et parenchymateux de lymphocytes B ou l'activation de cellules microgliales (23).

5. Syndrome neurologique paranéoplasique

Les encéphalites à auto-anticorps anti-R-NMDA peuvent être associées à des tumeurs, les plus fréquentes sont les tératomes ovariens. Des tumeurs germinales testiculaires, des neuroblastomes, des cancers du sein, des poumons ou du pancréas, des carcinomes thymiques ou ovariens et des lymphomes de Hogkin ont été décrits.

La présence d'une tumeur dépend de l'âge, du sexe et de l'ethnie du patient. Le sexe féminin et l'ethnie noire sont des facteurs prédisposant à la présence d'une tumeur, en revanche plus le patient est jeune moins il a de risque de présenter une tumeur (Figure 15) (32). Ainsi les patientes âgées de plus de 18 ans ont 55% de risque d'avoir un tératome ovarien, celles de moins de 14 ans ont 15% de risque d'avoir un tératome ovarien et les hommes ont 5% de risque de présenter une tumeur germinale testiculaire ou un autre cancer (11).

Le diagnostic de tumeur peut précéder le diagnostic d'encéphalite ou le suivre parfois de plusieurs années. La recherche d'une tumeur est donc nécessaire lors du diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA puis régulièrement au cours des 4 années suivant le diagnostic (46, 47).

6. Traitement

Le traitement initial consiste en l'administration d'une immunothérapie, l'exérèse d'une possible tumeur et le traitement des symptômes. Le traitement des cas pédiatriques d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA se base sur les recommandations faites chez l'adulte (Figure 16) (32).

La durée médiane entre le début des symptômes et l'initiation du traitement est d'environ 20 jours. Tous les patients sont traités par un traitement de première ligne, 30% reçoivent un traitement de seconde ligne (2-4).

6.1. Traitement de première ligne

Le traitement de première ligne peut associer des bolus de corticoïdes intra veineux, des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes et/ou des échanges plasmatiques voire des séances d'immunoabsorption.

La corticothérapie intra-veineuse consiste en l'administration de bolus de méthylprednisolone 1g/jour pendant 5 jours. Des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes à la posologie de 0.4g/kg/jour peuvent être réalisées pendant 5 jours.

Des échanges plasmatiques ou des séances d'immunoabsorption sont parfois réalisés. Les échanges plasmatiques permettent l'élimination complète du plasma du patient remplacé par un fluide (albumine 5%). Ils sont réalisés quotidiennement ou de façon discontinue avec un nombre d'échanges allant de 5 à 14 selon la réponse du patient (48, 49). Un traitement de première ligne associant corticothérapie et échanges plasmatiques semble être plus efficace qu'un traitement par corticoïdes seulement (50). L'immunoabsorption permet l'élimination spécifique des auto-anticorps, elle semble aussi efficace que les échanges plasmatiques mais ne présente pas de risque d'hypotension artérielle (51).

6.2. Traitement de deuxième ligne

Le traitement de seconde ligne est débuté s'il n'est pas noté d'efficacité dans les 10 jours après administration du traitement de première ligne. Chez l'adulte il comprend l'administration de rituximab et de cyclophosphamide. En pédiatrie un seul des deux traitements est ordinairement utilisé.

Le rituximab (Mabthera®) est administré à la dose de 375mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est exprimé par les lymphocytes B à partir du stade de lymphocyte pré-B et jusqu'au stade de lymphocyte

mûr ; il n'est pas exprimé par les plasmocytes. Le rituximab va agir sur le lymphocyte B par le biais de trois mécanismes, il induit leur apoptose, il entraîne leur lyse par le complément et il a une action cytotoxique cellulaire dépendante des anticorps.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisé en cures mensuelles à une posologie de 750mg/m². C'est un agent alkylant qui a une activité anti-mitotique et anti-répliquative sur les lymphocytes B en inhibant la transcription et la réplication de l'ADN.

Des cures substitutives d'immunoglobulines polyvalentes sont réalisées mensuellement.

Le traitement de deuxième intention est arrêté lorsque le patient entre en rémission.

6.3. Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien par mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou azathioprine (Imurel®), deux inhibiteurs de synthèse des purines, est mis en place afin d'éviter les rechutes. Il est poursuivi pendant au moins 12 mois.

6.4. Immunothérapie intra-thécale

Un traitement par injections intra-thécales mensuelles de méthotrexate 15 mg et méthylprednisolone 20 mg est utilisé dans les cas de réponse thérapeutique insuffisante (mRS \geq 3 deux semaines après échanges plasmatiques ou un mois après toute autre immunothérapie) ou de rechutes (aggravation des symptômes ou nouveau symptôme après amélioration initiale) (52). Chaque injection intra-thécale est précédée d'une ponction lombaire avec immunoélectrophorèse et recherche d'anticorps anti-R-NMDA afin de suivre leur évolution.

7. Evolution

L'évolution est similaire chez les adultes et les enfants (4).

Soixante-quinze pour cent des patients présentent une rémission complète ou des séquelles minimales (4, 15).

La durée médiane avant amélioration est de 3 mois et la durée médiane avant guérison est de 12 mois. Des rechutes peuvent survenir chez 10% à 29% des patients, 33% de ces patients présentent plusieurs rechutes (2-6, 15, 33).

La mortalité est estimée entre 4 et 10% (4, 15). Les causes les plus fréquentes de mortalité sont les septicémies, les arrêts cardio-respiratoires, les états de mal épileptique et la progression de la tumeur sous-jacente.

Les facteurs de bon pronostic comprennent un traitement précoce, la présence d'une tumeur rapidement prise en charge et l'absence d'hospitalisation en unité de soins intensifs (3, 4, 15). Chez les enfants, un âge supérieur à 12 ans, un stade de Rankin initial inférieur ou égal à 3 et l'absence de séjour en réanimation sont des facteurs de bon pronostic (2).

Partie 2. Encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en pédiatrie : étude prospective en France.

A. Introduction

L'encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA est une maladie récente. Plusieurs études ont permis d'obtenir des données cliniques et paracliniques concernant la population pédiatrique atteinte d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA (2-6). Des facteurs pronostiques ont été récemment mis en évidence (2) et des stratégies thérapeutiques ont été proposées en appliquant à la population pédiatrique les recommandations adultes (32).

L'objectif de ce travail était de décrire une série de 37 cas d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués chez des enfants et adolescents, de compléter la cohorte française de cas pédiatriques d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA (2) et de comparer nos résultats aux données de la littérature.

B. Matériels et Méthodes

1. Diagnostic des cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA

Le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA était certifié par la présence d'anticorps anti-R-NMDA dans le LCR du patient. Les anticorps étaient mis en évidence grâce aux deux méthodes suivantes : coloration spécifique du neuropile par immunofluorescence sur coupe de cerveau de rat et culture de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK293) transfectées avec des sous-unités NR1 et NR2B du récepteur NMDA.

La date de diagnostic correspondait à la date d'obtention du résultat de la recherche d'anticorps anti-R-NMDA dans le LCR.

2. Population de l'étude

La population étudiée englobait les patients d'âge strictement inférieur à 18 ans dont le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA avait été fait par analyse du LCR au Centre de Référence Français des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 juin 2015.

3. Recueil des données

Les données étaient collectées de façon prospective par contact auprès des médecins prenant en charge les patients lors du diagnostic (T0), puis à 3 mois (T3), 6 mois (T6), 9 mois (T9), 12 mois (T12), 18 mois (T18) et 24 mois (T24). Une feuille de recueil était remplie pour chaque patient lors du diagnostic et au cours du suivi (Figure 17).

3.1. Données cliniques

Les symptômes étaient regroupés en 7 catégories. Les troubles psychiatriques comprenaient les troubles du comportement, les hallucinations, l'agitation, l'anxiété, les crises d'angoisse, l'agressivité et les troubles de l'humeur. Les convulsions pouvaient être partielles, généralisées ou correspondre à un état de mal épileptique. Les mouvements anormaux pouvaient être des dyskinésies, une dystonie, des mouvements choréiques et/ou des myoclonies. Les troubles de conscience correspondaient à une altération de la vigilance. Les symptômes dysautonomiques regroupaient les épisodes d'hypotension ou d'hypertension artérielle systémique, de bradycardie ou de tachycardie, les apnées et les accès fébriles sans cause infectieuse retrouvée. Les troubles du sommeil pouvaient correspondre à des insomnies, une hypersomnie, une perturbation du cycle nyctéméral. Les troubles cognitifs comprenaient les troubles mnésiques et du langage, les syndromes frontaux, les états confusionnels et mutiques.

Les prodromes correspondaient aux symptômes présentés par certains patients avant le début de la maladie, il pouvait s'agir de fièvre, de céphalées, d'une altération de l'état général, de signes digestifs, cutanés ou d'affections des voies aériennes supérieures.

Le symptôme initial était défini comme le premier symptôme présenté au début de la maladie. Le syndrome clinique complet correspondait à l'ensemble des symptômes présents à la phase d'état de la maladie.

Le score de Rankin modifié (mRS) était utilisé afin de juger de l'importance du handicap causé par l'encéphalite.

3.2. Données paracliniques

Les résultats des ponctions lombaires, des IRM cérébrales et des EEG étaient recueillis au moment du diagnostic puis au cours du suivi lorsque ces examens étaient réalisés. Une ponction lombaire était considérée comme anormale si l'on notait une pléiocytose (leucocytes

> 5 cellules/mm³), une hypertprotéinorachie (protéinorachie \geq 0.4 g/l), la synthèse intrathécale d'Ig et/ou la présence de bandes oligoclonales.

Les résultats de la recherche d'une tumeur étaient consignés. Celle-ci était recherchée par imagerie thoraco-abdomino-pelvienne (échographie abdomino-pelvienne et/ou testiculaire, scanner thoraco-abdomino-pelvien, tomographie par émission de positons, radiographie thoracique, scintigraphie au MIBG), par dosage des catécholamines urinaires et des marqueurs tumoraux sériques (ACE, AFP, bétahCG total, Ca125, Ca15.3, Ca19.9).

3.3. Traitement

Le traitement était administré en fonction de l'expertise du médecin prenant en charge le patient.

Le traitement de première ligne regroupait la corticothérapie intra-veineuse, les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes et les séances d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption. Le traitement de seconde ligne correspondait à l'administration de rituximab (Mabthera®) et/ou de cyclophosphamide (Endoxan®), le traitement d'entretien à l'utilisation de mycophénolate mofétil (Cellcept®) et/ou d'azathioprine (Imurel®) et l'immunothérapie intrathécale correspondait à l'injection intrathécale de méthotrexate et de méthylprednisolone.

3.4. Evolution

Les patients étaient considérés comme ayant une évolution favorable quand leur score de Rankin était inférieur ou égal à 2. Ils étaient considérés comme guéris lors de l'obtention d'un score de Rankin à 0 avec un recul d'au moins 12 mois après le diagnostic.

Les rechutes étaient définies comme l'apparition d'un nouveau symptôme ou l'aggravation d'un symptôme déjà présent après amélioration ou stabilisation de la maladie depuis au moins 2 mois.

4. Ethique

Le consentement écrit de chaque patient était obtenu et l'étude était approuvée par le Comité d'Ethique de l'Université Claude Bernard de Lyon 1.

5. Analyses statistiques

Le logiciel de statistiques utilisé était le logiciel IBM SPSS Statistics 19. Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane et étendue inter-quartile, les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. Les sous-groupes dans la population d'étude étaient comparés en utilisant le test de Chi-deux ou le test exact de Fisher si le Chi-deux n'était pas applicable. La relation entre une évolution favorable ou la guérison et les variables qualitatives était analysée grâce au test de Chi-deux. La relation entre une évolution favorable ou la guérison et les variables quantitatives était étudiée grâce au test t de Student après avoir vérifié l'hypothèse d'égalité des variances grâce au test de Levene ; sinon un test non paramétrique de U Mann-Whitney était réalisé.

C. Résultats

1. Population de l'étude

Trente-neuf cas d'encéphalites à auto-anticorps anti-R-NMDA ont été diagnostiqués au Centre français de Référence des Syndromes Neurologiques Paraneoplasiques entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 juin 2015 chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Parmi ces 39 patients, 2 ont présenté une encéphalite à anticorps anti-R-NMDA dans les suites d'une encéphalite herpétique. Il s'agissait de deux filles âgées de 1.1 ans et 11.8 ans ayant présenté une rechute clinique 3 semaines après le diagnostic initial d'encéphalite herpétique. Ces 2 patientes étaient exclues de la cohorte.

Parmi les 37 patients inclus, l'âge médian au diagnostic était de 10.6 ans avec un intervalle inter quartile allant de 6.7 à 15.6 ans.

Vingt-six patients (70%) étaient de sexe féminin et onze (30%) étaient de sexe masculin. La plupart des patients étaient d'origine caucasienne (41%) ou africaine (35%) (Figure 18).

Cinq patients (13.5%) avaient des antécédents de retard psychomoteur, des troubles du langage ou des difficultés d'apprentissage antérieurs au diagnostic d'encéphalite. Une patiente avait un antécédent de convulsion hyperthermique simple et une patiente était suivie pour une surdité de perception.

La répartition des cas en fonction du centre hospitalier où le patient était pris en charge montrait que plus d'un tiers des patients était pris en charge à Paris en particulier aux Centres Hospitaliers Universitaires Necker (7 patients) et Robert Debré (3 patients) (Figure 19). Parmi les 13 patients pris en charge à Paris, 6 patients résidaient en Ile de France, 4 patients résidaient hors Ile de France dont un en Guadeloupe, un en Egypte, un au Portugal, et nous n'avions pas l'adresse de 3 patients.

2. Caractéristiques cliniques

2.1. Prodromes

Des prodromes étaient présents chez 16 patients (43%). Il s'agissait d'un état fébrile chez 9 patients (24%), de troubles digestifs notamment des vomissements chez 4 patients (11%), d'affections ORL en particulier une rhinite ou une angine chez 4 patients (11%), de céphalées chez 3 patients (8%) et d'une altération de l'état général avec anorexie importante chez 1 patient (3%). Deux patients (5.5%) avaient des troubles du sommeil et 1 patient (3%) avait présenté des douleurs faciales et des membres supérieurs. Il n'était pas noté de prodrome cutané (Figure 20).

Le délai médian entre les prodromes et l'apparition des premiers symptômes de la maladie était de 8 jours (IQ 2.8-11.3 jours).

2.2. Symptôme initial

Les convulsions étaient le symptôme initial le plus fréquent, elles étaient notées chez 18 patients (49%). Il s'agissait d'un état de mal épileptique chez 2 patients, d'une crise partielle chez 12 patients et d'une crise généralisée chez 7 patients.

Le symptôme initial était un trouble psychiatrique chez 13 patients (35%) en particulier un état agressif associé ou non à une agitation. Cinq patients (13.5%) présentaient un trouble cognitif initial ; 2 patients étaient confus, 2 étaient mutiques et 1 patient présentait une aphasie d'expression.

Des mouvements anormaux étaient initialement notés chez 3 patients (8%), une hyperthermie était présente chez 2 patients (5.5%), une altération de la conscience était présente chez 1 patient (3%) et des troubles digestifs étaient notés chez 1 patient (3%) (Figure 21).

2.3. Phase d'état

A la phase d'état de la maladie, des symptômes psychiatriques étaient présents chez 34 patients (92%). Les troubles du comportement étaient le symptôme le plus fréquent (92% des patients) suivis par des épisodes d'agitation (51%), un état agressif (51%), des troubles du comportement alimentaire (38%), des hallucinations visuelles et/ou auditives (24%), des phases d'angoisse (22%) ou d'anxiété (16%) et des troubles de l'humeur (8%).

Trente-deux patients (86.5%) présentaient des troubles cognitifs ; confusion (57%), mutisme (49%), troubles du langage (41%), troubles mnésiques (27%), syndrome frontal (22%).

Des mouvements anormaux étaient présents chez 32 patients (86.5%). Il s'agissait de dyskinésies bucco-faciales chez 67.5% des patients, dystonie chez 49% des patients, dyskinésies des membres chez 27% des patients, mouvements choréïques chez 8% des patients et myoclonies sans traduction électro-encéphalographique chez 5.5% des patients.

Des convulsions étaient notées chez 30 patients (81%) avec des convulsions partielles chez 46% des patients, des convulsions généralisées chez 40.5% des patients et un état de mal épileptique chez 13.5% des patients.

Vingt-six patients (70%) avaient des troubles de la conscience.

Des troubles du sommeil à type d'insomnie et d'inversion du cycle nyctéméral étaient notés chez 16 patients (43%).

Des troubles dysautonomiques étaient présents chez 13 patients (35%). Il s'agissait d'accès fébriles sans documentation microbiologique (24%), d'une tachycardie (19%), d'une hypertension artérielle systémique (13.5%), d'épisodes de bradycardie (11%), d'épisodes d'apnées (5.5%).

Enfin, 10 patients (27%) présentaient un syndrome pyramidal uni ou bilatéral et 3 patients (8%) un syndrome extra-pyramidal (Figure 22).

2.4. Caractéristiques cliniques en fonction du sexe et de l'âge

Les caractéristiques cliniques étaient analysées en fonction du sexe et de l'âge des patients. Il n'était pas noté de différence statistiquement significative entre les deux sexes en ce qui concerne les prodromes, le symptôme clinique initial et les symptômes à la phase d'état. La seule différence significative entre les deux groupes d'âge concernait les troubles du sommeil qui étaient plus fréquents chez les jeunes enfants (Tableau 2).

3. Caractéristiques paracliniques

3.1. Liquide céphalo-rachidien

La première ponction lombaire était réalisée avec un délai médian de 8.5 jours (IQ 2-23.8 jours) après le premier symptôme, elle était anormale chez 30 patients (81%). Les ponctions lombaires suivantes étaient anormales chez 32 patients (86.5%). On notait une pléiocytose chez 25 patients (68%) avec un nombre médian de 50 éléments/mm³ (IQ 29-77.5 éléments/mm³) et une hyper-protéinorachie chez 5 patients (13.5%). La recherche de bandes oligoclonales avec synthèse intra-thécale d'immunoglobulines était positive chez 18 patients parmi les 23 chez lesquelles la recherche était réalisée. Le tableau clinique d'encéphalite et la négativité des recherches infectieuses et toxiques faisaient suspecter le diagnostic d'encéphalite auto-immune même chez les patients sans inflammation dans le LCR.

Le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA était posé après mise en évidence des anticorps dans le LCR avec un délai médian entre le premier symptôme de la maladie et le diagnostic de 24 jours (IQ 14-42 jours).

3.2. Imagerie cérébrale

a. IRM cérébrale

La première IRM cérébrale était réalisée avec un délai médian de 6 jours (IQ 1-14 jours) après le premier symptôme, elle était anormale chez 13 patients (35%). Les IRM cérébrales de contrôle étaient anormales chez 17 patients (46%).

L'anomalie la plus fréquente était un hyper-signal en séquence T2 ou T2 Flair (35%), sous cortical chez 19% des patients. On notait un hypo-signal en séquence T2* au niveau des noyaux gris centraux chez 1 patient (2.7%). Les séquences ASL montraient une hyper-perfusion temporale chez 2 patients (5.5%) et une hypo-perfusion frontale chez 1 patient (2.7%).

b. Tomographie par émission de positons (FDG-PET)

Une tomographie par émissions de positons était réalisée chez six patients (16%). L'examen était anormal chez 5 patients (13.5%) avec un hyper-métabolisme chez 4 patients (11%) et un hypo-métabolisme chez 3 patients (8%).

3.3 Electroencéphalogramme

L'EEG initial était anormal chez 28 patients (76%), des anomalies étaient présentes sur les EEG de suivi chez 37 patients (100%).

L'anomalie la plus fréquente était un ralentissement asymétrique présent chez 27 patients (73%), suivi par des foyers d'ondes lentes chez 15 patients (40.5%), des paroxysmes chez 13 patients (35%), un rythme delta diffus chez 12 patients (32%), des ondes thêta chez 9 patients (24%) et des pointes chez 4 patients (11%). Il n'était pas noté d'EDB.

3.4. Caractéristiques paracliniques en fonction du sexe et de l'âge

Les caractéristiques paracliniques étaient analysées en fonction du sexe et de l'âge des patients. Il n'était pas noté de différence statistiquement significative concernant les examens paracliniques entre les deux sexes ni entre les jeunes patients et les patients de plus de 12 ans (Tableau 2).

4. Tumeur associée

Une tumeur était diagnostiquée chez 5 patients (13.5%).

Quatre tumeurs avaient été diagnostiquées après le début de la maladie encéphalitique avec un délai médian de 9 jours (IQ 3-107 jours) à partir des premiers symptômes d'encéphalite et de 2 jours (IQ -3.5-95.5 jours) à partir de la confirmation du diagnostic d'encéphalite. Il s'agissait de 4 tératomes ovariens survenus uniquement chez des patients de sexe féminin dont l'âge médian était de 15.5 ans (IQ 12.1-16.8 ans). Deux patientes étaient d'origine caucasienne et deux d'origine africaine.

Un dysgerminome de la glande pinéale avec composant tératomateux avait été diagnostiqué 11 mois avant le diagnostic d'encéphalite chez un patient de 9.7 ans.

Une tumeur associée à l'encéphalite avait été recherchée au cours du suivi chez 12 patients (32%). Les examens avaient été réalisés 3 mois, 6 mois et 9 mois après le diagnostic d'encéphalite chez 4 patients à chaque fois, 12 mois après le diagnostic chez 3 patients et 24 mois après le diagnostic chez 1 patient. Les examens réalisés étaient 9 échographies abdomino-pelviennes, 3 IRM pelviennes, 2 scanners thoraco-abdomino-pelvien, 2 PET-scan et 1 dosage des marqueurs tumoraux.

5. Traitement

5.1. Traitement de première ligne

Tous les patients avaient reçu un traitement de première ligne. Le délai médian entre le premier symptôme et la première ligne de traitement était de 16.5 jours (IQ 8-29 jours).

Un seul traitement de première ligne était administré chez 8 patients (22%), deux traitements de première ligne étaient utilisés chez 17 patients (46%), trois traitements de première ligne étaient utilisés chez 10 patients (27%) et les quatre traitements de première ligne étaient utilisés chez 1 patient (2.7%).

Vingt-huit patients (76%) avaient reçu des corticoïdes intra-veineux, 33 (89%) avaient reçu des immunoglobulines polyvalentes, 9 patients (24%) avaient eu des séances de plasmaphérèse (nombre médian de 9 séances par patient) et 6 patients (16%) avaient eu des séances d'immunoabsorption (nombre médian de 9.5 séances par patient).

5.2. Traitement de seconde ligne

Trente et un patients (84%) avaient reçu un traitement de deuxième ligne. Le délai médian entre la première et la seconde ligne thérapeutique était de 13.5 jours (IQ 8.3-25 jours).

Vingt-trois patients (64%) avaient reçu du rituximab seul avec un nombre médian de 2 cures, deux patients (5.5%) avaient reçu du cyclophosphamide seul avec un nombre médian de 6 cures et 7 patients (19%) avaient reçu les deux traitements.

5.3. Traitement d'entretien

Un traitement d'entretien avait été utilisé chez 8 patients (22%), 4 patients (11%) avaient été traités par mycophénolate mofétil et 4 (11%) par azathioprine.

5.4. Traitement intra-thécal

Le traitement par injection intra-thécale de méthotrexate et de méthylprednisolone avait été administré à 5 patients (13.5%) dont un était guéri lors du dernier suivi.

5.5. Traitement de la tumeur

Une exérèse chirurgicale était pratiquée chez les 4 patientes présentant un tératome ovarien.

Un traitement par exérèse chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie avait été administré dans les 8 mois suivant le diagnostic du dysgerminome pinéal.

5.6. Traitement en fonction du sexe et de l'âge

Le traitement administré était analysé en fonction du sexe et de l'âge des patients. Il n'était pas noté de différence statistiquement significative entre les deux sexes. Il existait une différence statistiquement significative de traitement entre les deux groupes d'âge avec une utilisation plus fréquente de cyclophosphamide comme traitement de deuxième ligne et de mycophénolate mofétil comme traitement d'entretien chez les patients âgés de plus de 12 ans (Tableau 3).

6. Evolution

6.1. Hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation au moment du diagnostic d'encéphalite limbique était de 52 jours (IQ 37-133 jours), 4 patients étaient toujours hospitalisés au moment de la rédaction de ce travail. Dix-neuf patients (51%) avaient été hospitalisés en réanimation avec une durée médiane de séjour en réanimation de 30 jours (IQ 4-42 jours), six patients (16%) avaient nécessité la pose d'une gastrostomie et 4 patients (11%) avaient été trachéotomisés. Dix-huit patients (49%) avaient séjourné en centre de rééducation après l'hospitalisation initiale.

6.2. Evolution clinique

La durée médiane de suivi était de 12 mois (IQ 6-24 mois).

Lors du dernier suivi, 1 patiente était décédée (2.7%), 28 patients (76%) avaient une évolution favorable ($mRS \leq 2$), 17 patients (46%) étaient guéris ($mRS = 0$) et aucune rechute n'avait été notée (Figure 23). La durée médiane entre le diagnostic et l'amélioration ($mRS \leq 2$) était de 3 mois, celle entre le diagnostic et la guérison ($mRS = 0$) était de 9 mois.

La patiente décédée était une jeune fille de 15.9 ans d'origine africaine qui avait comme antécédent une obésité morbide. Elle avait présenté des prodromes à type de fièvre et de céphalées puis des troubles psychiatriques, un syndrome confusionnel, des convulsions et des mouvements anormaux à type de dystonie et dyskinésie des membres, il n'était pas noté de trouble dysautonomique. L'IRM cérébrale était normale, l'EEG montrait une activité delta monomorphe diffuse. Le traitement par immunoglobulines polyvalentes avait été débuté 6 jours après le premier symptôme, du Rituximab avait été ajouté 5 jours après les Ig. Le décès était survenu 36 jours après le début de la maladie au cours d'une défaillance multi-viscérale.

6.3. Evolution paraclinique

Les ponctions lombaires réalisées au cours du suivi montraient le plus souvent la persistance d'anticorps anti-R-NMDA dans le LCR. Parmi les 20 patients ayant eu une ou plusieurs ponctions lombaires de contrôle, 12 patients (60%) avaient des anticorps anti-R-NMDA dans le LCR dont 7 étaient considérés comme guéris. Huit patients (40%) n'avaient plus d'anticorps dans le LCR avec un délai médian avant négativation des anticorps dans le LCR de 6 mois, un de ces patients n'était pas considéré comme guéri de la maladie.

Une ou plusieurs IRM cérébrales étaient réalisées au cours du suivi chez 16 patients, 6 de ces patients (37.5%) avaient une IRM cérébrale anormale. On notait une atrophie corticale chez 3 patients, la persistance d'hyper-signaux chez 4 patients mais en diminution par rapport à l'IRM initiale chez 2 patients et une anomalie de signal de la substance blanche sous corticale chez 1 patient.

Deux patients (5.5%) avaient eu une FDG-PET au cours de leur suivi, on y notait la diminution des anomalies de métabolisme par rapport à l'examen initial.

Vingt patients (54%) avaient eu un ou plusieurs EEG pendant leur suivi, il se normalisait chez 5 de ces patients (25%) et s'améliorait chez 4 patients (20%). Les anomalies notées étaient la persistance d'un ralentissement asymétrique chez 13 patients (65%), des bouffées d'ondes lentes chez 3 patients (15%), des pointes chez 3 patients (15%), des paroxysmes chez 1 patient (5%) et une activité thêta chez 1 patient (5%).

6.4. Facteurs pronostiques

Après analyse univariée, il était mis en évidence une association entre l'âge du patient et une évolution favorable (9.7 ± 4.9 ans vs 13.6 ± 4.7 ans, $p = 0.04$) mais il n'était pas noté de lien entre la guérison ($mRS = 0$) et l'âge ou le sexe du patient.

On notait une association positive entre un séjour en réanimation et une évolution favorable ($p = 0.02$), association non retrouvée concernant la guérison.

Il n'était pas noté d'association statistiquement significative entre la guérison ou une évolution favorable et les délais diagnostique ou thérapeutique, la présence d'une tumeur, un symptôme particulier, une atteinte électro-encéphalographique ou une anomalie à l'IRM cérébrale.

Concernant le traitement, il n'était pas mis en évidence de lien entre la guérison ou une évolution favorable et l'administration d'un traitement de deuxième ligne, on notait par contre une association négative entre la guérison et l'utilisation d'un traitement d'entretien ($p = 0.01$) ou d'un traitement intra-thécal ($p = 0.05$).

Les résultats des analyses réalisées sont présentés dans le Tableau 4.

7. Encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en pédiatrie en France depuis 2007.

Les résultats de notre étude étaient couplés aux données de l'étude réalisée par Zekeridou et al sur les cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués au Centre français de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2012 (2).

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 juin 2015, 75 cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA avaient été diagnostiqués dont deux cas dans les suites d'une encéphalite herpétique (cas exclus de l'analyse). Cinquante-deux patients (71%) étaient de sexe féminin et 21 patients (29%) étaient de sexe masculin. L'âge médian au diagnostic était de 10.5 ans (IQ 5.7-15.5 ans). La majorité des patients étaient d'origine caucasienne (48%) ou africaine (37%).

La répartition des cas en fonction du centre hospitalier où le patient était pris en charge montrait que plus d'un tiers des patients était pris en charge à Paris (Figure 25). Parmi les 31 patients pris en charge dans un Centre Hospitalier parisien, 18 patients habitaient en Ile de France, 7 patients résidaient hors Ile de France avec un patient résidant en Guadeloupe et 2 patients habitant à l'étranger, et nous n'avions pas l'adresse de 6 patients.

Les caractéristiques cliniques des 73 cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA sont résumées dans la Figure 26. Des prodromes étaient notés chez 37% des patients et les convulsions restaient le symptôme clinique initial le plus fréquent.

Six patients (8%) avaient une tumeur parmi lesquels 5 patientes d'âge médian égal à 16 ans (IQ 15.5-16.5 ans) avaient un tératome ovarien.

En ce qui concerne l'évolution des patients, 58 patients (79%) avaient une évolution favorable ($mRS \leq 2$), 37 patients (51%) étaient guéris ($mRS = 0$) et 3 patients (4%) avaient fait une rechute. La durée médiane de suivi était de 18 mois (IQ 6-24 mois).

La comparaison des deux populations sur les caractéristiques cliniques ne montrait pas de différence statistiquement significative concernant les prodromes. On notait une différence concernant le symptôme initial avec plus de troubles du sommeil dans la population décrite par Zékéridou et al. Concernant les symptômes présents à la phase d'état de la maladie, il était noté une différence statistiquement significative entre les deux populations concernant les troubles de conscience plus fréquents dans notre population.

Les caractéristiques paracliniques n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux populations ni le nombre de patients hospitalisés en réanimation.

Concernant le traitement administré, il n'était jamais fait d'immunoabsorption ni de traitement intra-thécal dans la population décrite par Zekeridou et al. Il n'était pas noté de différence statistiquement significative sur les autres traitements de première ligne, les traitements de deuxième ligne ni les traitements d'entretien.

Il n'était pas noté de différence statistiquement significative sur le délai diagnostique ou thérapeutique. Concernant l'évolution des patients, il était notait une évolution favorable statistiquement plus fréquente dans la population de Zekeridou et al ($p = 0.001$) mais la guérison semblait moins fréquente dans cette population ($p = 0.07$).

Après analyse statistique univariée des 73 patients, on notait une association significative entre la guérison et le délai diagnostique avec un délai diagnostique plus long chez les patients guéris ($61,1 \pm 84.3$ vs 33.6 ± 35.6 jours, $p = 0.03$). On notait aussi une association entre la guérison et l'absence de bande oligo-clonale dans le LCR initial ($p = 0.01$) et l'absence de pointes sur l'EEG initial ($p = 0.05$). Les analyses réalisées sont présentées dans le Tableau 5.

D. Discussion

Les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA sont maintenant bien connues chez l'enfant et l'adolescent. Notre étude a permis de décrire 37 cas pédiatriques d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA puis d'obtenir une population de 73 patients en couplant nos résultats à ceux de l'étude réalisée par Zekeridou et al (2).

La limite principale de notre étude réside dans une durée médiane de suivi des patients trop courte (12 mois) alors qu'il s'agit d'une maladie où l'évolution n'est pas toujours linéaire avec des dégradations et des rechutes possibles à distance du diagnostic initial. Il est donc nécessaire de poursuivre cette étude afin d'obtenir une durée de suivi satisfaisante c'est-à-dire un suivi d'au moins 24 mois après le diagnostic d'encéphalite.

Deuxièmement, le critère de jugement principal de l'évolution des patients était le score de Rankin modifié. Son utilisation chez les enfants est parfois difficile, en particulier chez les petits enfants pas encore autonomes dans les activités de la vie quotidienne. Son utilisation est aussi difficile chez les patients ayant un trouble neurologique ou psychomoteur antérieur à l'encéphalite car leur mRS avant la maladie peut être déjà différent de 0. L'évolution du mRS semble alors plus importante que le chiffre même du mRS dans le suivi de l'évolution du patient. Le score de Rankin modifié est utilisé dans la plupart des études sur les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA pour juger l'état initial du patient et son évolution ; ce score n'est pas spécifique des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA et l'on vient de montrer qu'il est parfois difficile à utiliser. La création d'un score spécifique aux encéphalites à anticorps anti-R-NMDA pourrait permettre une meilleure évaluation ; les items de ce score pourraient reprendre les symptômes les plus fréquents et la notion d'hospitalisation en service traditionnel, en réanimation ou en service de rééducation fonctionnelle.

Enfin, notre étude ne comptait que 37 patients ce qui peut être à l'origine d'un manque de puissance. Afin d'avoir une plus grande puissance, nous avons couplé notre population avec la population précédemment décrite par Zekeridou et al (2) ; 73 cas pédiatriques d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA ont ainsi pu être analysés.

L'âge médian des 37 patients de notre étude, leur origine ethnique et le sexe ratio étaient similaires aux données des précédentes études avec une population majoritairement féminine (70% des patients), un âge médian de 10.6 ans et des patients d'ethnie caucasienne ou africaine (2-6).

La prédominance du sexe féminin peut être liée à un plus grand nombre de tumeur dans cette population (2-6), tumeur à l'origine de l'encéphalite auto-immune par expression d'un antigène neuronal R-NMDA. Cependant de nombreuses patientes n'ont pas de tumeur associée à l'encéphalite auto-immune. Les pathologies auto-immunes en général sont plus fréquentes dans la population féminine car les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de ces maladies ; les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA comme les autres maladies auto-immunes atteignent ainsi une population majoritairement féminine.

Dans les études précédentes comme dans notre étude il est noté une majorité de patients d'ethnies caucasienne et africaine. Ces études se déroulent dans des pays européens (Espagne, France, Grande-Bretagne) et aux Etats-Unis (Philadelphie) pays où prédomine l'ethnie caucasienne et non l'ethnie africaine. La question d'un risque plus important de présenter une encéphalite à anticorps anti-R-NMDA en fonction de l'ethnie se pose. Premièrement il semble qu'une tumeur soit plus souvent présente dans la population africaine (32). Deuxièmement, le système HLA des patients, liés en partie à leur ethnie, pourrait jouer un rôle dans l'apparition d'une encéphalite auto-immune (33).

Les symptômes présentés par la population pédiatrique atteinte d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA sont maintenant bien connus. Dans notre étude sur 37 patients, les signes cliniques de la maladie étaient semblables à ceux des autres études pédiatriques avec la prédominance de convulsions comme symptôme initial puis essentiellement des troubles psychiatriques, cognitifs et des mouvements anormaux (2-6). Contrairement à l'étude de Zekeridou et al. (2), les troubles dysautonomiques n'étaient pas statistiquement plus fréquents dans la population féminine ni chez les patients âgés de plus de 12 ans, les deux populations avaient pourtant un sexe ratio et un âge médian comparables.

Les résultats des ponctions lombaires et des IRM cérébrales étaient équivalents à ceux décrits dans la littérature. Cependant une association était montrée entre la présence de bandes oligoclonales dans le LCR et une évolution favorable ou la guérison, cette association n'était pas montrée dans les études précédentes et les bandes oligoclonales n'étaient recherchées que chez 62% des patients, ce résultat est donc à interpréter avec précaution.

Concernant les EEG, nous n'avons relevé aucun aspect d'EDB dans notre étude. Cet aspect est pourtant habituellement présent dans 30% des cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA

(44, 45). Il est possible qu'un aspect d'EDB ait été présent dans notre étude mais non mis en évidence car il est parfois difficile de faire la part des choses entre spindles et EDB.

Cinq tumeurs avaient été diagnostiquées parmi les 37 patients de l'étude ce qui correspond à 13.5% des patients. Quatre tératomes ovariens avaient été diagnostiqués uniquement chez des filles d'un âge médian de 15.5 ans (IQ 12.1-16.8 ans) avec deux patientes d'origine caucasienne et deux patientes d'origine africaine. Ceci rejoint les données de l'étude réalisée par Dalmau et al. en 2011 (32) où l'on note que la présence d'une tumeur est liée au sexe, à l'âge et à l'ethnie : plus de tumeurs sont notées lorsque l'âge augmente, dans la population féminine et chez les patients d'origine africaine. Il n'est pas trouvé d'autre cas dans la littérature d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA dans les suites d'un dysgerminome de la glande pinéale mais il est aisé d'imaginer que l'expression par le dysgerminome d'un antigène neuronal a pu induire la sécrétion d'anticorps anti-R-NMDA.

Les délais médians étaient relativement courts entre le premier symptôme d'encéphalite limbique et le diagnostic de tumeur (9 jours ; IQ 3-107 jours) et entre la confirmation diagnostique d'encéphalite et le diagnostic de tumeur (2 jours ; IQ -3.5-95.5 jours). Lors du diagnostic d'encéphalite la nécessité de rechercher immédiatement une tumeur associée n'est plus à prouver. La question des modalités et du rythme de dépistage d'une tumeur dans le cadre du suivi d'un cas pédiatrique d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA se pose ensuite. Les recommandations basées sur la population adulte sont de rechercher une tumeur de façon semestrielle jusqu'à 4 ans après le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA (46, 47). Ces mesures sont peut-être trop prudentes dans la population pédiatrique compte tenu du faible nombre de tumeur en particulier dans la population masculine et âgée de moins de 12 ans et devant le délai médian relativement court entre le diagnostic d'encéphalite et le diagnostic de tumeur. Il semble tout de même préférable de réaliser régulièrement une échographie abdomino-pelvienne, examen peu invasif et peu coûteux, plutôt que de risquer de diagnostiquer tardivement une tumeur.

Comme dans les études précédentes, tous les patients avaient reçu un traitement de première ligne avec un délai médian de 16.5 jours après le début des symptômes (2-6). Il s'agissait préférentiellement d'immunoglobulines polyvalentes (89%) puis de corticoïdes (76%) comme dans l'étude de Zekeridou et al (2).

Un traitement de deuxième ligne, en particulier du rituximab, était utilisé chez 84% des patients ce qui rejoint les résultats de Zekeridou et al en 2015 mais diffère des précédentes

études où un traitement de seconde ligne était administré chez seulement 14 à 35% des patients (3-6). Dans notre étude, le délai médian entre 1^{ère} et 2^{ème} lignes thérapeutiques était de 13.5 jours ce qui correspond aux recommandations (32) et montre un raccourcissement de ce délai par rapport à la population de Zekeridou et al (2) où le délai médian était de 26 jours.

Dans notre étude comme dans l'étude de Zekeridou et al. (2) il n'était pas montré de lien entre la guérison et l'utilisation d'un traitement de seconde ligne pourtant très utilisé dans nos deux populations, ceci peut-être lié au fait qu'une seconde ligne thérapeutique est utilisée chez des patients initialement non répondeurs au traitement donc potentiellement plus graves. Cette hypothèse semble aussi pouvoir expliquer l'association négative retrouvée entre la guérison et l'utilisation d'un traitement d'entretien ($p = 0.01$) et la tendance associative négative entre la guérison et l'utilisation d'un traitement intra-thécal ($p = 0.05$) ces traitements étant utilisés dans les cas les plus graves. Ces associations statistiques disparaissaient lors de l'élargissement de la population aux 73 cas diagnostiqués depuis 2007.

Curieusement, nous n'avons pas montré d'association entre le délai thérapeutique et la guérison et il était trouvé une association entre le délai diagnostique et la guérison avec un délai diagnostique plus long dans le groupe de patients guéris (61.1 ± 84.3 vs 33.6 ± 35.6 , $p = 0.02$). Ce lien peut s'expliquer par le fait que deux patientes étaient guéries malgré un délai diagnostique très long (226 jours et 297 jours) alors que dans le groupe de patients non guéris il n'était pas noté de délai diagnostique aussi long.

Contrairement aux études précédentes où des rechutes étaient notées dans 10 à 29% des cas (2-6, 33), aucune rechute n'était notée dans notre étude chez 37 patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. Ceci peut être dû à une durée médiane de suivi trop courte dans notre étude (12 mois) empêchant de diagnostiquer les rechutes, le délai médian entre le diagnostic et la rechute étant de 12.5 mois (2, 3). Nous devrions probablement ne parler que de rémission pour ces patients dont le suivi devra s'étendre jusqu'à un délai d'au moins 24 mois après le diagnostic afin de s'assurer de la persistance de la guérison et de l'absence de rechute.

Enfin, nous avons noté la guérison de patients malgré la persistance d'anticorps anti-R-NMDA dans le LCR ce qui était le cas chez 7 des 14 patients guéris ayant eu une ponction lombaire de contrôle. Ceci était déjà retrouvé dans des études antérieures (33, 53). Ce résultat paraît contradictoire si l'on considère l'hypothèse selon laquelle les anticorps ont un rôle

direct dans les symptômes de la maladie. Cependant il pourrait s'expliquer par l'existence d'un seuil en-dessous duquel les anticorps sont présents dans le LCR mais en quantité insuffisante pour entraîner des symptômes. Le dosage des anticorps dans le LCR au Centre de Référence français des Syndromes Neurologiques Paraneoplasiques n'est pas un dosage quantitatif ce qui semble nécessaire afin d'argumenter cette hypothèse.

Conclusion

L'encéphalite à auto-anticorps anti-R-NMDA est maintenant bien connue chez l'enfant et l'adolescent.

Les mécanismes à l'origine de cette maladie ne sont par contre pas encore bien élucidés, des études sont en cours afin d'identifier la cible neuronale exacte des anticorps anti-R-NMDA.

De plus, les traitements utilisés ne sont pas des traitements spécifiques de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. Il semble possible qu'il existe un jour un traitement ciblant spécifiquement l'épitope reconnu par les anticorps anti-R-NMDA.

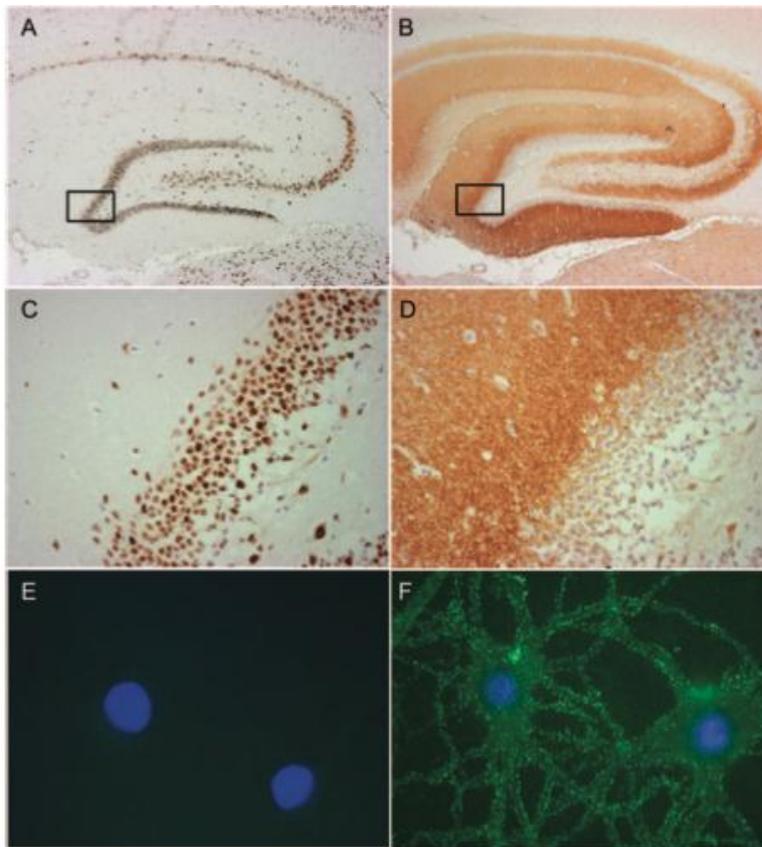
Tableau 1. Principales caractéristiques des encéphalites limbiques à auto-anticorps.

Antigen	NMDAR	LGI1	Caspr2	AMPA	GABA _B R	Glycine R
Age	Infancy–elderly, frequently 2–40 years	30–80 years (median 60 years)	45–80 years (median 60 years)	40–90 years (median 60 years)	25–75 years (median 60 years)	5–69 years (median 49 years)
Sex	Up to 80% female	65% male	85% male	90% female	50% female	Unknown
Neurological manifestations	Behavioural disturbance, psychosis, catatonia, seizures, aphasia, movement disorders including orolingual dyskinesias, central hypoventilation, dysautonomia	Faciobrachial dystonic seizures, limbic encephalitis, epilepsy (often tonic seizures), myoclonus, rapidly progressive dementia (can mimic CJD), sleep disorders	Peripheral nerve hyperexcitability or neuromyotonia (Isaacs' syndrome), Morvan's syndrome, limbic encephalitis (less common), sleep disorders	Limbic encephalitis, atypical psychosis	Limbic encephalitis, prominent seizures in up to 80% of patients	Progressive encephalomyelitis with rigidity, stiff person syndrome
CSF abnormalities	90% abnormal – CSF lymphocytosis, intrathecal oligoclonal bands and elevated protein	40% abnormal	25% abnormal, often bland CSF	90% abnormal, often intrathecal oligoclonal bands	80–90% abnormal, often intrathecal oligoclonal bands	Variable CSF elevated protein, lymphocytosis, and oligoclonal bands; can be normal
Imaging	Up to 50% abnormal; medial temporal lobe hyperintensity, focal cortical T2-weighted/FLAIR hyperintensity	85% medial temporal lobe FLAIR high signal	40% abnormal, medial temporal lobe FLAIR high signal	90% abnormal, medial temporal lobe FLAIR high signal	65% medial temporal lobe FLAIR high signal	Frequently normal
Tumour frequency and association	Ovarian teratomas in women >15 years, can be other tumours (thymomas, mediastinal or testicular teratomas, Hodgkin lymphoma), significant portion non-paraneoplastic (particularly children and males)	Rare, <20% (lung, thymus)	Thymomas in 20–40%	Tumours in 70% (small cell lung cancer, breast cancer, thymic cancer)	Tumours in 45–60% (small cell lung cancer)	Reported lung cancer, Hodgkin lymphoma, thymoma; usually not paraneoplastic
Relapse rate	12–25%	Uncommon	Limited experience	50–60%	Uncommon	Unknown
Other	–	Associated hyponatraemia	–	–	–	Can have concurrent GAD65–IgG antibodies

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, Caspr2 = contactin-associated protein-like 2, CJD = Creutzfeldt–Jakob disease, CSF = cerebrospinal fluid, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, GABA_BR = γ -aminobutyric acid receptor, GAD = glutamic acid decarboxylase, Glycine R = glycine receptor, IgG = immunoglobulin G, LGI1 = leucine-rich glioma inactivated 1, NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptor. Adapted from [2,3,11], [92, 93].

(Ramanathan, Mohammad, Brilot et al. 2014)

Figure 1. Analyse comparative des anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires (AON) et des anticorps dirigés contre des antigènes de surface (ASC).



Analyse immuno-histochimique de coupe d'hippocampe de rat après infusion avec du LCR d'un patient ayant des anticorps anti-Hu (A) ou des anticorps anti-R-NMDA (B).

Fixation intense du neuropile sans atteinte des corps cellulaires neuronaux par les ASC (D) contrairement aux AON (C).

Analyse par immunofluorescence de cultures imperméables de neurones d'hippocampe de rats vivants. Absence de réactivité des anticorps anti-Hu due à l'absence de pénétration intra-neuronale (E) contrairement aux anticorps anti-R-NMDA qui montrent un intense signal en surface des neurones du à la reconnaissance d'un épitope extracellulaire (F).

(Lancaster, Martinez-Hernandez et Dalmau 2011)

Figure 2. Représentation anatomique du système limbique, coupe sagittale.

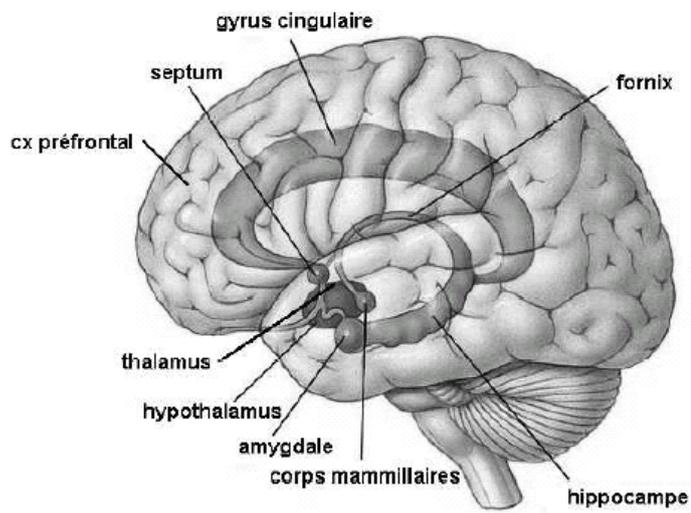
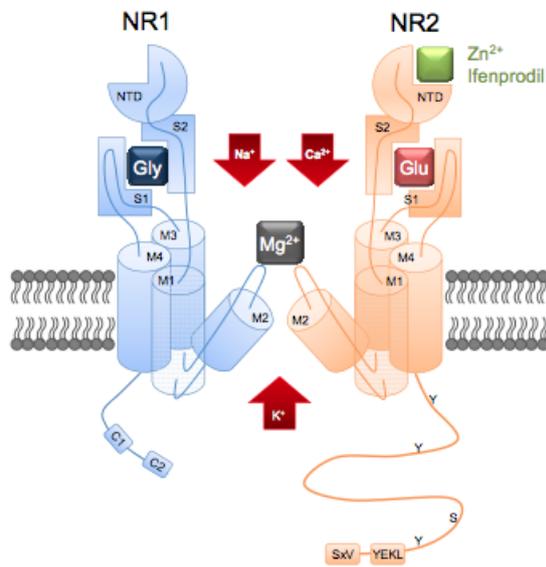


Figure 3. Structure d'un récepteur NMDA.



Représentation d'une sous-unité NR1 et d'une sous-unité NR2.

NTD : domaine N-terminal extracellulaire comportant des sites modulateurs liant le Zn²⁺ et l'Ifenprodil.

M1 à M4 : domaines trans-membranaires.

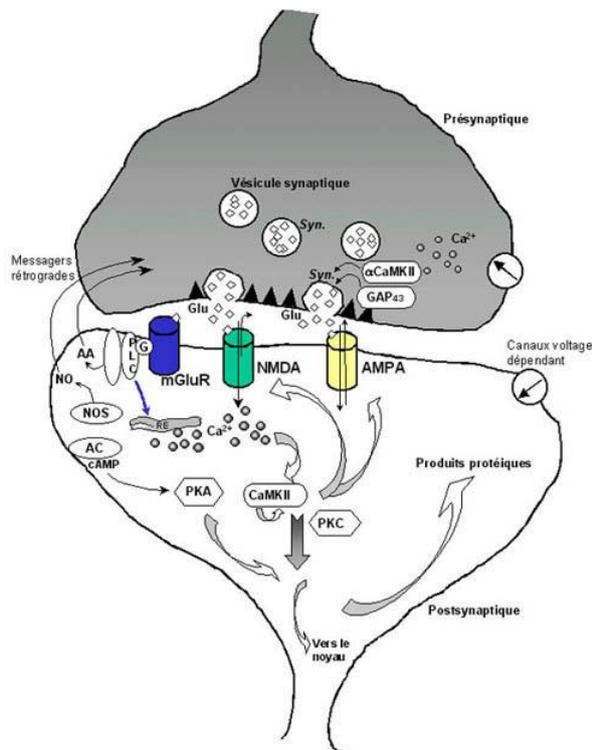
S1 et S2 : parties extracellulaires formant le site de liaison à la glycine pour NR1 et au glutamate pour NR2.

C1, C2 : domaine C-terminal intracellulaire de la sous-unité NR1.

Y, S, SxV, YEKL : domaine C-terminal intracellulaire de la sous-unité NR2.

(Cull-Candy et Leszkiewicz 2004)

Figure 4. Rôle des R-NMDA dans la mémorisation.



NMDA : récepteurs NMDA ; AMPA : récepteurs AMPA
 mGluR : récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G
 PKA, PKC, Ca MKII : protéines kinases
 Syn. : syntaxine. RE : réticulum endoplasmique. NO : acide nitrique.

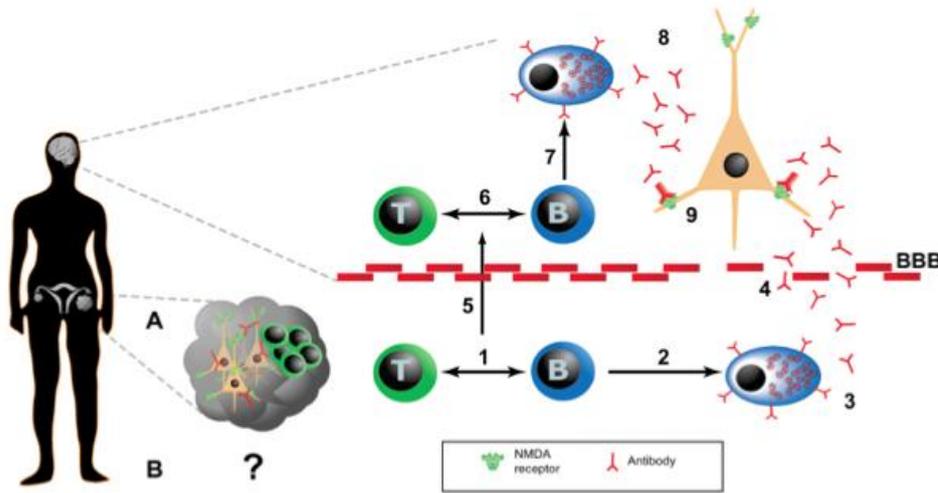
La libération de glutamate par les neurones pré-synaptiques fortement activés entraîne l'ouverture des canaux ioniques couplés aux R-NMDA et une entrée massive d'ions calcium. Ce phénomène est amplifié par les mGluR qui mobilisent les ions calcium des réserves intracellulaires (stockés dans le réticulum endoplasmique). Les R-AMPA sont impliqués dans la rapidité de transmission du message.

La forte concentration intracellulaire en calcium déclenche :

- la libération de messagers rétrogrades qui agissent sur le neurone pré synaptique ce qui augmente la libération de glutamate par action de la syntaxine.
- l'activation des protéines kinases qui activent la machinerie génétique et phosphorylent les R-AMPA et les R-NMDA augmentant ainsi leur sensibilité.

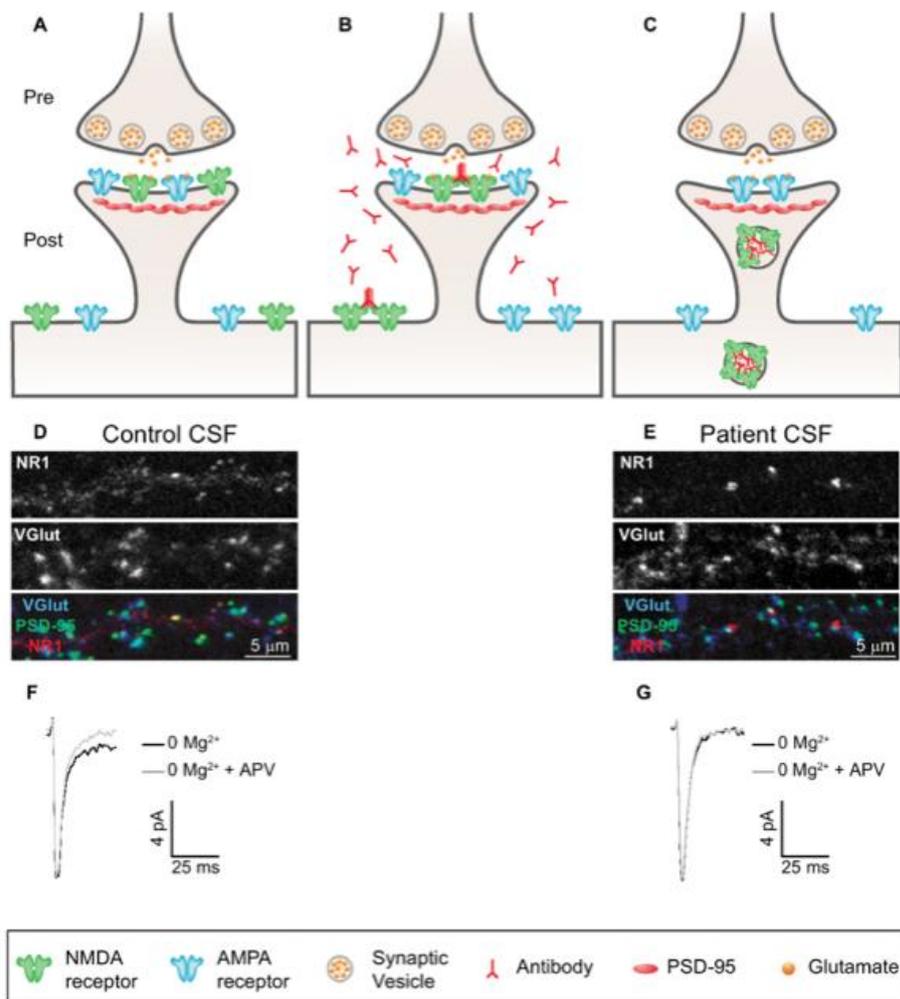
(Schéma tiré du cours sur la plasticité synaptique par le Dr Laroche directeur du Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication, CNRS UMR 8620, Université de Paris-Sud, Orsay)

Figure 5. Mécanismes impliqués lors de la présence d'anticorps anti-R-NMDA dans le SNC.



L'expression ectopique d'un antigène neuronal (R-NMDA) par une tumeur (A) ou par un autre mécanisme inconnu (B) casse la tolérance immune en entraînant la présentation antigénique par les cellules lymphoïdes T ou par les cellules dendritiques, l'initiation d'une immunité mémoire B (1) et la production de plasmocytes producteurs d'anticorps (2). Les anticorps ainsi synthétisés peuvent se lier aux R-NMDA de la tumeur ou franchir la barrière hémato-encéphalique (BBB) fragilisée (4). De plus les cellules B mémoire et les cellules T activées peuvent franchir la BBB (5) et entraîner une nouvelle stimulation (6), la maturation liée à l'affinité antigénique, l'expansion clonale et la différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps ant-R-NMDA (7). Les anticorps produits dans le SNC par les plasmocytes (8) ou qui franchissent la BBB (4) se lient alors aux R-NMDA causant leur internalisation. (Moscatò, Jain, Peng et al. 2010)

Figure 6. Mécanismes des effets synaptiques et cellulaires des anticorps anti-R-NMDA.



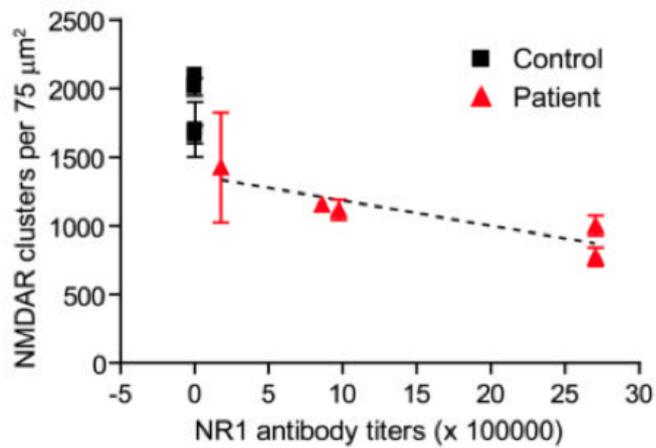
A-C : Les R-AMPA et R-NMDA sont localisés sur la membrane post synaptique (A). Les anticorps présents dans le SNC se lient aussi bien aux récepteurs synaptiques qu'extra-synaptiques (B). Les R-NMDA liés par les anticorps sont internalisés causant une diminution du nombre de R-NMDA au niveau synaptique (C).

D-E : Cultures de neurones de rongeurs traités pendant 3 jours par un LCR témoin ou par un LCR de patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. Utilisation de NR1 post synaptique comme marqueur des R-NMDA, de VGlut comme marqueur des sites pré synaptiques et de PSD-95 pour les sites post synaptiques. Le LCR des patients entraîne une diminution des NR1 post synaptiques sans modifier la densité des sites pré et post synaptiques.

F-G : Enregistrement de courants d'excitation miniatures post synaptiques (mEPSCs) qui consistent en un composant rapide médié par les R-AMPA et un composant plus lent APV sensible médié par les R-NMDA. En comparaison avec les neurones traités par le LCR témoin (F), les neurones traités par le LCR des patients montre une perte sélective du composant APV-sensitif médié par les R-NMDA (G).

(Moscato, Jain, Peng et al. 2010)

Figure 7. Diminution du nombre de R-NMDA selon le taux d'anticorps anti-NR1.



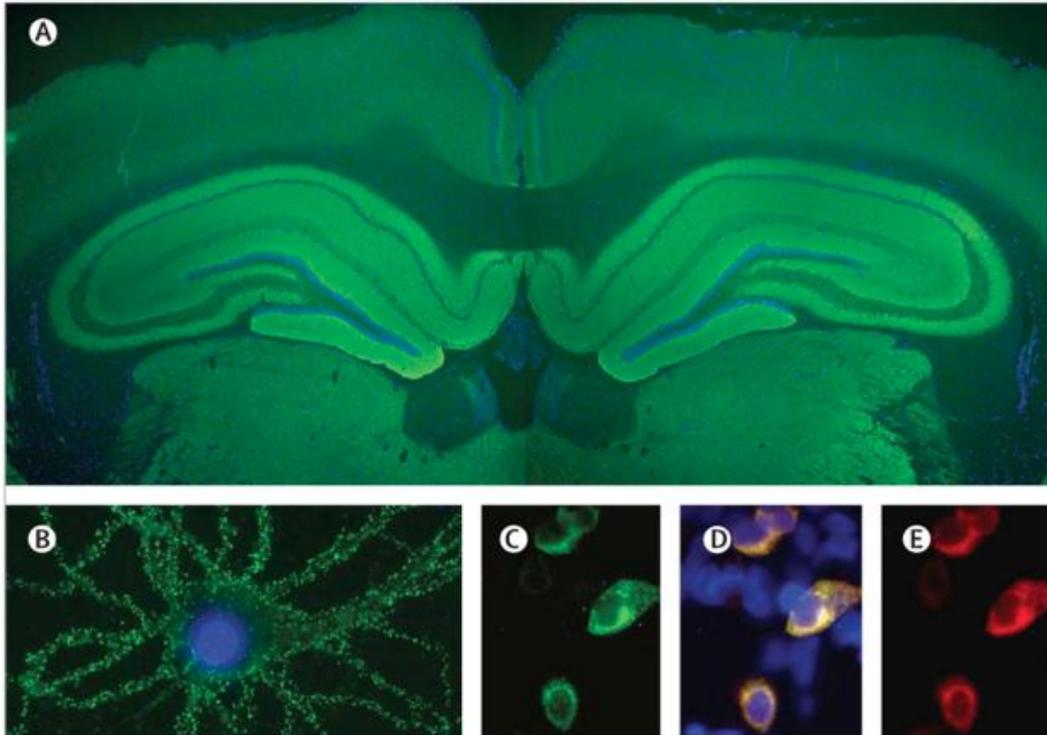
Infusion directe dans l'hippocampe de rats adultes de LCR ayant des taux variables d'anticorps anti-NR1. Analyse immuno-histochimique après 2 semaines d'infusion. Chaque point représente la médiane de densité de R-NMDA. On remarque une diminution titre-dépendante de la densité des R-NMDA. (Hughes, Peng, Gleichman et al. 2010)

Figure 9. Echelle de Rankin modifiée (mRS).

Degré de handicap	Score
Pas de symptômes	0
Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5

(Sulter, Steen et Keyser 1999)

Figure 10. Critères immuno-histochimiques de présence d'anticorps anti-NR1 et NR2B.



A. Intense réactivité prédominant au niveau de l'hippocampe sur une coupe coronale de cerveau de rat incubée avec un LCR pathologique.

B. Immunofluorescence des surfaces cellulaires sur des cultures de neurones imperméables d'hippocampes de rats vivants incubés avec un LCR pathologique.

C-E. Immunohistochimie sur des cellules HEK293 transfectées avec NR1 et NR2B formant ainsi des hétéromères NR1-NR2B de R-NMDA.

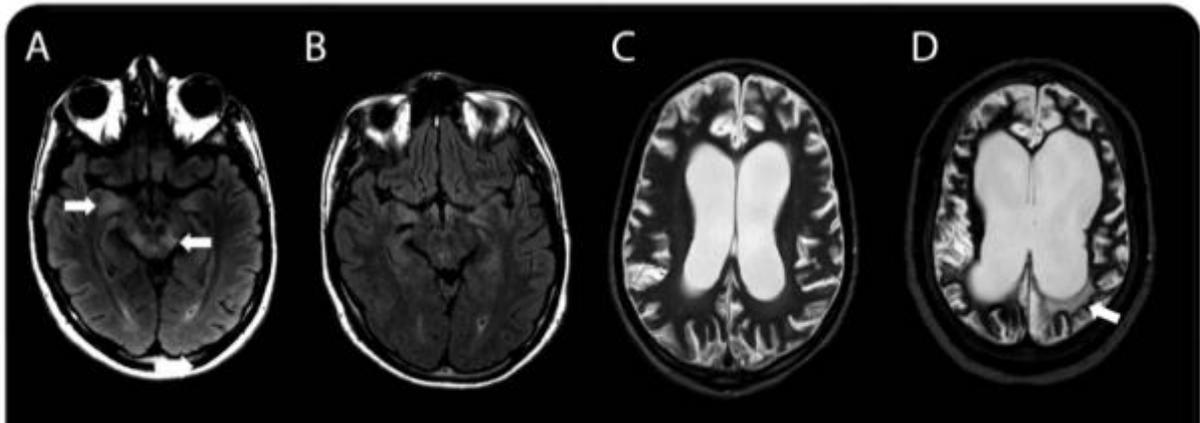
C. Intense réactivité des cellules HEK293 en présence de LCR pathologique.

D. Co-localisation de cette réactivité avec la réactivité d'anticorps monoclonal de lapin anti-NR1.

E. Immunofluorescence montrant les noyaux cellulaires avec le 4',6- diamidino-2-phenylindole (DAPI).

(Dalmau, Gleichman, Hughes et al. 2008)

Figure 11. IRM cérébrale montrant des lésions de la substance blanche chez des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, coupes axiales.



A, B : Patient 1. Coupe axiale T2 FLAIR.

Hypersignal du mésencéphale et du lobe temporo-mésial (A, flèches blanches).

Diminution de l'hypersignal sur l'IRM cérébrale de contrôle à 2 mois (B).

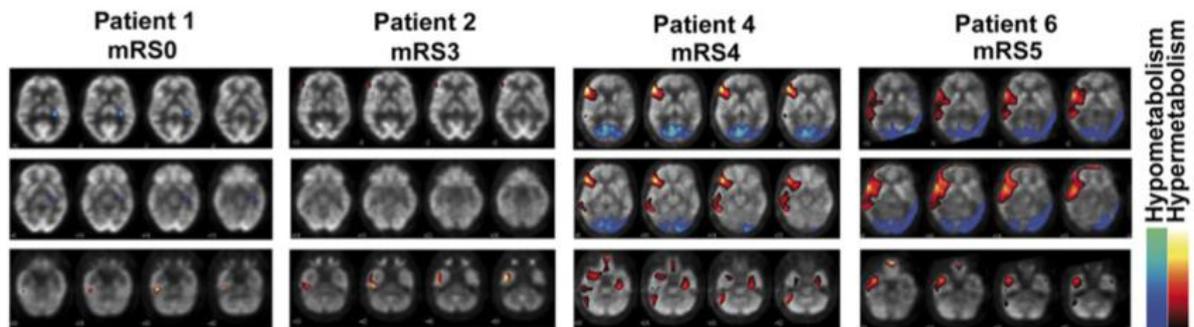
C, D : Patient 2. Coupe axiale T2.

Atrophie corticale diffuse sur l'IRM pratiquée 6 mois après le début de la maladie (C).

Progression de l'atrophie corticale et apparition de nouvelles lésions de la substance blanche lors d'un épisode de rechute clinique 5 ans après (D).

(Hacohen, Absoud, Hemingway et al. 2014)

Figure 12. FDG-PET chez des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA.



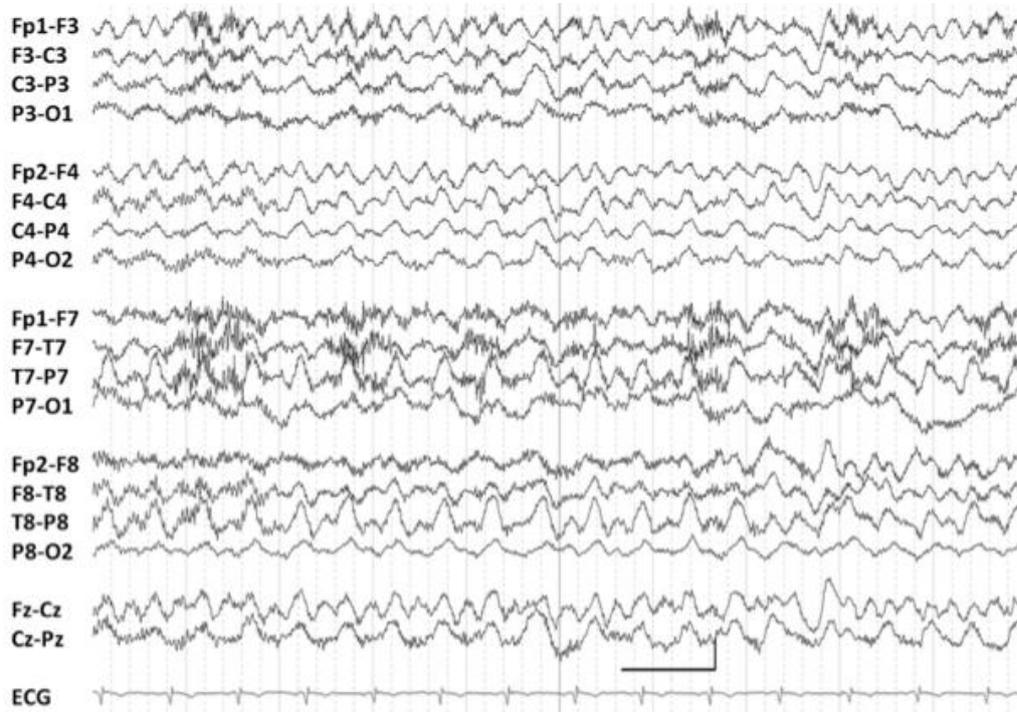
L'imagerie des patients atteints d'une encéphalite modérément sévère (patients 1 et 2) montre un hyper-métabolisme temporo-mésial.

L'imagerie des patients atteints d'une encéphalite sévère montre un hyper-métabolisme frontal et temporal et un hypo-métabolisme occipital.

mRS : score de Rankin modifié.

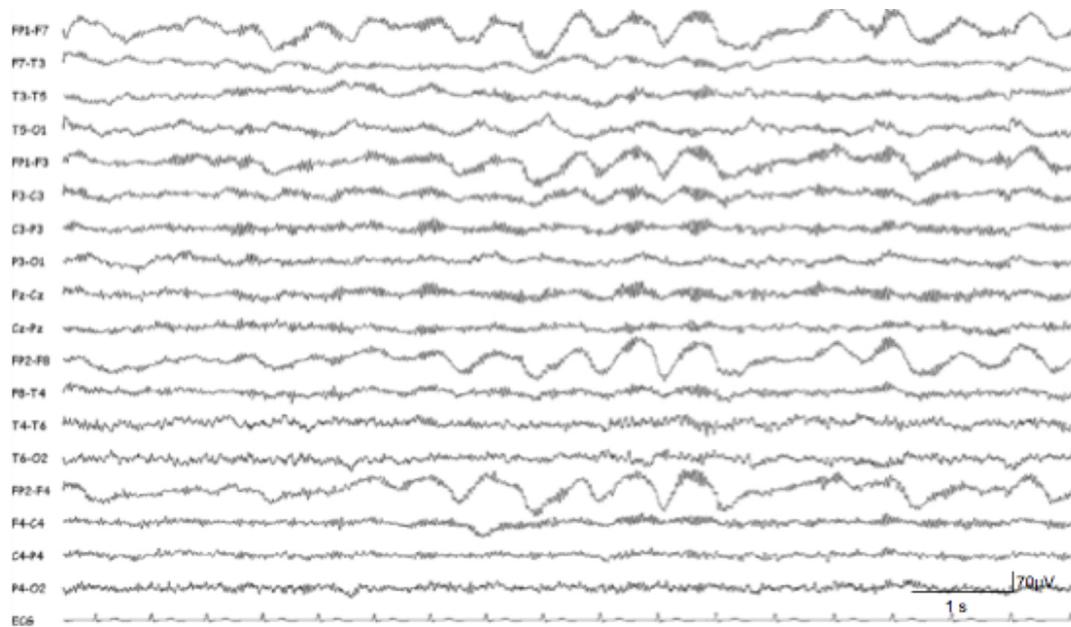
(Leypoldt, Buchert, Kleiter et al. 2012)

Figure 13. Electroencéphalogramme montrant une activité rythmique delta généralisée.



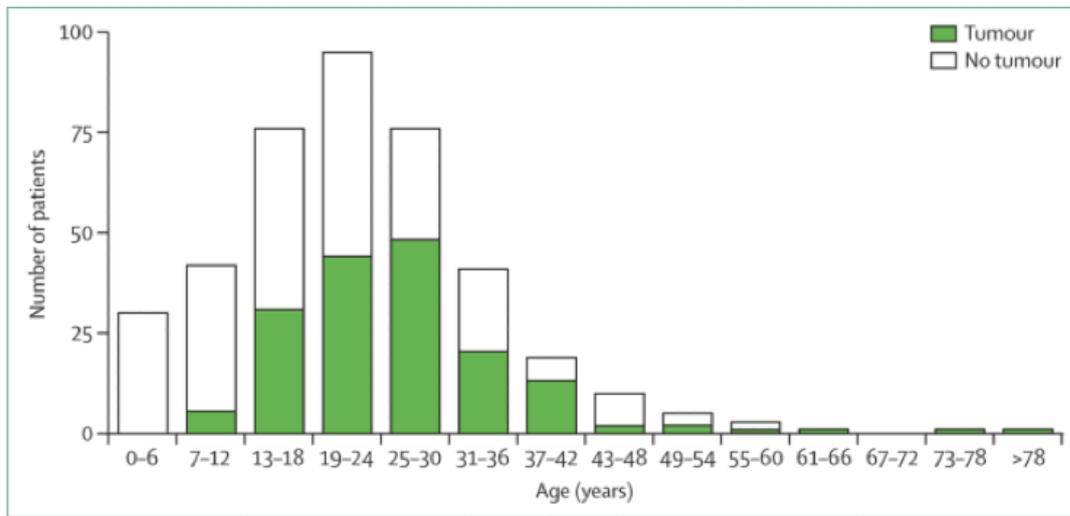
(Kirkpatrick, Clarke, Sonmezturk et al. 2011)

Figure 14. Electroencéphalogramme montrant une activité extrême delta brush (EDB).



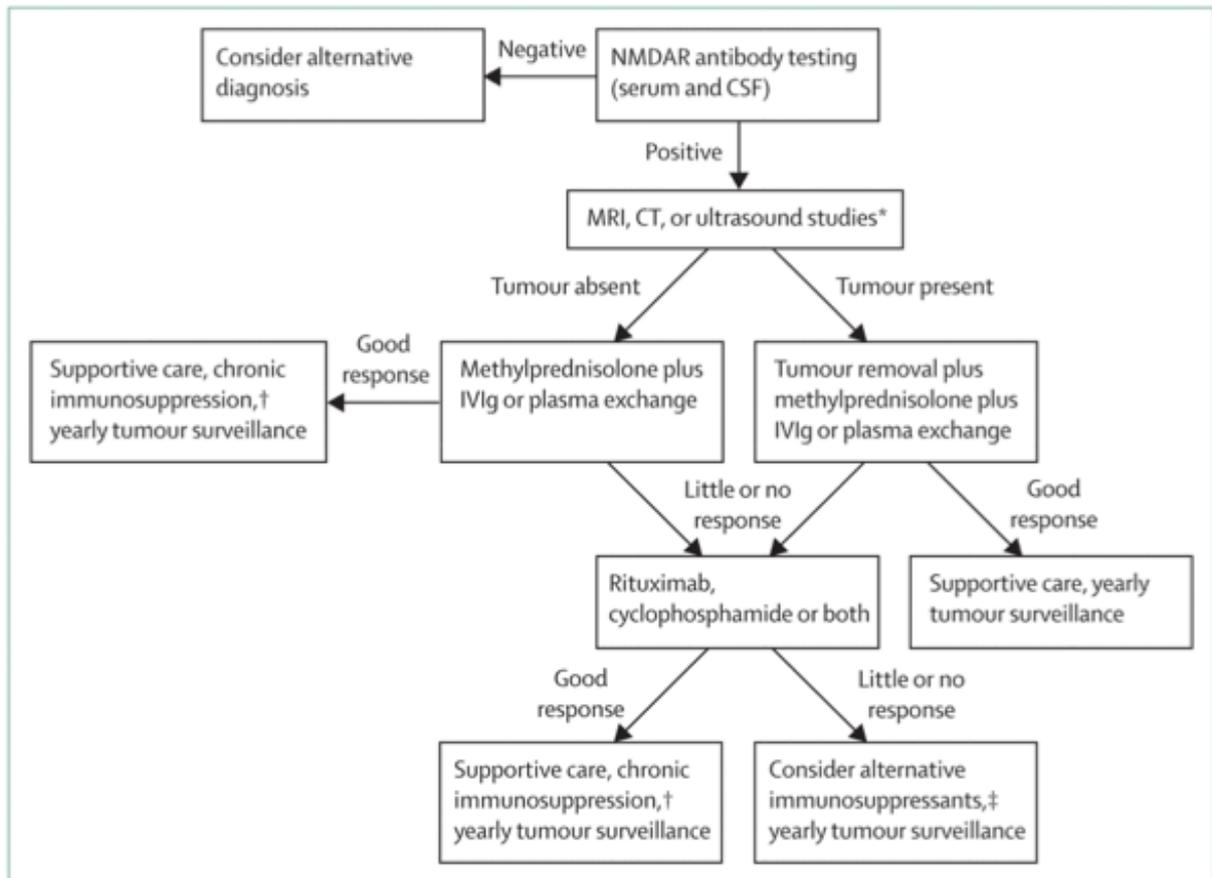
(Veciana, Becerra, Fossas et al. 2015)

Figure 15. Distribution des patients selon l'âge et la présence ou l'absence de tumeur.



(Dalmau, Lancaster, Martinez-Hernandez et al. 2011)

Figure 16. Stratégie thérapeutique.



* Chez les femmes, échographie abdomino-pelvienne ou transvaginale si l'âge le permet. Chez les hommes, échographie testiculaire.

† Chronic immunosuppression : mycophénolate mofétilé ou azathioprine pendant 1 an.

‡ Alternative immunosuppressant : méthotrexate per os ou intra-thécal.

(Dalmau, Lancaster, Martinez-Hernandez et al. 2011)

Date dernières nouvelles	GUERI <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
--------------------------	---

3 MOIS Rankin :	Date de réévaluation		
Prise en charge	<input type="checkbox"/> Réanimation <input type="checkbox"/> Rééducation <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre :		
Principaux signes	Epilepsie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Mvt anormaux <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte psychiatrique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte cognitive <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :	
PL Date :	Prot : GB : BOC : NMDAR :		

6 MOIS Rankin :	Date de réévaluation		
Prise en charge	<input type="checkbox"/> Réanimation <input type="checkbox"/> Rééducation <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre :		
Principaux signes	Epilepsie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Mvt anormaux <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte psychiatrique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte cognitive <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :	
PL Date :	Prot : GB : BOC :		

9 MOIS Rankin :	Date de réévaluation		
Prise en charge	<input type="checkbox"/> Réanimation <input type="checkbox"/> Rééducation <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre :		
Principaux signes	Epilepsie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Mvt anormaux <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte psychiatrique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte cognitive <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :	
PL Date :	Prot : GB : BOC :		

12 MOIS Rankin :	Date de réévaluation		
Prise en charge	<input type="checkbox"/> Réanimation <input type="checkbox"/> Rééducation <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre :		
Principaux signes	Epilepsie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Mvt anormaux <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte psychiatrique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte cognitive <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :	
PL Date :	Prot : GB : BOC :		
Contrôle ovaires			

18 MOIS Rankin :	Date de réévaluation		
Prise en charge	<input type="checkbox"/> Réanimation <input type="checkbox"/> Rééducation <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre :		
Principaux signes	Epilepsie <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Mvt anormaux <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte psychiatrique <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Atteinte cognitive <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :	

Date dernières nouvelles	GUERI <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
--------------------------	---

PL Date :	Prot : GB : BOC :
--------------	-------------------------

24 MOIS Rankin :	Date de réévaluation									
Prise en charge	<input type="checkbox"/> Réanimation <input type="checkbox"/> Rééducation <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Autre :									
Principaux signes	<table border="0"> <tr> <td>Epilepsie</td> <td><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</td> <td rowspan="4">Autres signes :</td> </tr> <tr> <td>Mvt anormaux</td> <td><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</td> </tr> <tr> <td>Atteinte psychiatrique</td> <td><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</td> </tr> <tr> <td>Atteinte cognitive</td> <td><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</td> </tr> </table>	Epilepsie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :	Mvt anormaux	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Atteinte psychiatrique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Atteinte cognitive	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Epilepsie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Autres signes :								
Mvt anormaux	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non									
Atteinte psychiatrique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non									
Atteinte cognitive	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non									
PL Date :	Prot : GB : BOC :									

Traitements	Type	Dose	Date		
<input type="checkbox"/> Immunomodulateurs	<input type="checkbox"/> Endoxan				
	<input type="checkbox"/> Cellcept				
	<input type="checkbox"/> Rituximab				
	<input type="checkbox"/> Autre				
<input type="checkbox"/> Echanges plasmatiques					
<input type="checkbox"/> Corticoïdes					
<input type="checkbox"/> Veinoglobulines					
<input type="checkbox"/> Methotrexate					
<input type="checkbox"/> Chimiothérapie					
<input type="checkbox"/> Radiothérapie					

Figure 18. Répartition des 37 patients selon leur origine ethnique.

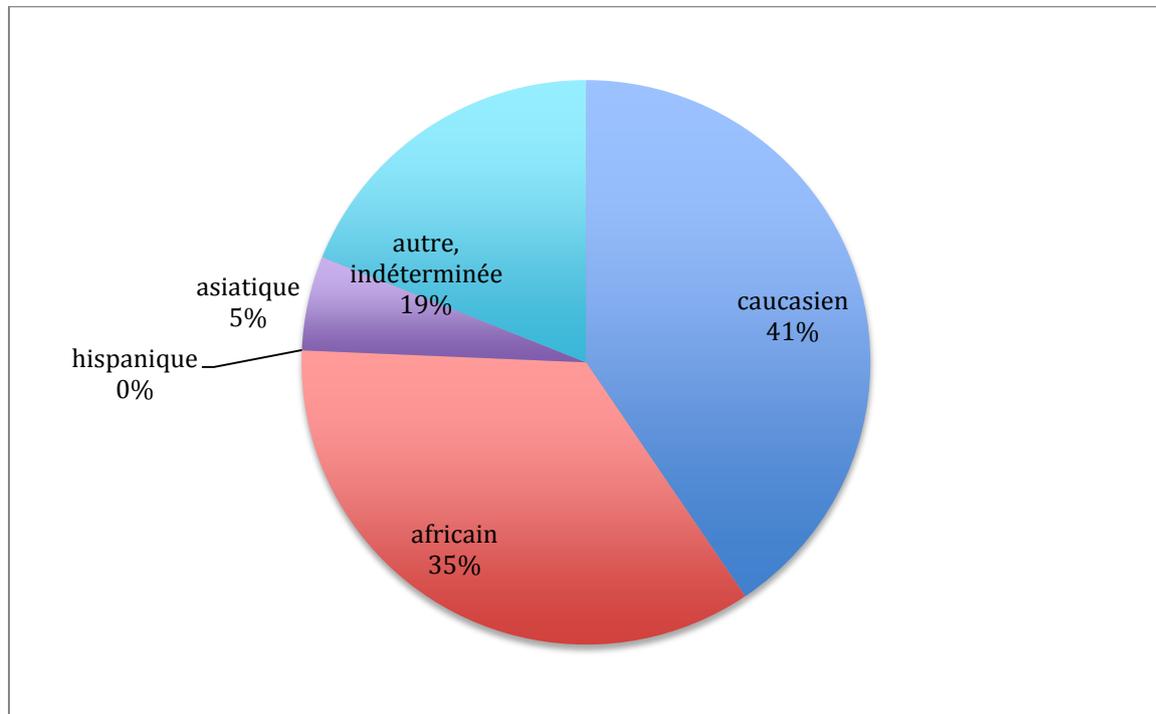


Figure 19. Répartition géographique des 37 cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués en France entre 2013 et 2015.

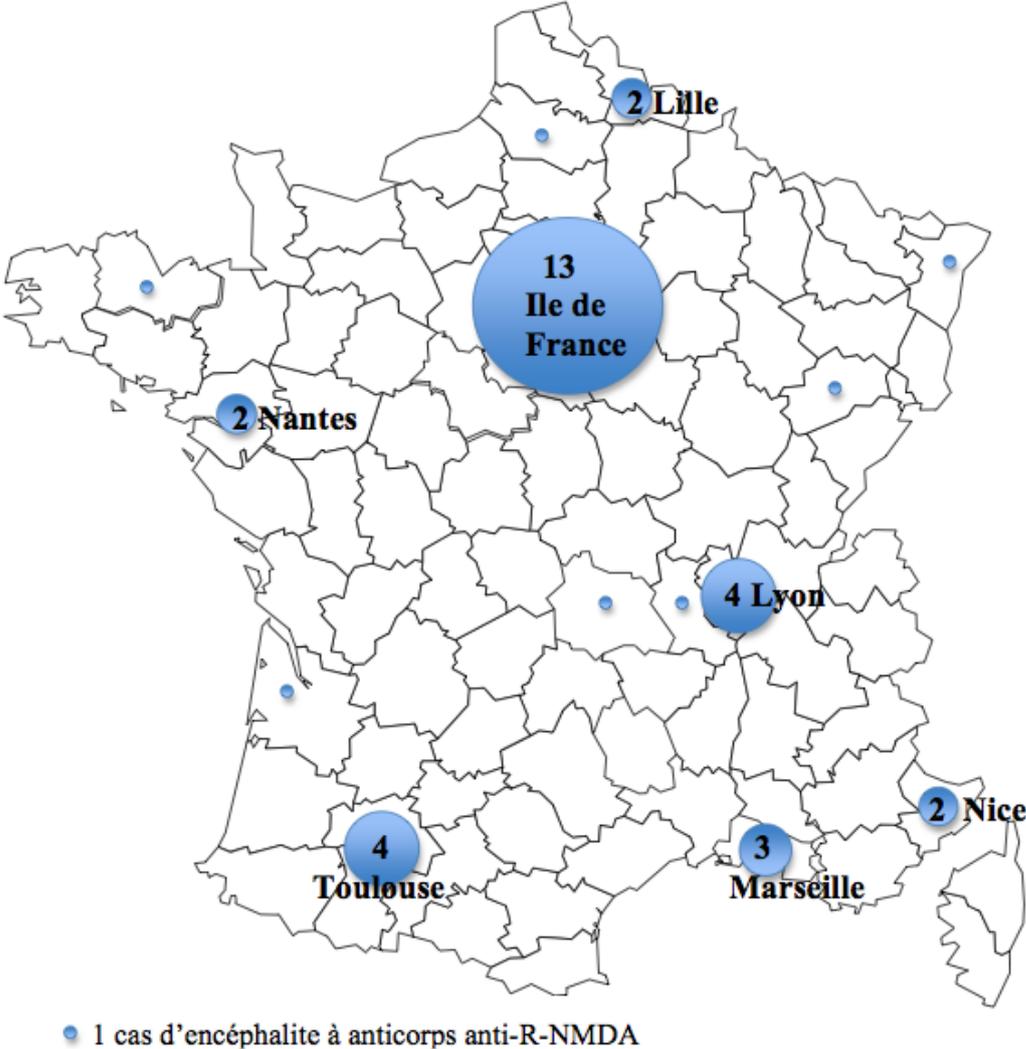


Figure 20. Répartition des prodromes selon le sexe (en %) chez les 37 patients de l'étude.

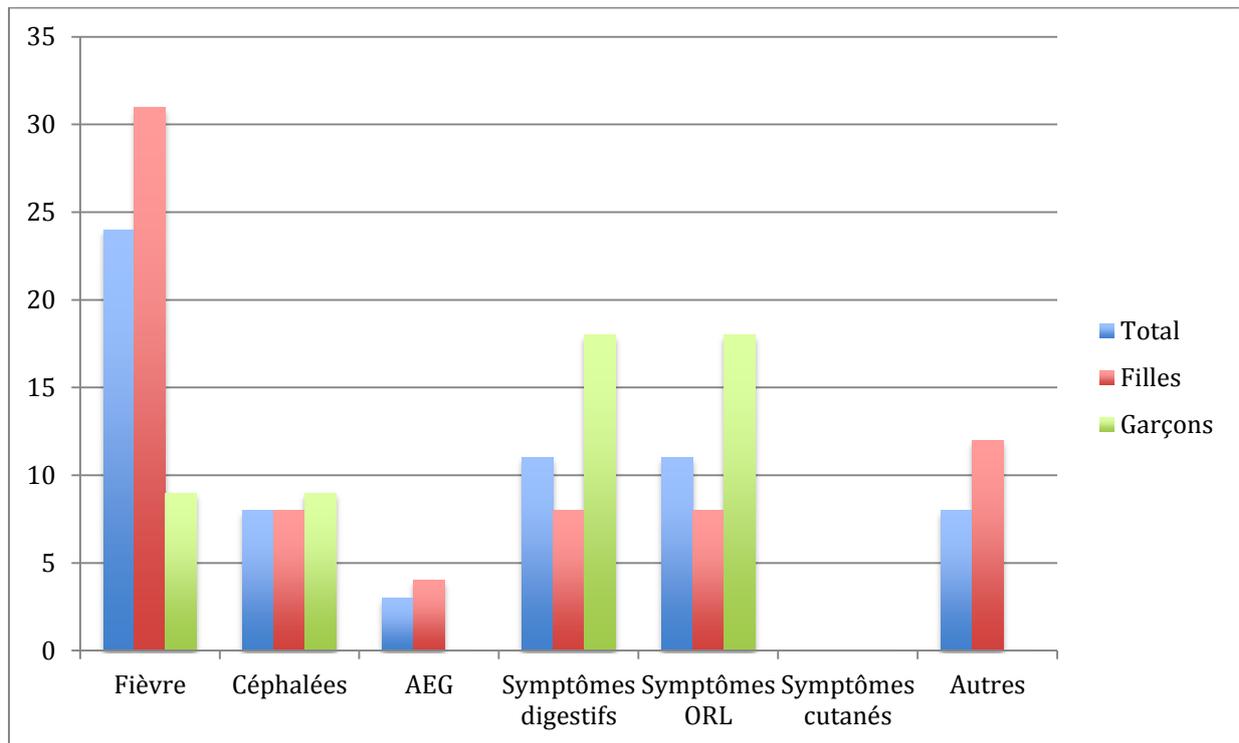


Figure 21. Répartition du symptôme initial selon le sexe (en %) chez les 37 patients de l'étude.

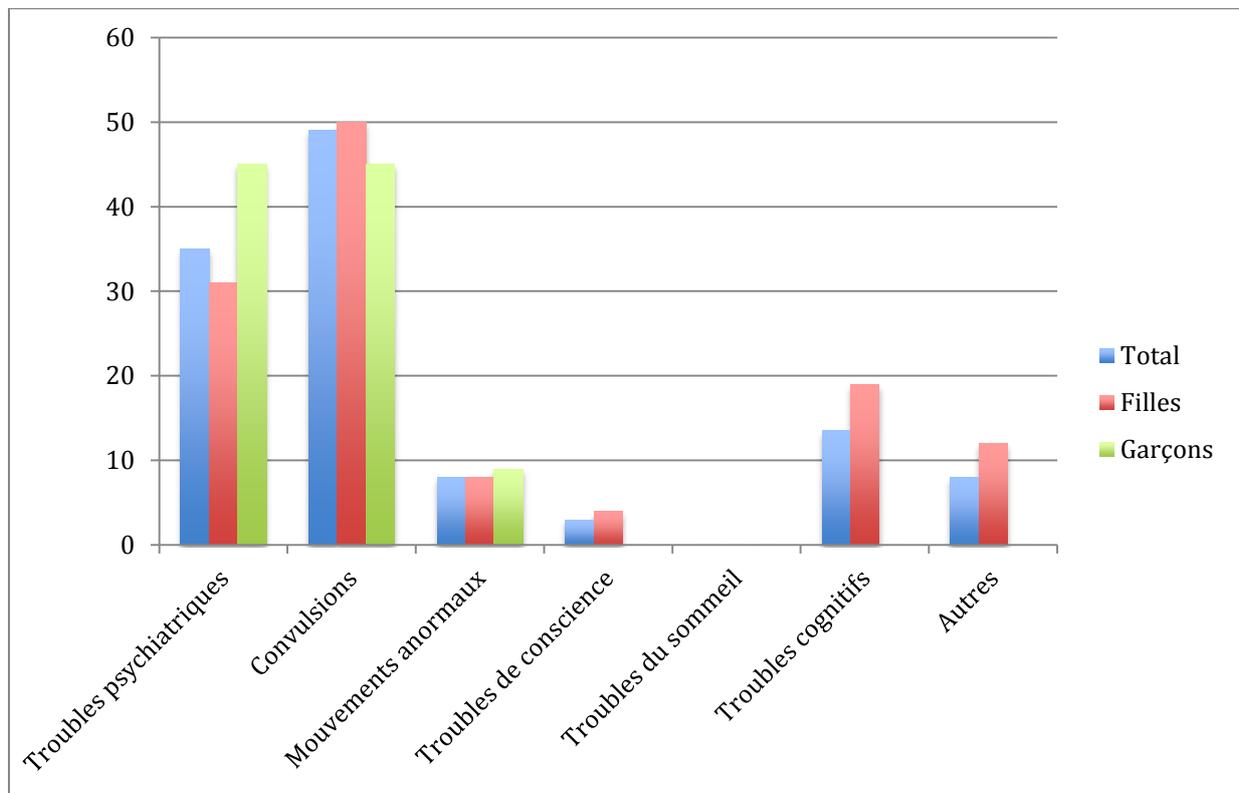


Figure 22. Répartition des symptômes à la phase d'état de la maladie selon le sexe (en %) chez les 37 patients de l'étude.

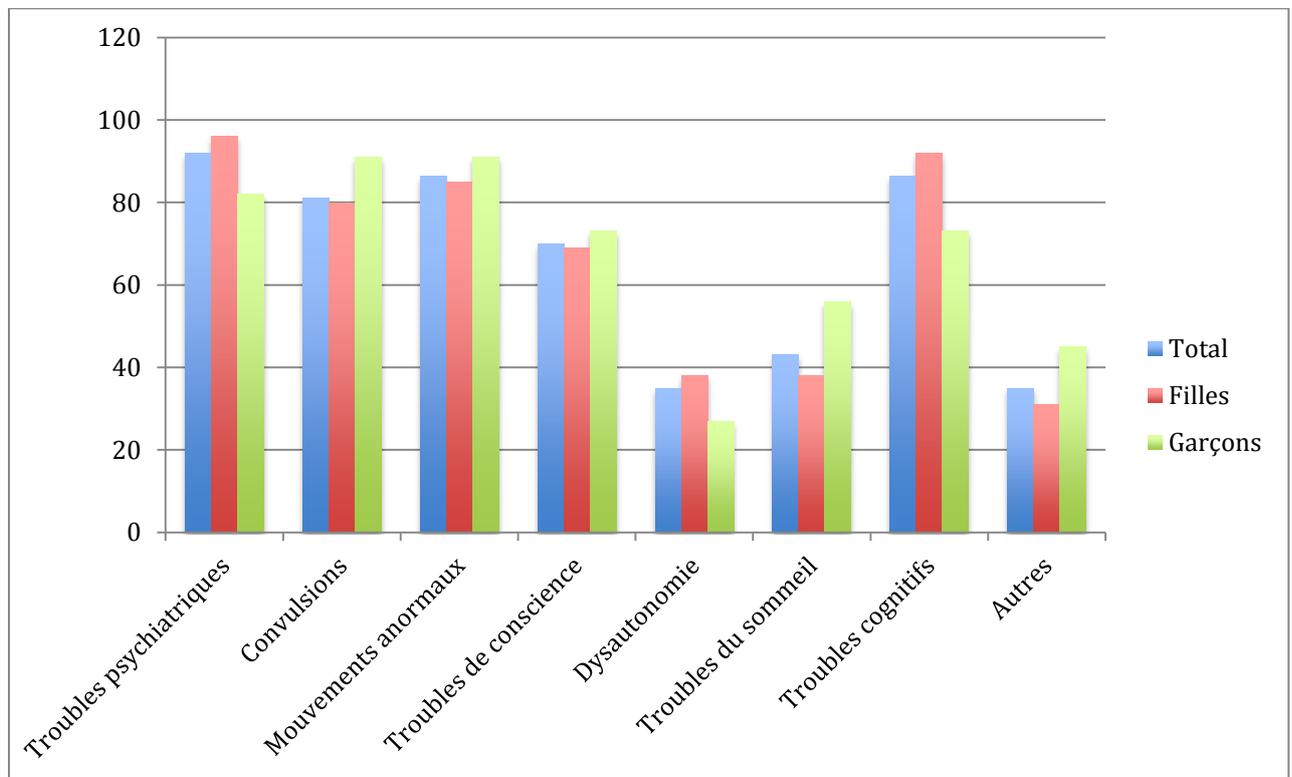


Tableau 2. Caractéristiques cliniques, paracliniques et évolution en fonction du sexe et de l'âge.

Variables	Total (n = 37)	Filles (n = 26)	Garçons (n = 11)	p	< 12ans (n = 20)	> 12 ans (n = 17)	p
Age, ans (médiane, IQ)	10.7 (6.7-15.6)	14 (8.4-16.4)	5.7 (4-8.2)	0.14	NC	NC	
Prodromes	16 (43%)	12 (46%)	4 (36%)	0.72	10 (50%)	6 (35%)	0.37
Symptôme initial							
Troubles psychiatriques	13 (35%)	8 (31%)	5 (46%)	0.47	6 (30%)	7 (41%)	0.48
Convulsions	18 (49%)	13 (50%)	5 (46%)	0.80	10 (50%)	8 (47%)	0.86
Mouvements anormaux	3 (8%)	2 (8%)	1 (9%)	1.00	3 (15%)	0	0.23
Altération de la conscience	1 (3%)	1 (4%)	0	1.00	1 (5%)	0	1.00
Troubles du sommeil	0	0	0		0	0	
Troubles cognitifs	5 (13.5%)	5 (19%)	0	0.30	1 (5%)	4 (24%)	0.16
Autres symptômes	3 (8%)	2 (8%)	1 (9%)	1.00	2 (10%)	1 (6%)	1.00
Syndrome clinique complet							
Troubles psychiatriques	34 (92%)	25 (96%)	9 (82%)	0.21	17 (85%)	17(100%)	0.23
Convulsions	30 (81%)	20 (77%)	10 (91%)	0.65	17 (85%)	13 (77%)	0.70
Mouvements anormaux	32 (86.5%)	22 (85%)	10 (91%)	1.00	18 (90%)	14 (82%)	0.64
Altération de la conscience	26 (70%)	18 (69%)	8 (73%)	1.00	14 (70%)	12 (71%)	1.00
Dysautonomie	13 (35%)	10 (39%)	3 (27%)	0.71	5 (25%)	8 (47%)	0.16
Troubles du sommeil	16 (43%)	10 (39%)	6 (55%)	0.48	12 (60%)	4 (24%)	0.03
Troubles cognitifs	32 (86.5%)	24 (92%)	8 (73%)	0.14	16 (80%)	16 (94%)	0.35
Autres symptômes	13 (35%)	8 (31%)	5 (46%)	0.47	8 (40%)	5 (29%)	0.50
Hospitalisation en réanimation	19 (51%)	15 (58%)	4 (36%)	0.24	8 (40%)	11 (65%)	0.13
Evolution							
Rechute	0	0	0		0	0	
Satisfaisante (mRS ≤ 2)	28 (76%)	18 (69%)	10 (91%)	0.23	18 (90%)	10 (59%)	0.05
Guérison (mRS = 0)	17 (46%)	11 (42%)	6 (55%)	0.50	12 (60%)	5 (29%)	0.06
Tumeur	5 (13.5%)	4 (15%)	1 (9%)	1.00	1 (5%)	4 (24%)	0.16
Examens paracliniques initiaux							
LCR anormal	30 (81%)	22 (85%)	8 (73%)	0.30	16 (80%)	14 (82%)	1.00
IRM cérébrale anormale	13 (35%)	7 (27%)	6 (55%)	0.14	9 (45%)	4 (24%)	0.17
EEG anormal	28 (76%)	18 (69%)	10 (91%)	0.23	17 (85%)	11 (65%)	0.25

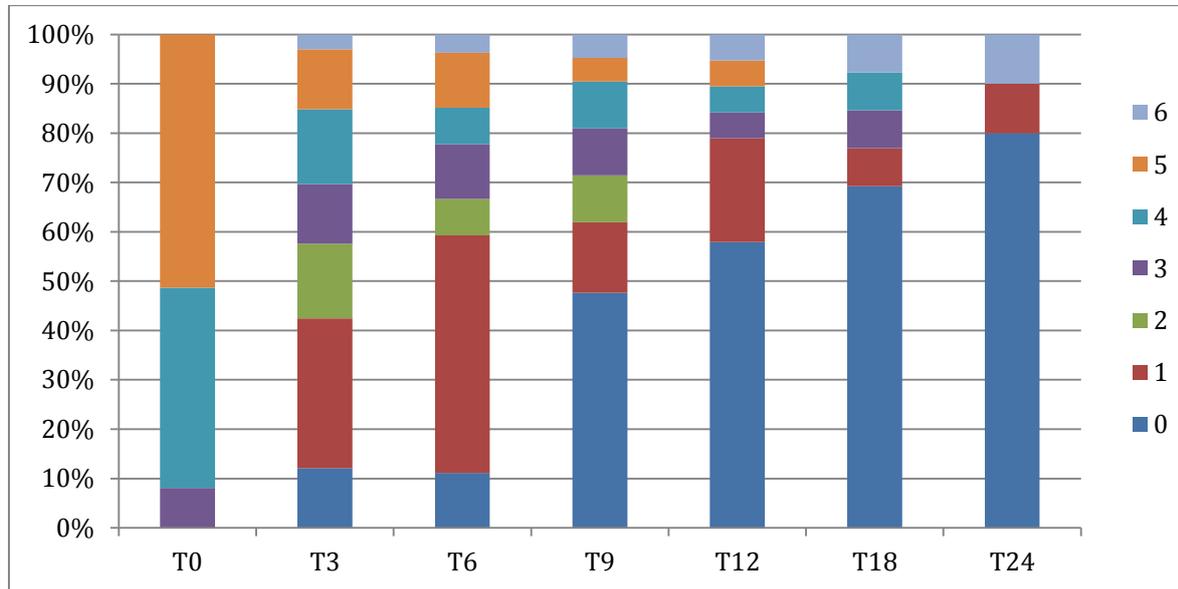
Les résultats statistiquement significatifs sont écrits en gras.

Tableau 3. Traitement en fonction du sexe et de l'âge.

Variables	Total (n = 37)	Filles (n = 26)	Garçons (n = 11)	p	< 12 ans (n = 20)	> 12 ans (n = 17)	p
Première ligne	37 (100%)	26 (100%)	11 (100%)		20 (100%)	17(100%)	
Corticothérapie	28 (76%)	20 (77%)	8 (73%)	1.00	16 (80%)	12 (71%)	0.70
Immunoglobulines	33 (89%)	23 (88%)	10 (91%)	1.00	19 (95%)	14 (82%)	0.32
Plasmaphérèse	9 (24%)	7 (27%)	2 (18%)	0.70	3 (15%)	6 (35%)	0.25
Immunoabsorption	6 (16%)	5 (19%)	1 (9%)	0.65	4 (20%)	2 (12%)	0.67
Deuxième ligne	31 (84%)	21 (81%)	10 (91%)	0.65	17 (85%)	14 (82%)	1.00
Rituximab	30 (81%)	20 (77%)	10 (91%)	0.65	17 (85%)	13 (76%)	0.70
Cyclophosphamide	9 (24%)	8 (31%)	1 (9%)	0.23	1 (5%)	8 (47%)	0.01
Entretien	8 (22%)	6 (23%)	2 (18%)	1.00	4 (20%)	4 (24%)	1.00
Mycophénolate mofétil	4 (11%)	4 (15%)	0	0.30	0	4 (24%)	0.04
Azathioprine	4 (11%)	2 (8%)	2 (18%)	0.57	4 (20%)	0	0.11
Intra-thécal	5 (13.5%)	4 (15%)	1 (9%)	1.00	2 (10%)	3 (18%)	0.64

Les résultats statistiquement significatifs sont écrits en gras.

Figure 23. Evolution du score de Rankin modifié en fonction du temps chez les 37 patients de l'étude.



0 à 6 : Score de Rankin modifié (mRS).

T0 à T24 : Délai à partir du diagnostic d'encéphalite, en mois.

Tableau 4. Facteurs associés à une évolution favorable (mRS ≤ 2) et/ou à la guérison (mRS = 0) chez les 37 patients de l'étude.

Variables	Evolution favorable (mRS ≤ 2)		Guérison (mRS = 0)	
	RR (IC) ou $\mu \pm \sigma$	p	RR (IC) ou $\mu \pm \sigma$	p
Sexe	RR = 0.8 (IC 0.6-1.1)	0.23	RR = 0.8 (IC 0.4-1.6)	0.50
Age : au diagnostic	9.7 \pm 4.9 vs 13.6 \pm 4.7	0.04	9.1 \pm 5.4 vs 12.0 \pm 4.5	0.09
âge > 12 ans	RR = 1.5 (IC 1.0-2.3)	0.05	RR = 2.0 (IC 0.9-4.6)	0.10
Antécédents	RR = 0.9 (IC 0.6-1.5)	0.33	RR = 1.8 (IC 0.5-6.2)	0.41
Délai				
Premier symptôme - diagnostic	51.3 \pm 67.4 vs 21.3 \pm 18.6	0.20	59.5 \pm 79.2 vs 30.8 \pm 35.2	0.15
Premier symptôme - traitement	39.6 \pm 64.9 vs 13.6 \pm 10.3	0.30	50.9 \pm 79.8 vs 18.9 \pm 20.7 * test U Mann- Whitney	0.36
Hospitalisation				
Réanimation	RR = 1.6 (IC 1.1-2.4)	0.02	RR = 1.2 (IC 0.6-2.4)	0.63
Durée hospitalisation	78.9 \pm 70.4 vs 165.1 \pm 163.5	ND	80.3 \pm 71.0 vs 113.0 \pm 122.8	0.36
mRS initial	4.3 \pm 0.7 vs 4.9 \pm 0.3	ND	4.4 \pm 0.6 vs 4.5 \pm 0.7	0.86
Tumeur	RR = 2.0 (IC 0.7-6.0)	0.08	RR = 2.5 (IC 0.4-14.9)	0.35
Prodromes	RR = 1.2 (IC 0.8-1.7)	0.46	RR = 0.9 (IC 0.4-1.7)	0.67
Symptôme initial				
Troubles psychiatriques	RR = 1.1 (IC 0.8-1.7)	0.69	RR = 1.8 (IC 0.7-4.3)	0.17
Convulsion	RR = 0.8 (IC 0.6-1.2)	0.45	RR = 0.5 (IC 0.2-1.1)	0.07
Mouvements anormaux	RR = 1.2 (IC 0.5-2.6)	1.00	RR = 1.4 (IC 0.3-7.3)	1.00
Troubles de la conscience	RR = 0.8 (IC 0.6-0.9)	1.00	RR = 0.4 (IC 0.3-0.6)	0.46
Troubles du sommeil	ND	ND	ND	ND
Troubles cognitifs	RR = 2.0 (IC 0.7-6.0)	0.08	RR = 2.5 (IC 0.4-14.9)	0.35
Syndrome complet				
Troubles psychiatriques	RR = 0.9 (IC 0.4-2.0)	1.00	RR = 0.7 (IC 0.1-3.7)	1.00
Convulsions	RR = 1.2 (IC 0.8-1.7)	0.66	RR = 0.9 (IC 0.4-2.3)	1.00
Mouvements anormaux	RR = 1.4 (IC 1.1-1.7)	0.31	RR = 0.9 (IC 0.3-2.7)	1.00
Dyskinésies bucco faciales	RR = 1.2 (IC 0.8-1.7)	0.69	RR = 0.9 (IC 0.4-1.9)	0.72
Dyskinésies des membres	RR = 1.7 (IC 0.9-3.3)	0.41	RR = 1.7 (IC 0.6-4.8)	0.29
Dystonies	RR = 1.0 (IC 0.7-1.4)	1.00	RR = 1.1 (IC 0.5-2.1)	0.86
Choréïques	RR = 1.2 (IC 0.5-2.6)	1.00	RR = 0.7 (IC 0.3-1.6)	0.58
Myoclonies	RR = 0.7 (IC 0.6-0.9)	1.00	ND	0.49
Troubles de la conscience	RR = 1.3 (IC = 1.0-1.8)	0.23	RR = 1.0 (IC 0.5-2.1)	0.97
Troubles du sommeil	RR = 0.7 (IC 0.5-1.0)	0.05	RR = 0.5 (IC 0.3-1.1)	0.08

Dysautonomie	RR = 1.6 (IC 1.0-2.8)	0.14	RR = 1.8 (IC 0.7-4.3)	0.17
Troubles cognitifs	RR = 0.8 (IC 0.4-1.6)	0.58	RR = 0.9 (IC 0.3-2.7)	1.00
Autres symptômes	RR = 1.0 (IC 0.7-1.4)	1.00	RR = 1.0 (IC 0.5-2.1)	0.99
Ponction lombaire				
Pléiocytose	RR = 1.3 (IC 0.9-1.7)	0.39	RR = 1.5 (IC 0.8-3.0)	0.45
Hyperprotéinorachie	RR = 1.4 (IC 0.7-2.9)	0.28	RR = 1.2 (IC 0.4-3.7)	1.00
Bande oligo-clonale	RR = 0.9 (IC 0.5-1.3)	0.40	RR = 0.3 (IC 0.05-1.6)	0.06
IRM cérébrale initiale	RR = 1.0 (IC 0.7-1.4)	1.00	RR = 0.6 (IC 0.3-1.2)	0.16
EEG initial				
Ralentissement	RR = 1.2 (IC 0.9-1.8)	0.65	RR = 1.1 (IC 0.5-2.5)	1.00
Paroxysmes	RR = 1.1 (IC 0.7-1.7)	0.70	RR = 1.3 (IC 0.6-2.9)	0.51
Pointes	RR = 1.0 (IC 0.5-1.8)	1.00	RR = 0.9 (IC 0.3-2.6)	1.00
Ondes delta diffuses	RR = 1.2 (IC 0.8-1.9)	0.69	RR = 1.1 (IC 0.5-2.5)	0.73
Ondes théta	RR = 0.9 (IC 0.6-1.4)	1.00	RR = 1.6 (IC 0.6-4.2)	0.45
Traitement de 1^{ère} ligne				
Nombre de traitements	2.0 ± 0.7 vs 2.3 ± 1.0	0.33	2.0 ± 0.7 vs 2.2 ± 0.8	0.46
Corticothérapie IV	RR = 0.8 (IC 0.5-1.4)	0.38	RR = 0.8 (IC 0.3-2.2)	0.71
Immunoglobulines IV	RR = 0.9 (IC 0.4-2.0)	1.00	RR = 0.7 (IC 0.1-3.8)	1.00
Plasmaphérèse	RR = 1.9 (IC 0.9-4.1)	0.03	RR = 1.4 (IC 0.5-3.9)	0.70
Immunoabsorption	RR = 1.2 (IC 0.6-2.1)	0.63	RR = 3.0 (IC 0.5-18.6)	0.20
Traitement de 2^{ème} ligne				
Rituximab	RR = 1.4 (IC 1.1-1.8)	0.16	RR = 0.9 (IC 0.4-2.3)	1.00
Cyclophosphamide	RR = 1.5 (IC 0.8-2.7)	0.18	RR = 1.5 (IC 0.6-4.1)	0.46
Traitement d'entretien				
Mycophénolate	RR = 0.7 (IC 0.6-0.9)	0.55	RR = 0.6 (IC 0.3-1.1)	0.32
Azathioprine	RR = 0.7 (IC 0.6-0.9)	0.55	RR = 0.4 (IC 0.3-0.6)	0.04
Traitement intra-thécal	RR = 2.0 (IC 0.7-6.0)	0.08	ND	0.05

RR : risque relatif d'évolution favorable ou de guérison

IC : intervalle de confiance

μ : moyenne

ND : non déterminé

Les résultats statistiquement significatifs sont écrits en gras.

Figure 24. Répartition géographique des cas d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA diagnostiqués chez l'enfant en France entre 2007 et 2015.

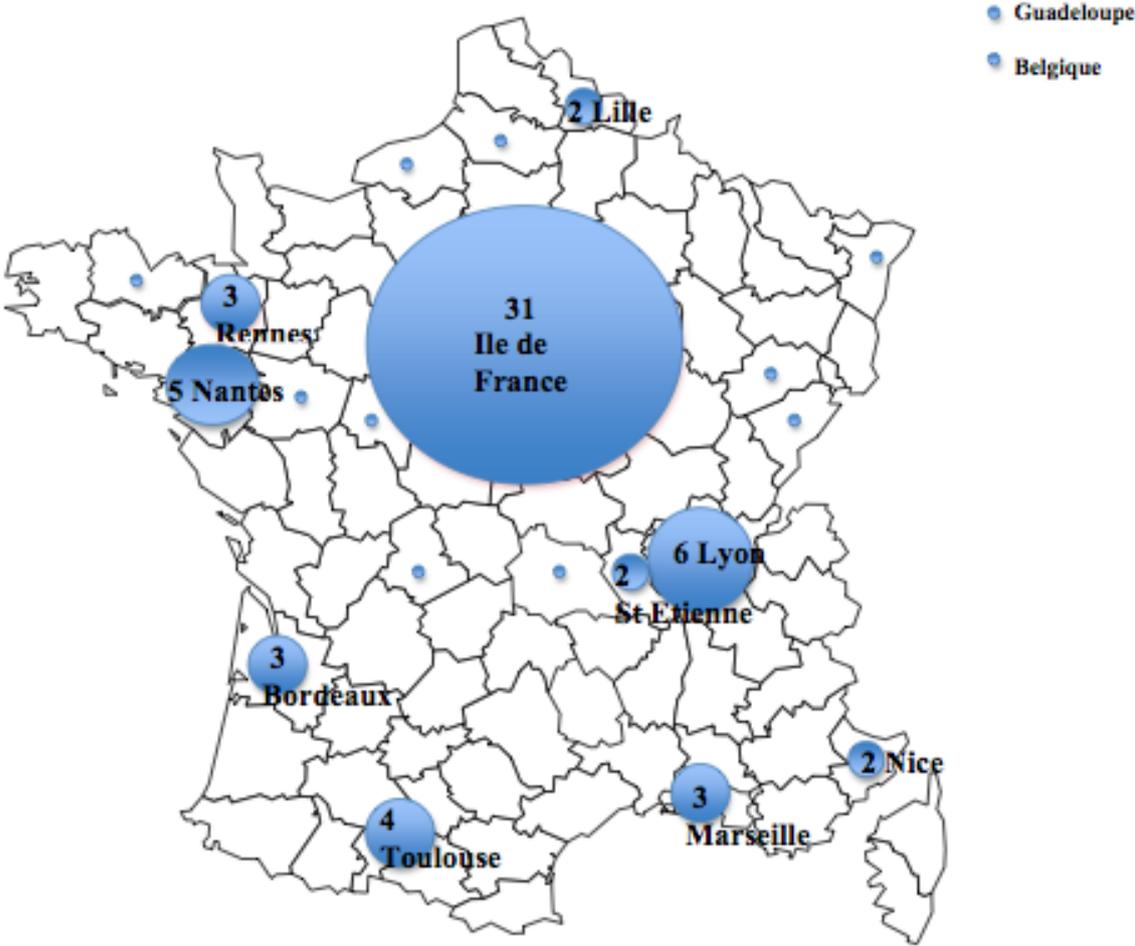
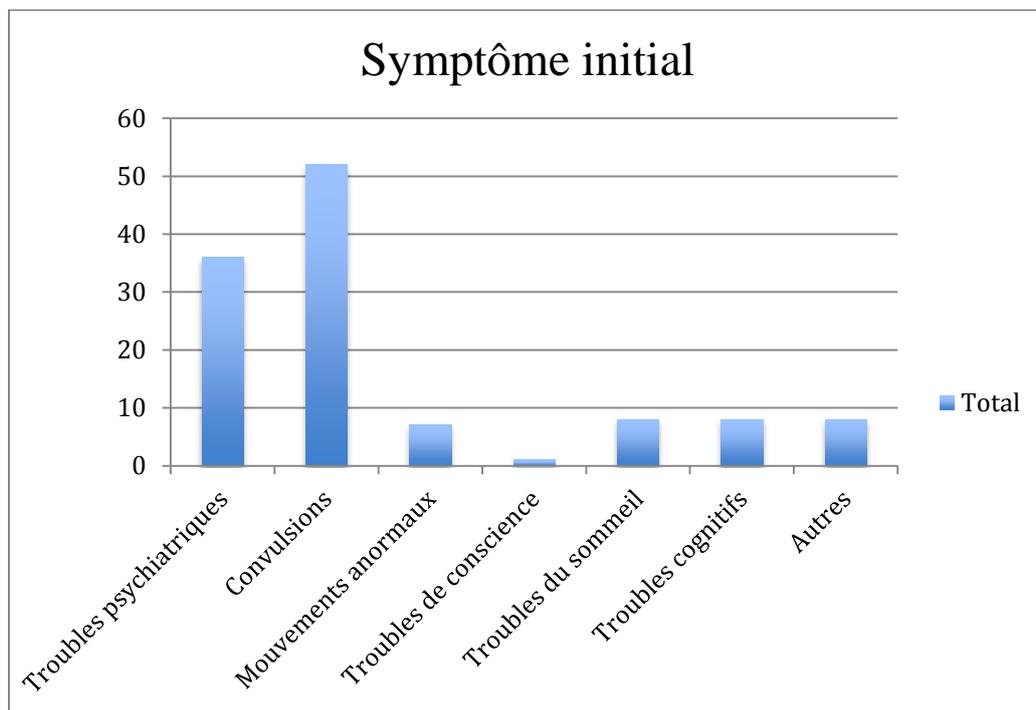
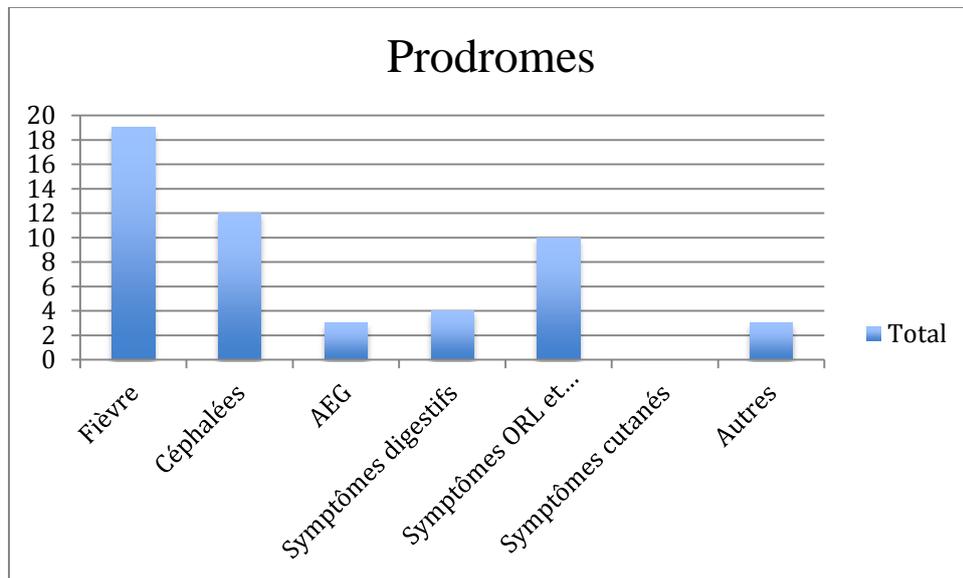


Figure 25. Répartition des caractéristiques cliniques chez les 73 cas d'EL diagnostiqués depuis 2007 (en %).



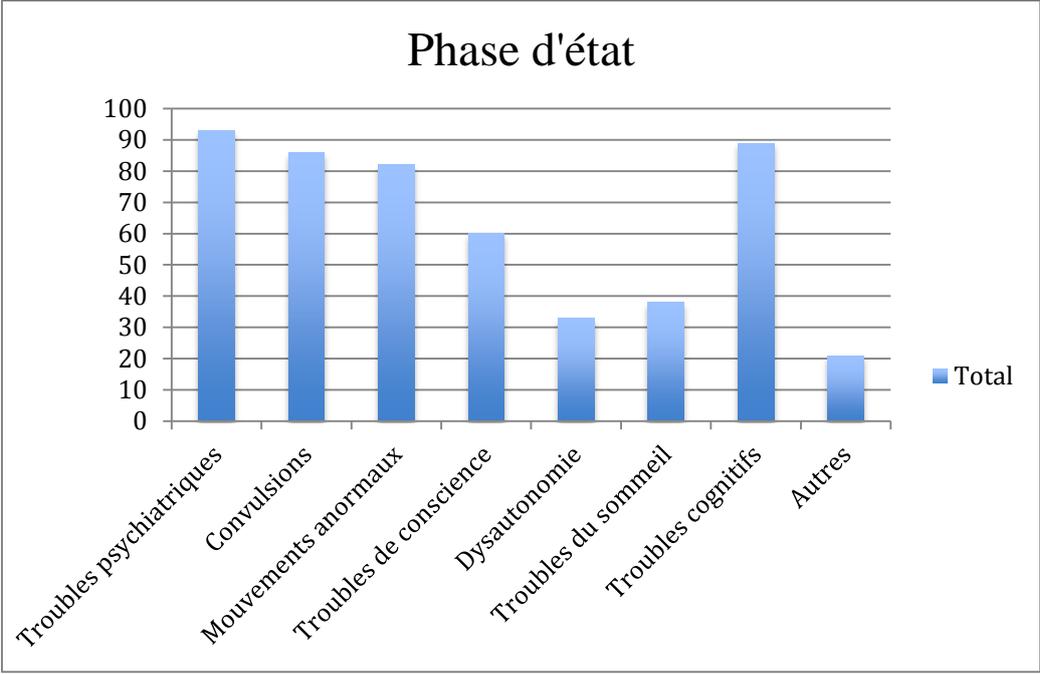


Tableau 5. Facteurs associés à une évolution favorable (mRS ≤ 2) et/ou à la guérison (mRS = 0) chez les 73 cas diagnostiqués depuis 2007.

Variables	Evolution favorable (mRS ≤ 2)		Guérison (mRS = 0)	
	RR (IC) ou $\mu \pm \sigma$	p	RR (IC) ou $\mu \pm \sigma$	p
Sexe	RR = 0.9 (IC 0.7-1.1)	0.53	RR = 0.8 (IC 0.5-1.3)	0.48
Age : au diagnostic	10.1 \pm 5.3 vs 11.6 \pm 5.0	0.33	10.0 \pm 5.5 vs 10.8 \pm 5.0	0.54
âge > 12 ans	RR = 1.0 (IC 0.8-1.3)	0.75	RR = 1.1 (IC 0.7-1.8)	0.66
Antécédents	ND		ND	
Délai				
Premier symptôme - diagnostic	51.9 \pm 71.5 vs 30.5 \pm 34.8	0.27	61.1 \pm 84.3 vs 33.6 \pm 35.6 * test U Mann- Whitney	0.03
Premier symptôme - traitement	32.3 \pm 48.3 vs 16.1 \pm 10.0	0.23	37.3 \pm 57.4 vs 20.8 \pm 20.0 * test U Mann- Whitney	0.45
Hospitalisation				
Réanimation	RR = 1.2 (IC 1.0-1.6)	0.07	RR = 1.2 (IC 0.8-1.8)	0.47
Durée hospitalisation	39.7 \pm 53.4 vs 58.5 \pm 135.4 * test U Mann- Whitney	0.29	40.8 \pm 57.9 vs 45.6 \pm 89.6	0.79
mRS initial	4.4 \pm 0.7 vs 4.7 \pm 0.5	ND	4.4 \pm 0.8 vs 4.6 \pm 0.6	ND
Tumeur	RR = 1.6 (IC 0.7-3.7)	0.10	RR = 1.6 (IC 0.5-5.0)	0.43
Prodromes	RR = 1.1 (IC 0.9-1.5)	0.38	RR = 1.1 (IC 0.7-1.8)	0.74
Symptôme initial				
Troubles psychiatriques	RR = 1.1 (IC 0.8-1.4)	0.69	RR = 1.3 (IC 0.8-2.2)	0.29
Convulsion	RR = 0.9 (IC 0.7-1.1)	0.29	RR = 1.0 (IC 0.7-1.6)	0.90
Mouvements anormaux	RR = 1.0 (IC 0.6-1.6)	1.00	RR = 0.8 (IC 0.4-1.8)	1.00
Troubles de la conscience	RR = 0.8 (IC 0.7-0.9)	1.00	RR = 0.5 (IC 0.4-0.6)	0.49
Troubles du sommeil	RR = 1.0 (IC 0.7-1.4)	1.00	RR = 0.6 (IC 0.4-0.9)	0.20
Troubles cognitifs	RR = 1.6 (IC 0.7-3.7)	0.10	RR = 1.6 (IC 0.5-5.0)	0.74
Syndrome complet				
Troubles psychiatriques	RR = 1.0 (IC 0.6-1.6)	1.00	RR = 1.2 (IC 0.6-2.6)	1.00
Convulsions	RR = 1.0 (IC 0.7-1.4)	1.00	RR = 0.8 (IC 0.4-1.7)	0.52
Mouvements anormaux	RR = 1.2 (IC 1.0-1.5)	0.28	RR = 1.1 (IC 0.6-1.9)	0.80
Dyskinésies bucco faciales	RR = 1.2 (IC 1.0-1.5)	0.08	RR = 1.3 (IC 0.8-2.0)	0.27
Dyskinésies des membres	ND		ND	
Dystonies	RR = 1.1 (IC 0.8-1.3)	0.71	RR = 1.4 (IC 0.8-2.2)	0.20
Choréïques	RR = 1.4 (IC 0.8-2.8)	0.15	RR = 1.9 (IC 0.6-6.1)	0.26
Myoclonies	RR = 0.9 (IC 0.7-1.3)	1.00	RR = 0.7 (IC 0.4-1.1)	0.43
Troubles de la conscience	RR = 1.3 (IC 1.0-1.7)	0.15	RR = 1.4 (IC 0.9-2.4)	0.22
Troubles du sommeil	RR = 1.0 (0.8-1.3)	1.00	RR = 0.8 (IC 0.4-1.6)	0.51

Dysautonomie	RR = 1.3 (IC 1.0-1.7)	0.07	RR = 1.5 (IC 0.9-2.7)	0.12
Troubles cognitifs	RR = 0.9 (IC 0.6-1.4)	0.66	RR = 1.0 (IC 0.5-2.1)	1.00
Autres symptômes	RR = 0.8 (IC 0.7-0.9)	0.57	RR = 2.1 (IC 0.4-11.8)	0.35
Ponction lombaire				
Pléiocytose	RR = 1.1 (IC 0.9-1.4)	0.46	RR = 1.1 (IC 0.7-1.7)	0.80
Hyperprotéinorachie	RR = 1.0 (IC 0.7-1.5)	1.00	RR = 1.1 (IC 0.5-2.5)	1.00
Bande oligo-clonale	RR = 0.7 (IC 0.6-0.9)	0.01	RR = 0.5 (IC 0.3-0.8)	0.01
IRM cérébrale initiale	RR = 1.2 (IC 0.9-1.5)	0.23	RR = 1.0 (IC 0.7-1.7)	0.86
EEG initial				
Ralentissement	RR = 1.1 (IC 0.9-1.4)	0.44	RR = 0.8 (IC 0.5-1.4)	0.51
Paroxysmes	RR = 1.3 (IC 0.9-1.8)	0.20	RR = 1.1 (IC 0.6-2.1)	0.78
Pointes	RR = 0.8 (IC 0.6-0.9)	0.57	RR = 0.4 (IC 0.3-0.6)	0.05
Ondes delta diffuses	RR = 1.1 (IC 0.7-1.6)	0.69	RR = 1.0 (IC 0.5-2.2)	1.0
Ondes théta	ND		ND	
Traitement de 1^{ère} ligne				
Nombre de traitements	2.1 ± 0.6 vs 2.3 ± 0.9	ND	2.0 ± 0.6 vs 2.3 ± 0.7	0.13
Corticothérapie IV	RR = 0.9 (IC 0.6-1.3)	0.45	RR = 1.1 (IC 0.6-1.9)	0.76
Immunoglobulines IV	RR = 0.8 (IC 0.5-1.5)	0.60	RR = 1.0 (IC 0.4-2.3)	1.00
Plasmaphérèse	RR = 1.3 (IC 1.0-1.8)	0.06	RR = 1.2 (IC 0.7-2.1)	0.45
Immunoabsorption	RR = 1.2 (IC 0.6-2.1)	0.63	RR = 3.0 (IC 0.5-18.6)	0.20
Traitement de 2^{ème} ligne				
Rituximab	RR = 1.3 (IC 1.0-1.5)	0.17	RR = 1.1 (IC 0.6-1.8)	0.83
Cyclophosphamide	RR = 1.0 (IC 0.8-1.4)	0.72	RR = 1.1 (IC 0.6-2.1)	0.72
Traitement d'entretien				
Mycophénolate	RR = 0.8 (IC 0.7-0.9)	0.58	RR = 0.6 (IC 0.4-1.0)	0.36
Azathioprine	RR = 1.0 (IC 0.7-1.5)	1.00	RR = 1.2 (IC 0.5-2.5)	0.74
Traitement intra-thécal	RR = 3.3 (IC 0.6-18.0)	0.04	ND	0.12

RR : risque relatif d'évolution favorable ou de guérison

IC : intervalle de confiance

μ : moyenne

ND : non déterminé

Les résultats statistiquement significatifs sont écrits en gras.

Références

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu H et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Annals of Neurology*. 2007 ; 61 (1): 25–36.
2. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A et al. Treatment and Outcome of Children and Adolescents with N-methyl-d-aspartate Receptor Encephalitis. *Journal of Neurology*. 2015 May, 1–8.
3. Wright S, Hacoen Y, Jacobson L et al. N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody-mediated Neurological Disease: Results of a UK-based Surveillance Study in Children. *Archives of Disease in Childhood*. 2015 ;100 (6): 521–6.
4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and Prognostic Factors for Long-term Outcome in Patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis: a Cohort Study. *Lancet Neurology*. 2013 ; 12 (2): 157–65.
5. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I et al. Pediatric Anti-NMDAR encephalitis-Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients. *The Journal of Pediatrics*. 2013 ; 162 (4): 850–6.
6. Florance NR, Davis RL, Lam C et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Annals of Neurology*. 2009 ; 66 (1): 11–8.
7. Didelot A, Navarro V, Honnorat J. Rôle Du Système Immunitaire Dans Les Encéphalites Limbiques. *Epilepsies*. 2010 ;22 (4): 281–7.
8. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS 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.
9. Corsellis J, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic Encephalitis and Its Association with Carcinoma. *Brain*. 1968 ; 91 (3): 481–96.
10. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal Antinuclear Antibody in Sensory Neuronopathy from Lung Cancer. *Neurology*. 1985 ; 35 (4): 538–43.
11. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and Antibodies to Synaptic and Neuronal Cell Surface Proteins. *Neurology*. 2011 ; 77 (2): 179–89.
12. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F et al. Autoimmune Encephalitis : Recent Updates and Emerging Challenges. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014 ; 21 (5): 722–30.
13. Bigi S, Hladio M, Twilt M et al. The Growing Spectrum of Antibody-associated Inflammatory Brain Diseases in Children. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2015 ; 2 (3): e92
14. Kim SY, Choi SA, Ryu HW et al. Screening Autoimmune Anti-neuronal Antibodies in Pediatric Patients with Suspected Autoimmune Encephalitis. *Journal of Epilepsy Research*. 2014 ; 4 (2): 55–61.

15. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor Encephalitis : Case Series and Analysis of the Effects of Antibodies. *Lancet Neurology*. 2008 ; 7 (12): 1091–8.
16. Paoletti P, Neyton J. NMDA Receptor Subunits : Function and Pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology, Neurosciences*. 2007 ; (1): 39–47.
17. Chaffey H, Chazot PL. NMDA Receptor Subtypes : Structure, Function and Therapeutics. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008 ; 19 (4): 183–201.
18. Cull-Candy SG, Leszkiewicz DN. Role of Distinct NMDA Receptor Subtypes at Central Synapses. *Sci STKE*. 2004 ;19 (255): re16.
19. Stephenson FA, Cousins SL, Kenny AV. Assembly and Forward Trafficking of NMDA Receptors (Review). *Molecular Membrane Biology*. 2008 ; 25 (4): 311–20.
20. Tovar KR, Gary L. The Incorporation of NMDA Receptors with a Distinct Subunit Composition at Nascent Hippocampal Synapses In Vitro. *The Journal of Neuroscience*. 1999 ; 19 (10): 4180–8.
21. Yuan H, Hansen KB, Vance KM et al. Control of N-methyl-D-aspartate Receptor Function by the NR2 Subunit Amino-Terminal Domain. *J Neurosci*. 2009 ; 29(39): 12045–58.
22. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y et al. Analysis of Complement and Plasma Cells in the Brain of Patients with anti-NMDAR Encephalitis. *Neurology*. 2011 ; 77 (6): 589–93.
23. Camdessanché JP, Streichenberger N, Cavillon G et al. Brain Immunohistopathological Study in a Patient with anti-NMDAR Encephalitis : Brain Immunohistopathological Study. *European Journal of Neurology*. 2011 ; 18 (6): 929–31.
24. Moscato EH, Jain A, Peng X et al. Mechanisms Underlying Autoimmune Synaptic Encephalitis Leading to Disorders of Memory, Behavior and Cognition : Insights from Molecular, Cellular and Synaptic Studies. *The European Journal of Neuroscience*. 2010; 32 (2): 298–309.
25. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of anti-NMDA Receptor Encephalitis. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2010 ; 30 (17): 5866–75.
26. Manto M, J Dalmau J, Didelot A, et al. In Vivo Effects of Antibodies from Patients with anti-NMDA Receptor Encephalitis: Further Evidence of Synaptic Glutamatergic Dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010 ; 5 : 31.
27. Manahan-Vaughan D, Von Haebler D, Winter C et al. A Single Application of MK801 Causes Symptoms of Acute Psychosis, Deficits in Spatial Memory, and Impairment of Synaptic Plasticity in Rats. *Hippocampus*. 2008 ; 18 (2): 125–34.

28. McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA et al. Acute Phencyclidine Intoxication: Clinical Patterns, Complications, and Treatment. *Annals of Emergency Medicine*. 1981 ; 10 (6): 290–7.
29. Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P et al. N-methyl-D-aspartate Receptor Antibodies in Post-herpes Simplex Virus Encephalitis Neurological Relapse. *Movement Disorders*. 2014 ; 29 (1): 90–6.
30. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I et al. Herpes Simplex Virus Encephalitis Is a Trigger of Brain Autoimmunity. *Annals of Neurology*. 2014 ; 75 (2): 317–23.
31. Schabitz WR, Rogalewski A, Hagemeister C et al. VZV Brainstem Encephalitis Triggers NMDA Receptor Immunoreaction. *Neurology*. 2014 ; 83 (24): 2309–11.
32. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical Experience and Laboratory Investigations in Patients with anti-NMDAR Encephalitis. *Lancet Neurology*. 2011 ; 10 (1): 63–74.
33. Irani SR, Bera K, Waters P et al. N-methyl-d-aspartate Antibody Encephalitis: Temporal Progression of Clinical and Paraclinical Observations in a Predominantly Non-paraneoplastic Disorder of Both Sexes. *Brain*. 2010 ; 133 (6): 1655–67.
34. Heine J, Prüss H, Bartsch T et al. Imaging of Autoimmune Encephalitis – Relevance for Clinical Practice and Hippocampal Function. *Neuroscience*. 2015 ; Accessed August 4.
35. Hacoheh Y, Absoud M, Hemingway C et al. NMDA Receptor Antibodies Associated with Distinct White Matter Syndromes. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2014 ; 1 (1).
36. Iizuka T, Yoshii S, Kan S et al. Reversible Brain Atrophy in anti-NMDA Receptor Encephalitis: a Long-term Observational Study. *Journal of Neurology*. 2010 ; 257 (10): 1686–91.
37. Kataoka H, Dalmau J, Taoka J et al. Reduced N-acetylaspartate in the Basal Ganglia of a Patient with anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Movement Disorders*. 2009 ; 24 (5): 784–6.
38. Maeder-Ingvar M, Prior JO, Irani SR et al. FDG-PET Hyperactivity in Basal Ganglia Correlating with Clinical Course in anti-NMDA-R Antibodies Encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011 ; 82 (2): 235–6.
39. Pillai SC, Gill D, Webster R et al. Cortical Hypometabolism Demonstrated by PET in Relapsing NMDA Receptor Encephalitis. *Pediatric Neurology*. 2010 ; 43 (3): 217–20.
40. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I et al. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis : Distinct Pattern of Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2012 ; 83 (7): 681–6.

41. Llorens V, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC et al. Abnormal Multifocal Cerebral Blood Flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a Patient with anti-NMDA-receptor Encephalitis. *Journal of Neurology*. 2010 ; 257 (9): 1568–9.
42. Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmezturk HH et al. Rhythmic Delta Activity Represents a Form of Nonconvulsive Status Epilepticus in anti-NMDA Receptor Antibody Encephalitis. *Epilepsy & Behavior*. 2011 ; 20 (2): 392–4.
43. Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M et al. Early Electro-clinical Features May Contribute to Diagnosis of the anti-NMDA Receptor Encephalitis in Children. *Clinical Neurophysiology*. 2013 ; 124 (12): 2354–61.
44. Veciana M, Becerra JL, Fossas P et al. EEG Extreme Delta Brush: An Ictal Pattern in Patients with anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Epilepsy & Behavior*. 2015 ; Accessed August 4.
45. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme Delta Brush. *Neurology*. 2012 ; 79 (11): 1094–100.
46. Graus F, Delattre J, Antoine J et al. Recommended Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2004 ; 75 (8): 1135–40.
47. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J et al. 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*. 2011 ; 18 (1): 19–e3.
48. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA et al. Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2011 ; 26 (6): 320–5.
49. Kamran M, Pogoriler J, Paral K et al. Adjunct Therapeutic Plasma Exchange for anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis : A Case Report and Review of Literature. *Journal of Clinical Apheresis*. 2011 ; 26 (6): 362–5.
50. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K et al. Intravenous Methylprednisolone Versus Therapeutic Plasma Exchange for Treatment of Anti-n-methyl-d-aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Retrospective Review. *Journal of Clinical Apheresis*. 2015 ; 00:00-00.
51. Köhler W, Ehrlich S, Dohmen C et al. Tryptophan Immunoabsorption for the Treatment of Autoimmune Encephalitis. *European Journal of Neurology*. 2015 ; 22 (1): 203–6.
52. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V et al. Intrathecal Treatment of anti-N-Methyl-d-aspartate Receptor Encephalitis in Children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015 ; 57 (1): 95–9.
53. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody Titres at Diagnosis and during Follow-up of anti-NMDA Receptor Encephalitis : a Retrospective Study. *Lancet Neurol*. 2014 ; 13:167-77

