



HAL
open science

Présentation clinique initiale et évolution des encéphalites auto-immunes à anticorps anti-CASPR2

Jeanne Benoit

► **To cite this version:**

Jeanne Benoit. Présentation clinique initiale et évolution des encéphalites auto-immunes à anticorps anti-CASPR2. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03824745

HAL Id: dumas-03824745

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03824745v1>

Submitted on 21 Oct 2022

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
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

Thèse d'exercice en Médecine
Pour obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine
Spécialité : Neurologie

**Présentation clinique initiale et évolution des encéphalites
auto-immunes à anticorps anti-CASPR2**

Soutenue publiquement le 27 septembre 2021 à la faculté de Médecine de Nice, par

Jeanne BENOIT

Née le 13 décembre 1993 à Grasse

Devant le jury composé de :

- Monsieur le Professeur Pierre Thomas (Président du jury)
- Madame le Docteur Véronique Bourg (Assesseur)
- Monsieur le Professeur Jérôme Honnorat (Assesseur)
- Monsieur le Docteur Bastien Joubert (Directeur de thèse)
- Madame le Professeur Barbara Seitz-Polski (Assesseur)



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

Liste des Enseignants au 1er novembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr. DELLAMONICA Jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme.	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE	Xavier Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme.	ICHAÏ Carole	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme.	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert Hépato	Gastro-entérologie (52.01)



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme. ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme. BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme. RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme. ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme. BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme. BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M. BOZEC Alexandre	ORL - Cancérologie (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M. BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme. BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme. CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme. ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M. FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme. GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme. GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. ORBAN Jean-Christophe	Anesthésie-réanimation ; Med. d'urgence (48.01)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme. SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme. SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M. VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES –
PRATICIENS HOSPITALIER**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme.	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme.	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme.	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme.	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme.	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme.	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme.	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme.	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme.	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme. GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme. LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme. MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme. CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

PROFESSEURS HONORAIRES

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme. BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme. LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme. CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme. MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme. EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN
M. FREYCHET Pierre	Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme. MEMRAN Nadine
Mlle. CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme. DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme. ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR

FACULTÉ
DE MÉDECINE

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme. FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. LEBOEUF Mathieu	Gynécologie- obstétrique
Mme. NADEAU Geneviève	Uro-gynécologie
M. ODIN Guillaume	Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Au Docteur Joubert,

Merci infiniment de m'avoir encadrée avec une telle patience et disponibilité ; tout cela sans même me connaître. Je suis honorée de t'avoir eu comme directeur de thèse (et une première pour toi je crois !). J'espère pouvoir continuer à collaborer avec toi et te souhaite beaucoup de courage pour la suite.

Au Professeur Honnorat,

Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir fait confiance et proposé ce projet passionnant. Je suis fière d'avoir pu porter les couleurs du centre jusqu'à Dresde. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Au Professeur Seitz-Polski,

Merci de m'honorer de votre présence aujourd'hui. C'était une première pour moi, mais j'espère sincèrement pouvoir collaborer avec vous dans le futur.

Au Professeur Thomas,

Merci de me faire confiance au quotidien. Merci pour vos conseils avisés tout au long de mon internat. J'ai hâte de bientôt faire réellement partie de votre équipe.

Au Docteur Bourg,

On peut toujours compter sur toi, et c'est chose rare de nos jours. J'admire tes compétences et ton sang-froid, et j'ai vraiment hâte que l'on soit collègues.

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont acceptées en leur sein toutes ces années, à Nice et ailleurs. Je n'oublierai jamais mes 6 mois Marseillais si enrichissants, merci au Professeur Bartolomei d'avoir rendu possible cette expérience. Merci également à toute l'équipe du centre de référence des encéphalites auto-immunes de Lyon sans qui ce travail n'aurait pas été possible, et qui m'a aidée et soutenue tout du long malgré la distance.

Merci à tous ceux qui m'ont tant appris à Nice. Merci à ceux qui sont encore là et avec qui j'aurai la chance de pouvoir continuer à travailler : Docteur Lebrun Frenay, merci pour votre soutien et votre aide au quotidien dans mes projets professionnels. Florence, je ne sais vraiment pas comment on ferait sans toi. Caroline, tu es toujours là pour nous aider dans notre petite cuisine parkinsonienne ! Élise, les gardes avec toi sont (presque) un plaisir ! Merci à

tous les autres, qu'ils aient été là depuis le début (Eric, Saskia, Chiara, Mika...) ou d'arrivée plus récente. Merci aussi à ceux qui sont partis vers d'autres horizons après m'avoir transmis un petit bout de leur passion : Laurent, Maël, Muriel, Gwendo, Lila, Vincent, Adri... Et merci tout particulièrement à Claire, si compétente, si gentille, si patiente, et pourtant si humble. Tu me manques au quotidien, mais je suis si contente de te savoir heureuse, tu le mérites. J'espère que notre collaboration ne s'arrêtera pas là. Quant aux plus jeunes qui restent, bon courage à vous tous, qui allez devoir continuer à me supporter un petit moment (n'est-ce pas Océane !).

A mes parents,

Sans qui je ne serais jamais arrivée jusque-là. Vous avez tant donné pour moi, pour nous ; je ne suis pas sûre d'arriver à vous le rendre un jour. On dit souvent qu'on ne choisit pas sa famille, mais si j'avais dû, c'est vous que j'aurais choisis.

A mes frères et sœurs,

Arthur, je te souhaite tout plein de bonheur avec l'heureux événement qui vous attend ;
Victor, merci d'être toujours là pour nous, d'un bout de l'Europe à l'autre, quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit ;

Louise, tu as une petite famille si merveilleuse, je suis désolée de ne pas pouvoir être plus souvent avec vous ;

Et enfin Agathe, n'oublie pas de ne pas trop prendre la vie au sérieux ! Et merci pour tous ces moments si précieux de tchatchatchatchatcha jusqu'au bout de la nuit.

A Julien,

Sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de toujours croire en moi, merci de me rendre plus forte, plus grande, au quotidien. Merci pour toutes ces années de bonheur, et surtout, vivement les prochaines !

A ma belle-famille,

Merci de votre soutien depuis tout ce temps.

Françoise, votre énergie n'a pas d'égal, merci d'être aussi pétillante,

Thierry, merci de savoir toujours trouver les mots justes dans les moments difficiles,

Thomas, c'est un peu grâce à toi si on en est là aujourd'hui avec Julien, alors merci infiniment,

Et Marie, quel courage d'avoir supporté tes frères tant d'années... Je comprends ta fuite à Paris, tu es vraiment sûre de vouloir revenir ?

A mes amis,

Charles, comme le temps a passé depuis nos débats à n'en plus finir au bistrot de la vieille. Merci d'avoir toujours été là pour nous. Et Mathilde, si tu savais comme ton Charles est heureux depuis qu'il t'a rencontrée. Et moi aussi ! J'ai enfin l'impression de ne plus tenir la chandelle quand on est maintenant tous les quatre.

Les blonds, tous ces moments à vos côtés ont été un réel bonheur pour moi. Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts, merci pour toutes ces belles soirées. J'admire votre énergie, votre passion, mais surtout votre talent !

Et tous les tcheetchoux, si j'avais su que Julien avait des amis comme vous, il aurait bien plus rapidement gagné ma confiance ! Mathilde, la plus jeune de la bande, et Seb, Tutur, Bubu, Delphine, Guigui, Jess... Merci à vous tous.

Julian et Céline, merci d'accepter que l'on s'invite chez vous dès que l'envie nous prend. Marine, Thom, Vanessa, Hector, merci de toujours être là pour vous inviter avec nous !

Plattoche et Ghis, merci d'avoir permis à Ju de devenir la personne qu'il est aujourd'hui, et merci de m'avoir acceptée aussi facilement. Laulau et Maude, vous en avez de la chance, mais je crois que vous le savez.

Vincent et Anne, merci pour toutes ces soirées gastronomiques. J'espère que votre délocalisation ne nous empêchera pas de continuer à se voir aussi régulièrement.

Gwenn et Fab, votre petite famille est merveilleuse, félicitations pour le chemin parcouru.

Mel et François, on forme une belle clique de bas alpins ! Merci pour tous ces bons moments.

Wes, j'ai failli te citer dans la famille... C'est dire.

Marie, quelle belle découverte. On a déjà parcouru un petit bout de chemin ensemble, j'espère qu'il va nous amener loin !

Aloux et Geo, mes amis de toujours, merci d'être là, même quand cela fait des mois qu'on n'a plus eu de nouvelles. Pardon d'être si mauvaise pour en donner, et merci de ne jamais m'en vouloir. Vous êtes des amis en or, j'espère sincèrement qu'on se retrouvera.

Et merci à tous ceux que j'oublie mais qui me donnent le sourire au quotidien.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	14
I. LES ENCEPHALITES LIMBIQUES AUTO-IMMUNES	14
II. CASPR2 : EXPRESSION ET FONCTIONS.....	14
III. ENCEPHALITE LIMBIQUE AUTO-IMMUNE A ANTI-CASPR2.....	15
METHODES	16
I. PATIENTS	16
II. ENTRETIENS TELEPHONIQUES	16
III. ANALYSE DES DONNEES	17
IV. ANALYSES STATISTIQUES.....	18
V. AUTORISATIONS REGLEMENTAIRES	18
RESULTATS.....	19
I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET DONNEES PARACLINIQUES.....	19
II. PHENOTYPES CLINIQUES EN DEBUT DE MALADIE.....	19
III. PROGRESSION DES SYMPTOMES AU COURS DE LA MALADIE	20
IV. ÉVOLUTION AU LONG COURS	22
V. ANALYSE TRANSVERSALE DU PRONOSTIC ET DE LA QUALITE DE VIE AU LONG COURS ..	23
DISCUSSION	25
I. MODES DE PRESENTATION ET PROGRESSION DE LA MALADIE.....	25
II. PRONOSTIC FONCTIONNEL ET QUALITE DE VIE AU LONG COURS	26
III. LIMITATIONS.....	27
CONCLUSIONS	28
REFERENCES.....	29
TABLEAUX ET FIGURES ANNEXES	31
ORIGINAL ARTICLE.....	40
REFERENCES.....	52
TABLES AND FIGURES	53
<i>Table 1. Demographic and paraclinical features in the overall cohort</i>	<i>53</i>
<i>Table 2. Evolution of symptoms throughout the disease.....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 1. Flow chart presenting the study design</i>	<i>54</i>
<i>Figure 2. Delay from the onset to every stage of the disease (A), and every treatment (B)</i>	<i>54</i>
<i>Figure 3. Evolution of symptoms (A) and clinical phenotypes (B) throughout the disease.....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 4. Evolution of diagnostic criteria fulfillment and core symptoms association.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 5. Evolution of mRS scores in months (A) and at every stage of the disease (B).....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 6. SF36 variables depending on onset mode, compared to a reference population.....</i>	<i>56</i>
<i>Table s1. 36-Item Short Form Survey.....</i>	<i>57</i>
<i>Table s2. Functional Activities Questionnaire.....</i>	<i>60</i>
<i>Table s3. Telephone – Mini Mental State Examination.....</i>	<i>60</i>
<i>Table s4. List and definitions of the clinical and paraclinical features.....</i>	<i>62</i>
<i>Figure s1. Timeline representation of the different tumors diagnosed in patients.....</i>	<i>63</i>
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	64
RESUME	65

Introduction

I. Les encéphalites limbiques auto-immunes

Les encéphalites limbiques auto-immunes (ELAI) sont des maladies neurologiques rares qui s'associent à des anticorps anti-neuronaux. Elles peuvent être d'origine post-infectieuse ou paranéoplasique, mais restent le plus souvent d'étiologie inconnue (1). Elle se caractérisent par une atteinte prédominante du système limbique, avec des troubles de la mémoire antérograde, des crises temporales, et des troubles du comportement, à laquelle peuvent éventuellement se surajouter des symptômes extra-limbiques (2). L'IRM cérébrale peut montrer des hypersignaux temporaux internes et l'EEG montrer des anomalies en regard des régions temporales (3). Les ELAI sont classées en deux types, selon que la cible antigénique est intracellulaire ou membranaire. Les anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires sont le plus souvent associés aux encéphalites paranéoplasiques, et les anticorps semblent alors ne jouer que le rôle de biomarqueurs (4,5). Au contraire, les anticorps dirigés contre des antigènes membranaires sont plus souvent associés à des ELAI non paranéoplasiques, et leur physiopathologie suggère un effet pathogène direct, mais réversible, des auto-anticorps sur leur cible (6,7). C'est notamment le cas des anticorps anti-Contactin-associated protein-like 2 (CASPR2).

II. CASPR2 : expression et fonctions

La protéine CASPR2 est une protéine d'adhésion cellulaire qui s'exprime dans les régions juxtaparanodales du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) (8). En se liant à son partenaire TAG-1, elle permet le recrutement des canaux potassiques voltage-dépendant (VGKC) aux juxtaparanodes, ce qui participerait à la stabilité du potentiel de repos membranaire. Dans le système nerveux central, elle est principalement exprimée par les interneurons inhibiteurs du cortex et de l'hippocampe (9–11), et jouerait un rôle dans l'organisation du segment initial de l'axone. Au niveau dendritique, elle participerait au recrutement membranaire des récepteurs au glutamate de type AMPA (12). L'effet pathogène des anticorps anti-CASPR2 est mal connu, mais il a été démontré qu'ils sont capables de bloquer l'interaction entre CASPR2 et TAG-1 au niveau des juxtaparanodes (13).

III. Encéphalite limbique auto-immune à anti-CASPR2

L'ELAI à anticorps anti-CASPR2 concerne quasi exclusivement des hommes de plus de 50 ans (14). Elle est considérée comme non paranéoplasique, avec une prédisposition génétique (15). C'est la troisième ELAI la plus fréquente, après les encéphalites à anticorps anti-NMDAr et LGI1. Les symptômes limbiques (épilepsie temporale, amnésie antérograde, troubles comportementaux) y sont constants, mais il peut s'y associer une ataxie cérébelleuse, des douleurs neuropathiques, une perte de poids, une insomnie, des mouvements anormaux, et/ou une hyperexcitabilité nerveuse périphérique (HNP) (16).

Les données de la littérature suggèrent que non seulement l'ELAI à anti-CASPR2 présente une grande hétérogénéité clinique (17–19), mais qu'en plus l'évolution peut être lentement progressive, ce qui contraste avec les critères diagnostiques actuels des ELAI (3). Ces caractéristiques rendent le diagnostic des ELAI à anticorps anti-CASPR2 particulièrement difficile, pouvant entraîner des retards diagnostiques et thérapeutiques importants (16). Un ensemble de sept symptômes clefs associés aux anticorps anti-CASPR2 a été défini, afin de faciliter la détection des patients (16), à savoir : symptômes cérébraux (cognition, épilepsie), symptômes cérébelleux, HNP, dysautonomie, insomnie, douleurs neuropathiques, et perte de poids. Ces critères pourraient cependant être insuffisants au stade initial de la maladie, en particulier en cas d'évolution clinique lentement progressive. En réalité, la phase précoce de la maladie et son mode d'évolution sont peu abordés dans la littérature actuelle. De la même manière, le devenir à long terme des patients est mal connu, bien que certaines publications suggèrent une bonne réponse clinique aux traitements immunomodulateurs (14). Enfin, l'impact éventuel de la présentation initiale sur le pronostic n'a jamais été étudié.

Nous avons analysé les données cliniques d'une large cohorte rétrospective de patients suivis pour une ELAI à anticorps anti-CASPR2 et avons caractérisé la présentation clinique initiale, étudié l'établissement du diagnostic chez ces patients, et précisé le mode évolutif de leur maladie. Des entretiens téléphoniques systématiques avec les patients, accompagnés d'un proche, ont été réalisés pour compléter les données des dossiers médicaux et réaliser une évaluation transversale de leur devenir à long terme.

Méthodes

I. Patients

Nous avons sélectionné tous les patients dont les échantillons de LCR ont été testés positifs aux anticorps anti-CASPR2 au Centre de Référence des Encéphalites Auto-Immunes à Lyon, entre janvier 2006 et juin 2020. La recherche d'anticorps anti-CASPR2 était considérée comme positive lorsque l'immunohistofluorescence (IFI) sur des coupes de cerveau de rat ainsi que les essais cellulaires (CBA) étaient concordants, tel que rapporté précédemment (14). Nous avons ainsi identifié rétrospectivement et collecté les données cliniques et paracliniques des dossiers médicaux de 48 patients, quatre patients ayant été exclus en raison de dossiers incomplets. En parallèle, nous avons proposé des entretiens téléphoniques à tous les patients survivants afin d'affiner nos données, et de réaliser une analyse transversale du pronostic fonctionnel et de la qualité de vie au long cours (*Figure Supplémentaire s1*). Des notices d'information ont été envoyées à tous ces patients, et ceux-ci étaient contactés afin d'obtenir leur consentement éclairé. Trente-cinq patients ont été inclus dans cette analyse transversale.

II. Entretiens téléphoniques

Les entretiens téléphoniques ont été conduits avec chaque patient, accompagné d'un proche, à l'exception de deux d'entre eux, pour lesquels aucun proche n'était disponible. Les entretiens étaient séparés en deux parties indépendantes : la première concernant la présentation initiale et l'évolution de la maladie, et la seconde se rapportant à l'état clinique actuel. Les deux parties comprenaient des questions ouvertes et fermées. Les entretiens duraient en moyenne 60 minutes et ont tous été réalisés avec un seul et même intervenant. Une fois la première partie complétée, nous proposons de reporter la deuxième ; quatre patients ont choisi cette option. Outre les questions concernant les symptômes, deux questionnaires validés ont été complétés : le questionnaire SF-36 (Short Form-36) pour apprécier la qualité de vie (20–22), et le questionnaire sur les activités fonctionnelles (QAF) pour évaluer les activités instrumentales de la vie quotidienne (23) (*Tableaux Supplémentaires s1 et s2*). De plus, nous avons utilisé la version française du MMSE (Mini-Mental State Examination) téléphonique (MMSE-t) pour apprécier le statut cognitif des patients (24) (*Tableau Supplémentaire s3*).

Alors que les patients et leur proche répondaient aux questions ouvertes et fermées ensemble, seuls les patients complétaient le SF36 et le MMSE-t, et seuls les proches répondaient au QAF, sauf pour les deux patients sans proche qui ont évalué leur propre QAF.

III. Analyse des données

Les caractéristiques démographiques, les résultats des examens complémentaires, et les traitements administrés, ont été identifiés exclusivement dans les dossiers médicaux des 48 patients. A l'inverse, les symptômes initiaux et leur évolution au cours de la maladie ont été déterminés par le biais des dossiers médicaux mais aussi des entretiens téléphoniques. Les scores sur l'échelle modifiée de Rankin (mRS) ont également été évalués rétrospectivement (25,26). Quinze symptômes élémentaires, tous précédemment décrits dans la littérature comme pouvant être associés aux anticorps anti-CASPR2, ont été recherchés : troubles de l'humeur (anxiété et dépression) ; troubles du comportement (et/ou modifications de la personnalité) ; troubles cognitifs (définis par une atteinte mnésique antérograde et/ou dysexécutive) ; amnésie épisodique rétrograde isolée ; ataxie cérébelleuse permanente ; dysarthrie cérébelleuse permanente ; ataxie épisodique (27) ; crises épileptiques (focales ou généralisées, dont la dernière datant de moins de 12 mois) ; douleurs neuropathiques périphériques ; HNP motrice (définie par des fasciculations, myokimies et/ou crampes, avec ou sans anomalie électrophysiologique associée) ; mouvements anormaux ; dysautonomie (définie par la description clinique d'une hypersudation, d'épisodes de pseudo-obstruction intestinale, et/ou d'hypotension orthostatique) ; perte de poids (de plus de 5 kg ou décrite comme importante) ; asthénie inhabituelle (avec retentissement sur le quotidien du patient) ; troubles du sommeil (incluant les syndromes d'apnée du sommeil et les insomnies). Neuf de ces symptômes ont été regroupés en trois catégories, caractérisées de la manière suivante :

- L'atteinte limbique était définie par la présence de troubles de l'humeur et/ou du comportement et/ou cognitifs et/ou de crises d'épilepsie.
- L'atteinte cérébelleuse était définie par la présence d'une ataxie et/ou dysarthrie cérébelleuse permanente et/ou d'une ataxie épisodique.
- L'atteinte du SNP était définie par la présence d'une HNP motrice et/ou de douleurs neuropathiques périphériques.

L'altération de l'état général (AEG), définie comme une asthénie inhabituelle et/ou une perte de poids ; la dysautonomie ; les troubles du sommeil ; les mouvements anormaux ; l'amnésie épisodique rétrograde isolée ; n'appartenaient à aucune de ces trois catégories.

La date du diagnostic était définie comme celle de l'identification des anticorps anti-CASPR2. Les rechutes étaient définies par la recrudescence de symptômes neurologiques après au moins deux mois de stabilisation, voire d'amélioration de la maladie. Des règles ont été établies en cas de discordance entre les données des dossiers médicaux et des entretiens téléphoniques, afin d'éviter tout biais de mémorisation. Les informations dont le patient n'avait plus souvenir mais décrites précisément dans le dossier médical étaient retenues. De la même manière, toute information précisément rapportée par le patient ou son proche mais non mentionnée dans le dossier était retenue. A l'inverse, toute donnée discordante entre le dossier médical et l'entretien téléphonique était qualifiée comme N/A (*Not Available*).

Les critères diagnostiques de Graus (3) ont été rétrospectivement appliqués à chaque patient et à chaque stade de la maladie : à l'apparition des premiers symptômes, à la première consultation, au diagnostic, au pic de la maladie, et au dernier suivi. Étant donné la positivité des anticorps anti-CASPR2 chez tous nos patients, seuls deux sur trois des éléments suivants étaient nécessaires pour remplir les critères d'ELAI certaine :

- Présentation subaiguë (moins de 3 mois) de troubles mnésiques antérogrades, crises d'épilepsie, ou symptômes psychiatriques suggérant une atteinte du système limbique.
- Anomalies de signal bilatérales sur les séquences T2-FLAIR des IRM, limitées aux régions mésio-temporales.
- Pléiocytose du LCR (plus de cinq leucocytes par mm³) et/ou anomalies EEG à type d'ondes lentes ou d'anomalies paroxystiques dans les régions temporales.

A ces mêmes stades de la maladie, nous avons compté pour chaque patient le nombre de symptômes clefs associés aux anticorps anti-CASPR2, définis par Van Sonderen et al (16).

IV. Analyses statistiques

Le test exact de Fisher était utilisé pour comparer les variables catégorielles ; le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues. Le seuil de significativité statistique était fixé à 0.05. Les analyses ont toutes été réalisées en utilisant les logiciels R (R Core Team, 2014, Vienna, Austria.) et GraphPad Prism 7 (GraphPad Inc., San Diego, CA, USA).

V. Autorisations règlementaires

Le Comité de Protection des Personnes a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude.

Résultats

I. Caractéristiques démographiques et données paracliniques

Quarante-sept des 48 patients (98%) étaient de sexe masculin, et l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 46-82) (*Tableau 1*). Seize tumeurs ont été découvertes chez 15 patients (31%), diagnostiquées entre 17 années avant et 7 années après l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2 (*Figure Supplémentaire s2*).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et données paracliniques

Caractéristiques	Valeurs (n (%))
Sexe masculin	47/48 (98)
Age au début , ans, médiane (EI, intervalle)	64 (59-68, 46-82)
Patients avec tumeur	15/48 (31)
IRM anormale	28/45 (62)
LCR	
Normal	20/48 (42)
Leucocytes > 5 cellules/μL	19/48 (40)
Protéine , g/L, moyenne (intervalle)	0.54 (0.2-1.38)
Bandes oligoclonales	14/38 (37)
EEG anormal	28/46 (61)

II. Phénotypes cliniques en début de maladie

Lors de l'entrée dans la maladie, les symptômes neurologiques se répartissaient majoritairement dans les trois catégories définies ci-dessus : l'atteinte limbique était observée chez 29/48 patients (60%), l'atteinte du SNP chez 10/46 patients (22%), et l'atteinte cérébelleuse chez 8/47 patients (17%). Cinq patients (11%) ne rentraient dans aucune des trois catégories, mais présentaient une altération de l'état général, parfois associée à des troubles du sommeil (n=1) ou une dysautonomie (n=1).

La majorité des patients (38/46, 83%) entraient dans la maladie avec des symptômes n'appartenant qu'à une seule catégorie, en premier lieu l'atteinte limbique (n = 25/48, 52%), suivie de l'atteinte du SNP (n=8/46, 17%), puis des troubles cérébelleux (n=5/47, 11%). Des

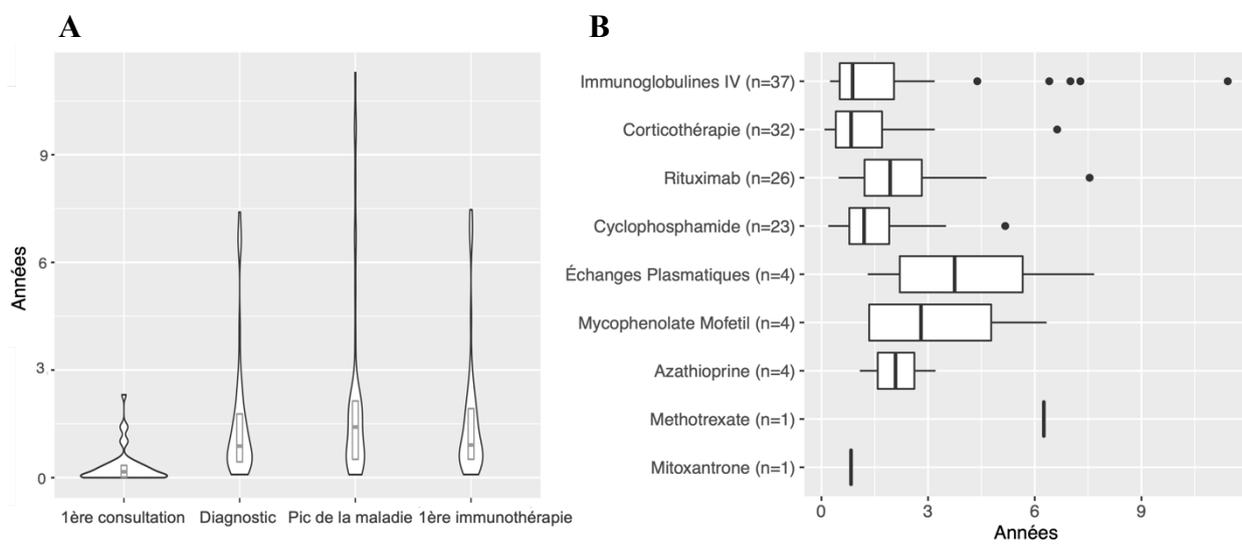
symptômes n'appartenant à aucune de ces catégories étaient occasionnellement rencontrés, tels que la dysautonomie, observée chez trois patients, ou les tremblements, rapportés chez un patient avec des signes d'atteinte du SNP. Par ailleurs, une insomnie était décrite chez 10/46 patients (22%), sans association évidente avec une catégorie spécifique de symptômes (limbique isolée, n=6 ; SNP isolée, n=2 ; 3 catégories combinées, n=1 ; AEG, n=1). Elle était modérée chez tous les patients, ne présentait aucune caractéristique particulière (pas de troubles du comportement du sommeil paradoxal, de cauchemars, ni d'hallucinations), et était souvent négligée des dossiers médicaux et mise en évidence grâce aux entretiens téléphoniques (n=7/10 patients, 70%).

Lors de l'apparition des premiers symptômes, 5/48 patients (10%) présentaient ≥ 3 symptômes clefs (16), et aucun ne remplissait les critères diagnostiques d'ELAI (3).

III. Progression des symptômes au cours de la maladie

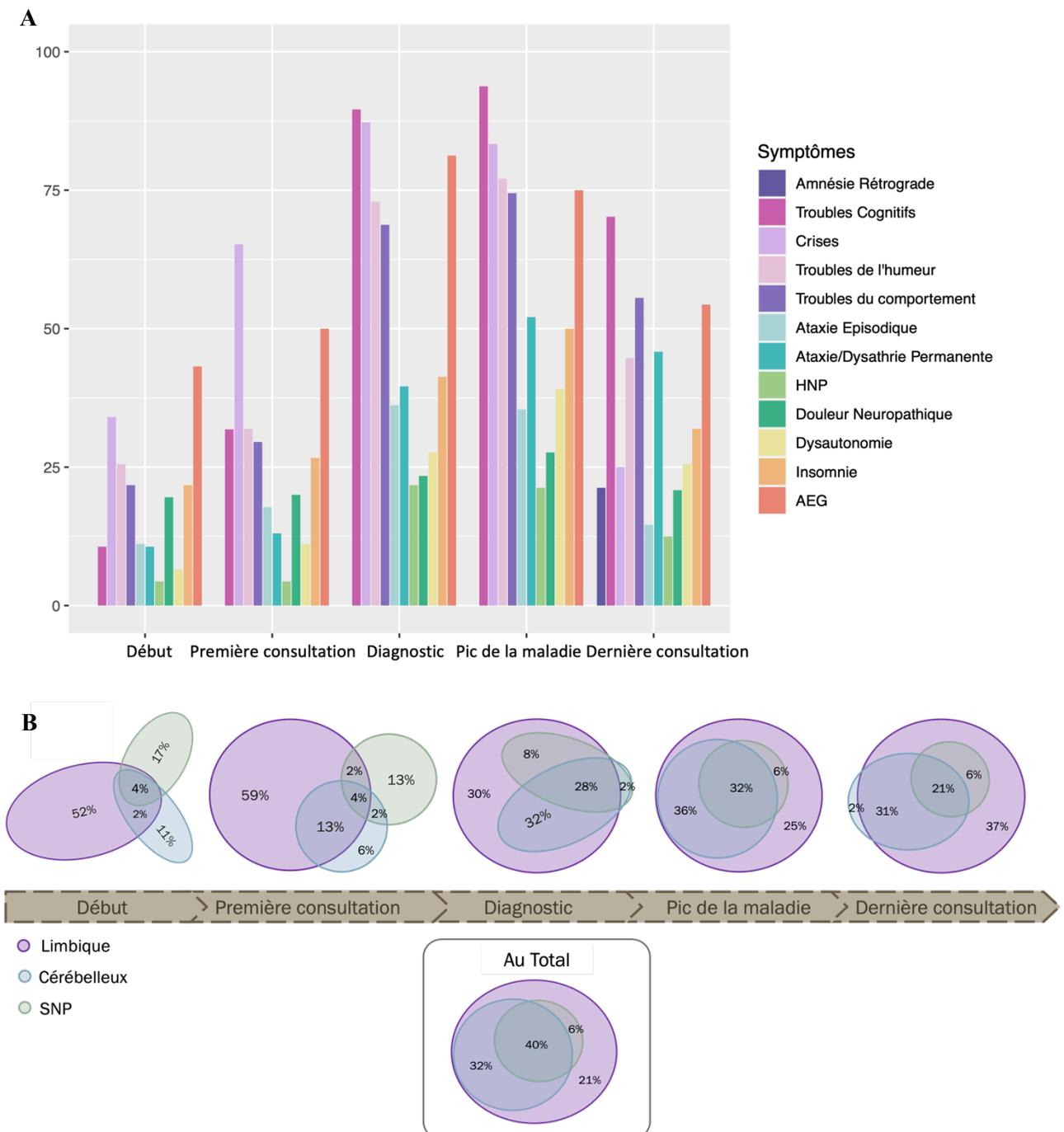
L'évolution de la maladie était caractérisée par une progression lente et une prise en charge retardée chez la plupart des patients, comme l'illustrent les délais médians à la première consultation (58 jours), au diagnostic (10 mois), à la première immunothérapie (11 mois), et au pic de la maladie (16 mois) (*Figure 1*). À la suite de la première consultation, dans 88% des cas chez leur médecin généraliste ou dans un service d'urgence, seulement 21/43 patients (49%) ont été orientés vers un neurologue, tandis que 4/43 (9%) ne se sont initialement pas vu proposer de suivi.

Figure 1. Délai du 1^{er} symptôme à tous les stades de la maladie (A) et aux différents traitements (B)



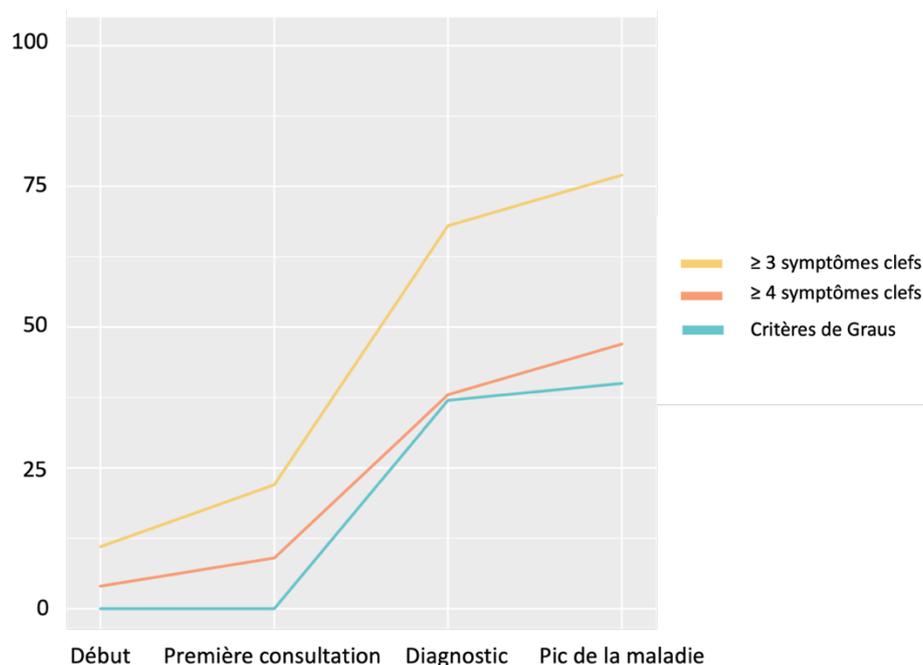
Au cours de l'évolution, la prévalence de tous les symptômes considérés augmentait (Figure 2A, Tableau Supplémentaire s4). Les trois catégories de symptômes se combinaient ainsi de plus en plus au cours de l'évolution, avec 19/47 patients (40%) présentant des symptômes des trois catégories (Figure 2B). Ainsi, alors que tous les patients ont finalement eu une atteinte limbique, seulement 7/47 (15%) n'ont jamais présenté aucun symptôme extra-limbique au cours de leur évolution.

Figure 2. Évolution des symptômes (A) et chevauchement des phénotypes (B) au cours de la maladie



Vingt-neuf patients (60%) n'ont jamais rempli les critères de Graus pour le diagnostic certain d'ELAI, notamment du fait de la lente évolution de leur symptomatologie limbique, dépassant largement les trois mois requis. Au moment du diagnostic, seuls 18/48 patients (37%) remplissaient les critères de Graus et 32/48 (67%) présentaient au moins trois symptômes clefs (*Figure 3*).

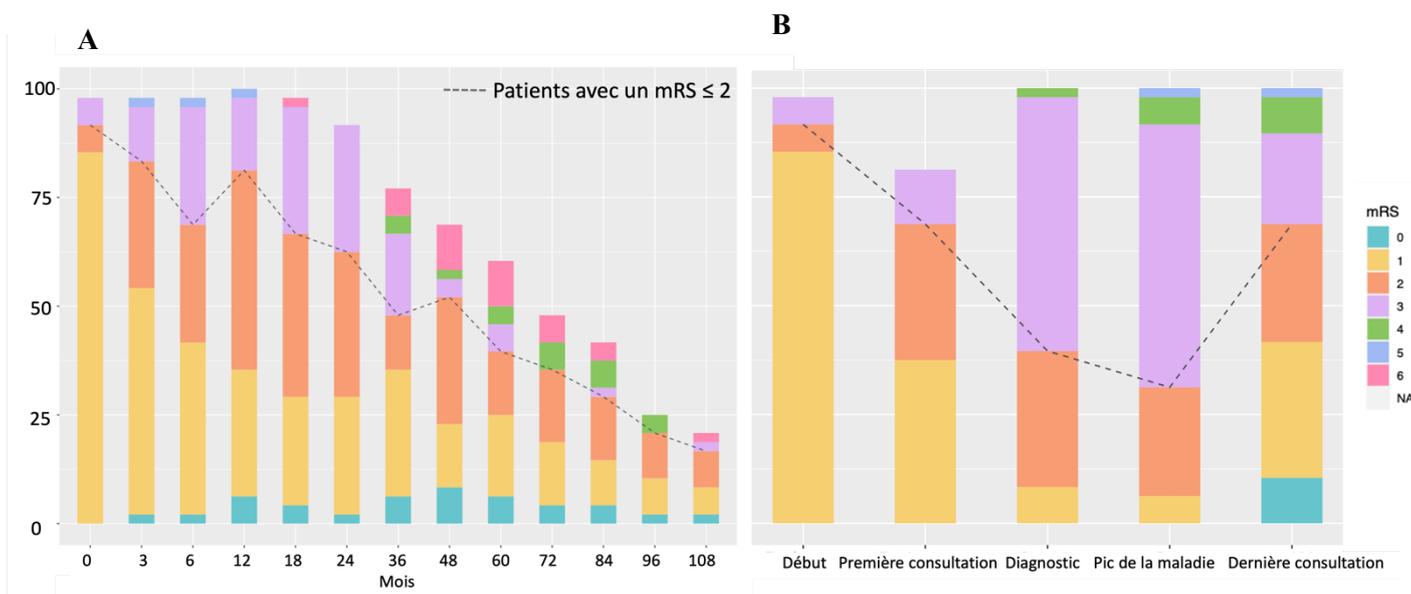
Figure 3. Critères diagnostiques remplis au cours de la maladie



IV. Évolution au long cours

L'accumulation progressive des symptômes a été à l'origine d'un handicap chez 33/48 patients (69%) (mRS > 2 au pic de la maladie), mais la majorité des patients se sont par la suite améliorés progressivement, et au dernier suivi 33/48 patients (69%) avaient un score mRS ≤ 2 (*Figure 4*). Seize patients (33%) ont présenté une rechute, dans un délai médian de 22 mois après le début de la maladie. Toutes les rechutes sauf trois se sont manifestées par la recrudescence d'anciens symptômes, et 62% des rechutes sont survenues dans les trois mois après diminution ou arrêt des traitements immunomodulateurs. Huit patients (17%) sont décédés au cours du suivi, en médiane trois ans après le début de la maladie. Les causes de décès étaient un cancer métastatique, un arrêt cardio-respiratoire, les complications d'une paralysie supranucléaire progressive, la progression de l'encéphalite, ou inconnues (4 patients).

Figure 4. Évolution des scores mRS au cours de la maladie en fonction du temps (A) et à chaque stade de la maladie (B).



A la dernière consultation (délai médian de 5 ans), les troubles cognitifs représentaient le symptôme le plus fréquent, sans compter les troubles mnésiques rétrogrades présents chez 10 patients sans autre atteinte cognitive. Seuls 19/48 patients (40%) présentaient des symptômes d'une seule catégorie, 18/48 (37%) présentant des symptômes de deux des trois catégories, et 10/48 patients (21%) des symptômes appartenant aux trois catégories (*Figure 2B*).

V. Analyse transversale du pronostic et de la qualité de vie au long cours

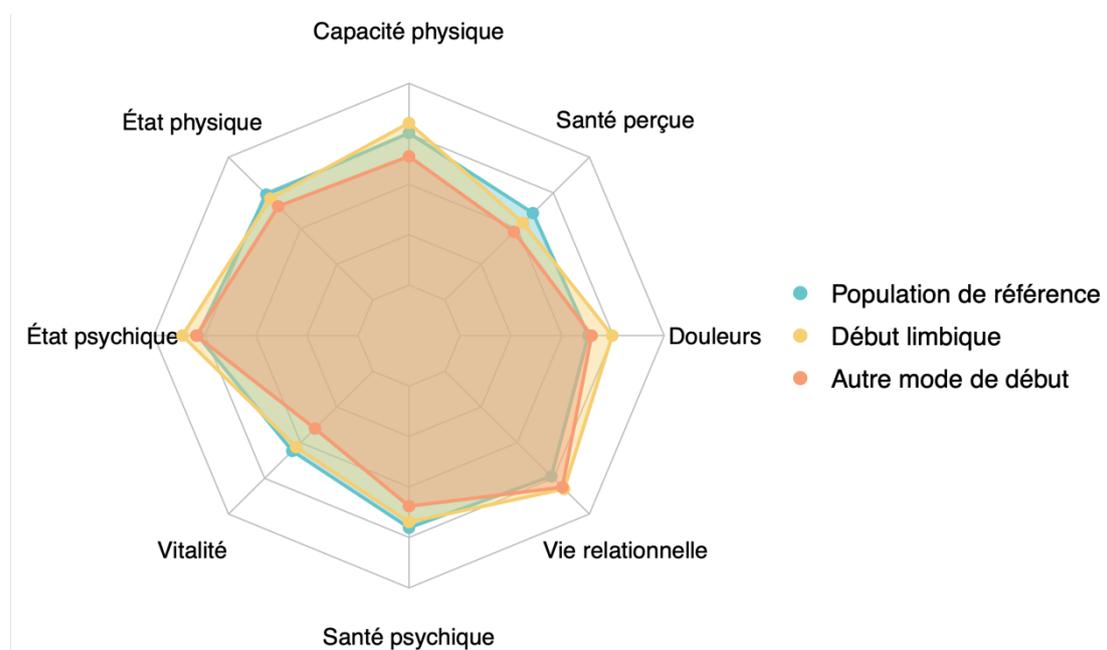
Trente-cinq patients (73%) ont été inclus dans l'analyse transversale (délai médian depuis le début de la maladie de 5 ans, intervalle 1-15). Les causes de non-inclusion étaient : décès (8 patients), refus de participer (2 patients), et perdu de vue (3 patients). Les caractéristiques démographiques et la présentation clinique des patients inclus dans l'analyse transversale étaient semblables aux non-inclus, en dehors d'une prévalence moindre de l'ataxie cérébelleuse permanente au début de la maladie.

Le score MMSE-t médian était de 25/26 (intervalle 18-26). Seuls 7/35 patients (20%) avaient un score QAF d'au moins 9, signifiant une limitation de l'autonomie dans plus de deux activités de la vie quotidienne (23). L'ataxie cérébelleuse persistant lors de l'entretien téléphonique était plus fréquente chez les patients avec un score QAF ≥ 9 (71% vs. 25%, $p=0.0331$). Ces mêmes patients avaient présenté plus souvent une perte de poids au début de

la maladie (57% vs. 7%, $p=0.0096$), et montraient globalement moins d'anomalies EEG (17% vs. 70%, $p=0.0248$).

Le SF-36 n'était significativement différent entre nos patients et une population de référence d'hommes français de plus de 55 ans, que sur une seule des huit dimensions mesurées : le score de vitalité (49.9/100 contre 58.0/100, $p=0.0369$) (22). D'autre part, les patients rentrés dans la maladie avec une atteinte limbique avaient tendance à avoir des scores SF-36 plus élevés, particulièrement concernant la dimension « capacité physique », pour laquelle une différence statistiquement significative a pu être mise en évidence (moyenne de 81 versus 66, $p=0.0162$) (Figure 5).

Figure 5. Dimensions de la SF-36 selon le mode de début, comparées à une population de référence



Discussion

Nous avons étudié les présentations cliniques à la phase initiale des encéphalites à anticorps anti-CASPR2, et analysé la façon dont les symptômes se développent jusqu'à atteindre le pic de la maladie. Il a été démontré antérieurement que l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2 touche majoritairement les hommes âgés, et peut se manifester par un large spectre de signes cliniques, à la fois limbiques et non limbiques, incluant l'ataxie, la dysautonomie, les mouvements anormaux, les douleurs neuropathiques, et l'HNP. Notre population confirme ces caractéristiques, avec une prédominance d'hommes de plus de 50 ans, dont 85% vont présenter une séméiologie extra-limbique associée. L'atteinte cérébelleuse et les douleurs neuropathiques étaient présentes dans un grand nombre de nos patients, tandis que les mouvements anormaux et l'HNP étaient plus rares, notamment au début de la maladie (15,17,28,29). Comme attendu dans une population de patients chez qui des anticorps anti-CASPR2 ont été mis en évidence dans le LCR, une atteinte limbique était systématiquement retrouvée (15). La prévalence relativement élevée des tumeurs était inattendue, mais la diversité de leur type, ainsi que les délais entre le diagnostic des tumeurs et de l'encéphalite, suggèrent que ces associations sont fortuites dans cette population d'hommes âgés.

I. Modes de présentation et progression de la maladie

Ces données confirment le large spectre clinique de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2, et révèlent la vaste hétérogénéité des présentations cliniques au stade précoce de la maladie. Ces dernières étaient en effet d'une telle variabilité que nous n'avons pu repérer de profil clinique commun à ce stade. Les symptômes initiaux les plus fréquents étaient aussi variés qu'une asthénie, des crises d'épilepsie, des troubles de l'humeur et du comportement, une insomnie, et des douleurs neuropathiques, tous présents chez plus d'un cinquième des patients. Cependant, la plupart des tableaux cliniques à ce stade précoce pouvaient être classés en trois catégories : limbique, SNP et cérébelleux. Dans la très grande majorité des cas, les symptômes initiaux rentraient dans une seule de ces trois catégories, parfois accompagnés de symptômes élémentaires non catégorisés, tels que l'insomnie ou l'asthénie. L'atteinte limbique était majoritaire, et se manifestait surtout par des troubles de l'humeur, du comportement, ou des crises, tandis que l'amnésie antérograde était rare à ce stade. L'atteinte du SNP au stade précoce de la maladie était modérée et non spécifique, se manifestant le plus

souvent par des douleurs neuropathiques ou des troubles sensitifs longueur-dépendants. Enfin, l'atteinte cérébelleuse était la moins fréquente de ces trois catégories et associait à la fois ataxie épisodique et permanente, tel que rapporté précédemment (27). L'insomnie, présente chez 22% des patients au début de la maladie, était toujours associée à des symptômes de l'une des trois catégories principales. Elle était le plus souvent modérée, et souvent négligée des dossiers médicaux.

Chez la plupart des patients, de nouveaux symptômes neurologiques sont apparus progressivement à la suite de cette phase initiale. En conséquence, les trois catégories décrites ci-dessus se chevauchaient pour former un profil plus hétérogène, avec 75% des patients présentant des symptômes d'au moins deux des trois catégories au pic, alors que ce chiffre n'était qu'à 6% au début de la maladie (*Figure 2B*). De la même manière, l'émergence des symptômes clefs se faisait de manière retardée (16), avec une prévalence de ces symptômes sur l'ensemble de la maladie pourtant cohérente avec les données de la littérature (16,30), illustrant la lente progression de la maladie. Ainsi, le critère d'évolution subaigüe n'était pas rempli chez une majorité de patients, expliquant en partie la faible proportion de patients remplissant les critères de Graus (3) (*Figure 3*).

Ces résultats soulignent la complexité du diagnostic de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2, particulièrement à sa phase précoce. Du fait de cette complexité, les premières consultations étaient tardives, avec un délai médian de deux mois après le début de la maladie. L'étiologie auto-immune était alors le plus souvent négligée, avec 9% des patients ne se voyant pas proposer de suivi, et seulement la moitié d'entre eux étant adressés à un neurologue à la suite de cette première consultation. Ainsi, les délais diagnostiques et thérapeutiques étaient encore plus retardés, à quasiment un an du début de la maladie. Au vu de ces résultats, nous supposons que non seulement le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-CASPR2 est retardé, mais aussi que certains cas pourraient ne jamais être diagnostiqués, et donc traités correctement.

II. Pronostic fonctionnel et qualité de vie au long cours

Malgré un diagnostic et une prise en charge thérapeutique retardée, le pronostic fonctionnel au long cours est bon pour la majorité des patients, tel que rapporté dans la littérature (16). A la dernière consultation, moins d'un tiers des patients présentaient un handicap modéré ou sévère, défini par un score mRS > 2. Bien que les crises d'épilepsie aient été présentes chez la quasi-totalité des patients au cours de la maladie, seul un quart d'entre eux en avaient à

nouveau présenté dans l'année précédant la dernière consultation. Ce résultat concorde avec les caractéristiques des épilepsies immuno-médiées, qui ont tendance à s'amender spontanément (31,32). Notre analyse transversale réalisée grâce aux entretiens téléphoniques a permis de confirmer que l'autonomie est préservée chez la majorité des patients. En effet, seule une sur les huit dimensions de la qualité de vie étudiées était en-deçà de celle d'une population de référence. L'ataxie cérébelleuse persistant lors de l'entretien téléphonique était associée à une moins bonne autonomie dans les activités de la vie quotidienne. En revanche, les troubles cognitifs n'avaient pas d'impact sur le pronostic fonctionnel, révélant le fait que les troubles mnésiques et/ou dysexécutifs séquellaires, bien que fréquents, étaient souvent légers, tel qu'illustré par les bons résultats du MMSE-t. De la même manière, certaines caractéristiques limbiques (la symptomatologie limbique initiale et les anomalies EEG) étaient associées à une meilleure qualité de vie mesurée par le SF36, suggérant ainsi un meilleur pronostic fonctionnel des présentations limbiques par rapport aux autres. Par ailleurs, bien que la majeure partie des patients ait présenté une évolution monophasique, une attention particulière devrait être portée aux trois mois suivant l'arrêt ou la diminution des traitements immunomodulateurs, période durant laquelle la majorité des rechutes sont survenues.

III. Limitations

Les principales limitations de cette étude sont sa nature rétrospective, le fait que les patients n'aient pas tous été joignables pour réaliser les entretiens téléphoniques, et le biais de mémorisation potentiel chez les patients contactés, qui pouvaient présenter des troubles cognitifs persistants.

Conclusions

En conclusion, nous avons montré que la phase initiale de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2 est caractérisée par une grande variété de phénotypes cliniques incomplets, la présentation clinique à ce stade étant extrêmement hétérogène. Le phénotype clinique des encéphalites à anticorps anti-CASPR2 se complète ensuite progressivement, sur plusieurs mois pour la plupart des patients. En conséquence, les symptômes clés décrits dans les maladies associées aux anticorps anti-CASPR2 et les critères diagnostiques actuels d'ELAI non spécifique, ont une sensibilité insuffisante au stade précoce de la maladie, entraînant un retard diagnostique et thérapeutique important. A contrario, l'attention portée aux trois catégories de symptômes que nous avons mis en évidence (limbiques, cérébelleux et atteinte du SNP), associées à d'autres caractéristiques fréquemment rencontrées dans les encéphalites à anticorps anti-CASPR2 (sexe masculin, âge au-delà de 50 ans, AEG, dysautonomie et insomnie) devraient permettre l'identification de la plupart des encéphalites à anticorps anti-CASPR2 relativement tôt au cours de la maladie.

Références

1. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(12):1565–77.
2. Gultekin SH. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(7):1481–94.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404.
4. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):380–90.
5. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1622–38.
6. Chefdeville A, Honnorat J, Hampe CS, Desestret V. Neuronal central nervous system syndromes probably mediated by autoantibodies. Maccaferri G, editor. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(12):1535–52.
7. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Reviews*. 2017;97(2):839–87.
8. Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, et al. Caspr2, a New Member of the Neurexin Superfamily, Is Localized at the Juxtaparanodes of Myelinated Axons and Associates with K⁺ Channels. *Neuron*. 1999;24(4):1037–47.
9. Pinatel D, Hivert B, Boucraut J, Saint-Martin M, Rogemond V, Zoupi L, et al. Inhibitory axons are targeted in hippocampal cell culture by anti-Caspr2 autoantibodies associated with limbic encephalitis. *Front Cell Neurosci*. [Internet] 2015 [cited 2020];9 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496579/>
10. Pinatel D, Hivert B, Saint-Martin M, Noraz N, Savvaki M, Karageos D, et al. The Kv1-associated molecules TAG-1 and Caspr2 are selectively targeted to the axon initial segment in hippocampal neurons. *Journal of Cell Science*. 2017;130(13):2209–20.
11. Vogt D, Cho KKA, Shelton SM, Paul A, Huang ZJ, Sohal VS, et al. Mouse Cntnap2 and Human CNTNAP2 ASD Alleles Cell Autonomously Regulate PV⁺ Cortical Interneurons. *Cereb Cortex*. 2018;28(11):3868–79.
12. Varea O, Martin-de-Saavedra MD, Kopeikina KJ, Schürmann B, Fleming HJ, Fawcett-Patel JM, et al. Synaptic abnormalities and cytoplasmic glutamate receptor aggregates in contactin associated protein-like 2/Caspr2 knockout neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(19):6176–81.
13. Saint-Martin M, Pieters A, Déchelotte B, Malleval C, Pinatel D, Pascual O, et al. Impact of anti-CASPR2 autoantibodies from patients with autoimmune encephalitis on CASPR2/TAG-1 interaction and Kv1 expression. *Journal of Autoimmunity*. 2019;103:102284.
14. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1115–24.
15. Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn M-H, Pinto A-L, Saint-Martin M, Vogrig A, et al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1076–84.
16. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521–8.
17. Balint B, Regula JU, Jarius S, Wildemann B. Caspr2 antibodies in limbic encephalitis with cerebellar ataxia, dyskinesias and myoclonus. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;327(1–2):73–4.

18. Kanno S, Nambiar V, Gopinath S, Anandakuttan A, Mathai A, Rajan PK. Expanding spectrum of contactin-associated protein 2 (CASPR2) autoimmunity—syndrome of parkinsonism and ataxia. *Neurol Sci*. 2018;39(3):455–60.
19. Di Giacomo R, Rossi Sebastiano D, Cazzato D, Andreetta F, Pozzi P, Cenciarelli S, et al. Expanding clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease: warning on brainstem involvement and respiratory failure. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;413:116865.
20. McHorney CA, Ware JE, Rachel Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability Across Diverse Patient Groups: *Medical Care*. 1994;32(1):40–66.
21. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
22. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J. Le questionnaire MOS SF-36, manuel d'utilisation et guide d'interprétation des scores [French]. *Editions ESTEM*. 2001;12:137–49.
23. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. *Journal of Gerontology*. 1982;37(3):323–9.
24. Newkirk LA, Kim JM, Thompson JM, Tinklenberg JR, Yesavage JA, Taylor JL. Validation of a 26-Point Telephone Version of the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(2):81–7.
25. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
26. Wang M, Rajan SS, Jacob AP, Singh N, Parker SA, Bowry R, et al. Retrospective collection of 90-day modified Rankin Scale is accurate. *Clin Trials*. 2020;17(6):637–43.
27. Joubert B, Gobert F, Thomas L, Saint-Martin M, Desestret V, Convers P, et al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. [Internet] 2017 [cited 2020];4(4) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471489/>
28. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(5):290–301.
29. Boyko M, Au KLK, Casault C, de Robles P, Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol*. 2020;267(4):1137–46.
30. Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):302–9.
31. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019;129(3):926–40.
32. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):345–53.

Tableaux et figures supplémentaires

Tableau s1. Questionnaire SF-36 tel que soumis au patient

Veuillez entourer la bonne réponse pour chaque proposition

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? :

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

Les questions suivantes portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Votre état de santé actuel vous limite-t-il dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ?

	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
3. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	1	2	3
4. Efforts physique modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules, etc.	1	2	3
5. Soulever et porter les courses	1	2	3
6. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
7. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
8. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
9. Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
10. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
11. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
12. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

*Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre **état physique** de santé ?*

	Oui	Non
13. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
14. Avez-vous accompli moins de chose que ce que vous auriez souhaité ?	1	2
15. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
16. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (Par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

*Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre **état émotionnel** (par exemple parce que vous étiez déprimé ou anxieux ?)*

	Oui	Non
17. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
18. Avez-vous accompli moins de chose que ce que vous auriez souhaité ?	1	2
19. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention	1	2

20. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnelle, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Énormément	5

21. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

22. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Énormément	5

*Les questions suivantes concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines.
Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti.
A quelle fréquence durant ces 4 dernières semaines...*

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
23. Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
24. Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
25. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
26. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
27. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
28. Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
29. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
30. Vous vous êtes senti(e) bien dans votre peau ?	1	2	3	4	5	6
31. Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

32. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnelle, vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

Dans quelle mesure les propositions suivantes sont-elles vraies ou fausses ?

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
33. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
34. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
35. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
36. Je suis en parfaite santé	1	2	3	4	5

Tableau s2. QAF tel que soumis au proche du patient

Au cours des derniers mois, avez-vous observé chez le patient une détérioration ou des changements importants dans la réalisation de certaines tâches (simples ou complexes) ou encore sur le plan de l'autonomie dans la réalisation des activités de la vie quotidienne et domestique ?

Attention : Les changements observés doivent être causés par des problèmes cognitifs tels que la pensée ou la mémoire et non par des problèmes physiques.

Veuillez répondre à chacune des questions en encrant l'énoncé qui correspond le mieux à votre situation (ou à celle du patient)	Le fait seul sans difficulté (normal) ou n'a jamais pratiqué cette activité, mais pourrait y parvenir seul actuellement	Le fait seul, mais éprouve de la difficulté ou n'a jamais pratiqué cette activité et pourrait difficilement y parvenir actuellement	Le fait avec de l'aide	Ne peut pas le faire seul
1. Faire des chèques, payer des factures, vérifier ses comptes	0	1	2	3
2. Assembler des dossiers d'impôts, des documents d'affaires ou autres	0	1	2	3
3. Faire des courses seul pour se procurer des vêtements, des articles ménagers, des aliments	0	1	2	3
4. Jouer à un jeu d'adresse, s'adonner à un passe-temps	0	1	2	3
5. Faire chauffer de l'eau, préparer une tasse de café, éteindre la cuisinière	0	1	2	3
6. Préparer un repas équilibré	0	1	2	3
7. Suivre le fil des événements courants	0	1	2	3
8. Prêter attention à une émission de télévision, lire un livre ou un magazine, les comprendre et pouvoir en discuter	0	1	2	3
9. Se souvenir des rendez-vous, des fêtes de famille, des congés, des médicaments à prendre	0	1	2	3
10. Se promener hors de son quartier, conduire une voiture, prendre l'autobus	0	1	2	3

Score total : _____

Tableau s4. Évolution des symptômes au cours de la maladie

	Début	1ère Consultation	Diagnostic	Nadir	Dernier Suivi	Total
Durée depuis le début, j, médiane (EI; étendue)	–	58 (6-121; 0-822)	313 (157-632; 31-2634)	502 (181-760; 30-4019)	1764 (946-2685; 320-5675)	–
Catégories de Symptômes <i>n (%)</i>						
Limnique	29/48 (60)	38/48 (79)	47/48 (98)	48/48 (100)	46/48 (96)	48/48 (100)
Cérébelleux	8/47 (17)	12/47 (25)	29/48 (60)	32/48 (67)	26/48 (54)	34/48 (71)
SNP	10/46 (22)	10/46 (22)	18/47 (38)	18/47 (38)	13/48 (27)	22/47 (46)
Symptômes Élémentaires <i>n (%)</i>						
Troubles de l'humeur	12/47 (25)	15/47 (32)	35/48 (73)	37/48 (77)	21/47 (45)	40/48 (83)
Troubles du comportement	10/46 (22)	13/44 (29)	33/48 (69)	35/47 (74)	25/45 (56)	42/47 (89)
Troubles cognitifs	5/47 (11)	14/44 (32)	43/48 (90)	45/48 (94)	33/47 (70)	46/48 (96)
Ataxie cérébelleuse per.	5/47 (11)	6/46 (13)	19/48 (40)	25/48 (52)	20/48 (42)	25/48 (52)
Dysarthrie cérébelleuse per.	3/47 (6)	3/47 (6)	9/48 (19)	16/48 (33)	13/48 (27)	19/48 (40)
Ataxie épisodiques	5/47 (11)	8/45 (18)	17/47 (36)	17/48 (35)	7/48 (15)	21/47 (45)
Crises d'épilepsie	16/47 (34)	30/46 (65)	41/47 (87)	40/48 (83)	12/48 (25)	45/47 (96)
Douleurs neuropathiques	9/46 (20)	9/45 (20)	11/47 (23)	13/47 (28)	10/48 (21)	15/46 (33)
HNP motrice	3/46 (6)	3/46 (6)	10/46 (22)	10/47 (21)	6/48 (12)	14/47 (30)
Dysautonomie	3/46 (6)	5/45 (11)	13/47 (28)	18/46 (39)	12/47 (25)	22/46 (48)
Perte de poids	6/47 (13)	7/45 (16)	18/46 (39)	19/47 (40)	14/47 (30)	24/46 (52)
Asthénie	16/44 (36)	19/43 (44)	33/48 (69)	30/48 (62)	19/47 (40)	34/47 (72)
Troubles du sommeil	10/46 (22)	12/45 (27)	19/46 (41)	23/46 (50)	15/47 (32)	27/47 (57)
Mouvements anormaux	1/46 (2)	1/46 (2)	1/46 (2)	3/48 (6)	3/47 (6)	3/48 (6)

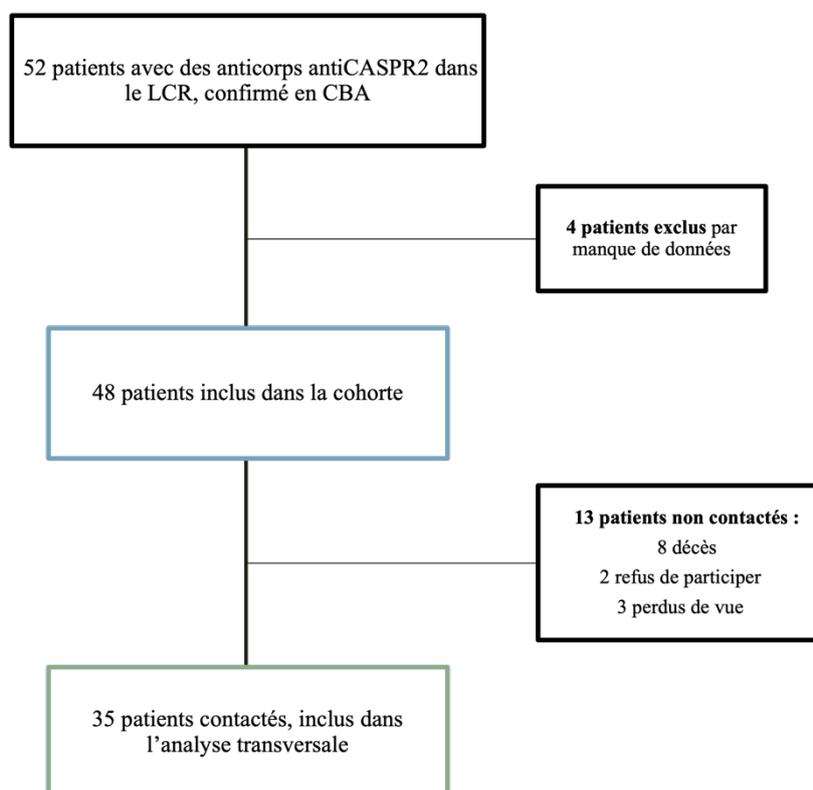
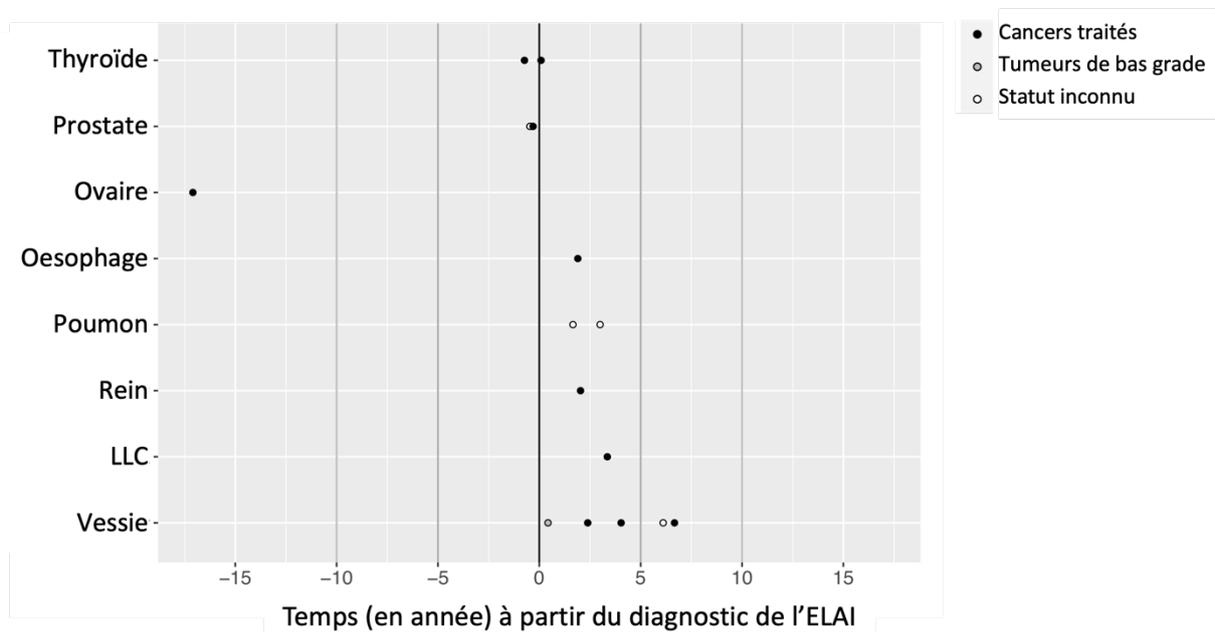
Figure s1. Flow chart de l'étude

Figure s2. Délai entre le diagnostic de l'encéphalite et des différentes tumeurs



Slow disease progression and clinical heterogeneity make anti-CASPR2 encephalitis a diagnostic challenge

Running title: Initial presentations of CASPR2 encephalitis

Jeanne Benoît^{1,2,3}, Sergio Muñoz-Castrillo¹, Anne-Laurie Pinto¹, Géraldine Picard¹, Véronique Rogemond¹, Jérôme Honnorat^{1,4}, Bastien Joubert^{1,4}

¹ French Reference Center on Paraneoplastic Neurological Syndromes and Autoimmune Encephalitis, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France

² Unité d'épileptologie, Service de Neurologie, University Hospitals of Nice, France

³ Côte d'Azur University, UR2CA, URRIS, CHU de Nice, Pasteur2 Hospital, Nice, France

⁴ Synaptopathies and Autoantibodies (SynatAc) Team, Institut NeuroMyoGène, INSERM U1217/CNRS UMR 5310, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Keywords: CASPR2, Limbic Encephalitis, Auto-immune Encephalitis, Diagnostic criteria, Autoimmunity

Word count: 3417

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune encephalitis with antibodies against contactin-associated protein-like 2 (CASPR2 encephalitis) encompasses a broad range of both limbic and non-limbic symptoms. Previous studies suggested it may progress insidiously, possibly delaying diagnosis and treatment. We aimed to characterize the onset mode of CASPR2 encephalitis and assess how it influences the outcome of the disease.

Methods: We analysed retrospectively the medical records of a French cohort of 48 CASPR2 encephalitis patients. Telephone interviews with 35 of them and their relatives were conducted to obtain more complete data and analyze long-term outcomes. Cross-sectional assessment of autonomy and quality of life were performed using the Functional Activity Questionnaire and SF-36 scales, respectively.

Results: Forty-seven patients (98%) were males. Median age was 64 years. Median times to diagnosis and to disease peak were 10 and 16 months, respectively. At onset, prominent symptoms were altered general state, seizures, mood and sleep disorders, behavioral disorders, and neuropathic pain. 83% of patients presented with symptoms from only one of the three following categories: limbic-, cerebellar- or peripheral nervous system (PNS)-related symptoms. Because of slow disease progression and initially incomplete presentations, the current diagnostic criteria were not fulfilled in any patient at the early stage of the disease. At last visit, persisting symptoms were frequent but minor in most patients, 69% of them having a modified Rankin scale score ≤ 2 . Cross-sectional analysis revealed preserved autonomy and good quality of life in most patients.

Conclusions: CASPR2 encephalitis initial presentations are highly variable, and the current diagnostic criteria are insufficiently sensitive at the early stage. However, awareness of the three categories of symptoms we highlighted (limbic, cerebellar, PNS) associated with male sex, age over 50, asthenia, altered general state, dysautonomia, or insomnia, should allow to identify the patients sooner in the course of their disease.

INTRODUCTION

Autoantibodies against CASPR2 (CASPR2-Abs) are found in patients with one of at least three rare autoimmune neurological disorders: autoimmune limbic encephalitis (AILE), Morvan syndrome and acquired neuromyotonia. Even though there may be some degree of overlap, these three phenotypes are clinically distinct and seem to be based on different pathogenic mechanisms. While Morvan syndrome is a non-limbic encephalopathy characterized by *agrypnia excitata*, a specific sleep disorder, and severe peripheral nerve hyperexcitability, AILE is defined by the association of anterograde amnesia, temporal lobe epilepsy and/or behavioral changes. In addition, CASPR2 encephalitis patients may have insomnia, which is generally mild and is often related to sleep apnea; the patients may also exhibit cerebellar ataxia (either permanent or episodic), hyperkinetic movement disorders (HMD) (mostly myoclonus), and mild peripheral nerve hyperexcitability. Acquired neuromyotonia on the other hand is defined by isolated and usually mild symptoms of peripheral nerve hyperexcitability. AILE is the most frequent of the three phenotypes, affects almost exclusively males above 50, and is considered non-paraneoplastic with a genetic predisposition. It is the third most prevalent autoimmune encephalitis in France, following NMDAR and LGI1 encephalitides. Early reports suggested that clinical heterogeneity is high and that CASPR2 encephalitis can follow a progressive course, in opposition with the current clinical criteria for AILE. Such features can make the diagnosis of CASPR2 encephalitis especially challenging and may delay diagnosis and treatment. A set of core symptoms associated with CASPR2-Abs has been defined in order to facilitate the identification of the patients, but it is not clear if these are sensitive enough at the early phase of the disease. In fact, little is known of the initial presentation of CASPR2 encephalitis and its mode of progression, and although previous reports suggested that the patients may improve following immunotherapy, the long-term outcomes are not well-known either.

Here, taking advantage of a large retrospective cohort of CASPR2 encephalitis patients, we aimed to precisely characterize the clinical presentations at onset and the modes of progression, and to assess whether the initial presentation correlates with long-term outcomes. We collected data from the patients' medical charts and from telephone interviews with the patients and their relatives, and at the same time performed a cross-sectional study of the functional outcomes and quality of life.

METHODS

Patients

The study population consisted of all patients with CSF samples positive for anti-CASPR2-Abs at the French Reference Centre for Autoimmune Encephalitis in Lyon, France, between January 2006 and June 2020. CASPR2-Abs were considered positive when immunohistofluorescence on rat brain sections and cell-based binding assays (CBA) gave a concordant result, as reported previously¹. We retrospectively collected clinical data and diagnostic tests from the patients' medical records. Patients with insufficient data were excluded. In addition, telephone interviews were proposed to all living patients in order to refine our collection of data, and to perform a cross-sectional analysis of long-term functional outcomes and quality of life. Information sheets were sent to all living patients, and one of the authors (JB) contacted the patients to obtain their informed verbal consent. Thirty-five patients were included in the cross-sectional analysis cohort.

Telephone interviews

The telephone interviews were conducted with the patient and a close relative for all but two patients, for whom no family member was available. The interviews were split in two independent parts: one about the onset mode and evolution of the disease, and one about current clinical status. Both parts contained open and closed-ended questions. The telephone interviews lasted approximately 60 minutes and were all performed by the same neurologist (JB). After completion of the first part, patients and their relatives were asked if they wished to postpone the second half; four patients chose this option. In addition to questions concerning symptoms, two validated questionnaires were completed: the 36-Item Short Form Survey (SF36) to assess quality of life²⁻⁴, and the Functional Activities Questionnaire (FAQ) for instrumental activities of daily living⁵ (*Supplemental Table s1 and s2*). In addition, we used a French version of the telephone Mini-Mental State Examination (t-MMSE) for cognitive status evaluation⁶ (*Supplemental Table s3*). While patients and their family member answered the open- and closed-ended questions together, only the patients completed the SF36 and t-MMSE and only the family members assessed the FAQ, except for the two patients with no family member who assessed their own FAQ.

Data processing

Demographic characteristics, diagnostic tests, and treatments were identified exclusively by the medical records of all 48 patients. Conversely, symptoms at onset, at the initial medical appointments and over disease course were retrieved from both medical records and telephone interviews. Modified Rankin Scale (mRS) scores were also assessed retrospectively^{7,8}. Fifteen elementary symptoms, including all the core symptoms described by Van Sonderen et al.⁹, were reviewed and regrouped in categories. Psychological disorders were defined as unusual anxiety and/or depression. Cognitive impairment combined anterograde memory impairment and signs of frontal lobe impairment. Motor peripheral nerve hyperexcitability (PNH) included fasciculations, myokimia, and/or cramps, with or without ENMG correlate. Altered general state was defined as unusual asthenia and/or weight loss of more than 5 kg, or defined as important (*Supplemental Table s4*). Diagnosis was defined when CASPR2-Abs were acknowledged. Relapses were defined as the recurrence of neurological symptoms after sustained improvement or stabilization of the disease for at least 2 months. Rules were established to decide which information should be retained in case of discrepancies between the telephone interviews and hospital charts. Information that the patient did not recall during the interview but was precisely recorded in the medical file was retained. Conversely, any information precisely reported by the patient or their relative but that was not mentioned in the medical chart was retained. In all other cases, conflicting information between medical files and patients' interviews was to be noted as N/A (not available). Graus' criteriae for definite AILE¹⁰ were retrospectively applied for each patient and at every time point throughout the disease: at disease onset, first medical appointment, diagnosis, peak, and at last visit. We counted at those same time points the number of CASPR2 core symptoms defined by Van Sonderen et al. as the following: cerebral symptoms (cognition, epilepsy), cerebellar symptoms, PNH, autonomic dysfunction, insomnia, neuropathic pain, and weight loss⁹.

Statistical analysis

Fisher's exact test was used for comparing categorical data; Mann-Whitney U was used for continuous data. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using the R software (R Core Team, 2014. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>), and GraphPad Prism 7 Software (GraphPad Inc., San Diego, CA, USA).

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents.

Approval for this study was granted by the Institutional Review Board of Université Claude Bernard Lyon 1 and Hospices Civils of Lyon and the “Comité de Protection des Personnes” – Ile de France IV.

RESULTS

Demographic features and ancillary testing

We identified 52 patients whose CSF tested positive for CASPR2-Abs between January 2006 and June 2020. Four (8%) were excluded from analysis due to insufficient data. Forty-seven of the remaining 48 patients (98%) were males, and median age at onset was 64 years (range: 46-82) (*Table 1*). Fifteen patients (31%) were diagnosed with 16 tumors; time of tumor diagnosis ranged from 17 years before to 7 years after the diagnosis of CASPR2 encephalitis (*Supplemental Figure S1*). Importantly, no thymoma was detected in our patients. Thirty-five (73%) out of 48 patients were included in the cross-sectional analysis. Reasons for non-inclusion were death (8 patients), refusal to participate (2 patients), and loss to follow-up (3 patients) (*Figure 1*). Demographics and clinical presentations of the patients included in the cross-sectional analysis were similar to the patients that were not, except for a lower prevalence of permanent cerebellar ataxia at onset. During the cross-sectional analysis, 14 discrepancies could not be settled and were recorded as N/A.

Clinical phenotypes at onset

At onset, most of the patients' neurological symptoms fell into 3 categories: limbic symptoms (i.e. anterograde amnesia, temporal lobe seizures, and/or psychiatric/behavioral disorders), reported in 29/48 patients (60%), peripheral nervous system (PNS) symptoms (i.e. neuropathic pain and/or motor PNH) found in 10/46 (22%) patients, and cerebellar symptoms, in 8/47 (17%) patients. Five patients (11%) did not fit in any of these three categories, instead presenting with unusual asthenia and/or weight loss, in some cases associated with mild insomnia (n=1) or dysautonomia (n=1).

Seizures, psychiatric disturbances, and behavioral disorders were the commonest of the initial limbic symptoms (16/29, 12/29, and 10/29 patients, respectively), while cognitive impairment affected only 5/29 patients at onset (17%). Cerebellar symptoms at onset were equally divided between permanent symptoms in 5/8 patients (62%) (gait, n=5/8, 62% and/or

dysarthria, $n=3/8$, 37%) and episodic ataxia ($n=5/8$, 62%, including 2 patients with additional permanent symptoms). PNS disorders were widely represented by neuropathic pain ($n=9/10$, 90%), described by patients as a burning or tingling sensation in the hands and/or feet, whereas motor-PNH was less reported ($n=3/10$, 30%).

Most patients (38/46, 83%) initially presented with symptoms belonging to a single category, limbic ($n = 25/48$, 52%) being the most frequent, followed by PNS disorders ($n=8/46$, 17%) and cerebellar symptoms ($n=5/47$, 11%). Symptoms not belonging to any of these categories were occasionally observed, such as dysautonomia, present in three patients (two with limbic symptoms and one with weight loss), and tremor, reported in one patient with PNS symptoms. Furthermore, insomnia was reported in 10/46 (22%) patients, with no obvious association to any category of symptom (limbic only, $n=6$; PNS only, $n=2$; three categories combined, $n= 1$; altered general state, $n=1$). Insomnia was mild in all patients, did not harbor any specific feature (e.g. abnormal sleep behavior, nightmares, or hallucinations) and was often uncovered by the telephone interviews, not being mentioned in the clinical charts (7/10 patients, 70%).

At disease onset, 5/48 patients (10%) showed ≥ 3 core symptoms⁹ and none fulfilled the current clinical criteria for AILE¹⁰.

Progression of the symptoms

Most patients were characterized by slow disease progression and delayed medical care, as illustrated by the median delays to first medical appointment (58 days; range, 0 day – 2 years), diagnosis (10 months; range, 1 month – 7 years), first immunological treatment (11 months; range 1 month – 7 years), and plateau phase (16 months; range 1 month – 11 years) (*Figure 2A*). After symptoms' onset, most patients (37/43, 86%) consulted their general practitioner or the local emergency department. Only 21/43 (49%) were then directly referred to a neurologist, whereas 4/43 (9%) were not proposed any follow-up at first. Only in 8/48 patients (17%) the neurologic symptoms installed in less than three months. Immunological treatments were given in 48/48 (100%) patients (*Figure 2B*) but were started before reaching the peak of the disease in only 27/48 (56%) of them.

Over the course of the disease, there was an increased frequency of all types of symptoms (*Table 2, Figure 3A*), including those not belonging to the above-mentioned categories, such as dysautonomia ($n=22/46$, 48%), asthenia ($n=34/47$, 72%), weight loss ($n=24/46$, 52%), and sleep disorders ($n=27/47$, 57%). Hyperkinetic movements disorders remained uncommon ($n=3/48$, 6%: tremor, $n=1$; choreiform movements, $n=1$; and myoclonus,

n=1). The three initial categories of symptoms progressively overlapped, with 19/47 patients (40%) featuring symptoms of all 3 categories overall (*Figure 3B*). Accordingly, while all patients ultimately presented with symptoms of limbic impairment, only 7/47 (15%) showed exclusively limbic symptoms throughout the disease course. PNS symptoms regarded 46% of the patients, consisting in neuropathic pain/dysesthesia (n=15/46, 33%) and/or motor PNH (n=14/47, 30%), and only 3 out of the 8 explored patients showed abnormal electroneuromyography. Cerebellar symptoms were observed in 34/48 (71%) patients overall.

Even though ultimately all patients were found positive for CASPR2-Abs, 29 of them (60%) never fulfilled the recommended Graus' diagnostic criteria for AILE, namely because of the slow progression of their limbic symptoms, largely exceeding the required three months. Overall, 24/45 (53%) patients fulfilled the MRI criterion, and 37/48 (77%) the EEG/CSF requirements. Of note, at the time of diagnosis, only 18/48 patients (37%) fulfilled Graus' criteria for AILE, despite limbic symptoms being the most represented symptoms at this time (seen in 47 patients, 98%), and 32/48 (67%) and 18/48 patients (37%) showed respectively ≥ 3 and ≥ 4 CASPR2 core symptoms (*Figure 4*).

Long-term course

Clinical severity increased gradually over time, 33/48 patients (69%) reaching an mRS score above or equal to 3 at the peak the disease. However, most patients progressively recovered afterwards, and at last visit 33/48 (69%) had an mRS score below 3 (*Figure 5*). Sixteen patients (33%) suffered a neurological relapse, in median 22 months (range 10-108) after disease onset. All but 3 relapses were resurgences of previous symptoms, and 62% of relapses occurred within three months following full or partial withdrawal of immunotherapy. Eight patients (17%) died during follow-up, at a median age of 71 years (range 64-84) and a median 3 years after disease onset (range 1-14). Causes of death were metastatic cancer (n=1), cardiac arrest (n=1), complications of progressive supranuclear palsy (n=1), progression of CASPR2 encephalitis (n=1), and unknown (n=4).

At last visit (median delay of 5 years (range 1 – 15)), cognitive impairment was the most common symptom, observed in 33/47 patients (70%), and excluding lacunar retrograde amnesia, which affected 10 otherwise cognitively unimpaired patients (21%). However, clinical phenotypes were often mixed at last visit, since only 19/48 patients (40%) had symptoms of one single category (18 limbic and 1 cerebellar), 18/48 (37%) of two categories and 10/48 patients (21%) featured all three limbic, cerebellar and PNS categories of symptoms (*Figure 3B*).

Cross-sectional analysis of long-term outcomes

The analysis of the 35 patients included in the cross-sectional analysis (median delay of 5 years after disease onset, range 1 – 15) showed that quality of life was preserved, and disability limited. Median t-MMSE was of 25/26 (range 18-26). Only 7/35 patients (20%) had a FAQ ≥ 9 , marking impaired function and dependency in more than 2 daily activities⁵. Cerebellar ataxia persisting at the time of the telephone interview was more frequent in patients with an FAQ score ≥ 9 (71% vs. 25%, $p=0.0331$). In addition, patients with an FAQ score ≥ 9 had presented more frequently with weight loss at onset (57% vs. 7%, $p=0.0096$), and showed less common abnormal EEG recordings (17% vs. 70%, $p=0.0248$).

SF-36 showed statistical difference between our patients and normative data in only one out of the eight features: mean vitality score was of 49.9/100 (sd 22.0) in our cohort versus 58.0/100 (sd 18.0) in a control population of French men over 55 years of age ($p = 0.0369$)⁴. In addition, patients whose first symptoms belonged to the limbic category tended to have higher SF-36 scores, especially for the physical functioning subscore for which the difference was statistically significant (mean score 81 versus 66 for all other patients, $p = 0.0162$) (Figure 6).

DISCUSSION

Herein, we studied the clinical presentations at the early phase of CASPR2 encephalitis and analyzed how the symptoms unfold until reaching the plateau phase of the disease. It was shown previously that patients with CASPR2 encephalitis are mostly elderly men and can present with an extensive spectrum of non-limbic symptoms, including ataxia, dysautonomia, HMD, neuropathic pain, and PNH^{1,9}. Our cohort is consistent with this, showing a predominance of males over 50, and extra-limbic symptoms ultimately in 85% of our patients. Cerebellar disorders and neuropathic pain were found in many patients, however PNH and HMD were less common¹¹⁻¹⁴. As expected in a cohort of patients with CASPR2-Abs in the CSF, limbic symptoms were found in all of them¹². The prevalence of tumors was unexpectedly high, but the diversity of tumor types, and the delays between tumor and encephalitis diagnoses, suggest most cancer associations are fortuitous in this population of elderly males.

Onset modes and disease progression.

Importantly, not only did we find that CASPR2 encephalitis has a complex phenotype, but also that clinical presentations at the early stage are very heterogeneous. The initial presentations were in fact so diverse that we could not identify a common clinical pattern at this time. The most prominent symptoms at onset were as varied as asthenia, seizures, mood disorders, insomnia, behavioral changes, and neuropathic pain, all present in more than 20% of patients. However, most of the symptoms at this phase could be boiled down to three categories: limbic, PNS, and cerebellar. Importantly, in nearly all cases the onset symptoms were restricted to a single of these categories, occasionally accompanied with uncategorized symptoms such as insomnia or asthenia. Limbic symptoms were the most common, and mostly comprised mood disorders, behavioral changes, and seizures, while anterograde amnesia was usually missing. However, limbic symptoms were completely absent at disease onset in 40% of the patients. PNS symptoms at onset were mild and non-specific, consisting mostly in neuropathic pain and length-dependent sensory disturbances. Finally, cerebellar disorders were the least frequent of these three categories and included both permanent and episodic ataxia, as we previously reported¹⁵. Insomnia, present in 22% of the patients at onset, was always combined with symptoms of one of the above-mentioned categories. It was usually mild, and was often neglected in the medical charts.

Following disease onset, new neurological symptoms progressively appeared in patients. Consequently, the three categories mentioned above slowly combined over the course of disease to form a more heterogeneous pattern, 75% of patients showing symptoms from at least two of the three categories at disease peak, when the figure was only 6% at onset (*Figure 3B*). The slow progression of the disease is further illustrated by the late emergence of CASPR2 core symptoms⁹, although the overall figures are coherent with previous reports^{9,16}. Interestingly, Graus' criteria were overall fulfilled in only 40% of patients; all other lacked the criterion that limbic symptom should install in less than three months (*Figure 4*).

These results emphasize the diagnostic challenge CASPR2 encephalitis represents, especially on its earliest phase. As a result, first medical appointment was delayed in median to 2 months after onset. Then, an autoimmune cause was frequently overlooked, as nine percent of patients were not proposed any follow-up, and only half of them were referred to a neurologist following the first consultation. Consequently, diagnosis and immunotherapies were dramatically delayed, almost a year in median following disease onset. For these reasons, we also suspect that not only the diagnosis is delayed in CASPR2 encephalitis, but also that many cases go undetected and are never adequately treated.

Outcomes

Despite late diagnosis and treatment, functional outcomes are good in most of our patients, as reported previously⁹. At last visit, only 31% of patients have significant neurological impairment, defined as mRS >2. Although seizures occurred in nearly all patients during the disease course, they were still reported in only 25% of them at last visit, in accordance with the tendency of immune-mediated epilepsy to behave as a self-limiting phenomenon^{17,18}. Our telephone-based cross-sectional analysis confirms that autonomy is preserved in the majority of the patients, and accordingly quality of life scores were only mildly decreased compared to normative data. Importantly, cerebellar ataxia persisting at the time of the assessment was associated with lower functional autonomy. By contrast, cognitive disorders had not impact, illustrating that residual cognitive impairment, albeit frequent, was usually mild, as the t-MMSE scores showed. Conversely, features associated with limbic involvement (i.e. initial limbic symptoms and abnormal EEG) were associated with better quality of life as measured by the SF36, suggesting better outcomes in prominent limbic over other presentations. Moreover, although most patients show a monophasic evolution, attention should be paid particularly in the 3 months after withdrawal of immunotherapy, where most of the relapses occurred.

Limitations

The main limitations of the present study are its retrospective nature, that not all patients were reachable for telephone interviews, and the potential recall bias in patients with residual cognitive impairment for those contacted.

Conclusions

In conclusion, we show that the earliest stage of CASPR2 encephalitis is characterized by incomplete phenotypes, and that clinical presentation at this stage are extremely heterogeneous. Completion of the classical CASPR2 encephalitis phenotype occurs progressively over several months in most patients. As a result, previously published core symptoms and clinical criteria for autoimmune encephalitis are insufficiently sensitive at the early stage of the disease, leading to important delays in diagnosis and treatments. However, awareness of the three categories of symptoms we highlighted (limbic, cerebellar, PNS) associated with other features frequent in CASPR2 encephalitis (male sex, age over 50, altered general state, dysautonomia and insomnia) should allow the identification of most CASPR2 encephalitis patients relatively soon in the course of their disease.

ACKNOWLEDGEMENTS AND DISCLOSURES

The authors thank all the patients for their participation in this study.

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, and al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1115–24.
2. McHorney CA, Ware JE, Rachel Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability Across Diverse Patient Groups: *Medical Care.* 1994;32(1):40–66.
3. Ware J, Snoww K, MA K, BG G. SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. *Lincoln, RI: Quality Metric, Inc, 1993.* 1993;30
4. Leplège A, Ecosse E, Pouchot J. Le questionnaire MOS SF-36, manuel d'utilisation et guide d'interprétation des scores [French]. *Editions ESTEM.* 2001;12:137–49.
5. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. *Journal of Gerontology.* 1982;37(3):323–9.
6. Newkirk LA, Kim JM, Thompson JM, Tinklenberg JR, Yesavage JA, Taylor JL. Validation of a 26-Point Telephone Version of the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17(2):81–7.
7. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604–7.
8. Wang M, Rajan SS, Jacob AP, Singh N, Parker SA, Bowry R, and al. Retrospective collection of 90-day modified Rankin Scale is accurate. *Clin Trials.* 2020;17(6):637–43.
9. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P, and al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016;87(5):521–8.
10. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, and al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391–404.
11. van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(5):290–301.
12. Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn M-H, Pinto A-L, Saint-Martin M, Vogrig A, and al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(10):1076–84.
13. Boyko M, Au KLK, Casault C, de Robles P, Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol.* 2020;267(4):1137–46.
14. Balint B, Regula JU, Jarius S, Wildemann B. Caspr2 antibodies in limbic encephalitis with cerebellar ataxia, dyskinesias and myoclonus. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013;327(1–2):73–4.
15. Joubert B, Gobert F, Thomas L, Saint-Martin M, Desestret V, Convers P, and al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* [Internet] 2017 [cited 2020];4(4) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471489/>
16. Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). *Current Opinion in Neurology.* 2017;30(3):302–9.
17. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest.* 2019;129(3):926–40.
18. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):345–53.

Tables and figures

Table 1. Demographic and paraclinical features in the overall cohort

Characteristics	Values (n (%))
Male	47/48 (98)
Age at onset, y, median (IQR, range)	64 (59-68, 46-82)
Patients with Tumor	15/48 (31)
Abnormal MRI	28/45 (62)
CSF	
Normal	20/48 (42)
Cell count > 5 cells/μL	19/48 (40)
Protein, g/L, mean (range)	0.54 (0.2-1.38)
Oligoclonal bands	14/38 (37)
Abnormal EEG	28/46 (61)

Table 2. Evolution of symptoms throughout the disease

	Onset	First Appointment	Diagnosis	Peak	Last Visit	Overall
Time from onset, days, median (IQR; range)	–	58 (6-121; 0-822)	313 (157-632; 31-2634)	502 (181-760; 30-4019)	1764 (946-2685; 320-5675)	–
Clinical phenotypes n (%)						
Limbic	29/48 (60)	38/48 (79)	47/48 (98)	48/48 (100)	46/48 (96)	48/48 (100)
Cerebellar	8/47 (17)	12/47 (25)	29/48 (60)	32/48 (67)	26/48 (54)	34/48 (71)
PNS	10/46 (22)	10/46 (22)	18/47 (38)	18/47 (38)	13/48 (27)	22/47 (46)
Elementary symptoms n (%)						
Anxiety / Depression	12/47 (25)	15/47 (32)	35/48 (73)	37/48 (77)	21/47 (45)	40/48 (83)
Behavioral disorder	10/46 (22)	13/44 (29)	33/48 (69)	35/47 (74)	25/45 (56)	42/47 (89)
Cognitive disorder	5/47 (11)	14/44 (32)	43/48 (90)	45/48 (94)	33/47 (70)	46/48 (96)
Cerebellar Ataxia	5/47 (11)	6/46 (13)	19/48 (40)	25/48 (52)	20/48 (42)	25/48 (52)
Cerebellar Dysarthria	3/47 (6)	3/47 (6)	9/48 (19)	16/48 (33)	13/48 (27)	19/48 (40)
Episodic Ataxia	5/47 (11)	8/45 (18)	17/47 (36)	17/48 (35)	7/48 (15)	21/47 (45)
Seizure	16/47 (34)	30/46 (65)	41/47 (87)	40/48 (83)	12/48 (25)	45/47 (96)
Neuropathic Pain	9/46 (20)	9/45 (20)	11/47 (23)	13/47 (28)	10/48 (21)	15/46 (33)
Motor PNH	3/46 (6)	3/46 (6)	10/46 (22)	10/47 (21)	6/48 (12)	14/47 (30)
Dysautonomia	3/46 (6)	5/45 (11)	13/47 (28)	18/46 (39)	12/47 (25)	22/46 (48)
Weight Loss	6/47 (13)	7/45 (16)	18/46 (39)	19/47 (40)	14/47 (30)	24/46 (52)
Asthenia	16/44 (36)	19/43 (44)	33/48 (69)	30/48 (62)	19/47 (40)	34/47 (72)
Sleep Disorder	10/46 (22)	12/45 (27)	19/46 (41)	23/46 (50)	15/47 (32)	27/47 (57)
HMD	1/46 (2)	1/46 (2)	1/46 (2)	3/48 (6)	3/47 (6)	3/48 (6)

Figure 1. Flow chart presenting the study design

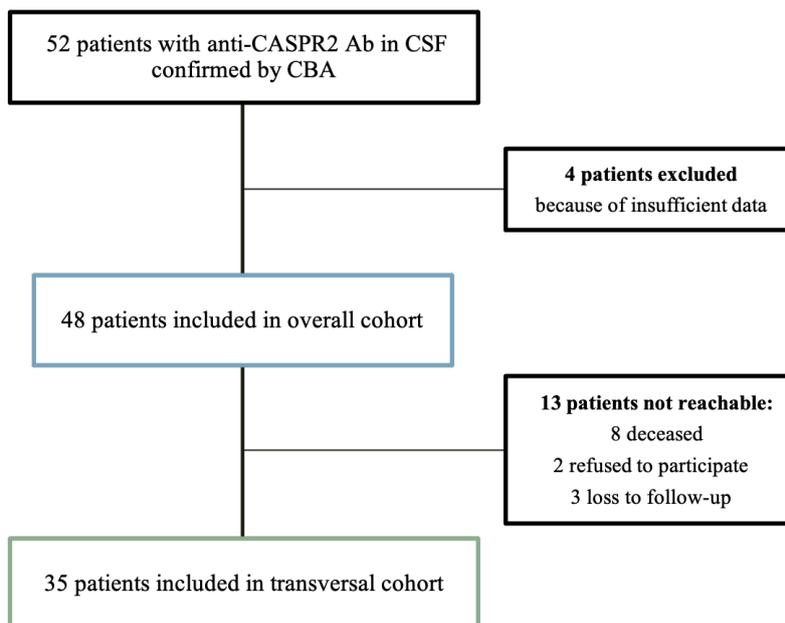


Figure 2. Delay from the onset to every stage of the disease (A), and every treatment (B)

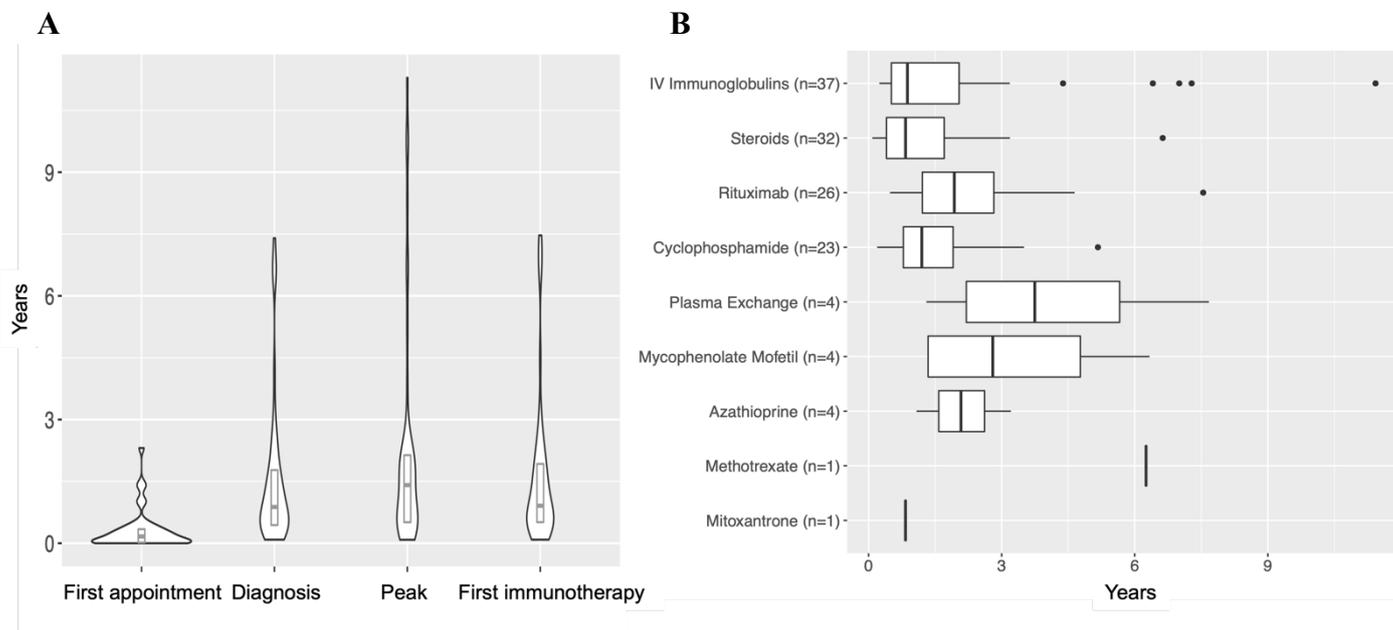
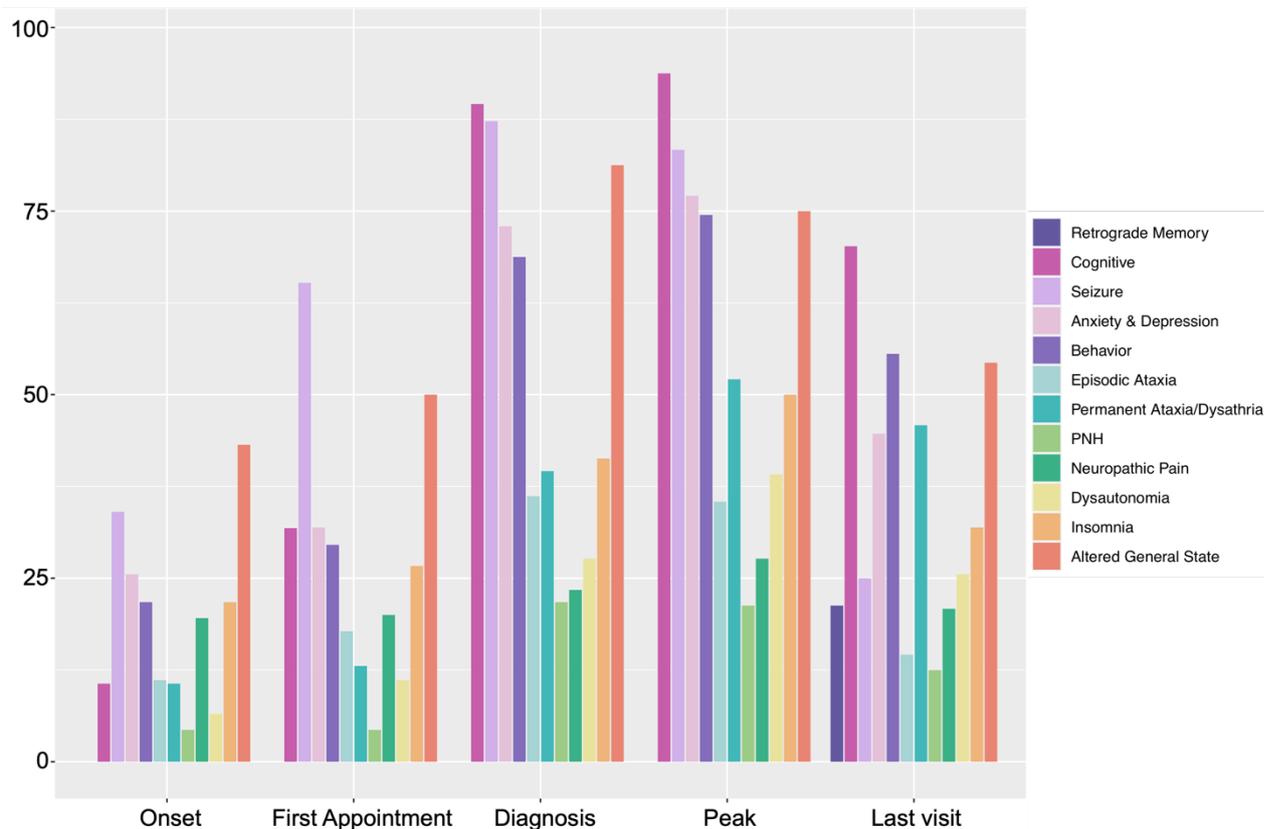


Figure 3. Evolution of symptoms (A) and clinical phenotypes (B) throughout the disease

A



B

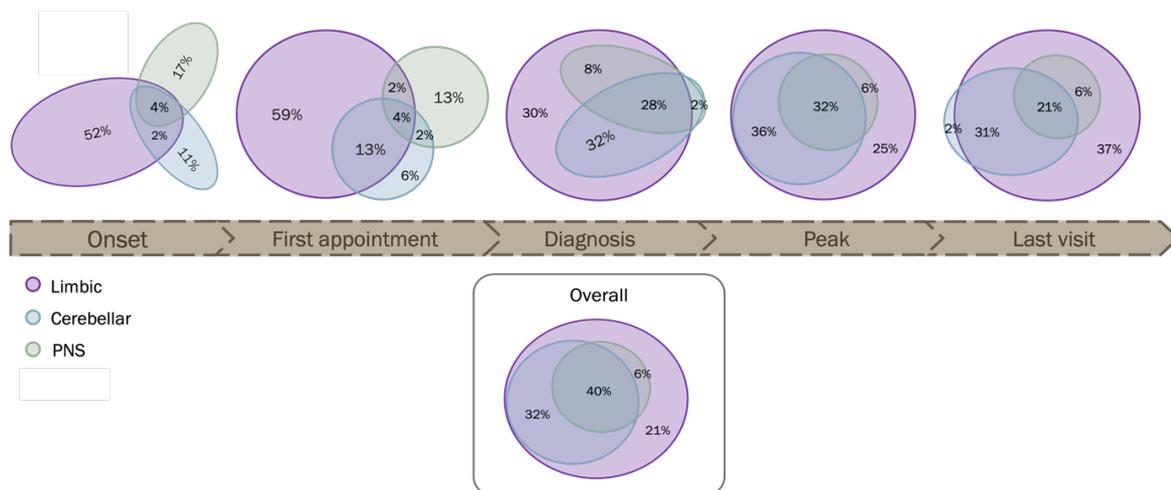


Figure 4. Evolution of diagnostic criteria fulfillment and core symptoms association

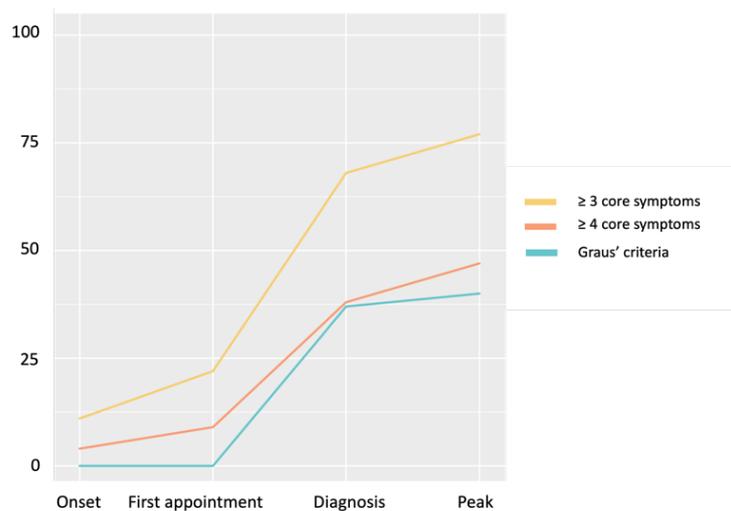


Figure 5. Evolution of mRS scores in months (A) and at every stage of the disease (B).

Dotted line represents proportion of patients with an mRS ≤ 2.

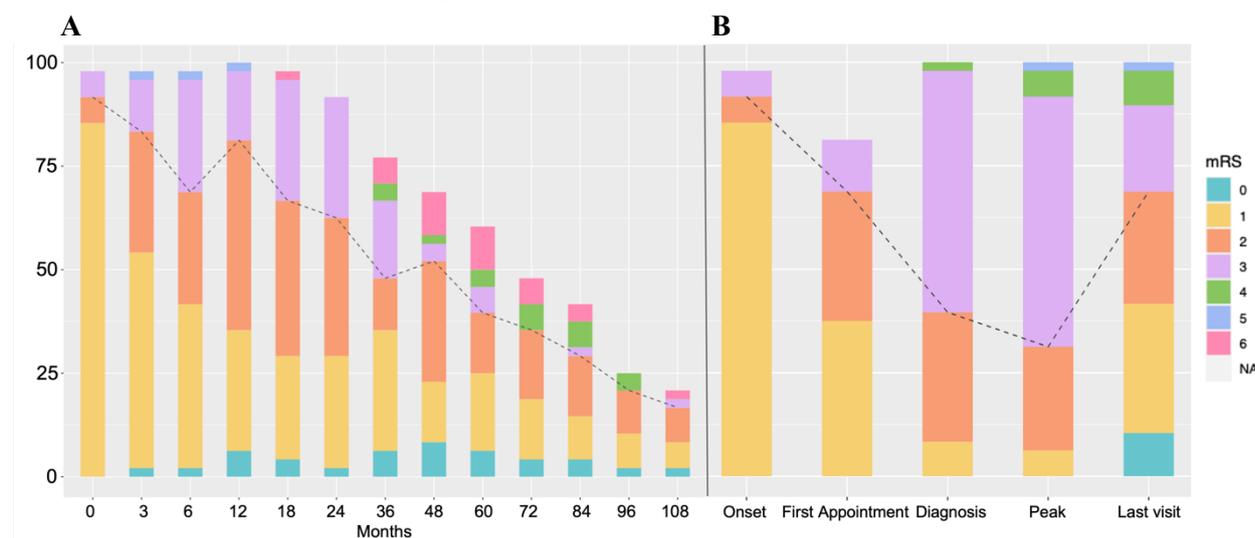
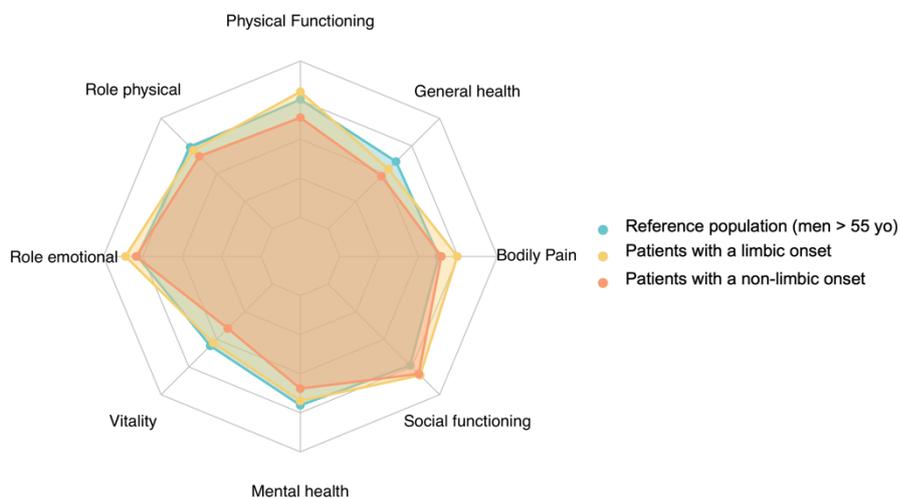


Figure 6. SF36 variables depending on onset mode, compared to a reference population



Supplemental tables and figures

Table s1. 36-Item Short Form Survey

Choose one option for each questionnaire item.

1. In general, would you say your health is
 1 – Excellent 2 – Very good 3 – Good 4 – Fair 5 – Poor

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?
 1 – Much better now than one year ago
 2 – Somewhat better now than one year ago
 3 – About the same
 4 – Somewhat worse now than one year ago
 5 – Much worse now than one year ago

The following items are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	Yes, limited a lot (1)	Yes, limited a little (2)	No, Not limited at all (3)
3. Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports			
4. Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf			
5. Lifting or carrying groceries			
6. Climbing several flights of stairs			
7. Climbing one flight of stairs			
8. Bending, kneeling, or stooping			
9. Walking more than a mile			
10. Walking several blocks			
11. Walking one block			
12. Bathing or dressing yourself			

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

Yes (1) No (2)

13. Cut down the amount of time you spent on work or other activities

14. Accomplished less than you would like

15. Were limited in the kind of work or other activities

16. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)

During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

Yes (1) No (2)

17. Cut down the amount of time you spent on work or other activities

18. Accomplished less than you would like

19. Didn't do work or other activities as carefully as usual

20. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?

1 – Not at all

2 – Slightly

3 – Moderately

4 – Quite a bit

5 – Extremely

21. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks?

1 – None 2 – Very mild 3 – Mild 4 – Moderate 5 – Severe 6 – Very severe

22. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

1 – Not at all 2 – A little bit 3 – Moderately 4 – Quite a bit 5 – Extremely

These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the past 4 weeks...

	All of the time (1)	Most of the time (2)	A good bit of the time (3)	Some of the time (4)	A little of the time (5)	None of the time (6)
23. Did you feel full of pep?						
24. Have you been a very nervous person?						
25. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?						
26. Have you felt calm and peaceful?						
27. Did you have a lot of energy?						
28. Have you felt downhearted and blue?						
29. Did you feel worn out?						
30. Have you been a happy person?						
31. Did you feel tired?						
32. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?						
	1 – All of the time	2 – Most of the time	3 – Some of the time	4 – A little of the time	5 – None of the time	

How true or false is each of the following statements for you.

	Definitely True (1)	Mostly True (2)	Don't Know (3)	Mostly False (4)	Definitely False (5)
33. I seem to get sick a little easier than other people					
34. I am as healthy as anybody I know					
35. I expect my health to get worse					
36. My health is excellent					

Table s2. Functional Activities Questionnaire

In the past 4 weeks, did the subject have any difficulty of need help with:

1. Writing checks, paying bills of balancing a checkbook
2. Assembling tax records, business affairs, or other papers
3. Shopping alone for clothes, household necessities, or groceries
4. Playing a game of skill such as bridge or chess, working on a hobby
5. Heating water, making a cup of coffee, turning off the stove
6. Preparing a balanced meal
7. Keeping track of current events
8. Paying attention to and understanding a TV program, book, or magazine
9. Remembering appointments, family occasions, holidays, medications
10. Traveling out of the neighborhood, driving, or arranging to take public transportation

Scale: 0 = normal; 1 = has difficulty but does by self; 2 = requires assistance; 3 = dependent

The score is obtained by adding together the points of the 10 items. A total of 30 points is possible.

Table s3. Telephone – Mini Mental State Examination

Telephone - MMSE

adapted from *Newkirk et al., 1992*

I will ask you questions to assess how your memory works. Some of these questions are very simple, other less. You should answer as best as you can. It is very important that you answer all questions alone, without any help.

Orientation

/9

What is today's date? _____

If the answer is incorrect, ask what is the actual:

1. Year ?
2. Season ?
3. Month ?
4. Date ?
5. Day ?

Spatial orientation:

6. What is the name of the place you are in?
7. In what city are you?
8. What district?
9. What region?

Registration**/3**

Repeat 3 objects :

10. Apple
11. Table
12. Penny

Attention**/5**

Spell WORLD backwards:

13. D
14. L
15. R
16. O
17. W

Recall**/3**

Recall of the three objects learned earlier:

18. Apple
19. Table
20. Penny

Language**/6**

21. What is the name of the object through which we are speaking?
22. Repeat after me: “no ifs, ands, or buts”

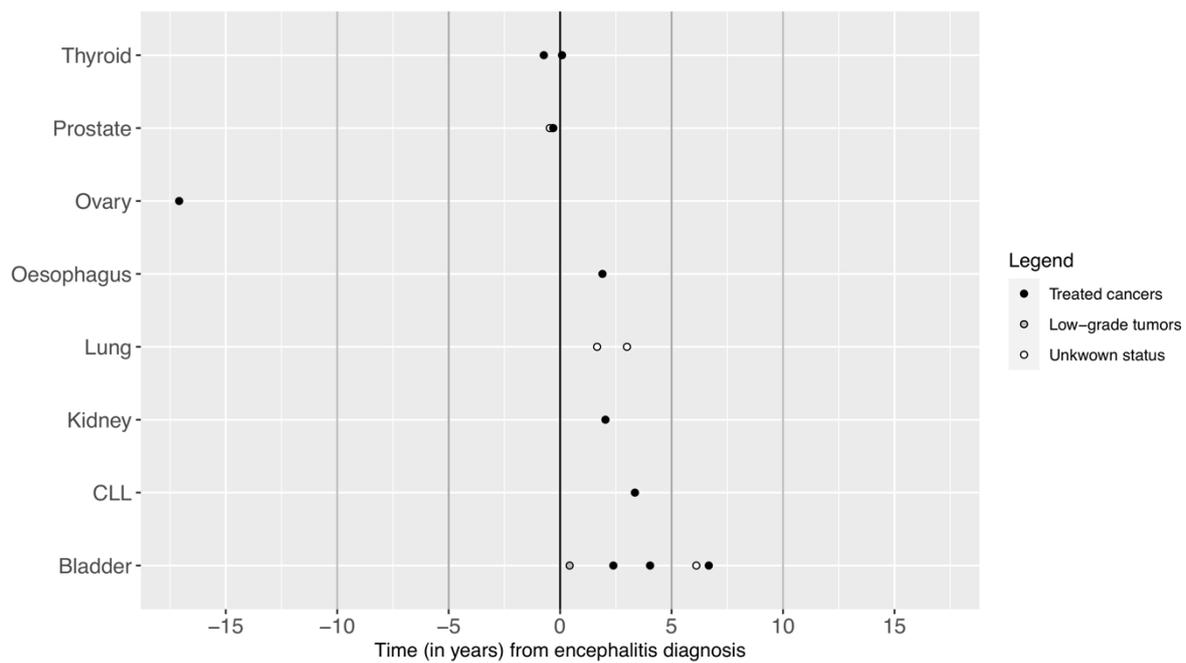
Listen closely and realize the 3-step command:

23. Say “Hello”,
24. Then tap the mouthpiece of the phone 3 times,
25. Then say “I’m back”
26. Give me a phone number where you can usually be reached.

Table s4. List and definitions of the clinical and paraclinical features.

Features	Definition
Elementary symptoms	
Psychological disorders	Unusual anxiety and/or depression, affecting daily activities
Behavioural disturbances	Clinical description, including confusional state, personality change
Cognitive disorders	Clinical description of memory impairment or dysexecutive syndrome
Retrograde memory disorders	Clinical description of persistent exclusive retrograde memory disorder
Permanent cerebellar ataxia	Clinical description
Permanent cerebellar dysarthria	Clinical description
Episodic ataxia	Clinical description
Seizures	Clinical description or electrographic seizures recorded in the last 12 months
Peripheral Neuropathic pain	Clinical description of pain characterized by numbness, tingling, and burning sensation in lower and/or upper limbs
PNH	Fasciculations, myokimia, cramps with or without ENMG correlate
Dysautonomia	Clinical description (excessive sweating, intestinal pseudo-obstruction, orthostatic hypotension)
Weight loss	At least 5 kg, or qualified as “major” or “important”
Asthenia	Clinical description, symptoms affecting daily activities
Sleep Disorders	Clinical description, including sleep apnea proven by PSG
HMD	Clinical description, including tremor, and myoclonus, choreiform movements
Grouped symptoms	
Limbic	Anxiety and/or depression and/or antidepressant drug and/or behaviour disturbances and/or cognitive disorder and/or seizures
Cerebellar	Cerebellar ataxia and/or cerebellar dysarthria and/or episodic ataxia
PNS disorder	PNH and/or neuropathic pain
Altered General State	Asthenia and/or weight loss
Paraclinical findings	
Abnormal MRI	Uni or bilateral medial temporal lobe hypersignal
Pleocytosis	Pleocytosis > 5 cells in CSF analysis
Abnormal EEG	Abnormal rhythms, periodic patterns and/or epileptiform abnormalities

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; EEG, electroencephalography; ENMG, electroneuromyography; HMD, hyperkinetic movement disorders; MRI, magnetic resonance imaging; PNH, peripheral nerve hyperexcitability; PNS, peripheral nervous system; PSG, polysomnography

Figure s1. Timeline representation of the different tumors diagnosed in patients

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Introduction : L'encéphalite auto-immune à anticorps anti-contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) peut se manifester par un large spectre de symptômes, à la fois limbiques et non limbiques. Les données de la littérature suggèrent qu'elle présente une évolution lentement progressive, pouvant entraîner des retards diagnostiques et thérapeutiques. Nous avons cherché à caractériser précisément la présentation clinique initiale de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2, et à évaluer si le mode de début impacte le pronostic de la maladie.

Méthodes : Nous avons rétrospectivement analysé les dossiers médicaux d'une cohorte française de 48 patients présentant une encéphalite à anticorps anti-CASPR2. Des entretiens téléphoniques ont été réalisés avec 35 de ces patients, accompagnés d'un proche, afin d'affiner les données recueillies. De plus, une analyse transversale de l'autonomie et de la qualité de vie à long terme a été réalisée sur ce sous-ensemble de patients.

Résultats : 98% des patients étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 64 ans. Les délais médians au diagnostic et au pic de la maladie étaient de 10 et 16 mois, respectivement. Les principaux symptômes initiaux étaient une altération de l'état général, des crises d'épilepsie, des troubles de l'humeur, du sommeil, du comportement, et des douleurs neuropathiques. 83% des patients présentaient des symptômes appartenant à une seule des trois catégories de symptômes suivants : limbiques, cérébelleux, ou du système nerveux périphérique (SNP). Du fait de la lente progression de la maladie et de présentations initiales incomplètes, les critères diagnostiques d'encéphalite limbique auto-immune n'étaient remplis chez aucun patient à la phase initiale. A la dernière consultation, de nombreux symptômes persistaient, mineurs chez la plupart des patients, 69% d'entre eux présentant un score de Rankin modifié ≤ 2 . L'analyse transversale révélait une autonomie ainsi qu'une qualité de vie préservées chez la plupart des patients.

Conclusions : Les présentations initiales de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2 sont très hétérogènes, et les critères diagnostiques actuels ont une sensibilité insuffisante au stade précoce de la maladie. A contrario, l'attention portée aux trois catégories de symptômes mises en évidence (limbique, cérébelleux et du SNP), associées à d'autres caractéristiques fréquemment rencontrées chez nos patients (sexe masculin, âge au-delà de 50 ans, altération de l'état général, dysautonomie et insomnie) devraient permettre un diagnostic plus précoce.

Mots clefs : CASPR2, Encéphalite Limbique, Encéphalite Auto-immune, Critères Diagnostiques, Auto-immunité