

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOULOU MAMMERI TIZI-OUZOU

FACULTE DE MEDECINE



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

« Encéphalites dysimmunitaires associées aux anticorps anti VGKc (CASPR2, LGI1) et anti NMDAr : caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques »

SI AHMED HAKIM

MAITRE ASSISTANT EN NEUROLOGIE

Faculté de Médecine, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (UMMTO)

Président de jury : Pr AIT KACI AHMED Mahmoud Faculté de Médecine d'Alger
Directeur de thèse : Pr Daoudi Smail Faculté de Médecine de Tizi-Ouzou
Co-directeur de thèse : Pr ATTAL Elias Faculté de Médecine d'Alger

Membres de jury :
Pr SADIBELOUIZ Mustapha Faculté de Médecine d'Alger
Pr BENATMANE Mohand Tayeb Faculté de Médecine d'Alger
Pr MESSAOUDI Abdelkrim Faculté de Médecine de Tizi-Ouzou
Pr ZOBIRI Hassane Faculté de Médecine de SETIF

Année universitaire 2019/2020

DEDICACES

A la mémoire de mon père, je lui rends hommage à travers ce modeste travail

Qu'il repose en paix

A ma mère

Que Dieu te garde, et te procure santé, bonheur et longue vie

A mon épouse et à mes petits enfants

.

A mes sœurs, et mon frère

A tous mes collègues Neurologues et tout le personnel du Service de Neurologie

A tous mes amis, mes confrères, et ma famille

A tous mes patients.

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse le Pr S. Daoudi, Recteur de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Je tiens à vous remercier d'abord pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je tiens aussi à vous remercier pour votre aide précieuse, votre savoir, et vos encouragements, qui ont contribué considérablement à la réalisation de ce modeste travail.

J'en suis très reconnaissant.

A monsieur le Pr M. AIT KACI AHMED, Service de Neurologie EHS AIT IDIR Alger.

Vous nous avez fait l'honneur de présider notre jury de thèse, veuillez trouver ici le témoignage de notre plus grand respect.

Merci pour votre disponibilité, votre accueil, votre écoute.

A monsieur le Pr M. SADI BELOUIZ, Service de Neurologie EHS AIT IDIR Alger.

Vous nous avez honorés de votre présence parmi les membres de jury. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères, et nous vous exprimons notre respectueuse considération.

A monsieur le Pr M. T BENATMANE, Chef de service de psychiatrie CHU MUSTAPHA PACHA Alger. Votre présence parmi le jury est un honneur.

Nous vous sommes très reconnaissants, et nous vous exprimons notre respectueuse considération.

A monsieur le Pr A. MESSAOUDI, Doyen de la faculté de Médecine de Tizi-Ouzou.

Vous avez accepté d'être membre de notre jury, votre aide nous a été précieuse, soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.

A monsieur le Pr H. ZOBIRI, Chef de service de Neurologie CHU Sétif.

Vous avez accepté d'être membre de notre jury. Votre aide nous a été précieuse, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

Je tiens à remercier Pr E. ATTAL pour ses conseils.

Je tiens à remercier Pr N. ATTAL et son équipe (Service d'Immunologie de l'institut Pasteur d'Alger), ainsi que le Pr J. HONNORAT et son équipe (Service d'Immunologie CHU Lyon France), pour leur collaboration dans ce travail et leur disponibilité permanente à répondre à nos besoins.

Je tiens à remercier Dr ISSIAKHEM assistante en Epidémiologie CHU TO, qui a participé à l'élaboration de ce modeste travail, avec pertinence et rigueur, en collaboration avec son chef de service le Pr Toudeft.

Je tiens à remercier monsieur MOUZAOU, Directeur général du CHU DE Tizi-Ouzou.

Je tiens à remercier tout le personnel médical, para médical, et tout le personnel du Service de Neurologie CHU Tizi-Ouzou, pour leur collaboration et leur dévouement dans le travail. Je remercie Dr Lounis pour son aide.

Mes remerciements sont adressés également à tous mes patients et à leur entourage.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

I.1. INTRODUCTION	1
I.2. EPIDEMIOLOGIE	6
I.2.1. Epidémiologie de l'encéphalite à anti NMDAr.....	7
I.2.2. Epidémiologie de l'encéphalite à anti VGKC.....	9
a. Epidémiologie de l'encéphalite à anticorps anti LGI1.....	9
b. Epidémiologie de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2.....	9
I.2.3. Epidémiologie des autres encéphalites avec d'autres anticorps.....	9
I.3. HISTORIQUE	9
I.4. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE	12
I.4.1. Définition du système limbique.....	13
I.4.2. Les fonction du système limbique	15
I.5. LES CIBLES ANTI GENIQUES ET LEUR CLASSIFICATION	15
I.5.1. Classification des anticorps.....	16
a. Les anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmiques.....	16
b. Les anticorps dirigés contre des antigènes membranaires.....	16
c. Les anticorps dirigés contre des antigènes synaptiques intra cellulaires.....	18
I.5.2. Physiopathologie.....	20
a. Origine post-infectieuse.....	20
b. Origine tumorale.....	20
c. Prédisposition génétique.....	20
I.5.3. Neurobiologie des encéphalites auto-immunes.....	22
a. Neurobiologie de l'encéphalite à auto-anticorps anti NMDAr.....	22
b. Neurobiologie de l'encéphalite à auto-anticorps anti VGKC.....	26
I.5.4. Synthèse des anticorps.....	29
I.6. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DONNEES PARA CLINIQUES	31
I.6.1. Présentation syndromique habituelle.....	31
a. Critères diagnostiques face à une suspicion d'encéphalite auto-immune.....	34
b. Critères diagnostiques d'encéphalite limbique auto-immune définie.....	34

c. Critères diagnostiques des encéphalites auto-immunes séronégatives	35
I.6.2. Manifestations cliniques et para cliniques des encéphalites à anti NMDA.....	36
a. Clinique.....	36
b. Les examens complémentaires.....	40
c. Critères diagnostiques d'encéphalite anti NMDAr	48
I.6.3. Manifestations cliniques et para cliniques des encéphalites à anti VGKC.....	49
a. Le tableau clinique..... ;.....	49
b. Les examens complémentaires.....	50
c. Les encéphalites à anticorps anti-leucine rich glioma inactivated1	51
d. Les encéphalites à anticorps anti-Caspr2.....	54
e. Positivité du VGKC en l'absence d'Ac dirigés contre LGI1 et Caspr2.....	56
I.6.4. Les manifestations cliniques et para cliniques des autres anticorps.....	58
I.6.5. Etude du métabolisme cérébrale (PET, SPECT).....	59
I.7. METHODES DE DETECTION DES AUTO ANTICORPS.....	60
I.7.1. Méthodes de détection des Ac anti-récepteur NMDA.....	60
I.7.2. Méthodes de détection des Ac anti-récepteur VGKC, LGI1 et CASPR2.....	62
I.8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	64
I.8.1. Les encéphalites infectieuses.....	64
I.8.2. Les Ac à cibles antigéniques membranaires.....	65
I.8.3. Les Ac à cibles antigéniques synaptiques.....	67
I.8.4. Les Ac à la cible antigénique intracellulaire.....	67
I.8.5. L'encéphalopathie de Hashimoto (Anticorps anti TG et anti TPO)	68
I.8.6. Les maladies de système et les vascularites.....	69
I.8.7. Les affections psychiatriques.....	69
I.8.8. Causes métaboliques.....	69
I.8.9. Causes toxiques et médicamenteuses.....	69
I.8.10. Etat de mal épileptique temporal ou crises temporales subintrantes lésionnelles....	69
I.8.11. L'encéphalomyélite aiguë disséminée.....	69
I.8.12. Encéphalite de Bickerstaff	69
I.8.13. Maladies Neuro-dégénératives	70
I.8.14. Infiltrations tumorales.....	70
I.9. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE:.....	70
I.9.1. Traitement des encéphalites à anti-NMDA-R.....	71
I.9.2. Traitement des encéphalites à anti-VGKC.....	75
I.10. PRONOSTIC ET EVOLUTION:.....	77
I.10.1. Encéphalite à anti NMDAr.....	77
I.10.2. Encéphalite à anti-VGKC.....	78
CHAPITRE II : PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	
II.1.Problématique.....	80
II.2. Objectif principal.....	80

II.3. Objectifs accessoires.....	80
----------------------------------	----

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES

III.1. Type d'étude	81
III.2. Population d'étude	81
III.2.1. Les critères d'inclusion.....	81
III.2.2. Les critères d'exclusion.....	81
III.2.3. Taille échantionnale.....	81
III.3. Déroulement de l'étude	82
III.3.1. Phase préparatoire.....	82
III.3.2. Phase de réalisation.....	82
III.3.3. Phase de suivi.....	84
III.4. Considérations éthiques	84
III.5. Mode de recueil des données	84
III.6. Analyse statistique	84

CHAPITRE IV : RESULTATS

IV.1. Données globales	86
IV.1. 1. Données épidémiologiques	86
a. Répartition selon le sexe.....	86
b. Répartition selon l'âge.....	87
c. Répartition selon les antécédents des patients.....	90
IV.1. 2. Données cliniques	91
a. Mode d'installation.....	91
b. Signes cliniques.....	92
IV.1. 3. Données para cliniques	113
a. Données para cliniques pour le diagnostic positif.....	113
b. Données para cliniques pour le diagnostic différentiel.....	134
IV.1. 4. Données du bilan paranéoplasique	140
a. Syndrome paranéoplasique.....	140
b. TDM thoraco-abdomino-pelvienne	141
c. Marqueurs tumoraux.....	142
d. Histologie.....	143
e. Autres.....	143
IV.1.5. Données de prise en charge	144

a. Traitements de première ligne.....	144
b. Traitements de deuxième ligne.....	151
c. Prise en charge de la tumeur	153
d. Prise en charge de l'épilepsie.....	156
e. Autres traitements.....	158
IV.1.6. Données du pronostic et de l'évolution.....	159
a. Récupération clinique après traitement.....	159
b. Séquelles.....	161
c. Autonomie.....	163
d. Décès.....	164
e. Rechutes.....	165
f. Maintien du traitement anti épileptique	166
g. Examens para cliniques de contrôle	167
h. Durée du suivi.....	172
VI.2. Données comparatives des trois types d'encéphalites.....	173
IV.2.1. Données épidémiologiques.....	173
a. Répartition selon le sexe.....	173
b. Répartition selon l'âge.....	173
c. Répartition selon les antécédents des patients.....	175
IV.2.2. Données cliniques.....	176
a. Mode d'installation	176
b. Signes cliniques.....	176
IV. 2. 3. Données para cliniques.....	187
a. Données para cliniques pour le diagnostic positif.....	187
b. Données para cliniques pour le diagnostic différentiel.....	198
IV. 2. 4. Données du bilan paranéoplasique.....	199
a. Syndrome paranéoplasique.....	199
b. TDM thoraco-abdomino-pelvienne	200
c. Marqueurs tumoraux.....	200
d. Histologie.....	200
e. Autres.....	200
IV. 2.5. Données de prise en charge	201
a. Traitements de première ligne.....	201
b. Traitements de deuxième ligne.....	203
c. Prise en charge de la tumeur.....	204
d. Prise en charge de l'épilepsie.....	205

IV.2.6. Données du pronostic et de l'évolution	205
a. Récupération clinique après traitement.....	205
b. Séquelles.....	207
c. Autonomie	208
d. Décès.....	208
e. Rechutes.....	208
f. Maintien du traitement anti épileptique.....	209
g. Examens para cliniques de contrôle.....	209
h. Durée du suivi.....	212

CHAPITRE V : DISCUSSION

V.1. Discussion des données globales	213
V.1.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	213
a. Selon le sexe	213
b. Selon l'âge	213
c. Selon les antécédents	214
V.1.2. Caractéristiques cliniques.....	214
V.1.3. Caractéristiques para cliniques	218
V.1.4. Caractéristiques thérapeutiques.....	222
V.1.5. Caractéristiques évolutives et pronostiques.....	225
V.2. Discussion des données comparatives entre les trois types d'encéphalite	226
V.2.1. Données épidémiologiques.....	226
a. Répartition selon le sexe.....	226
b. Selon l'âge.....	226
c. Selon les antécédents.....	227
V.2.2. Caractéristiques cliniques.....	227
V.2.3. Données para cliniques.....	235
V.2.4. Données du bilan paranéoplasique.....	239
V.2.5. Données de prise en charge	240
V.2.6. Données du pronostic et de l'évolution	243

CHAPITRE VI : PERSPECTIVES ET LIMITES

VI.1. Perspectives.....	248
VI.2. Limites.....	248

CHAPITRE VII : CONCLUSIONS	249
---	-----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ADEM : Acute disseminated encephalomyelitis

ADH : Antidiurétique hormone

AE : Anti épileptique

BHE : Barrière hémato-encéphalique

ANN : Anti-nucléaires

Anti-TPO : Anti-thyro-peroxydase

BOC : Bandes oligoclonales

CASPR2 : Contactin associated protein2

CPPC : Cancer pulmonaire à petites cellules

CPVD : Canaux potassiques voltage-dépendants

CTC : Corticoïdes

CTCG : Crises tonico-cloniques généralisées

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DNS : Différence non significative

DS : Différence significative

EDB : Extrême delta brush

EEG : Electro-encéphalogramme

ENMG : Electro-neuro-myogramme

FBDS : Facio-brachial dystonic seizures

EL : Encéphalite limbique

EME : Etat de mal épileptique

EP : Echanges plasmatiques

FBDS : Facio-brachial dystonic seizures

HLA : Humain leukocyte antigen

HSV : Herpes simplex virus

Ig IV : Immunoglobulines intraveineuses

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LED : Lupus érythémateux disséminé

LGI1 : Leucine-rich glioma inactivated protein1

MMSE : Mini-mental State Examination

MOG : Myelin-oligodendrocyte glycoprotein

MuSK : Muscle Spécifique Kinase

NMDAr : N-méthyl-d-aspartate récepteur

NMO : Neuro-myelitis optica

PCR : Polymérase chaine réaction

RACH : Récepteur à acétylcholine

PL : Ponction lombaire

RR : Rythmes rapides

OLR : Ondes lentes rythmiques

SNC : Système nerveux central

SNP : Syndrome neurologique paranéoplasique

TAP : Thoraco- abdomino- pelvienne

TEP : Tomographie par émission de positon

VGKC : Voltage Gated Kalium Channels

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de publications par an comportant le mot clé “Auto-immune encephalitis” (1999-2014)	5
Figure 2 : Coupe sagittale médiane du cerveau montrant les structures du système limbique.....	14
Figure 3 : Le circuit de Papez.....	14
Figure 4 : Cibles des auto-anticorps anti-synapses	17
Figure 5 : Mécanismes d’induction de la synthèse des auto-Ac.....	21
Figure 6 : Récepteur Glutamatergique NMDA	23
Figure 7 : Complexe trans-synaptique incluant la protéine LGI-1	28
Figure 8 : Mécanismes de passage des anticorps à travers la BHE.....	30
Figure 9 : IRM évocatrice d’une encéphalite limbique	33
Figure 10 : IRM d’une encéphalite limbique	33
Figure 11 : Les différentes phases cliniques dans l’encéphalite anti-NMDA-R.....	39
Figure 12 : IRM d’une encéphalite à anti NMDAr : lésions non spécifiques.....	41
Figure 13 : EEG: anomalies de type “Extreme delta brush”	44
Figure 14 : EEG (encéphalite à anti-NMDAr) : Ondes lentes delta monomorphes rythmiques.....	44
Figure 15 : Distribution des patients selon l’âge et la présence ou non de tumeur associée.....	47
Figure 16 : Anticorps anti VGKC.....	51
Figure 17 : Encéphalite à anticorps anti-LGI1 : IRM normale; Hypo métabolisme bitemporal au PET-FDG	54
Figure 18 : Investigation et prise en charge de l’Encéphalite à anti NMDAr.....	75
Figure 19 : Répartition selon le sexe.....	86
Figure 20 : Age de la population d’étude selon le sexe.....	87
Figure 21 : Age de la population d’étude.....	87

Figure 22 : Répartition selon les tranches d'âge.....	88
Figure 23 : Répartition selon les antécédents auto-immuns.....	90
Figure 24 : Répartition selon le mode d'installation.....	91
Figure 25 : Répartition selon les prodromes.....	92
Figure 26 : Répartition selon le mode d'entrée clinique.....	94
Figure 27 : Répartition selon les symptômes inauguraux.....	94
Figure 28 : Répartition selon les troubles psychiatriques.....	95
Figure 29 : Répartition selon les différents troubles psychiatriques retrouvés.....	96
Figure 30 : Répartition selon la présence de troubles de la vigilance.....	97
Figure 31 : Répartition selon le degré d'atteinte de la vigilance.....	98
Figure 32 : Répartition selon la présence de crises d'épilepsie.....	99
Figure 33 : Répartition selon le type de crise d'épilepsie.....	100
Figure 34 : Répartition selon les différents types de crise d'épilepsie.....	101
Figure 35 : Répartition selon la présence de FBDS.....	102
Figure 36 : Répartition selon la présence de dyskinésies.....	103
Figure 37 : Répartition selon le siège des dyskinésies.....	104
Figure 38 : Répartition selon la présence de dysautonomie.....	105
Figure 39 : Répartition selon la présence de troubles du sommeil.....	106
Figure 40 : Répartition selon la présence d'autres symptômes.....	107
Figure 41 : Répartition selon la présence d'une désorientation.....	108
Figure 42 : Répartition selon la présence de signes de focalisation.....	109
Figure 43 : Répartition selon la présence de neuromyotonie.....	111
Figure 44 : Répartition selon la présence de fièvre.....	112
Figure 45 : Répartition selon la présence de mnésiques.....	113
Figure 46 : Répartition selon la présence d'hyponatrémie.....	115
Figure 47 : Répartition selon Les résultats de l'IRM cérébrale initiale.....	116
Figure 48 : Répartition selon le type d'anomalies à l'IRM cérébrale initiale.....	117
Figure 49 : Répartition selon les anomalies extra temporales à l'IRM cérébrale.....	117
Figure 50 : Répartition selon les résultats de la PL.....	118

Figure 51 : Répartition selon les résultats de la protéinorachie.....	119
Figure 52 : Répartition selon les anomalies de la protéinorachie.....	119
Figure 53 : Répartition selon les résultats de la cellularité du LCR.....	120
Figure 54 : Répartition selon les résultats de l'immunologie du LCR.....	122
Figure 55 : Répartition selon les résultats de l'EEG initial.....	123
Figure 56 : Répartition selon la présence de souffrance cérébrale à l'EEG initial.....	124
Figure 57 : Répartition selon le siège de la souffrance cérébrale à l'EEG initial.....	125
Figure 58 : Répartition selon la présence d'anomalies épileptiques à l'EEG initial.....	126
Figure 59 : Répartition selon la présence de paroxysmes associés à une souffrance à l'EEG initial.....	127
Figure 60 : Répartition selon la présence de RR à l'EEG initial.....	128
Figure 61 : Répartition selon la présence d'OLR à l'EEG initial.....	129
Figure 62 : Répartition selon la présence de complexes périodiques à l'EEG initial.....	130
Figure 63 : Répartition selon la présence de neuromyotonie à l'ENMG.....	131
Figure 64 : Répartition selon le type d'Ac membranaire retrouvé.....	132
Figure 65 : Répartition selon le lieu de positivité de l'Ac membranaire retrouvé.....	133
Figure 66 : Répartition selon la présence d'Ac onconeuronaux.....	135
Figure 67 : Répartition selon la présence d'Ac synaptiques.....	136
Figure 68 : Répartition selon la présence d'Ac sériques.....	137
Figure 69 : Répartition selon la présence d'Ac anti TPO.....	138
Figure 70 : Répartition selon les résultats du dosage de la vitamine B12.....	139
Figure 71 : Répartition selon la présence de néoplasie.....	140
Figure 72 : Répartition selon les anomalies retrouvées au TAP.....	141
Figure 73 : Répartition selon les résultats des marqueurs tumoraux.....	142
Figure 74 : Répartition selon les résultats de l'histologie.....	143
Figure 75 : Répartition selon l'instauration de CTC IV.....	144
Figure 76 : Répartition selon l'instauration d'Ig IV.....	145
Figure 77 : Répartition selon le nombre de cures d'Ig IV instaurées.....	146
Figure 78 : Répartition selon l'instauration des deux traitements (CTC+IG).....	147

Figure 79 : Répartition selon l'instauration d'EP.....	148
Figure 80 : Répartition selon le nombre de séances d'EP effectuées pour chaque patient.....	149
Figure 81 : Répartition selon l'instauration de CTC oraux.....	150
Figure 82 : Répartition selon l'instauration d'un traitement de seconde ligne.....	151
Figure 83 : Répartition selon les traitements de seconde ligne utilisés.....	152
Figure 84 : Répartition selon le traitement chirurgical.....	153
Figure 85 : Répartition selon l'instauration de chimiothérapie.....	154
Figure 86 : Répartition selon l'instauration de radiothérapie.....	155
Figure 87 : Répartition selon l'instauration d'AE oral.....	156
Figure 88 : Répartition selon les différents AE instaurés.....	157
Figure 89 : Répartition selon les autres médicaments instaurés.....	158
Figure 90 : Répartition selon la récupération clinique après traitement.....	159
Figure 91 : Répartition selon la présence de séquelles.....	161
Figure 92 : Répartition selon l'autonomie du patient après traitement.....	163
Figure 93 : Répartition selon la survenue de décès.....	164
Figure 94 : Répartition selon la survenue de rechutes.....	165
Figure 95 : Répartition selon le maintien d'AE au long cours.....	166
Figure 96 : Répartition selon les résultats de l'IRM cérébrale de contrôle.....	168
Figure 97 : Répartition selon les résultats de l'EEG cérébrale de contrôle.....	169
Figure 98 : Répartition selon les résultats du score MMSE de contrôle.....	170
Figure 99 : Répartition selon le score MMSE de contrôle..... ;.....	171
Figure 100 : Répartition selon la durée de suivi des patients.....	172
Figure 101 : Age de la population d'étude selon le type d'anticorps.....	174
Figure 102 : Patiente âgée de 17ans présentant une encéphalite à anti NMDAr (séropositive). IRM cérébrale, séquence FLAIR : Hyper signal temporo-insulaire gauche.....	191

Figure 103 : Patiente âgée de 65 ans présentant une encéphalite à anti LGI1 (séropositive). IRM cérébrale, séquence T2 et FLAIR :	
Hyper signal amygdalo-hippocampique bilatéral.	191
Figure 104 : Patiente âgée de 26 ans présentant une encéphalite à anti CASPR2 (séropositive). IRM cérébrale, séquence T2 et FLAIR :	
Hyper signal hippocampique bilatéral.....	191
Figure 105 : EEG d'une patiente présentant une encéphalite à anti NMDAr (séropositive) : Ondes lentes diffuses et quelques rythmes rapides	196
Figure 106 : EEG d'une patiente présentant une encéphalite à anti NMDAr (séropositive); Ondes lentes rythmiques surtout à droite.....	196
Figure 107 : EEG d'une patiente présentant une encéphalite à anti CASPR2 (séropositive) : Complexes périodiques.....	197

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Historique de différents anticorps anti neuronaux	12
Tableau 2 : Molécules cibles des auto-anticorps dans les éléments synaptiques.....	19
Tableau 3 : Critères diagnostiques d'une encéphalite à anti NMDAr, d'une encéphalite limbique, ou d'une encéphalite auto-immune probable sans anticorps détectés selon Graus et al., 2016.....	48
Tableau 4 : Sous-groupes de patients VGKC-positifs	57
Tableau 5 : Principales caractéristiques des encéphalites à auto-Ac spécifiques du SNC.....	58
Tableau 6 : Méthodes utilisées pour la recherche des auto-Ac associés aux encéphalites autoimmunes.....	63
Tableau 7 : Age moyen de la population d'étude selon le sexe.....	88
Tableau 8 : Répartition selon l'âge des patients.....	89
Tableau 9 : Répartition selon les prodromes.....	93
Tableau 10 : Répartition selon les différents signes neurologiques focaux.....	110
Tableau 11 : Répartition selon les résultats du score MMSE.....	114
Tableau 12 : Répartition selon les chiffres de la cellularité dans le LCR.....	121
Tableau 13 : Répartition selon les résultats de la PCR.....	134
Tableau 14 : Répartition selon les valeurs des Ac anti TPO.....	138
Tableau 15 : La fréquence de néoplasie selon le sexe.....	140
Tableau 16 : Evaluation des signes cliniques après traitement.....	160
Tableau 17 : Répartition selon la qualité des séquelles constatées.....	162
Tableau 18 : Evaluation des anomalies para cliniques après traitement.....	167
Tableau 19 : Répartition selon le sexe et le type d'encéphalite.....	173
Tableau 20 : Age moyen de la population d'étude selon le sexe.....	174
Tableau 21 : Répartition selon les tranches d'âge et le type d'encéphalite.....	175
Tableau 22 : Répartition selon les antécédents auto-immuns et le type d'encéphalite.....	175
Tableau 23 : Répartition selon le mode d'installation et le type d'encéphalite.....	176

Tableau 24 : Répartition selon les prodromes et le type d'encéphalite.....	176
Tableau 25 : Répartition selon le mode d'entrée clinique et le type d'encéphalite.....	177
Tableau 26 : Répartition selon le mode d'entrée neurologique et le type d'encéphalite.....	177
Tableau 27 : Répartition selon la présence de troubles psychiatriques et le type d'encéphalite.....	178
Tableau 28 : Répartition selon les différents troubles psychiatriques et le type d'encéphalite.....	179
Tableau 29 : Répartition selon les troubles de la vigilance et le type d'encéphalite.....	180
Tableau 30 : Répartition selon le degré d'altération de la vigilance et le type d'encéphalite.....	180
Tableau 31 : Répartition selon la présence de troubles mnésiques et le type d'encéphalite.....	181
Tableau 32 : Répartition selon la présence de crises d'épilepsie et le type d'encéphalite.....	181
Tableau 33 : Répartition selon le type de crises d'épilepsie et le type d'encéphalite.....	182
Tableau 34 : Répartition selon la présence de FBDS et le type d'encéphalite.....	183
Tableau 35 : Répartition selon la présence de dyskinésies et le type d'encéphalite.....	183
Tableau 36 : Répartition selon la présence de dysautonomie et le type d'encéphalite.....	184
Tableau 37 : Répartition selon la présence de troubles du sommeil et le type d'encéphalite.....	184
Tableau 38 : Répartition selon la présence d'autres symptômes et le type d'encéphalite.....	185
Tableau 39 : Répartition selon la présence d'une désorientation et le type d'encéphalite.....	185
Tableau 40 : Répartition selon la présence de signes focaux et le type d'encéphalite.....	186
Tableau 41 : Répartition selon la présence de neuromyotonie et le type d'encéphalite.....	186
Tableau 42 : Répartition selon la présence de fièvre et le type d'encéphalite.....	187
Tableau 43 : Répartition selon la présence d'atteinte mnésique au score MMSE et le type d'encéphalite.....	188

Tableau 44 : Répartition selon le degré d'atteinte mnésique au score MMSE et le type d'encéphalite.....	188
Tableau 45 : Répartition selon la présence de l'hyponatrémie et le type d'encéphalite.....	189
Tableau 46 : Répartition selon les résultats IRM et le type d'encéphalite.....	190
Tableau 47 : Répartition selon le siège du signal et le type d'encéphalite.....	190
Tableau 48 : Répartition selon les résultats de la PL et le type d'encéphalite.....	192
Tableau 49 : Répartition selon les résultats de la protéinorachie et le type d'encéphalite.....	192
Tableau 50 : Répartition selon les chiffres de l'hyper protéinorachie et le type d'encéphalite.....	193
Tableau 51 : Répartition selon la cellularité du LCR et le type d'encéphalite.....	193
Tableau 52 : Répartition selon les résultats de l'immunologie du LCR et le type d'encéphalite.....	194
Tableau 53 : Répartition selon les résultats de l'EEG initial et le type d'encéphalite.....	195
Tableau 54 : Répartition selon le type d'anomalies à l'EEG initial et le type d'encéphalite.....	195
Tableau 55 : Répartition selon le type d'Ac membranaire retrouvé et le type d'encéphalite.....	197
Tableau 56 : Répartition selon le lieu de positivité de l'Ac et le type d'encéphalite.....	198
Tableau 57 : Fréquence de la néoplasie selon le type d'encéphalite.....	200
Tableau 58 : Répartition selon l'instauration d'un traitement de première ligne et le type d'encéphalite.....	201
Tableau 59 : Répartition selon le type de traitement de première ligne et le type d'encéphalite.....	202
Tableau 60 : Répartition selon le nombre de cures d'Ig IV et le type d'encéphalite.....	202
Tableau 61 : Répartition selon l'instauration d'un traitement de deuxième ligne et le type d'encéphalite.....	203
Tableau 62 : Répartition selon le type de traitement de première ligne et le type d'encéphalite.....	204

Tableau 63 : Répartition selon la prise en charge de la tumeur.....	204
Tableau 64 : Répartition selon l'instauration d'un AE oral et le type d'encéphalite.....	205
Tableau 65 : Répartition selon la récupération clinique et le type d'encéphalite.....	206
Tableau 66 : Evaluation des signes cliniques dans l'encéphalite à anti CASPR2, après traitement.....	206
Tableau 67 : Evaluation des signes cliniques dans l'encéphalite à anti LGI1, après traitement.....	206
Tableau 68 : Evaluation des signes cliniques de l'encéphalite à anti NMDAr, après traitement.....	207
Tableau 69 : Répartition selon la présence de séquelles et le type d'encéphalite.....	207
Tableau 70 : Répartition selon l'autonomie et le type d'encéphalite.....	208
Tableau 71 : Répartition selon la survenue de rechutes et le type d'encéphalite.....	208
Tableau 72 : Répartition selon le maintien d'AE au long cours et le type d'encéphalite.....	209
Tableau 73 : Répartition selon les résultats de l'IRM de contrôle et le type d'encéphalite.....	209
Tableau 74 : Répartition selon les résultats de l'EEG de contrôle et le type d'encéphalite.....	210
Tableau 75 : Répartition selon les résultats du score MMSE de contrôle et le type d'encéphalite.....	210
Tableau 76 : Evaluation des anomalies paracliniques de l'encéphalite à anti CASPR2, après traitement.....	211
Tableau 77 : Evaluation des anomalies para cliniques de l'encéphalite à anti LGI1 après traitement.....	211
Tableau 78 : Evaluation des anomalies para cliniques de l'encéphalite à anti NMDAr, après traitement.....	211

INTRODUCTION GENERALE

Les encéphalites auto-immunes ou dysimmunitaires sont des maladies rares, bien que leurs incidences et prévalences précises ne soient pas connues [10]. Elles sont de description récente, méconnues, et sous-diagnostiquées, caractérisées par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes du système nerveux central (SNC). [10].

Ces anticorps qui réagissent avec des antigènes neuronaux membranaires du SNC (anti NMDAr, anti CASPR2, anti LGI1...) ont un rôle pathogène et sont souvent responsables de l'atteinte neurologique inflammatoire, contrairement aux anticorps à cible intracellulaire (anti-Hu, anti-Yo, anti...) qui sont considérés comme uniquement des biomarqueurs pour le diagnostic, et dont la cause est paranéoplasique [4, 87].

Elles peuvent se voir à tout âge et toucher les deux sexes, mais l'âge de début de la maladie et la répartition selon le sexe, sont différents d'un anticorps à un autre. [87]. Les encéphalites à anticorps anti NMDAr et à anti VGKC (anti CASPR2 et anti LGI1) sont les plus fréquentes, et leur tableau clinique est mieux individualisé et souvent stéréotypé [13,43,69,81].

Les manifestations cliniques sont hétérogènes et dépendent du type d'anticorps en cause, mais le tableau clinique commun est celui d'une encéphalite limbique aigue ou subaigue, qui se manifeste par des symptômes et/ou des signes neuro-psychiatriques, associant des troubles cognitifs dominés par l'atteinte de la mémoire antérograde, des crises d'épilepsie (le plus souvent de type temporal), des troubles psychiatriques variables (troubles du comportement, hallucinations, agitation...etc.), et parfois des manifestations extra limbiques tels que les signes dysautonomiques, les mouvements anormaux (dyskinésies), voir une ataxie [10, 49].

Certains signes cliniques permettent d'évoquer le diagnostic et de guider la recherche du type d'anticorps en cause, il s'agit des crises dystoniques brachio-faciales, des dyskinésies, et de la neuromyotonie, voir des troubles du sommeil.

Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques avec des tableaux évocateurs, confortés par les examens para cliniques, tel que la recherche de lésions inflammatoires à l'IRM cérébrale (hyper signal temporal souvent bilatéral en T2 et en FLAIR), la détection d'une réaction immune l'étude immunologique du LCR (présence de bandes oligoclonales), la mise en évidence de patterns électriques à l'EEG (Extreme Delta Brush), la présence d'une hyponatrémie, et confirmé par la détection d'anticorps dans le sang et/ou le LR qui exige des techniques adaptées [8,113].

Certains diagnostics différentiels doivent être éliminés, notamment les causes infectieuses en premier lieu et l'utilisation de la PCR est alors d'un apport capital pour éliminer les encéphalites virales (surtout l'herpès).

Leur prise en charge nécessite des protocoles thérapeutiques précoces et adaptés, parfois agressifs, impliquant des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs [49, 194].

Les différentes lignes thérapeutiques proposées en phase aigue reposent en général sur les traitements de première ligne telle que la corticothérapie à forte dose, les immunoglobulines intraveineuses (Ig Iv) et les échanges plasmatiques, suivis par d'autres traitements de deuxième ligne (Cyclophosphamide, Rituximab, Azathioprine...), instaurés selon la sévérité du tableau clinique, la réponse aux thérapeutiques de première ligne et l'existence d'un risque de rechutes.

Certaines de ces encéphalites auto-immunes inflammatoires peuvent s'associer à des tumeurs, et leur exérèse est capitale pour une bonne évolution clinique, d'où la nécessité d'un bilan para clinique systématique dès le début de la prise en charge (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, PET scan du corps entier...) [53].

Malgré la sévérité de certains tableaux cliniques, la réponse à l'immunothérapie est le plus souvent favorable, permettant une récupération complète ou une amélioration notable des différents signes cliniques avec des séquelles minimales [49, 187]. Des rechutes peuvent survenir et leur fréquence dépend du type d'anticorps en cause.

Il s'agissait d'une pathologie méconnue dans notre pays. Pour cela, nous avons mené une étude descriptive, longitudinale, prospective et rétrospective, portée sur des patients qui ont présenté un tableau d'encéphalite dysimmunitaire à anticorps à cible membranaire (NMDAr, LGI1 et CASPR2), au sein du service de Neurologie du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, Hôpital Belloua, Algérie, durant la période de janvier 2016-décembre 2018. Notre population d'étude a été estimée à trente patients. Ce travail visait à étudier les tableaux clinico-paracliniques des encéphalites auto-immunes à anticorps à cible antigénique membranaire (anti NMDAr, anti LGI1, anti CASPR2), et à apprécier la réponse thérapeutique. L'intérêt était la meilleure connaissance de ces entités dans notre pays pour sensibiliser les différents spécialistes (neurologues, psychiatres, oncologues, réanimateurs, pédiatres...).

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. INTRODUCTION

Les encéphalites auto-immunes sont des entités récemment décrites, il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies rares, mais qui peuvent être sévères, et potentiellement mortelles, associées à des anticorps ciblant des antigènes membranaires ou intracellulaires du système nerveux central (SNC) [10].

La mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le sérum et/ou le liquide céphalo-rachidien (LCR), associée à des encéphalites auto-immunes, est une avancée majeure des dix dernières années en neurologie. Ces anticorps qui réagissent avec des antigènes neuronaux membranaires sont probablement pour la plupart responsables de l'atteinte neurologique (rôle pathogène). Contrairement à ceux qui réagissent avec les antigènes intracellulaires, considérés comme biomarqueurs de diagnostic, et souvent d'origine paranéoplasique [4, 87].

Jusqu'à la fin des années 1990, les encéphalites non infectieuses étaient considérées comme paranéoplasiques. La découverte d'auto anticorps à cibles antigéniques membranaires, a élargi le spectre des encéphalites dysimmunitaires, qui diffèrent nettement des encéphalites limbiques associées aux anticorps onco-neuronaux dits intracellulaires. Le concept d'encéphalite auto-immune a été mieux démembré ces dernières années, et certaines cibles antigéniques mieux identifiées avec des tableaux cliniques et immunologiques nouveaux, longtemps confondus avec des encéphalites infectieuses [41,46].

Les encéphalites auto-immunes sont rares, bien que leurs incidences et prévalences précises ne soient pas connues. De plus, étant donné que dans la plupart des cas, le diagnostic ne peut être établi que par l'identification d'auto anticorps, de nombreux cas sont probablement non diagnostiqués ou diagnostiqués trop tard [87]. En matière de fréquence, cette entité occupe la troisième cause des encéphalites derrière l'étiologie herpétique et l'encéphalomyélite aiguë disséminée [69].

Elles représentent des entités récemment individualisées au sein du groupe des encéphalites aiguës et subaiguës, de mécanisme inflammatoire ou para néoplasique. Elles peuvent affecter les hommes et les femmes à n'importe quel stade de la vie. Cependant, la présentation clinique, le ratio hommes-femmes, l'âge de début, et les résultats varient en fonction des auto-anticorps associés [87].

Les progrès de la neuro-immunologie a permis d'identifier une nouvelle approche de ces encéphalites dysimmunitaires, en les classant selon la cible antigénique des anticorps (Ac). D'un côté les anticorps à cibles Intracellulaires (anti-Hu, anti-Yo, anti...), de l'autre côté les anticorps à cibles membranaires (anti VGKC, anti NMDA, anti AMPAr, anti GABA...). En outre il faut savoir que de nouveaux anticorps sont de plus en plus identifiés avec de nouvelles cibles (GFPA, DPPX).

Malgré une connaissance de leur spectre plus précise, leur diagnostic est délicat et reste une pathologie sous diagnostiquée, car il n'existe pas de gold standard, reposant sur un faisceau d'arguments cliniques avec des tableaux évocateurs, et para cliniques, tel que la recherche de lésions inflammatoires à l'IRM cérébrale, la détection d'une réaction immune l'étude

immunologique du LCR, la mise en évidence de patterns électro-physiologiques, voir la détection d'anticorps dans le sang et/ou le LR qui peut revenir négative [8,113].

Les manifestations cliniques sont aspécifiques, pouvant être sévères et handicapantes, à évoquer devant tout tableau neuro-psyhiatrique aigu ou subaigu avec des troubles de la mémoire antérograde d'origine hippocampique, de crises épileptiques convulsives ou non, et des troubles psychiatriques, voir dysautonomie et mouvements anormaux [10, 49]. Elles sont polymorphes, allant du tableau typique d'encéphalite limbique à des tableaux trompeurs, parfois de type purement psychiatriques (troubles du comportement, syndrome dépressif, tableau schizophrénique) ou même des symptômes périphériques (neuromyotonie).

L'encéphalite limbique auto-immune est typiquement associée à des crises du lobe temporal. A noter que certains tableaux d'encéphalite auto-immune telle que l'encéphalite à anti VGKC et anti GAD 65, peuvent se manifester uniquement par une épilepsie pharmaco-résistante [96,113, 176].

Le bilan étiologique de première intention (biologie, IRM cérébrale, électro-encéphalogramme et analyse du LCR) de ces encéphalites est souvent peu informatif, il manque de sensibilité et de spécificité, permettant surtout d'éliminer les diagnostics différentiels, notamment les causes infectieuses en premier lieu, mais aussi néoplasiques, métaboliques, et inflammatoires systémiques. L'utilisation de la PCR est alors d'un apport capital pour éliminer les encéphalites virales notamment herpétiques.

Leur diagnostic positif nécessite une démarche rigoureuse, appuyé par des examens ciblés tel que la recherche d'anticorps spécifiques dans le LCR et/ou le sérum, et parfois la tomographie par émission de positons cérébrale surtout en cas de négativité de l'IRM [122]. La découverte d'un anticorps anti-neuronal est spécifique mais reste inconstante ce qui peut dérouter le diagnostic et retarder la prise en charge [8].

Il semblerait par ailleurs que la nature de l'anticorps associé soit intimement liée au tableau clinique, à la présence ou non d'une tumeur sous-jacente, à la réponse thérapeutique et au pronostic neurologique [8,75].

En cas de cibles antigéniques membranaires, le rôle pathogène de ces anticorps est suggéré par la corrélation entre le titre d'anticorps et la gravité des symptômes cliniques, ainsi que par la réversibilité du tableau sous traitement immuno-modulateur. Comparativement aux antigènes intracellulaires, ces encéphalites se caractérisent en outre par une plus faible fréquence d'association avec un cancer [116].

Le diagnostic biologique des auto-anticorps anti-antigènes neuronaux membranaires (NMDAr, Lgi1 et Caspr2) se fait par immunofluorescence, sur sérum et/ou LCR.

Les encéphalites auto-immunes étant des maladies potentiellement traitables pouvant également suggérer la présence d'une néoplasie occulte. Un diagnostic précoce est alors essentiel, pour débiter un traitement sans délai et adéquat (traitement immunomodulateur et/ou tumoral, en fonction du patient), qui permet souvent une bonne récupération [87].

Dans certains cas, l'anticorps n'est pas clairement identifié, et la négativité de ces auto-anticorps n'élimine pas le diagnostic des encéphalites dysimmunitaires (formes séronégatives), il s'agit d'une source majeure d'un retard diagnostique et de la mise en place d'un traitement qui doit être précoce et spécifique (immunomodulateurs ou immunosuppresseurs), ce qui est à l'origine de décès ou de séquelles neuropsychiques graves. Pour cela, certains tableaux cliniques très évocateurs doivent être identifiés rapidement, c'est le cas des encéphalites à anti CASPR2, à anti LGI1, et à Anti NMDAr, bien individualisées sur le plan clinique, avec certaines manifestations évocatrices comme les dystonies brachio-faciales pour les encéphalites à anti LGI1, et la neuromyotonie dans l'encéphalite à anti Caspr2, voir même des tableaux cliniques stéréotypés avec une chronologie des symptômes dans l'encéphalite à anti NMDAr. Par la suite, notre hypothèse diagnostique est renforcée par la recherche d'une preuve inflammatoire au niveau du LCR (bandes oligoclonales) et à l'IRM cérébrale, ainsi que la détection dans certains cas d'un pattern EEG pathognomonique (encéphalite à anti NMDAr).

Enfin, la positivité de ces anticorps doit être interprétée avec prudence et en fonction du tableau clinique, de la technique utilisée, et vérifiée si c'est accessible dans un centre de référence [48, 197].

Il est rapporté que dans certains syndromes du SNC associés à ces anticorps, tels que le syndrome récemment décrit avec les anticorps anti IgLON5, surtout chez le sujet âgé, on retrouve rarement des anomalies inflammatoires (LCR ou IRM), simulant ainsi des tableaux neurodégénérative tel que celui de la paralysie supra nucléaire progressive (PSP) [52].

Les encéphalites dues aux anticorps membranaires, anti canaux potassiques voltage dépendants (VGKC) et anti NMDAr, sont de description récente et doivent être individualisées, vu que leur réponse aux traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs, et leur pronostic sont nettement meilleurs que ceux des encéphalites intracellulaires classiques [81].

L'encéphalite à anticorps anti NMDAr est l'encéphalite auto-immune la plus décrite dans la littérature. En 2007 Dalmau et al., ont rapportés les premiers cas d'encéphalite avec des anticorps dirigés contre le récepteur ionotropique du N-méthyl-d-aspartate (NMDAr) associée à des tératomes de l'ovaire [37, 195]. Le tableau est stéréotypé et très évocateur. L'importance d'évoquer son diagnostic est majeure car le pronostic spontané est sévère alors que des attitudes thérapeutiques efficaces sont disponibles, et que la précocité de leur mise en œuvre est probablement un facteur pronostique important [43].

Les études épidémiologiques estiment qu'il s'agit de la cause d'encéphalite auto-immune la plus fréquente après l'encéphalomyélite aiguë disséminée. Sa fréquence est mal connue mais probablement sous-évaluée au vu du nombre de nouveaux cas rapportés depuis quelques années, représentant environ 4 % de l'ensemble des causes d'encéphalites [37, 58, 69, 116, 125].

L'encéphalite à anticorps anti NMDAr touche préférentiellement des sujets jeunes de sexe féminin, est une maladie neurologique sévère et potentiellement mortelle. Elles possèdent une présentation clinique évocatrice avec le développement rapide de troubles du comportement, une présentation neuropsychiatrique particulière. Elle se présente initialement sur un mode psychiatrique ou neurologique et son évolution peut aller jusqu'à un état catatonique avec état de mal convulsif et dysautonomie. Elle est d'origine auto-immune, parfois paranéoplasique [13, 116]. Le tableau clinique peut être purement psychiatrique simulant des tableaux schizophréniques, et les psychiatres sont souvent les premiers à rencontrer ces patients [30, 153, 161].

Diagnostiquée et prise en charge précocement, l'encéphalite à anticorps anti NMDAr a une mortalité faible, et un pronostic neurologique favorable au bout de quelques mois chez plus de 75 % des patients. Elle est potentiellement curable, et le processus de récupération peut se faire sur plusieurs mois voire des années [116, 159, 170].

Concernant l'encéphalite à anti canaux potassiques voltage dépendant (VGKC), elle est connue depuis qu'Angela Vincent et son équipe ont pu décrire des patients présentant des troubles de la mémoire d'apparition subaiguë, une confusion et des crises d'épilepsie [171, 194].

Les anticorps anti-canaux potassiques sont dirigés contre les canaux ioniques potassiques voltage-dépendants (CPVD) d'où leur appellation courante d'anti VGKC (Voltage Gated Kalium Channels). Ils ont été mis en évidence en 1995 dans le sérum de patients atteints de neuromyotonie.

Les encéphalites à anti anti-VGKC sont des affections rares, ces anticorps sont d'abord décrits dans la maladie de Morvan, le syndrome d'Isaac, et autres neuro-myopathies. Par la suite, retrouvés dans des tableaux d'encéphalite limbique associant essentiellement des troubles cognitifs, surtout mnésiques (90 %), des troubles du comportement (84 %), une épilepsie (75 %), et une hyponatrémie (56 %). Elles sont d'origine paranéoplasique, mais peuvent être aussi d'origine auto-immune [17, 141]. On sait actuellement que la cible réelle des anticorps anti VGKC est la protéine LGI1 et/ou la Caspr2 (protéines en relation fonctionnelle avec VGKC) [56, 72].

Enfin, sur le plan thérapeutique, les encéphalites auto-immunes nécessitent des protocoles de prise en charge précoces et adaptés impliquant des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs parfois agressifs [49, 194]. Le traitement n'est pas encore bien codifié, en raison de la rareté de cette pathologie, de leur hétérogénéité, et la majorité des descriptions dans la littérature comportent de petits échantillons avec des protocoles thérapeutiques différents. Les différentes lignes thérapeutiques proposées en phase aigue reposent en général sur les traitements de première ligne telle que la corticothérapie à forte dose, les immunoglobulines intraveineuses (Ig Iv) et les séances d'échange plasmatique (plasmaphérèse), suivis par d'autres traitements de deuxième intention tel que le Cyclophosphamide, le Rituximab, l'Azathioprine, ou autres, selon la sévérité du tableau clinique et sa réponse aux thérapeutiques de première ligne.

L'exérèse de la tumeur est capitale pour une bonne évolution clinique, d'où la nécessité d'un bilan para clinique systématique dès le début de la prise en charge (marqueurs tumoraux, TDM thoraco-abdomino-pelviennne, PET scan du corps entier...etc.) [53].

La réponse globale au traitement dépend du type d'auto-anticorps et de la tumeur associée. Elle est meilleure pour les anticorps dirigés contre des antigènes membranaires quand le traitement est instauré rapidement et à dose efficace. Des rechutes ont été décrites dans certains cas (exemple : encéphalites à anticorps anti AMPA R et anti NMDAR), surtout si le traitement instauré est à dose inefficace et/ou la tumeur n'est pas détectable ou ne peut pas bénéficier d'une exérèse [16].

Il faut noter que peu d'études s'intéressent aux encéphalites auto-immunes telles qu'elles peuvent être recrutées dans un service de neurologie hospitalo-universitaire, et que des études avec de grands échantillons sont nécessaires pour définir un consensus thérapeutique selon la cible antigénique concernée.

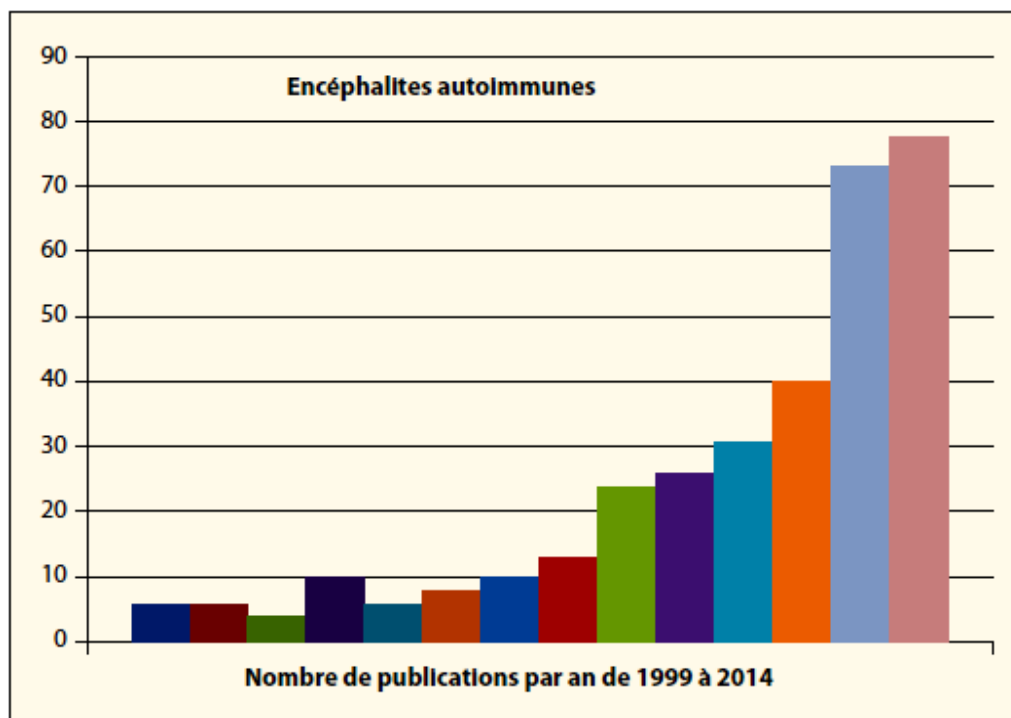


Fig.1 : Nombre de publications par an comportant le mot clé "Auto-immune encephalitis" (1999-2014) [42].

I.2. EPIDEMIOLOGIE

Jadis, le terme d'encéphalite était synonyme d'infection notamment herpétique, par la suite la notion d'encéphalites non infectieuses renvoyait soit à une origine dégénérative comme l'encéphalopathie spongiforme ou plutôt paranéoplasique.

La mise en évidence d'anticorps associés à des encéphalites remonte aux années 1980, les anticorps décrits alors réagissent avec des antigènes intracellulaires (anti-Hu, anti CV2/CRMP5, anti Yo, anti Ma2, ou anti amphiphysine) et sont dans plus de 90 % des cas associés à un cancer. De plus, ils ne jouent sans doute pas de rôle déterminant dans la physiopathologie de ces maladies qui dépend plutôt de l'immunité cellulaire.

Avec la description en 2007 par Josep Dalmau des anticorps anti-récepteurs du NMDA (NMDAr), une nouvelle aire s'est ouverte. On s'est alors rendu compte que des pathologies bien plus fréquentes comportaient aussi des anticorps, qu'elles étaient plus rarement associées à des tumeurs [34].

La découverte de nouveaux auto-anticorps comme les anticorps anti-VGKC (canaux potassiques voltage dépendants), a conduit à envisager leur importance numérique dans l'épidémiologie des encéphalites [63,194].

Sur une étude multicentrique de 203 patients adultes ayant présenté une encéphalite, a retrouvé 4% d'encéphalite à anti NMDAr, et 3% d'encéphalite à anti VKGC [69].

Des chercheurs ont mené une étude en population dans laquelle ils ont déterminé la fréquence des encéphalites auto immunes, comparativement à l'encéphalite infectieuse du comté d'Olmsted, Minnesota, de 1995 à 2015 [144]. Elle a identifié 28 patients avec encéphalite auto-immune confirmée et 29 avec encéphalite infectieuse confirmée. L'incidence était similaire avec encéphalite auto-immune ou infectieuse au cours de la période d'étude de 20 ans (0,8 et 1,0 / 100 000 années-personnes, respectivement), tout comme la prévalence (13,7 et 11,6 / 100 000 personnes-années) [144].

Au début des années 2000, Gultekin et al., décrivait sur une série de 50 encéphalites limbiques paranéoplasiques définies, seuls 30 cas avaient anticorps onconeuronaux (40% étaient négatifs) [75].

L'équipe de la Mayo clinic (USA) a réalisé une étude rétrospective de tous les cas d'encéphalite parmi les patients hospitalisés dans leur établissement, de janvier 2000 à décembre 2012, soit 198 patients. L'encéphalite était d'étiologie auto-immune chez 44 (22 %) de ces patients et d'étiologie virale chez 95 (48 %) de ces patients.

L'étude menée en Angleterre par J. Granerod (203 cas), entre 2006 et 2008, concernant les étiologies des tableaux d'encéphalites aiguës, a permis de montrer la fréquence importante des causes neuro-immunologiques, représentant 21 % de l'ensemble des encéphalites (ADEM et anti NMDAr principalement), 42% sont d'origine infectieuse, 37% de cause inconnue [22].

Une série espagnole de 2008 a repris 45 cas d'encéphalites limbiques observées entre 2000 et 2007 [71]. La répartition entre syndromes paranéoplasiques et formes primaires était de 23 et 22 cas respectivement. Parmi ces 22 cas sans néoplasie sous-jacente, 11 avaient des anticorps sériques anti VGKC, quatre avaient des anti NMDAr, deux avaient des anticorps détectant un nouvel antigène de surface neuronal et cinq étaient séronégatifs. Parmi les 23 observations paranéoplasiques, deux anti-VGKC, un anti NMDAr et neuf contre un nouvel antigène de surface neuronal [71].

Une étude américaine, le California Encephalitis Project a inclus 1570 patients, fut la première à souligner le rôle important des étiologies non infectieuses, notamment dysimmunitaires (encéphalite aiguë disséminée, encéphalites à auto-anticorps) [67]. Elle rapporte qu'au moins 5% de leurs cas d'encéphalites de cause inconnue sont en fait des encéphalites auto-immunes [22].

Dans une étude rétrospective menée dans un centre à l'Hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris chez 279 patients, les causes dysimmunitaires étaient estimées à 15%.

Les études de cohortes ont montré alors l'importance du contingent de cas pour lesquels aucune cause n'est retrouvée malgré un bilan extensif et raisonné.

En résumé, l'ensemble de ces études montre l'importance de prendre en compte les étiologies auto-immunes dans la stratégie diagnostique des encéphalites [22]. Les études de cohortes ont montré l'importance de noter que l'étiologie des encéphalites reste malgré tout inconnue dans 30 à 60% des cas, malgré un bilan extensif et raisonné [133, 134].

La présence d'un terrain prédisposant à l'auto-immunité semble également favoriser la survenue d'encéphalite dysimmunitaire comme en témoigne l'incidence accrue d'autres auto-Anticorps (anti-nucléaires, anti-TPO) particulièrement en population pédiatrique [36].

I.2.1. Epidémiologie de l'encéphalite à anti NMDAr

L'encéphalite limbique à anticorps anti NMDAr est une pathologie de fréquence inconnue mais probablement sous évaluée [13]. Son incidence exacte reste inconnue à ce jour, et sa fréquence exacte est encore difficilement évaluable [13], notamment dans notre pays, voir même dans toute la région du Maghreb. Elle semble avoisiner 1 cas sur 250 000 personnes par an, c'est à-à-dire 4% des encéphalites [22]. Elle est aussi fréquente que les encéphalites infectieuses chez les moins de 30 ans [22].

Plus de 100 cas ont été rapportés par Dalmau et ses collaborateurs. Depuis, les cas d'encéphalite à auto-anticorps anti NMDAr sont croissants dans la littérature (plus de 700 patients identifiés entre 2007 et 2011, et 80 en France) [68, 81]. La série initiale de Dalmau et collaborateurs s'étoffe à 400 patients en 2011, 577 en 2013, avec lors de chaque nouvelle publication des informations supplémentaires concernant le rôle directement pathogène des anticorps anti NMDAr [36,187]. Le premier cas français a été publié en 2008 [68, 81].

Cependant, depuis la description des premiers cas, une série internationale de 419 cas a été décrite alors que, dans le même temps, sur plus de 13 ans, moins de 200 cas d'encéphalites à

anticorps anti Hu, une des causes classiques d'encéphalite paranéoplasique, ont été rapportés [116].

Au Japon, des cas d'encéphalites décrites initialement comme « limbiques aiguës non herpétiques » ont été rapportés a posteriori à cette cause auto-immune [150].

Une étude a montré en 2012 que chez les patients de moins de 30 ans, les encéphalites auto-immunes à anticorps anti NMDAr étaient plus fréquentes que les encéphalites d'origine virale [147].

Typiquement, c'est une pathologie du sujet jeune en pleine activité socioprofessionnelle avec un pic de fréquence autour de 18 à 35 ans [200], en général entre 20 et 50 ans avec un âge moyen de 23ans, mais s'observe également chez l'enfant et plus rarement le sujet âgé (les formes tardives sont rares) [38, 197], même si ces deux tranches d'âge représentent les tranches de prédisposition à l'épilepsie, et les extrêmes d'âge décrits sont de 23mois jusqu'à 76 ans [34, 36]. Ceci dit, des tableaux pédiatriques ont été bel et bien rapportés, souvent confondus avec des infections usuelles ou des tableaux post-infectieux à type d'encéphalomyélite aiguë disséminée. En effet, dans une série de 81 patients, 40 % avaient moins de 18 ans avec un âge médian de 14 ans [61].

L'encéphalite à anti NMDAr est la plus fréquente des encéphalites auto-immunes, elle représente jusqu'à 1 % des admissions en urgence pour un tableau encéphalitique chez les sujets jeunes [157].

Dans cette pathologie, il existe une nette prédominance féminine, car les femmes représentent environ 80 % des cas (73 % à 91%) [4, 36, 95, 167, 197].

Il s'agit d'un syndrome paranéoplasique dans 50 % des cas, plus fréquent dans les situations suivantes : femme âgée de plus de 18 ans, femme noire, et en cas de tératome ovarien (vs testiculaire) [36]. Il s'agirait de l'encéphalite paranéoplasique la plus fréquente [34,36]. La plupart des cas initialement publiés concernaient des femmes porteuses d'un tératome ovarien, mais des cas de plus en plus nombreux concernent des patients n'ayant pas de néoplasie sous-jacente.

Au sein de la plus grande cohorte d'encéphalites anti NMDAr collectée, l'âge médian à l'apparition de la maladie était de 21 ans et 81% des patients étaient des femmes. Les individus de sexe masculin sont davantage représentés aux âges extrêmes de la vie ou en absence de tumeur [187]. Au total, 38% des patients présentaient une tumeur sous-jacente. Parmi les tumeurs retrouvées, 94% étaient des tératomes ovariens [187].

L'encéphalite limbique auto-immune succédant à une encéphalite herpétique est une entité méconnue et déroutante, et la suspicion de récurrence de méningo-encéphalite peut entraîner un retard diagnostique. L'association entre encéphalite herpétique et encéphalite auto-immune à anticorps anti NMDAr est rare, mais quelques cas sont rapportés dans la littérature [11]. Le mécanisme physiopathologique est encore incompris, il semblerait que le virus HSV agirait comme un trigger immunologique. En effet, la lyse neuronale due au virus HSV entraînerait

un relargage d'antigènes, notamment d'antigènes synaptiques comme le récepteur NMDAR [11].

I.2.2. Épidémiologie de l'encéphalite à anti VGKC

Concernant les encéphalites à anticorps anti VGKC, l'incidence annuelle est d'environ 1 à 2 /1 000 000. Elles pourraient représenter jusqu'à 13 à 40% des encéphalites limbiques [49,94]

Les patients ayant une encéphalite avec anticorps anti VGKC sont plus âgés que ceux présentant une encéphalite à anti NMDAR, avec un âge de début supérieur à 40 ans, et l'âge moyen de survenue est de 61 ans, avec sex-ratio F/H de 1,2/1, et certaines études montrent une légère prédominance masculine [84].

a. Épidémiologie de l'encéphalite à anticorps anti LGI1

Elle est rare avec environ 300 cas rapportés [11, 114].

Elle concerne majoritairement des hommes d'un âge moyen qui se situe autour de la soixantaine.

b. l'encéphalite à anticorps anti CASPR2

Elle est aussi rare et affecte de façon très prédominante les hommes d'un âge supérieur à 50 ans [107,177].

I.2.3. Épidémiologie des autres encéphalites avec d'autres anticorps

Ils sont beaucoup plus rares et n'ont parfois été rapportés que chez quelques dizaines de patients, et les tableaux cliniques observés sont variés [138, 177]. Certains de ces anticorps surviennent avec des tumeurs, d'autres peu ou pas.

Les anticorps contre les récepteurs GABA A surviennent chez l'adulte et chez l'enfant [178]. Les anticorps anti-récepteurs GABA B ne s'observent que chez l'adulte majoritairement masculin [81]. Les anticorps anti-récepteurs AMPA et les anticorps anti AK5 (anti adénylate kinase 5) se voient surtout à un âge tardif [76]. L'encéphalite à anticorps anti DPPX (protéine 6 de type di peptidyl-peptidase) décrite surtout chez l'adulte. Enfin, les anticorps anti-neurexine-3a ont été décrits chez 5 patients [73].

I.3. HISTORIQUE

L'hypothèse de mécanismes dysimmunitaires dans certaines encéphalites idiopathiques date des années 1950, avec les travaux de Bickerstaff et Cloake. Ces auteurs ont regroupé trois cas semblables d'encéphalites du tronc cérébral.

J.B. Brierley et collaborateurs furent les premiers à employer en 1960 le terme d'encéphalite limbique pour isoler les encéphalites paranéoplasiques des autres

encéphalites temporales notamment infectieuses [24]. Trois cas d'atteinte inflammatoire aiguë ont été rapportés, affectant les structures limbiques, sans néoplasie associée;

En 1968, le concept d'encéphalite limbique paranéoplasique fut établi à partir d'une publication de trois cas d'encéphalite avec un cancer du poumon, par l'équipe de J.A Corselis, dans *Brain* [33]. La découverte en 1985 des anticorps anti Hu a permis le diagnostic positif de ces encéphalites limbiques (EL) paranéoplasiques, qui furent alors considérées en fonction de l'existence ou non de cet anticorps [2, 70]. Durant les années 80 et 90 furent décrites les encéphalites limbiques à anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux intra cellulaires (Hu, Ma2, CV2/CRMP5, amphiphysine, GAD). Jusqu'à la fin des années 1990, les encéphalites non infectieuses étaient considérées comme paranéoplasiques.

Depuis environ dix ans le spectre des encéphalites limbique s'est considérablement élargi, notamment avec la découverte des anticorps dirigés contre des cibles antigéniques membranaires neuronales, dont certaines sont non paranéoplasiques.

En 1994, ont été décrits 4 cas d'encéphalite limbique non herpétique", entité ainsi nommée en raison de sa ressemblance clinique et radiologique avec l'encéphalite herpétique malgré un pronostic plus favorable que cette dernière [9]. En 1997, son association à un tératome mature de l'ovaire et sa régression après exérèse tumorale ont été rapportées chez deux patientes jeunes [129]. La forte suspicion de l'existence d'autres anticorps onconeuronaux inconnus jusqu'alors a conduit à la recherche des antigènes cibles manquants. Les travaux ultérieurs de l'équipe de Dalmau ont permis de mettre en évidence la présence d'anticorps dirigés contre le neuropile hippocampique (régions denses en prolongements cellulaires neuronaux) [12,174].

La découverte d'autres auto-anticorps spécifiquement associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) étendit ensuite les possibilités de diagnostic positif. Une nouvelle modification du concept d'encéphalite limbique fut alors apportée en 2004 avec les anticorps anti canaux potassiques voltage dépendant (VGKC) par la description de Angela Vincent et son équipe, de dix patients avec des troubles de la mémoire d'apparition subaiguë, une confusion mentale et des crises d'épilepsie, réalisant des tableaux d'encéphalite limbique non associés à un cancer [194].

Les anticorps anti-canaux potassiques sont dirigés contre les canaux ioniques voltage-dépendants d'où leur appellation courante d'anti VGKC (Voltage Gated Kalium Channels). Ils ont été mis en évidence en 1995 dans le sérum de patients atteints de neuromyotonie. Par la suite, ces anticorps ont été également décrits dans d'autres maladies neurologiques dont quatre ont été bien individualisées : le syndrome d'Isaac, la chorée fibrillaire de Morvan, l'encéphalite limbique, et l'épilepsie temporale pharmaco-résistante de l'adulte. Des études récentes ont toutefois révélé que la plupart des auto-anticorps réagissent avec des protéines normalement associées aux VGKC. Il s'agit de protéines permettant l'assemblage des VGKC sur les membranes synaptiques et en particulier la protéine Lgi1 et la protéine Caspr2 [37].

Concernant les encéphalites à anti NMDAr, son histoire spécifique remonte à 2005, Vitaliani et collaborateurs rapportent les cas de 4 patientes ayant présenté un épisode d'encéphalite limbique aiguë (modifications récentes du comportement, des crises convulsives, des mouvements anormaux, des pertes de mémoire, des altérations de la conscience et de l'hypoventilation avec dysautonomie). Chez l'ensemble des patientes, un tératome ovarien a été découvert faisant suggérer aux auteurs l'hypothèse d'une origine dysimmunitaire et/ou paranéoplasique et d'un mécanisme pathogène médié par des auto-anticorps. Ils démontrent en effet, une immuno-précipitation de la protéine EFA6A (protéine de régulation du développement dendritique des neurones hippocampiques) en présence du sérum ou du LCR des patients [195].

Puis, en 2007, la même équipe menée par Josep Dalmau MD, a décrit l'encéphalite à anticorps anti NMDAr, en démontrant que les anticorps responsables de ces encéphalites, mis en évidence dans le LCR, étaient dirigés contre le récepteur NMDAr. Elle confirme l'association spécifique de ces anticorps à ce syndrome clinique, et précise l'épitope ciblé situé sur la portion extracellulaire de la sous-unité GluN1 (NR1) du récepteur NMDA exprimé dans l'hippocampe mais également les tératomes, récepteur ainsi nommé du fait de son affinité pour l'acide N-méthyl D-aspartate [34,37]. Cette équipe démontre également les effets pathogènes cellulaires suspectés de ces auto-Anticorps. Ces résultats ont été depuis, confirmés par plusieurs équipes à travers le monde, et les encéphalites anti-NMDAr sont souvent bien connues des cliniciens, et des chercheurs, mais désormais également du grand public, au travers de l'histoire de personnages réels atteints de cette affection (Brain on fire - My month of madness de Susannah Cahalan) [116, 170].

Plus récemment, des cas d'encéphalite à anti NMDAr, ont été rapportés chez des hommes et de jeunes enfants avec ou sans association à une tumeur.

Cette découverte a suscité l'intérêt des cliniciens et des chercheurs s'intéressant à des pathologies potentiellement dysimmunitaires, affectant la mémoire, la cognition, les comportements comme la schizophrénie, ou le trouble bipolaire. Ainsi, grâce à une meilleure médiatisation de cette nouvelle entité clinique, un nombre croissant de cas d'encéphalites a été rapporté dans les service de psychiatrie devant des symptômes psychotiques secondairement compliqués par l'apparition caractéristique de symptômes neurologiques. Plus récemment en 2010, Zandi a démontré pour la première fois la présence de ces auto-anticorps dans des formes psychiatriques pures (implication des récepteurs NMDA et leur lien avec les récepteurs dopaminergiques), lors de premiers épisodes psychotiques, répondant à une immunothérapie seule [199].

Depuis ces dernières années, des cas d'encéphalite auto-immune avec troubles cognitifs, épilepsie et confusion, ont été décrits, associés à ces anticorps anti NMDAr, sans tératome l'ovaire (Aupy et al., 2013). Aujourd'hui, il existe des évidences que seulement 59% des patients positifs pour l'anticorps anti NMDAr ont une tumeur associée [37].

L'individualisation récente d'autres anticorps à cible membranaire a modifié de nouveau nos connaissances sur les encéphalites limbiques en montrant que certaines étaient sensibles aux traitements, avec une variabilité des manifestations cliniques. Ainsi, la description initiale d'encéphalite limbique associée à des anticorps anti-récepteurs AMPA a été publiée 2009 et comprenait 10 patients [168]. Puis les atteintes neurologiques associées à une auto-immunité dirigée contre la sous-unité B1 du récepteur au GABA ont été très rarement rapportées (27 cas), et seulement depuis 2010 [21, 103].

Depuis 2010, on a isolé les antigènes cibles majeurs des anticorps anti VGKC qui sont les anticorps anti LGI1, anti Caspr2 et anti Contactin2. Une nouvelle pathologie, liée à un anticorps anti IgLON5, a été décrite en 2014, et seulement 22 cas de maladie à IgLON5 ont été décrits dans le monde [163].

Anticorps à cible intracellulaire			Anticorps à cible membranaire		
Anticorps anti-	Auteurs	Année	Anticorps anti-	Auteurs	Année
Yo ou PCA-1	Greenlee	1983	Canaux calciques (VGCC)	Lennon	1989
Hu ou ANNA-1	Graus	1985	Canaux potassiques (VGKC)	Shillito	1995
GAD (Glutamate décarboxylase)	Solimeno	1988	mGlu R1	Sillevis	2000
Ri ou ANNA-2	Luque	1991	Géphyrine	Buttier	2000
Amphiphysine	Folli	1993	NMDAr	Dalmau	2007
Tr	Trotter	1997	Homer 3	Zuliani	2007
CV2	Honorat	1996	R-Glycine	Solimeno	2008
Ma/Ta	Dalmau	1999	Caspr 2	Vincent	2009
PCA-2	Vermino	2000	AMPAr	Lai	2009
ANNA-3	Chan	2001	GABA _A r	Lancaster	2010
Zic	Bataller	2002	Lgi1	Lai	2010
MAZ	Bataller	2003	Rho GTPase Activating Protein26	Jarius	2010
Brain serine/threonine kinase 2	Sabater	2005	mGlu R5	Lancaster	2012
SOX1	Graus	2005			
Protein kinase C γ	Sabater	2006			
Adénylate kinase 5	Tüzün	2007			

Tableau.1: Historique de différents anticorps anti neuronaux (Goetz. J) [68].

I.4. RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

Les encéphalites dysimmunitaires se manifestent le plus souvent par un tableau d'encéphalite limbique, mais des atteintes neurologiques extra limbiques centrales et/ou périphériques sont rapportées en fonction du type d'anticorps.

Les dysfonctions neurologiques associées à l'atteinte des structures limbiques incluent des troubles mnésiques (antérogrades), des troubles psychiatriques (comportementaux et émotionnels, délire, hallucinations), des troubles végétatifs, des troubles du sommeil, des crises épileptiques, et parfois des mouvements anormaux.

En 1960 Brierley a rapporté sous le terme d'encéphalite limbique trois cas de patients, dont chacun de ces cas il existait une atteinte du cortex limbique et des structures temporo-mésiales.

Ce concept de système limbique s'appuyant sur des considérations fonctionnelles, les structures anatomiques qui le sous-tendent ne sont qu'imprécisément définies.

I.4.1. Définition du système limbique

En 1878: Broca ; « grand lobe limbique » : définit comme le cortex cérébral disposé en anneau autour des commissures inter hémisphériques. En 1937, Papez, décrit le circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire (émotions et mémoire).

Le système limbique est le nom donné à un groupe de structures cérébrales jouant un rôle clé dans certaines de ces fonctions : la fonction motrice, la genèse des émotions et la mise en place de la mémoire [3].

Sur le plan anatomique, le système limbique est constitué d'un ensemble de structures corticales et sous-corticales, encore discutées, dont on peut retenir: l'hippocampe, les noyaux gris centraux limbiques, l'amygdale, le bulbe olfactif, le gyrus cingulaire, l'aire septale, le fornix, l'hypothalamus.

Le système limbique est composé essentiellement de 4 formations :

- Le lobe limbique
- La circonvolution intra-limbique
- Les noyaux amygdaliens
- L'aire septale

Les régions corticales appartenant au système limbique forment un complexe annulaire à la face médiale des hémisphères comprenant : le gyrus parahippocampal, le gyrus cingulaire et l'aire sub-calleuse.

Certains noyaux sous-corticaux ayant des connexions étroites avec le cortex limbique sont eux aussi inclus dans ce système, tels que : le corps mamillaire, le noyau antérieur du thalamus, le ganglion habénulaire et, au niveau du mésencéphale, le noyau tegmental dorsal, le noyau tegmental ventral et le noyau inter-pédonculaire. Il est aussi rattaché aux centres olfactifs par plusieurs faisceaux, et influence l'hypothalamus. Au sein de ce système limbique chemine le circuit neuronal de Papez qui est multi synaptique.

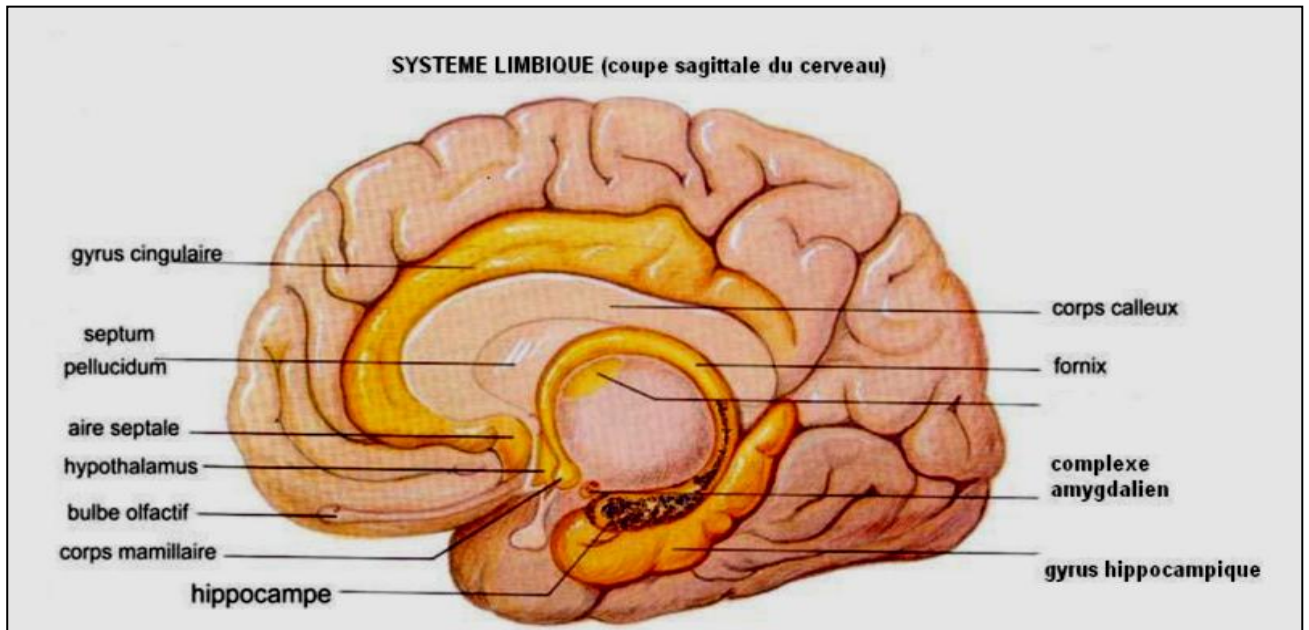


Fig.2: Coupe sagittale médiane du cerveau montrant les structures du système limbique.

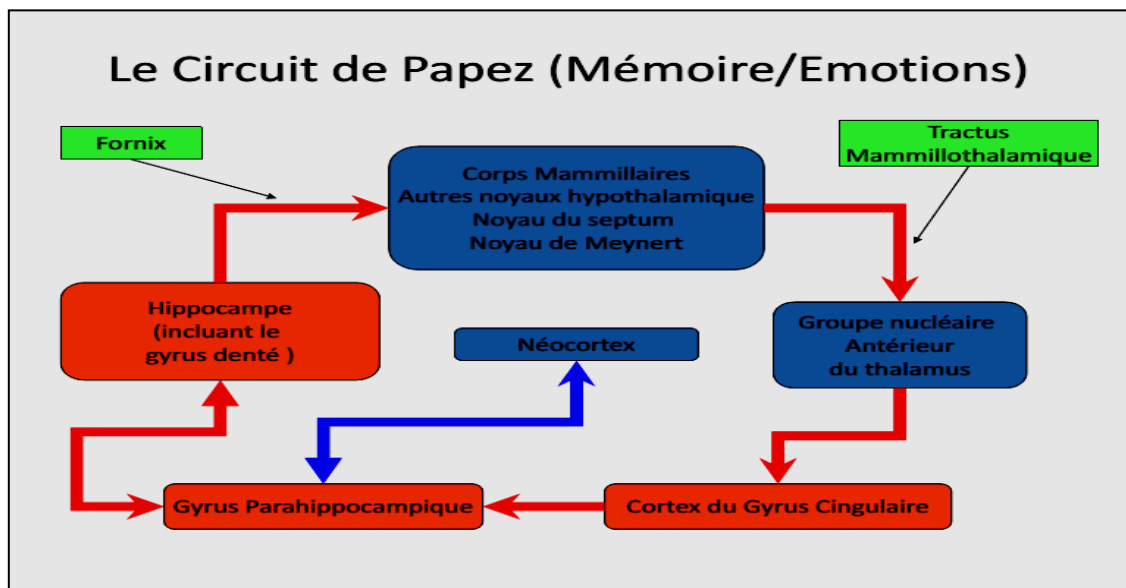


Fig.3: Le circuit de Papez.

I.4.2. Les fonctions du système limbique

Le système limbique se trouve enfoui à l'intérieur du lobe temporal du cerveau et il peut être assimilé au cerveau émotionnel. Il a également une fonction essentielle dans la mémoire et la faculté d'apprentissage. Ainsi, il a un rôle majeur dans les conduites émotionnelles, les comportements instinctifs, la mémoire, le contrôle des fonctions végétatives, le contrôle de glandes endocrines.

Ce système nécessaire pour permettre au cerveau de percevoir le nouveau du familier, des détails d'une situation complexe, une signification affective ou nouvelle d'un événement ou d'un stimulus. Il permet de moduler les réponses comportementales et d'assurer une adaptation continue. Il permet aussi d'ajouter aux paramètres objectifs une interprétation, une subjectivité et de donner une individualité à l'organisme.

I.5. LES CIBLES ANTI GENIQUES ET LEUR CLASSIFICATION

Les anticorps anti-neuronaux représentent un groupe d'auto-anticorps retrouvés chez des patients qui souffrent de syndromes neurologiques paranéoplasiques ou auto-immuns [84].

Dans les syndromes paranéoplasiques, ils correspondent à des manifestations survenant en présence et à distance d'un cancer, sans être en effet direct de la tumeur. Ces auto-anticorps, tel que anti Hu, ont donc été utilisés comme biomarqueurs d'un syndrome paranéoplasique et ont grandement aidé à la découverte de tumeurs, parfois à des stades de développement très précoces. Dans ce cas, les anticorps sont des biomarqueurs de la réponse immunitaire mais l'atteinte neuronale est médiée par les lymphocytes T, rendant le traitement par immunothérapie peu efficace.

Nous pensions que ces auto-anticorps n'étaient que des marqueurs de la maladie et qu'ils ne jouaient aucun rôle dans la physiopathologie. Mais la description récente d'autres auto-anticorps ciblant des protéines neuronales et pouvant jouer un rôle pathologique direct, a transformé le concept de syndrome neurologique paranéoplasique, d'autant plus, qu'un grand nombre de patients peut avoir ces auto-anticorps sans développer de cancer, avec des tableaux d'encéphalites auto immunes.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis une meilleure caractérisation des épitopes ciblés permettant la description de plusieurs auto-anticorps. Depuis, la classification s'effectue préférentiellement selon la cible antigénique des anticorps.

La plupart des anticorps présents dans les encéphalites auto-immunes sont des immunoglobulines de type G, principalement de sous-classe IgG1 et IgG4 [54]. Une certaine sous classe d'IgG peut être associée à un certain type d'anticorps ; par exemple les anti-NMDAr sont majoritairement de la sous-classe IgG1. Les deux sous-classes possèdent des caractéristiques biologiques bien différentes et présentent un grand intérêt par rapport à l'étude du mécanisme pathogénique des auto-anticorps.

I.5.1. Classification des anticorps

On distingue trois groupes d'auto-anticorps selon la localisation de leur cible antigénique, et selon les travaux de Lancaster et Dalmau [5,117]:

- Les anticorps dirigés contre des cibles cytoplasmiques ou intracellulaires appelés « onconeuronaux »
- Les anticorps dirigés contre des cibles membranaires
- Les anticorps dirigés contre des cibles synaptiques intracellulaires

a. Les anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmiques

Leurs cibles sont intra cellulaires, décrits en 1991 et ciblaient la protéine Hu. On retrouve notamment dans cette catégorie les anticorps : anti Ri, anti Yo, anti Ma1/2, anti CV2/CRMP5, anti Sox1, anti Zic4, et anti-Tr [5,12,35,85]. Ces anticorps sont fréquemment d'origine paranéoplasique.

L'immunité impliquée est de type cellulaire principalement, et les anticorps sont des biomarqueurs de la pathologie mais ne semblent pas avoir de rôle direct dans celle-ci. Les mécanismes pathologiques chez ces patients ne semblent pas impliquer une action directe des anticorps sur leur cible mais plutôt des mécanismes impliquant les cellules T cytotoxiques et une forte perte neuronale [34].

Leur détection permet d'orienter la recherche d'une tumeur sous-jacente car chacun de ces anticorps est associé préférentiellement à certains types de tumeurs, permettant d'orienter la recherche.

La part de l'immunité humorale dans la pathologie étant faible, le traitement immunomodulateurs sont peu efficaces (Dalmau and Rosenfeld 2008; Malter et al. 2010). De plus, on observe chez ces patients une mort neuronale importante expliquant les symptômes et leur irréversibilité. [164].

b. Les anticorps dirigés contre des antigènes membranaires

Ces anticorps ont été plus récemment décrits, ils sont majoritairement dirigés contre des antigènes synaptiques [37, 50, 54, 76,154]. Leur cible est impliquée :

- Dans la transmission et la plasticité synaptique pour AMPAr, NMDAr, GABAr.
- Dans l'architecture synaptique pour VGKC : Lgi1, Caspr2, contactin2, Kv1.
- Ou encore la modulation du signal pour DPPX.

On a aussi le Glycine récepteur, mGluR1/5, le récepteur à la dopamine-2 D2R, anti DNER, IgLON5, Neurexin3 α . [5, 119, 16,90, 163].

Ils sont directement impliqués dans des lésions notamment limbiques [22]. Il n'existe pas de symptômes caractéristiques d'un type d'auto-anticorps. Cependant, certains symptômes sont plus fréquemment associés avec la présence de certains anticorps [23].

L'association entre ces anticorps et la présence d'une tumeur est beaucoup plus rare que dans les cas où les anticorps sont dirigés contre des antigènes cytoplasmiques. Cette association est aussi variable selon le type d'anticorps (5 à 70 %) [72].

Ces anticorps semblent pathogéniques c'est-à-dire qu'ils semblent être responsables directement de la symptomatologie. Ainsi les symptômes cliniques observés sont proches de ceux décrits dans les modèles pharmacologiques ou génétiques de dysfonctionnement de l'antigène ciblé [117].

Les traitements immunomodulateurs utilisés sont efficaces avec une récupération complète dans la majorité des cas [187,194], ce qui va également dans le sens d'un rôle pathogénique de ces anticorps.

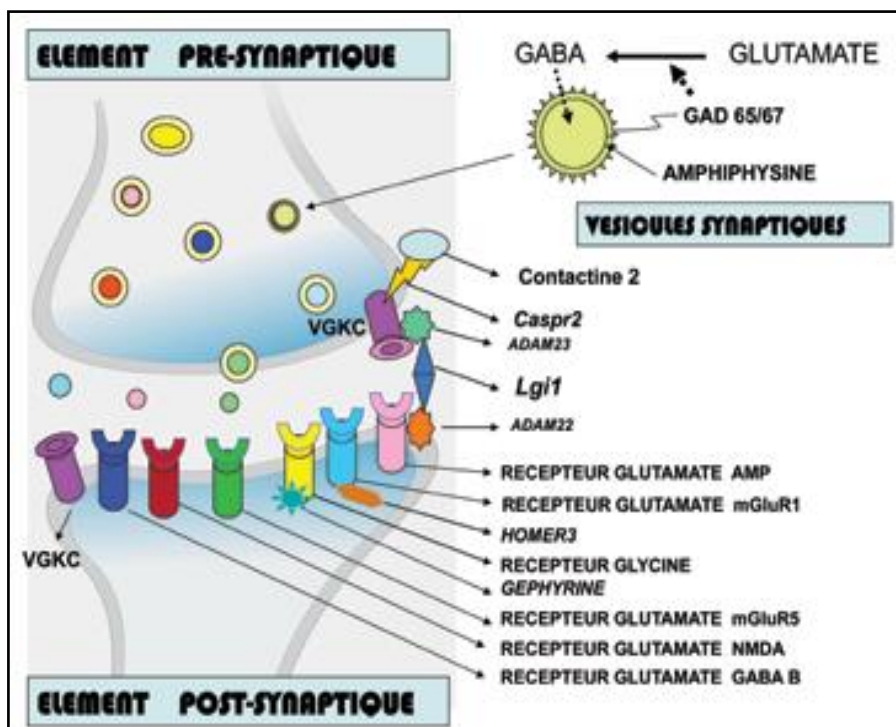


Figure.4 : Cibles des auto-anticorps anti-synapses [89].

c. Les anticorps dirigés contre des antigènes synaptiques intra cellulaires

Ce groupe étant beaucoup moins représenté que les deux autres en termes de nombre d'anticorps décrits et en termes de nombre de patients, il est parfois regroupé avec le premier groupe, regroupant ainsi les antigènes intra cellulaires dans leur globalité.

Trois anticorps sont actuellement décrits dans ce groupe, les anticorps anti GAD65 ou glutamate décarboxylase, les anticorps anti AK5 et les anti-amphiphysine.

Ces anticorps semblent avoir un rôle dans la physiopathologie des tableaux cliniques décrits.

Un traitement immunomodulateur peut être instauré mais son efficacité est variable [15, 21,131].

Vésicules synaptiques	
Amphiphysine	Protéine de la membrane des vésicules Nécessaire à l'endocytose des vésicules par la membrane présynaptique. Epitope: domaine SH3 de l'isoforme I
Glutamate-décarboxylase (GAD)	Enzyme de conversion du glutamate en acide gamma-aminobutyrique (GABA) Dans le cerveau: GAD65 (GAD 2) et GAD67 (GAD 1) Dans le cytosol et la membrane des vésicules synaptiques Epitopes: extrémité N-terminale (linéaires)
Membranes synaptiques (pré et post)	
Canaux potassiques (VGKC)	Canaux potassiques ioniques voltage-dépendants Sous-unités Kv 1.1, Kv 1.2, Kv 1.6 Epitope: Kv 1.1
Protéines Lgi1	Protéine transynaptique associée aux VGKC Connexion à ADAM 23 pré-synaptique et ADAM 22 post-synaptique Epitope: extrémité extracellulaire
Caspr2	Protéine d'adhérence du complexe VGKC aux paranodes des axones myélinisés Epitope: partie extracellulaire
TAG-1 (Contactin 2)	Protéine du complexe VGKC avec la protéine Caspr2 Epitope: non connu
Membrane post-synaptique	
Récepteur glutamate NMDAR (N-Méthyl-D-Aspartate)	Liaison du glutamate Transmission synaptique rapide Tétramère (NR1, NR2) Epitope: extrémité N-terminale de la sous-unité NR1
Récepteur glutamate AMP (α-Amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolePropionate)	Récepteur ionotrope du glutamate Transmission synaptique rapide Tétramère GluR1, 2, 3, 4 Epitope: sous-unités GluR1 (30 %) GluR2 (60 %)
Récepteur glutamate mGlu1 (mGluR1)	Récepteur métabotrope couplé aux protéines G Cellules de Purkinje et dendrites Epitope: domaine extracellulaire aminoterminal
Protéine HOMER 3	Protéine associée aux mGluR1 Liaison du récepteur à la membrane post-synaptique Epitope: domaine extracellulaire
Récepteur glutamate mGluR5 (mGluR5)	Surtout exprimée dans l'hippocampe Epitope: domaine extracellulaire (seulement 1 cas décrit)
Récepteur glycine (GlyR)	Récepteur essentiel avec le glutamate Neurotransmetteur inhibiteur Complexe pentamérique α/β Epitopes: sous-unités α 1 (cerveau), sous-unité α 2 (moelle épinière)
Géphyrine	Protéine d'ancrage du récepteur GlyR dans la membrane post-synaptique Epitope: sous-unités β
Récepteur GABA B (GABA RB)	Récepteur essentiel pour le GABA pré- et post-synaptique Neurotransmetteur inhibiteur Epitope: sous-unités B1 et B2

Tableau 2. Molécules cibles des auto-anticorps dans les éléments synaptiques [90].

I.5.2. Physiopathologie

Deux mécanismes physiopathologiques distincts semblent exister, selon le type d'anticorps présent chez le patient :

- ❖ Les anticorps paranéoplasiques à cible intra cellulaire, dont la découverte implique presque toujours la présence d'un cancer, ne sont pas directement pathogènes, et les troubles neurologiques associés répondent à des mécanismes lymphocytaires T cytotoxiques.
- ❖ Les anticorps dirigés contre des cibles synaptiques intra cellulaires et membranaires, qui induisent des dysfonctions neurologiques en interagissant avec le récepteur qu'ils lient. Les syndromes associés sont appelés encéphalites auto-immunes. Les mêmes anticorps et syndromes peuvent être retrouvés chez des patients avec ou sans tumeur. Ces maladies répondent bien aux traitements immunosuppresseurs [5].

Les encéphalites limbiques auto-immunes peuvent être d'origine post-infectieuse ou tumorale. En dehors de ces cas, l'origine des anticorps reste encore largement inconnue.

a. Origine post-infectieuse

Certaines encéphalites, comme l'encéphalite anti NMDAr peuvent se déclarer quelques semaines après une encéphalite virale telle que l'encéphalite herpétique [6]. Un mécanisme possible serait que les antigènes libérés suite à la mort cellulaire induite par le virus, soient captés par les cellules dendritiques, transportés aux ganglions lymphatiques puis présentés aux cellules B naïves et aux cellules T CD4+ provoquant ainsi une auto-immunité.

b. Origine tumorale

Dans les encéphalites limbiques associées à un cancer, la présence de protéines du système nerveux dans les tumeurs peut s'expliquer de deux façons. D'une part, les cellules cancéreuses peuvent exprimer de façon ectopique des protéines neuronales, d'autre part, les tumeurs peuvent contenir des tissus nerveux [37].

Il est possible que la présence de ces protéines neuronales dans les tumeurs soit la cause de la rupture de tolérance (production d'un anticorps contre un antigène du soi). Des évidences suggèrent que les antigènes relargués par les cellules tumorales en apoptose seraient captés par les cellules dendritiques et présentés au système immunitaire au niveau des ganglions lymphatiques induisant ainsi une réponse immunitaire des cellules T cytotoxiques. Les patients développent alors des anticorps contre des protéines du système nerveux central, susceptibles de perturber leur fonction. La réponse auto-immune peut également mener à des infiltrats de cellules T cytotoxiques et à une mort neuronale dans le cerveau.

c. Prédilection génétique

Il est également possible que certains patients présentent des prédispositions génétiques à l'auto-immunité. Par exemple, des mutations des gènes HLA ont été identifiées chez des patients avec des anticorps anti LGI1 ou anti IgLON5. Cette piste reste cependant peu explorée à l'heure actuelle [191].

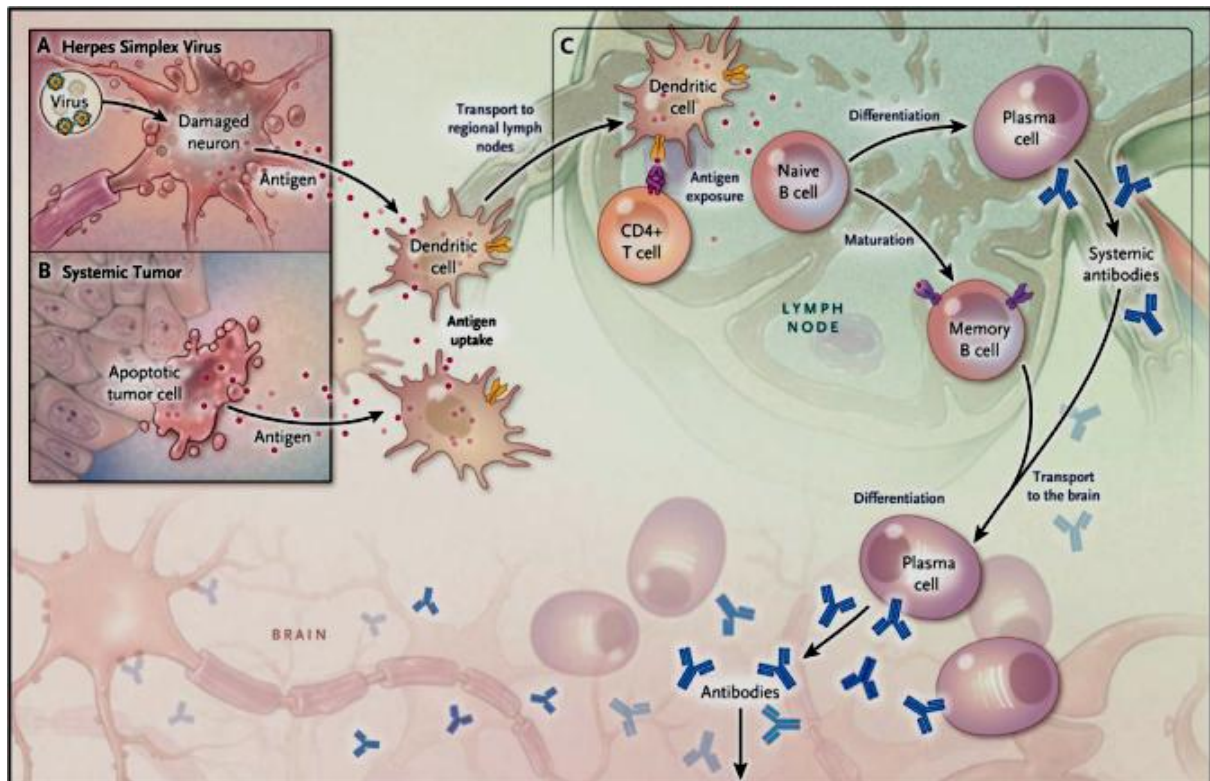


Figure. 5 : Mécanismes d'induction de la synthèse des auto-anticorps (Dalmau et Graus, 2018).

Deux mécanismes déclencheurs de l'encéphalite limbique sont représentés : le virus de l'Herpès (A) et les tumeurs (B). Les antigènes émis par des cellules endommagées à la suite d'une inflammation virale ou des cellules tumorales en apoptose pourraient être captés par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques) puis transportés aux ganglions lymphatiques. Ensuite, les antigènes seraient présentés aux cellules T CD4+ et aux cellules B naïves se différenciant alors en cellules productrices d'anticorps (plasmocyte) (C).

I.5.3. Neurobiologie des encéphalites auto-immunes

a. Neurobiologie de l'encéphalite à auto-anticorps anti NMDAr

- Composition

Les récepteurs ionotropiques au Glutamate sont des canaux ioniques ligand-dépendant. Il existe 3 familles de récepteurs ionotropiques, nommés selon leur activation spécifique par un agoniste:

- Les récepteurs alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazolepropionate (AMPA) : GluA1-4
- Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) : GluN1, GluN2A-D, GluN3A-B
- Les récepteurs kaïnate : GluK1-5

Ils activés dans des conditions physiologiques par le glutamate et la glycine [20].

Les récepteurs NMDA appartiennent donc aux récepteurs ionotropes à glutamate. Ils sont localisés au niveau de la membrane post-synaptique et forment des canaux cationiques à Na⁺ et Ca²⁺, ayant une importance dans la transmission et la plasticité synaptique. Ces récepteurs se présentent sous forme d'un tétramère composé d'un assemblage entre deux sous-unités GluN1 obligatoire qui lie la glycine et différentes sous-unités GluN2 et GluN3 qui lient le glutamate. Les récepteurs NMDA sont obligatoirement des hétéro-tétramères avec une sous-unité obligatoire GluN1, associée à des sous-unités GluN2 ou GluN3.

Chaque sous-unité présente quatre domaines :

- un domaine N-terminal, extracellulaire.
- un domaine de liaison de l'agoniste
- un domaine transmembranaire
- un domaine C-terminal, intracellulaire.

Les récepteurs NMDA sont variables dans leur composition en sous-unités, selon le stade de développement (âge dépendant), dans leurs propriétés pharmacologiques, dans leurs interactions et dans leur localisation subcellulaire [126]. Ainsi il existe une grande variété de récepteurs NMDA possible, même si les récepteurs fonctionnels sont généralement formés par l'assemblage de deux sous-unités GluN1 et de deux sous-unités GluN2 ou une association GluN2 et GluN3. Les diverses combinaisons de sous-unités produisent des récepteurs NMDA fonctionnellement différents dont la répartition topographique dans le système nerveux varie. Leur activité est régulée par le glutamate qui est le neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central.

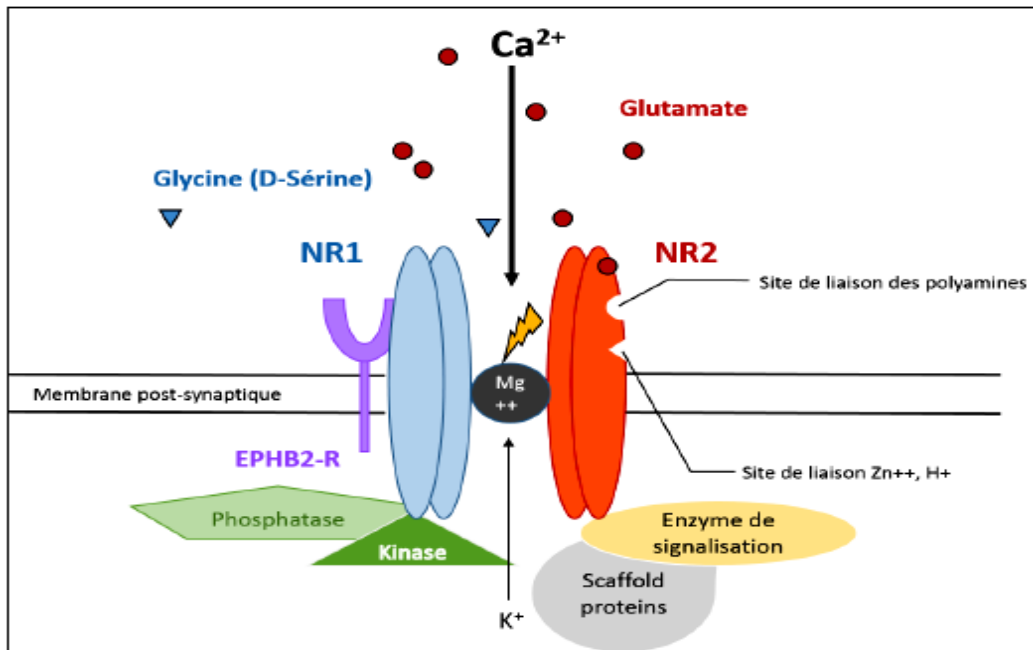


Figure.6 : Récepteur Glutamatergique NMDA (Le Guen ; et al.).

- Distribution

Des récepteurs NMDA fonctionnels sont exprimés à la membrane de cellules du système nerveux central non neuronales ; certains astrocytes du cortex, les oligodendrocytes du cervelet, du corps calleux et du nerf optique.

Concernant les récepteurs NMDA présents sur les neurones, leur distribution est fonction des sous-unités qui les composent et est hétérogène selon les régions cérébrales, mais également à la surface des neurones. Ils peuvent être exprimés au niveau pré-synaptique et extra-synaptique mais principalement présents au niveau de la densité post-synaptique, responsables de la phase lente des potentiels post-synaptiques excitateurs. Selon leur localisation, ils sont impliqués dans des processus physiologiques différents. Ils sont largement exprimés dans le cerveau et principalement dans le cortex et l'hippocampe où ils représentent une grande partie des récepteurs synaptiques (de 15 à plus de 50% de l'ensemble des récepteurs).

- Mécanisme

Concernant les mécanismes impliqués dans l'encéphalite à auto-anticorps anti NMDA-R, l'équipe de Hughes a pu montrer que les auto-anticorps provoquaient une perte réversible des récepteurs NMDA, proportionnelle à leur taux circulant. Cette perte de récepteurs impacterait à son tour sur le bon fonctionnement des voies dopaminergiques,

noradrénergiques et cholinergiques et serait à l'origine de la dysautonomie [89]. Les anticorps anti NMDA récepteurs sont dirigés contre la région extra cellulaire de la sous-unité GluN1.

La présence d'anticorps dirigés contre la sous-unité R1 des récepteurs NMDA s'accompagne d'un hypofonctionnement dose-dépendant et réversible de la neurotransmission synaptique par diminution de la densité de récepteurs NMDA synaptiques, qui se complète d'une probable augmentation compensatoire des taux de glutamate extra-cellulaires. Le tableau fonctionnel global est celui d'un déficit glutamatergique associé un probable hypo-métabolisme cérébral [28].

Le tableau clinique associe un désordre du mouvement, convulsions, et surtout tableau psychiatrique avec des aspects proches de la schizophrénie. A noter que le récepteur NMDA serait hypo activé dans la schizophrénie (déficit des récepteurs synaptiques) [28].

L'effet d'inactivation des neurones GABAergiques provoquerait, d'une part, une accumulation de glutamate extracellulaire ainsi qu'une levée d'inhibition des systèmes excitateurs, à l'origine d'un syndrome fronto-striatal, se manifestant par des symptômes psychotiques et catatoniques. D'autre part, une inactivation des neurones GABAergiques au niveau du tronc cérébral expliquerait les mouvements anormaux présentés par les patients. Enfin, l'effet sur le centre respiratoire ponto-médullaire entraînerait les dysfonctionnements respiratoires [36].

- Physiopathologie

La voie d'immunisation des patients atteints d'encéphalites à anticorps anti NMDAr est encore inconnue. Une première hypothèse a longtemps reposée sur une expression ectopique de récepteurs NMDA par les cellules tumorales. En effet, 30 à 40 % des cas présentent une tumeur associée, suggérant le rôle de ces tumeurs dans la rupture de tolérance du système immunitaire.

L'expression de récepteurs NMDA et/ou de tissu nerveux dans les tumeurs ne suffit pas pour expliquer l'immunisation chez ces patients. Même si une immunisation par la tumeur semble possible, cela n'explique pas la voie d'immunisation pour 60% des patients qui ne présentent pas de tumeurs associées.

Toutes les tumeurs provenant de patients atteints d'encéphalites à anticorps anti NMDAr présentaient un infiltrat important de lymphocytes T, de monocytes/macrophages, et de manière moins importante de lymphocytes B et de plasmocytes.

La forte proportion de patients présentant des prodromes de type infectieux, suggère le rôle d'agents infectieux dans la synthèse des auto-anticorps via un mécanisme de mimétisme moléculaire ou via une exposition des antigènes neuronaux suite à des dommages tissulaires dans un contexte d'inflammation virale. Hammer et ses collaborateurs ont montré une

association avec le virus influenzae A, qui possède en plus un ligand commun avec le récepteur NMDA (Amantadine), soulignant ainsi des similitudes structurales entre le récepteur NMDA et ce virus. En 2009, une étude de Gable et collègues, retrouve une infection à *Mycoplasma pneumonia* dans 50% des cas non paranéoplasiques [63]. La présence d'anticorps anti NMDAr a également été décrite en association avec le virus Epstein-Barr (EBV). Les agents infectieux retrouvés sont différents selon les études et ne regroupent que quelques cas, sans qu'aucun véritable lien de cause-à-effet via un mimétisme moléculaire n'ait été montré, rendant l'affirmation d'un trigger infectieux impossible.

Le virus HSV (Herpes Simplex Virus) est le seul pour lequel le lien avec les encéphalites à anticorps anti NMDAr est documenté. Effectivement, quelques semaines après une encéphalite à HSV, 10 à 30% de patients développent des troubles neurologiques. Plusieurs études ont montré que parmi ces patients, plusieurs développaient de véritables encéphalites auto-immunes à anticorps anti NMDAr. A l'inverse la recherche du virus herpès dans une cohorte de patients avec encéphalite auto-immune à anticorps anti NMDAr n'a pas donné lieu à des études. Josep Dalmau en 2008 rapporte 2 patients sur 400 présentant des antécédents d'infection herpétique sans plus de précisions [34].

Enfin, les études sur des prédispositions génétiques sont rares et non concluantes ou anecdotiques pour le moment puisque menées sur un très petit nombre de patients.

- Site de fixation des anticorps

Les anticorps retrouvés dans les encéphalites auto-immunes à anticorps anti NMDAr sont majoritairement de type IgG1, polyclonaux, et reconnaissent toute la partie extra-cellulaire de la sous-unité GluN1 des récepteurs NMDA. Au moins une partie de ces anticorps cible plus précisément le domaine amino-terminal (ATD) du récepteur.

- Pathogénicité des anticorps

Plusieurs arguments cliniques et expérimentaux sont venus conforter l'hypothèse d'un rôle physio-pathogénique des anticorps de type Ig G dirigés contre les récepteurs NMDA. Tout d'abord les modèles murins génétiquement modifiés avec une sous-expression de la sous-unité GluN1 ainsi que les souris recevant des antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine, présentent des symptômes similaires aux symptômes décrits dans les encéphalites auto-immunes à anticorps anti NMDAr.

De plus, malgré la sévérité des symptômes, près de 80% des patients récupèrent après avoir reçu une immunothérapie (corticoïdes, Ig Iv/plasmaphérèse, Rituximab).

Les anticorps sont présents dans le LCR des patients dans tous les cas, et la plupart du temps dans le sérum [34,74]. Les anticorps anti NMDAr du LCR des patients induisent une diminution sélective et réversible de la densité de surface des récepteurs NMDA (Hughes et al. 2010) et de leur localisation synaptique [89].

Des études post-mortem sur le cerveau de patients atteints d'encéphalites à anticorps anti-NMDAR ont montré la présence d'IgG [37]. Un marquage de coupes de cerveaux avec un anticorps commercial anti-GluN1 a montré une diminution de l'intensité de marquage dans l'hippocampe des patients. Des infiltrats de cellules microgliales ont été retrouvés. Des arguments ont été rapportés qui renforcent l'hypothèse d'un mécanisme humoral.

Des études ayant des résultats concordant avec un rôle des lymphocytes B dans le mécanisme de la pathologie. Plusieurs arguments cliniques et biologiques chez les patients ont donc soutenus l'hypothèse d'un mécanisme uniquement ou majoritairement humoral dans cette pathologie auto-immune [22].

b. Neurobiologie de l'encéphalite à auto-anticorps anti VGKC

Les canaux potassiques voltage-dépendants (CPVD) sont des protéines de membrane qui contrôlent le potentiel des membranes cellulaires, jouant un rôle essentiel dans la régulation de l'excitabilité du neurone (contrôlent la sortie du K^+ durant l'activation des nerfs).

Parmi les divers canaux ioniques, un groupe d'ions est spécialement activé par le voltage (c'est-à-dire par les modifications du potentiel). Ce groupe comporte Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- . La catégorie la plus étendue et la mieux connue est celle des canaux K^+ dont une des fonctions les plus importantes porte sur le potentiel de membrane. De sorte que l'augmentation de la conductance membranaire potassique crée une hyperpolarisation avec diminution de l'excitabilité neuronale. Inversement l'inactivation des canaux potassiques voltages dépendants est à l'origine d'une dépolarisation prolongée entraînant une hyperactivité des potentiels d'action. C'est ainsi qu'à partir des syndromes d'hyperexcitabilité neuromusculaire, a été soupçonné puis prouvé un blocage des canaux potassium voltage dépendant par des dépôts d'anticorps.

L'intervention du canal potassium K^+ dans le système nerveux central et périphérique apparaît de plus en plus importante. Le rôle du canal potassium K^+ est essentiel dans la régulation de l'excitabilité du neurone, de la conduction de l'axone, de la libération de neurotransmetteurs, dans le contrôle du muscle cardiaque, dans la contraction des muscles lisses [172].

- Composition

Ils comportent quatre sous-unités formant les parois du canal, chaque sous-unité est faite de six hélices transmembranaires et d'une extrémité N-terminale et d'une unité C-terminale intra-cytosolique. La structure sensible au voltage est située au niveau de la quatrième hélice portant des acides aminés chargés positivement. La diminution du voltage entraîne la rotation de cette quatrième hélice de façon à ce que ses charges positives soient accessibles à la phase aqueuse en dehors de la cellule. Ce changement de position cause des tractions sur les autres parties de la molécule, avec pour conséquence la fermeture du canal [54].

- Distribution

Ces canaux sont de localisation ubiquitaire au niveau du système nerveux et présentent une grande hétérogénéité. Seuls les CPVD de type Shaker ou Kv1 sont impliqués dans la pathogénie des encéphalites limbiques. Cette famille est divisée en neuf sous-types de Kv1.1 à Kv1.9.

Les CPVD de type Kv1.1 et Kv1.3 sont distribués dans différentes régions du cerveau de rat, mais en particulier au niveau de l'aire médiane pré optique. Cette zone de l'hypothalamus interviendrait dans la régulation osmotique, mais aussi de la température et du sommeil, en inhibant certaines structures maintenant l'éveil. Le dysfonctionnement de cette partie l'hypothalamus pourrait expliquer certains signes à savoir l'hyponatrémie, les troubles du sommeil et l'hypothermie [141].

- Site de fixation des anticorps et pathogénicité

Des études récentes ont toutefois révélé que la plupart des auto-anticorps ne reconnaissent pas directement les sous-unités Kv 1.1 ou Kv 1.2 du complexe VGK mais réagissent avec des protéines normalement associées aux VGKC. Il s'agit de protéines permettant l'assemblage des VGKC sur les membranes synaptiques et en particulier la protéine Lgi 1 (leucine-rich glioma inactivated protein1) et la protéine Caspr2 (contactin associated protein2).

Les anticorps anti VGKC apparaissent comme responsables d'une hyperexcitabilité, car injectés à la souris, ils déclenchent des anomalies au niveau de la plaque motrice [173]. Ces anticorps se comporteraient comme des agonistes [54].

- La protéine Lgi 1 (leucine-rich glioma inactivated protein)

LGII est principalement exprimé dans l'hippocampe et le cortex temporal, où il est sécrété dans l'espace synaptique. Il fait partie d'une voie inhibitrice reliant le VGKC pré synaptique et le récepteur post synaptique de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA).

La Lgi1 est co-localisée avec la sous-unité Kv1.1. Il s'agit d'une protéine qui permet la connexion trans-synaptique des VGKC en se liant à la protéine ADAM23 pré synaptique et à la protéine ADAM 22 post synaptique. Elle empêche également l'inactivation potassique médiée par la sous-unité Kv1 β au niveau pré synaptique.

Cette protéine a déjà montré son implication dans la genèse des crises d'épilepsie, des mutations du gène codant cette protéine ont été identifiées dans des cas d'épilepsie temporale autosomique dominante et un modèle animal d'épilepsie temporale a été développé pour cette protéine. Bien que cette corrélation reste à démontrer, il est donc licite d'imaginer qu'une perturbation de la modulation des canaux potassiques ou de l'excrétion de cette protéine par un anticorps puisse rendre compte de symptômes neurologiques, en premier lieu épileptiques.

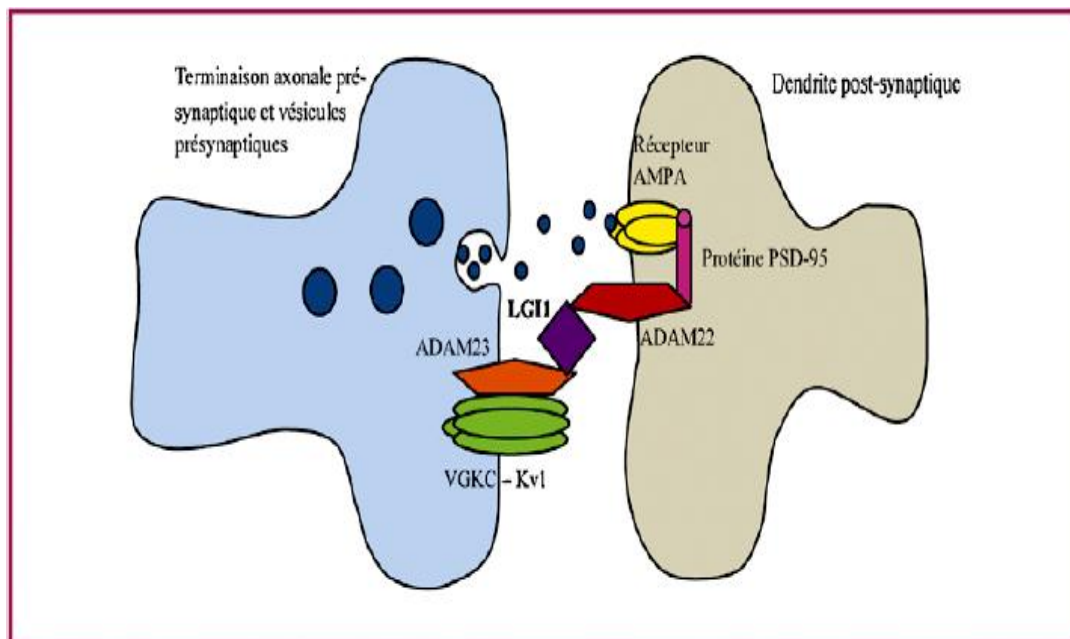


Fig.7 - Complexe trans-synaptique incluant la protéine LGI1 [183].

- La protéine Caspr2 (contactin associated protein2) et contactin2

La Caspr 2 et la Contactin-2 sont co-localisées avec la sous-unité Kv1.1, Kv1.2 et ADAM 22. Leur expression se situe au niveau des neurones du SNC (hippocampe, cervelet), mais également sur les jonctions juxta-paranodales des nerfs périphériques myélinisés.

La CASPR2 est une protéine d'adhésion cellulaire appartenant avec CASPR1, CASPR3, CASPR4 et CASPR5 à un sous-groupe de la superfamille des neurexines, et permet l'assemblage des VGKC. Les neurexines, localisées dans le compartiment pré-synaptique, jouent un rôle dans la différenciation et la fonction des synapses. Elles induisent la formation de synapses excitatrices ou inhibitrices en interagissant avec des partenaires post-synaptiques comme les neuroligines, les LRRTM (Leucin rich repeat transmembrane) ou la cérébelline. Chez l'homme, des mutations des gènes codant pour les neurexines ont été identifiées chez des patients atteints d'autisme, d'épilepsie, de déficience intellectuelle, de schizophrénie et de syndrome de Gilles de la Tourette. En particulier, la neurexine-3 α a été associée aux encéphalites limbiques auto-immunes et les anticorps anti-neurexine-3 α seraient capables d'altérer le développement des synapses in vitro [73].

La protéine CASPR2 possède des similitudes avec la neurexine1 α . C'est une protéine transmembranaire, fortement exprimée dans le système nerveux, incluant la moelle épinière et

le cerveau et faiblement dans l'ovaire et la prostate. Un rôle dans la mise en place des réseaux neuronaux ainsi que dans les fonctions sensorielles et cognitives chez l'adulte est suggéré.

Dans le cerveau humain, au niveau du cortex, durant les stades précoces de développement, la protéine CASPR2 apparaît particulièrement enrichie dans le cortex antérieur temporal et préfrontal chez l'humain. Cet enrichissement suggère un rôle de la CASPR2 dans des fonctions cognitives supérieures telles que l'apprentissage du langage.

I.5.4. Synthèse des anticorps

Le site de production des anticorps reste également matière à débat et il existe actuellement deux hypothèses possibles:

- ❖ La première, est celle d'une synthèse périphérique des anticorps, en accord avec un déclencheur périphérique de la pathologie comme une tumeur, avec un passage des anticorps à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour cela, une rupture de la BHE semble nécessaire. En effet, en l'absence d'une telle rupture, la présence d'anticorps dirigés contre des protéines du cerveau dans le sérum n'induit aucun trouble cérébral. Différents mécanismes ont été ainsi proposés pour expliquer le passage des anticorps à travers la BHE:
 - a- par activation endothéliale qui augmenterait la perméabilité de la BHE.
 - b- sans activation endothéliale par l'intermédiaire de transporteurs.
 - c- par le biais du récepteur Fc néonatal (FcRn) qui permettrait aux anticorps présents dans le cerveau d'être efflués vers la circulation sanguine.
- ❖ La seconde hypothèse est celle d'une synthèse centrale des anticorps par des plasmocytes. En faveur de cette hypothèse, une étude a montré des infiltrats de plasmocytes dans le système nerveux central de patients présentant une encéphalite limbique anti NMDAr. Cette hypothèse reste cependant peu explorée à l'heure actuelle.

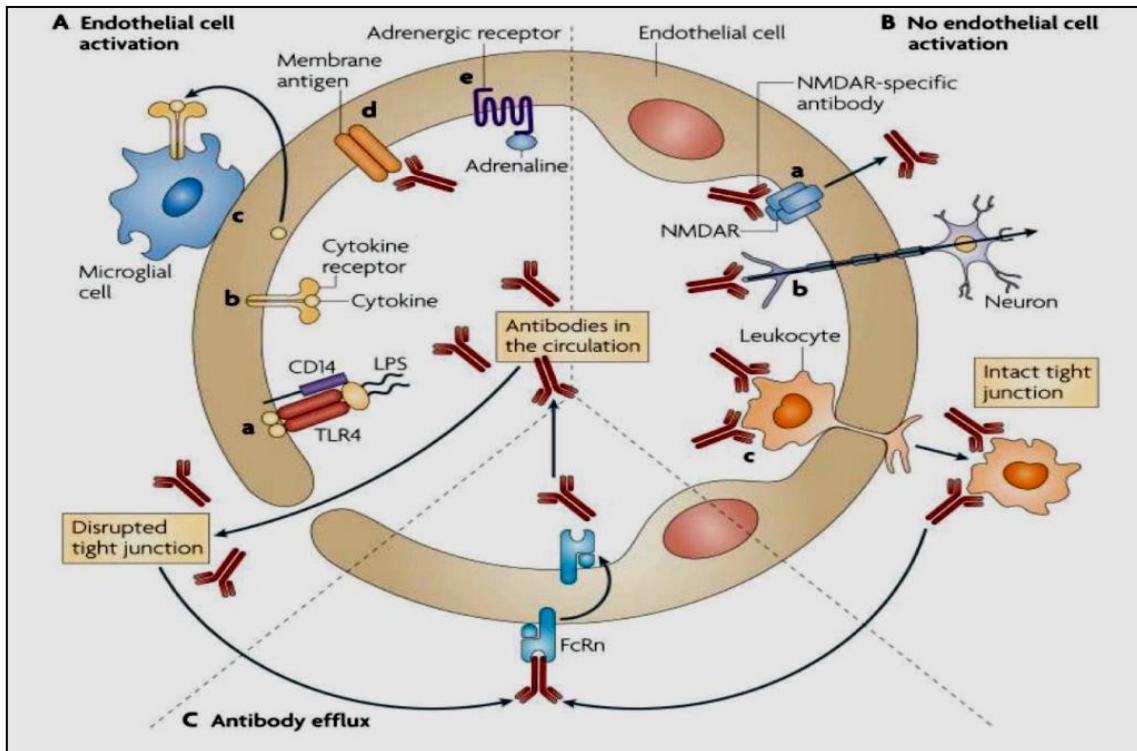


Figure. 8: Mécanismes de passage des anticorps à travers la BHE (Diamond et al.).

A) passage des anticorps par activation endothéliale.

(a) brèche induite par des substances microbiennes (LPS),

(b) activation des cellules endothéliales par des cytokines pro-inflammatoires,

(c) induction d'une réponse immunitaire locale par des cytokines qui favorise la dysfonction de la BHE,

(d) altération de la BHE directement par les anticorps,

(e) facteurs externes fragilisant la BHE (stress, exercice extrême ou nicotine).

B) Passage des anticorps en l'absence d'activation endothéliale.

(a) endo-cytose de l'anticorps par un récepteur spécifique,

(b) transport axonal rétrograde dans un neurone faisant protrusion à l'intérieur de la lumière des capillaires de la BHE,

(c) migration trans-endothéliale d'un leucocyte porteur de l'anticorps au niveau des veinules post-capillaires.

C) Efflux des anticorps vers la circulation par transport actif médié par le récepteur Fc néonatal (FcRn).

I.6. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DONNEES PARA CLINIQUES

Les cibles antigéniques des auto-anticorps se situent essentiellement dans le système limbique. En conséquence, les atteintes de ces structures se manifestent par des troubles neuropsychiatriques particuliers qui se retrouvent dans une entité appelée encéphalite limbique. Les manifestations cliniques restent aspécifiques, pouvant être sévères et handicapantes.

Les symptômes initiaux sont variables en fonction du type d'auto anticorps présents, et des tableaux extra limbiques variés ont été décrits.

Les encéphalites dysimmunitaires peut survenir à survenir à tout âge, y compris chez les petits enfants et les sujets âgés, et certaines d'entre elles sont d'origine paranéoplasique (tératome ovarien, thymome...etc.).

I.6.1. Présentation syndromique habituelle

Malgré une connaissance plus précise de leur spectre, les encéphalites dysimmunitaires restent sous diagnostiquées, à évoquer devant un tableau neuropsychiatrique aigu ou subaigu, après un premier bilan étiologique exhaustif négatif (surtout infectieux), mais une spécificité syndromique est complexe à établir et la fréquence des atteintes extra limbiques doit faire reconsidérer le concept d'encéphalite limbique isolée au profit de celui d'encéphalites dysimmunitaires.

Le tableau clinique habituel des encéphalites dysimmunitaires est généralement représenté par un syndrome limbique d'installation aiguë ou subaiguë, associant des troubles mnésiques touchant surtout la mémoire antérograde, des crises d'épilepsie surtout temporales mésiales, un syndrome confusionnel, et des troubles psychiatriques (troubles de l'humeur, troubles du comportement, anxiété, dépression, voire hallucinations) [121].

Des manifestations cliniques impliquant des structures extra-limbiques peuvent se voir, c'est le cas des mouvements anormaux de type dyskinésies avec les Ac anti NMDAr ; la neuro-myotonie, la dysautonomie et l'insomnie rebelle avec les Ac anti complexe VGKc.

En complément de la symptomatologie, des examens complémentaires vont permettre de confirmer le diagnostic d'encéphalite, d'éliminer les principaux diagnostics différentiels notamment infectieux et de renforcer l'hypothèse d'une origine inflammatoire. Ainsi, un électroencéphalogramme (EEG) pourra souvent mettre en évidence une activité épileptique temporale ou généralisée [37]; l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pourra révéler des anomalies de signal au niveau des lobes temporaux, souvent de façon asymétrique, la PCR permet d'éliminer une encéphalite infectieuse surtout herpétique, et enfin le LCR pourra présenter des signes d'inflammation (augmentation du nombre de lymphocytes, de protéines et une synthèse d'Ig G) [37].

Sur le plan électro-encéphalo-graphique (EEG), on peut retrouver un ralentissement diffus ou focal, continu ou transitoire, de crises d'épilepsie électro-cliniques, d'une focalisation, de *frontal intermittent rhythmic delta activity* (FIRDA), de *lateralized periodic discharges* (LPDs), ou de pattern à type « *d'extrême delta brush* (EDB) » évocateur d'une encéphalite à anti NMDAr. L'amélioration des tracés après immunothérapie révèle l'importance de rechercher cette étiologie. Aucun pattern commun pour toutes les encéphalites dysimmunitaires, n'a été rapporté, en dehors d'une activité lente thêta/delta focale [65].

Concernant l'IRM cérébrale, un hyper signal en T2 et en Flair, uni- ou bilatéral de la partie médiale des lobes temporaux est fréquemment observé [79, 196]. Cet hyper signal peut parfois être subtile, rendant le diagnostic difficile, particulièrement dans les atteintes bilatérales entravant l'évaluation comparative. Des méthodes récentes ont permis de mettre en évidence la lésion préférentielle et prédominante des amygdales par rapport aux hippocampes [196]. Cette hypertrophie amygdalienne est de plus en plus reconnue comme étant un signe caractéristique de l'encéphalite limbique. D'autres anomalies peuvent se voir, tels qu'une prise de contraste par le gadolinium au niveau temporal interne (15 à 25 % des cas). Une atteinte corticale extra limbique ou sous-corticale peut aussi s'associer (40 % des cas). La présence d'une restriction du coefficient apparent de diffusion à l'IRM est plus évocatrice d'une encéphalite herpétique [110]. Contrairement à la sclérose hippocampique, la lésion prédominante dans l'encéphalite limbique siège au niveau des amygdales plutôt qu'au niveau des hippocampes [196].

Les aspects IRM, bien qu'ils partagent globalement les principales caractéristiques citées, peuvent présenter une variabilité en fonction de l'anticorps impliqué [3]. Mais une IRM peut être normale dans 17 à 43 % des cas en fonction des séries, n'éliminant pas ainsi totalement cette étiologie, et justifiant alors la réalisation d'une imagerie fonctionnelle afin de mettre en évidence une souffrance des régions temporales [10].

L'IRM présente aussi un intérêt pronostique (régression des anomalies), et l'évolution peut se faire vers une atrophie progressive des structures du lobe temporal médial [79].

Enfin, la mise en évidence d'un auto-anticorps confirme le diagnostic mais exige des techniques de dosage adaptées et un centre de référence. Les résultats doivent être interprétés en fonction du tableau clinique présenté, et leur négativité ne doit en aucun cas retarder à la mise en route d'un traitement précoce si les manifestations cliniques sont évocatrices (formes séronégatives) [72].

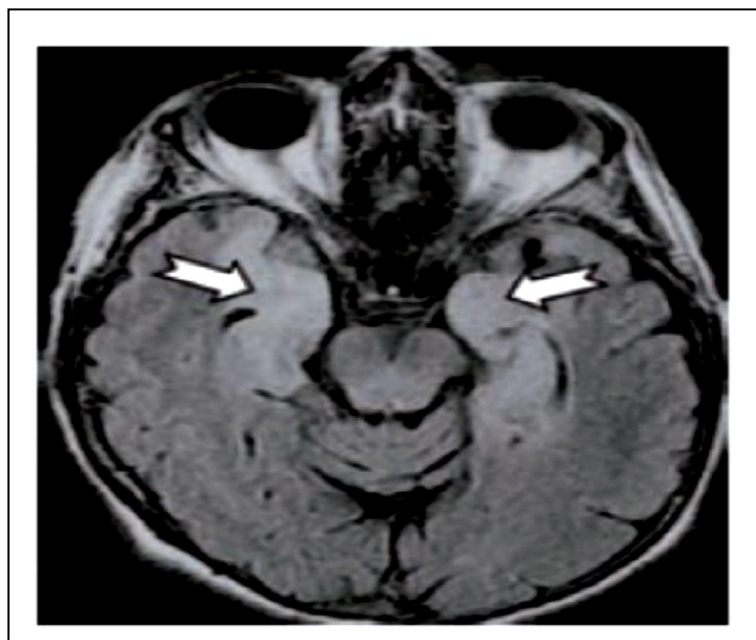


Figure. 9: IRM évocatrice d'une encéphalite limbique [49].
IRM encéphalique en FLAIR en coupe transversale révélant l'existence d'un hyper signal hippocampique bilatéral (flèches).

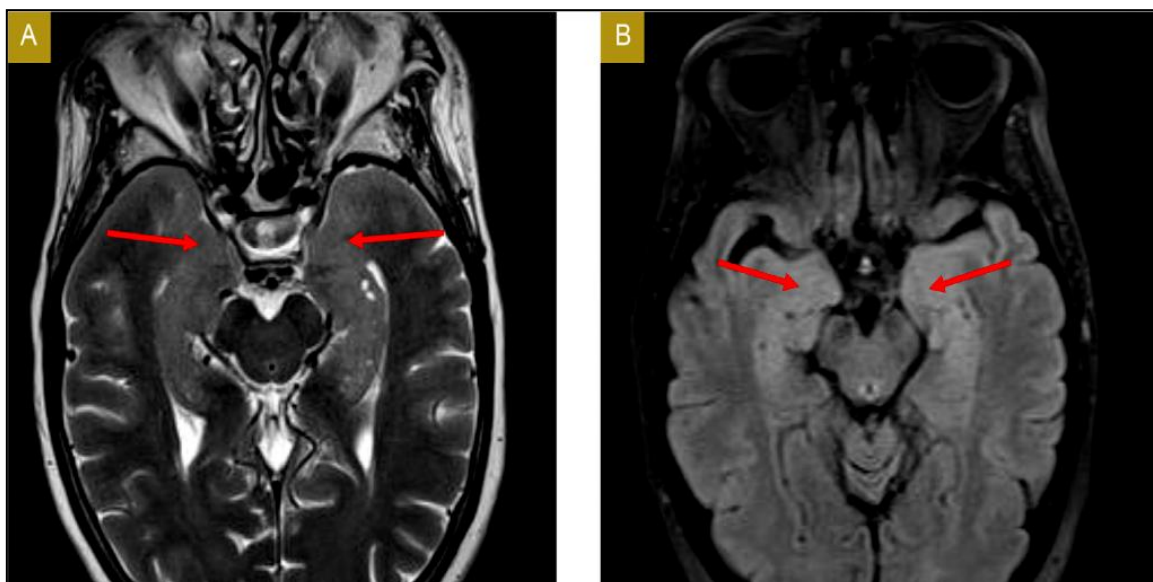


Figure. 10: IRM d'une encéphalite limbique (Sellami et al.).
Hypertrophie des amygdales temporales qui sont en hyper signal avec dédifférenciation substance blanche/substance grise (flèche rouge).
A. IRM coupe axiale en pondération T2 / B. IRM coupe axiale Flair.

a. Critères diagnostiques face à une suspicion d'encéphalite auto-immune (Graus et al, 2016) [72]

Le diagnostic d'encéphalite auto-immune peut être évoqué quand les trois critères suivants sont réunis :

1- Apparition subaiguë (au cours des trois derniers mois) d'un déficit de la mémoire de travail (perte de la mémoire à court terme), d'une altération de l'état mental (altération de l'état de conscience, léthargie, changement de personnalité) ou de symptômes psychiatriques.

2- Et au moins une des anomalies suivantes:

- ✓ Symptômes neurologiques focaux d'origine centrale.
- ✓ Convulsions non expliquées par une épilepsie antérieure connue.
- ✓ Réaction méningée (soit > 5 éléments nucléés/mm³ de LCR).
- ✓ IRM : signes compatibles avec une encéphalite (hyper-signaux en T2 Flair touchant soit une ou les deux régions mésio-temporales, ou une atteinte de la substance blanche ou grise, multifocale, compatible avec une démyélinisation ou une inflammation).

3- Exclusion des autres causes (encéphalites herpétiques, autres infections du SNC. . .).

b. Critères diagnostiques d'encéphalite limbique auto-immune définie (Graus et al, 2016) [72]

Les 4 critères suivants sont nécessaires :

1- Des troubles de la mémoire, psychiatriques ou des crises épileptiques suggérant une atteinte limbique sont apparus de manière subaiguë depuis moins de trois mois.

2- L'IRM montre des anomalies FLAIR temporales internes bilatérales. Avec au moins :

- ✓ Une pléiocytose du LCR.
- ✓ Des anomalies lentes ou épileptiques temporales à l'EEG (extrême delta-brush).

3- Les causes alternatives ont été raisonnablement écartées.

c. Critères diagnostiques des encéphalites auto-immunes séronégatives (Graus et al, 2016) [72]

Le diagnostic peut être établi lorsque les quatre critères suivants ont été rencontrés:

1- Progression rapide (moins de 3 mois) de troubles de la mémoire (perte de mémoire à court terme), de troubles mentaux ou de symptômes psychiatriques.

2- Exclusion de syndromes auto-immuns encéphalitique bien définis (encéphalite limbique typique, maladie de Bickerstaff, encéphalomyélite aiguë disséminée).

3- Absence d'auto-anticorps bien caractérisés dans le sérum et LCR, et au moins deux des critères suivants:

- ✓ Anomalies IRM suggérant une encéphalite auto-immune.*
- ✓ Pleiocytose dans le LCR, bandes oligoclonales spécifiques au LCR ou indice élevé d'IgG de LCR, ou les deux. *
- ✓ Biopsie cérébrale montrant les infiltrats inflammatoires et excluant d'autres maladies (ex. tumeur).

4- Exclusion raisonnable de causes alternatives.

* Certains troubles mitochondriaux et métaboliques héréditaires peuvent présenter des symptômes symétriques ou anomalies d'IRM asymétriques et modifications inflammatoires dans le LCR ressemblant à une maladie auto-immune.

I.6.2. Manifestations cliniques et para cliniques des encéphalites à anti NMDAr

a. Clinique

C'est la plus fréquente des encéphalites auto-immunes, elle représente jusqu'à 1% des admissions en urgence pour un tableau encéphalique chez les sujets jeunes [157].

Le pic de fréquence est autour de 18 à 35 ans (âge médian 21ans), mais elle s'observe aussi chez l'enfant [61, 87], environ 40 % des patients ont moins de 18 ans [7, 87], alors que les formes plus tardives sont rares [200]. La fréquence est plus grande chez les jeunes femmes (sex ratio : 0,2) [87], elles représentent environ 80 % des cas [36].

La série de 100 cas publiée par Dalmau et al. (en 2008) permet de dessiner un contour syndromique assez précis du tableau clinique relativement stéréotypé. L'âge médian à l'apparition de la maladie était de 21 ans (valeurs extrêmes allant de 8 mois à 85 ans) et 81% des patients étaient des femmes. Les individus de sexe masculin sont davantage représentés aux âges extrêmes de la vie ou en absence de tumeur. [34]. Le mode de révélation de l'encéphalite est psychiatrique dans 77 % des cas et neurologique dans 23 % des cas. La présentation clinique initiale est aussi souvent épileptique que comportementale chez le jeune enfant (< 12 ans), alors qu'elle est plus souvent psychiatrique chez l'adulte [34].

Dans une étude observationnelle multicentrique portant sur 577 patients, il a été démontré que la maladie touchait principalement les jeunes: 549 [95%] âgés de moins de 45 ans et 211 [37%] âgés de moins de 18 ans) avec une prédominance féminine de 4:1. Cette prédominance féminine était moins évidente chez les enfants de moins de 12 ans et les adultes de plus de 45 ans [187].

La présence d'un terrain prédisposant à l'auto-immunité semble également favoriser la survenue de la maladie comme en témoigne l'incidence accrue d'autres auto-Anticorps (Ac anti-nucléaires, anti-TPO : anti thyro-peroxydase) particulièrement en population pédiatrique [36].

- Le tableau général

La présentation clinique habituelle est un tableau neuropsychiatrique d'installation subaiguë ou aiguë marqué par des troubles mnésiques, et/ou comportementaux, et/ou psychotiques et/ou encore par des crises épileptiques temporales ou généralisées.

Le tableau clinique est bien caractérisé, et évolue de façon relativement stéréotypée, évoluant classiquement en 03 phases (fig.10) [36]:

Phase prodromale

Selon des études antérieures, on retrouve ainsi dans 70% à 86 % des cas, une phase prodromale survenant dans les deux semaines précédant l'apparition des symptômes neuropsychiatriques [32]. Il s'agit d'un syndrome viral aspécifique associant céphalées,

fièvre, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) ou symptômes respiratoires hauts.

Ce syndrome pseudo-grippal évoque la présence d'un agent pathogène responsable d'une rupture de tolérance aux molécules du soi par mimétisme moléculaire. Néanmoins, cette hypothèse reste peu vraisemblable puisque la présence d'agents infectieux semble sporadique et qu'aucun de ces pathogènes n'a été retrouvé de façon systématique.

Phase psychiatrique

Dans les deux premières semaines suivant cette phase prodromale, des symptômes psychiatriques variés apparaissent, ce qui explique que ces patients sont souvent adressés aux urgences psychiatriques (77% des cas) où la mise sous neuroleptiques est un facteur d'aggravation clinique avec risque de syndrome malin des neuroleptiques [34, 124].

Les symptômes psychotiques retrouvés sont des symptômes positifs : idées délirantes à thématique variable (persécutive, mégalomaniaque, mystique), hallucinations auditives et visuelles, dissociatifs (bizarrerie, rires immotivés, stéréotypies, échopraxie, écholalie, catatonie), et négatifs (émoussement affectif, aboulie, mutisme, retrait social).

Les symptômes thymiques fréquemment associés sont le plus souvent de polarité maniaque : irritabilité, agressivité, agitation psychomotrice, insomnie, bien que des symptômes dépressifs soient également rencontrés.

Ces manifestations sont diagnostiquées comme un premier épisode psychotique inaugural d'une schizophrénie (forme fruste) ou un trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques.

Phase neurologique

Une étiologie organique évoquée devant la mise en évidence des troubles de la mémoire (fréquents mais souvent masqués par les troubles productifs), l'aggravation des troubles du langage qui confèrent au mutisme complet et l'apparition d'un syndrome catatonique alternant akinésie et agitation.

Dès cette phase de la maladie, les autres manifestations neurologiques sont fréquentes et débutent par des crises d'épilepsie (76 % des cas), des mouvements anormaux (86 % des cas), dont le diagnostic différentiel est délicat et qui peuvent être à tort considérés comme psychogènes [29].

Par la suite, les troubles de la conscience (88% des cas), une dysautonomie (69 % des cas) ou une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale (66% des cas) imposent une ventilation mécanique invasive et un transfert en réanimation [34].

Concernant les mouvements anormaux, ils peuvent être présents dès le stade initial de la maladie jusqu'au stade de coma [87]. Les dyskinésies oro-faciales sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques, pouvant s'accompagner de lésions labiales ou linguales secondaires aux morsures répétées, avec ouverture fermeture forcée de la bouche, protraction de la langue, mimiques anxieuses voire terreurs, bruits buccaux divers, cris. Elles apparaissent généralement pendant la phase de mutisme et de catatonie [87]. Mais Il peut aussi s'agir aussi de mouvements plus diffus choréiques, athétosiques ou mixtes des extrémités ou du bassin, ou encore d'une hypertonie, de postures dystoniques, jusqu'à l'opisthotonos ou des crises oculogyres. Les myoclonies et le tremblement sont aussi fréquemment observés [87].

Les crises épileptiques surviennent précocement, habituellement après le pic de psychose et disparaissent avec l'évolution de la maladie, bien que leur résurgence ne soit pas inhabituelle. Les crises sont le plus souvent généralisées, tonico-cloniques mais également partielles complexes, ou secondairement généralisées. Des états de mal épileptiques convulsifs ou non, sont possibles et sont volontiers réfractaires malgré des doses massives de Propofol ou de Barbituriques, et l'utilisation sédatrice d'inhibiteur du NMDAr tels que le Propofol peut alors aggraver les choses [116].

Les manifestations dysautonomiques les plus fréquentes sont une hyperthermie, une tachycardie pouvant alterner avec des périodes de bradycardie nécessitant parfois la pose d'un pacemaker, une hyper sialorrhée, une hypo ou hyper tension artérielle, une incontinence urinaire ou une dysfonction érectile. A ce stade, des réponses dissociées aux stimuli (diminution de la sensibilité nociceptive et résistance à l'ouverture des paupières) sont notées, similaires à celles des états dissociatifs induits par les antagonistes NMDAr (kétamine) [36].

L'hospitalisation en milieu de soins intensifs ou en réanimation est fréquemment justifiée du fait des troubles de la vigilance, mais surtout du fait des désordres ventilatoires ou de la dysautonomie avec dysrythmies cardiaques.

La phase d'état est parfois longue de plusieurs mois, le malade peut séjourner long temps en réanimation, et la récupération est tardive mais peut être complète.

La phase de régression, enfin, se fait dans l'ordre inverse d'apparition des symptômes, et qui peut être lente (quelques mois à 2 ans).

- L'examen du patient

Peut être rendu difficile par le désordre psychiatrique anxieux ou psychotique. Il n'y a pas de signes de localisation, et l'examen neurologique peut rester normal, l'expression clinique peut se limiter à des manifestations psychiatriques éventuellement bruyantes ou cognitives.

Une ataxie cérébelleuse ou une hémiparésie sont rares chez l'enfant et exceptionnelles chez l'adulte [187].

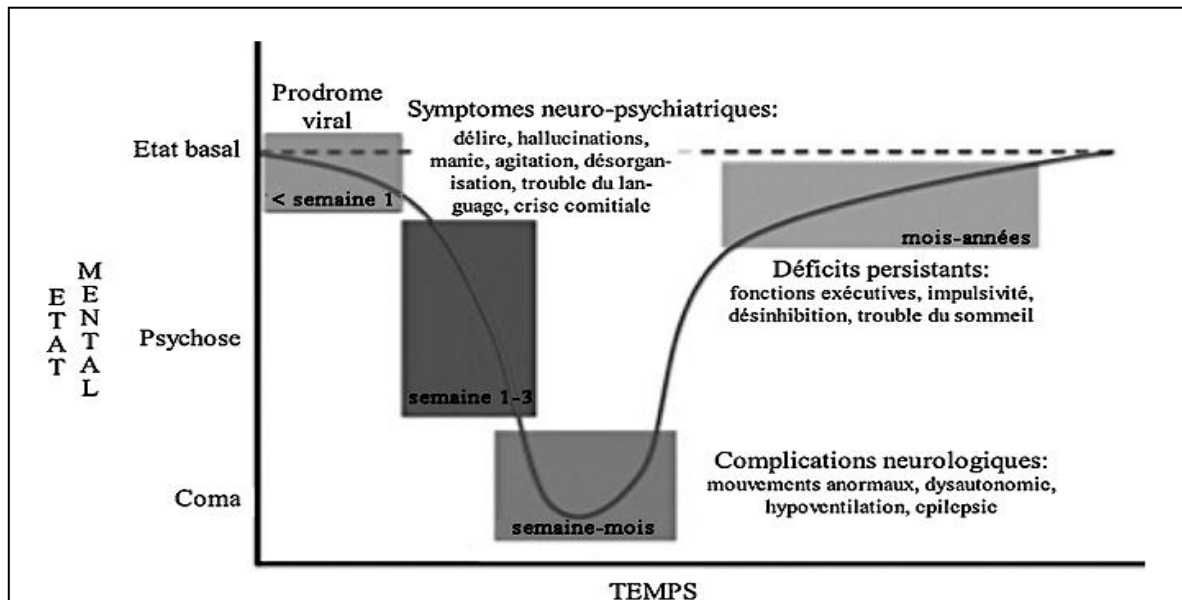


Fig.11: Les différentes phases cliniques dans l'encéphalite anti NMDAR (Prat et al.).

- Les formes cliniques frustes ou atypiques et les associations particulières

Il existe des variations du tableau en fonction de l'âge et du sexe. Ainsi, les enfants développent moins fréquemment une dysautonomie et des troubles respiratoires [61], tandis que l'épilepsie est un symptôme prédominant chez l'homme chez qui les tumeurs sont aussi beaucoup plus rares [192].

Des formes frustes ou pauci-symptomatiques ont été décrites avec des crises convulsives, des dystonies, ou des manifestations psychiatriques isolées, elles demeurent néanmoins minoritaires. De plus l'anamnèse révèle souvent des symptômes passés inaperçus et les symptômes manquants peuvent apparaître secondairement notamment au cours des rechutes de la maladie [36].

Une étude s'est focalisée plus particulièrement sur les formes psychiatriques pures extrêmement minoritaires : 23 (4%) des 571 patients ont présentés des symptômes psychiatriques isolés, 18 lors d'une rechute et 5 lors de l'épisode initial de la maladie [109].

Dans environ 4 % des cas, les patients associent simultanément ou dans le temps des symptômes d'encéphalite à anticorps anti NMDAr et d'atteinte du spectre de la neuromyéélite optique (Ac anti-AQP4) ou d'atteinte due à l'Ac anti MOG [186].

Une autre association particulière concerne l'encéphalite herpétique, entre 15 et 35 % des patients atteints d'encéphalite herpétique confirmée ont des anticorps anti NMDAr dans le LCR et une quarantaine de cas a été publiée où l'encéphalite à anticorps anti NMDAr succède après quelques semaines à une encéphalite herpétique. La majorité concerne des enfants en bas âge. Le tableau se manifeste surtout par l'apparition de mouvements anormaux et de troubles de vigilance alors que chez l'adulte il comporte plutôt des manifestations psychiatriques et cognitives. Dans tous les cas la PCR pour l'herpès virus est à ce stade négative. Le mécanisme pourrait dépendre de la libération d'auto-antigène par l'atteinte virale. Ainsi, un patient porteur d'une encéphalite herpétique qui rechute, ou qui ne récupère pas malgré un traitement bien conduit doit faire rechercher les anticorps anti NMDAr dans le LCR [158].

Enfin, des cas de Syndrome de Balint et de PRES syndrome, ont été rapportés comme manifestation possible d'une encéphalite à anti NMDAr [25,139].

b. Les examens complémentaires

- Imagerie cérébrale

La tomodensitométrie (TDM)

A peu d'intérêt pour l'exploration cérébrale en dehors du cadre de l'urgence afin d'éliminer une hémorragie ou un infarctus cérébral en cas de signes neurologiques aigus mais plutôt systématique et indispensable dans le cadre du bilan paranéoplasique avec des coupes thoraco- abdomino- pelviennes (TAP).

L'IRM cérébrale

Révèle des anomalies discrètes et non spécifiques, révélant dans 55% des cas des hyper signaux en séquence pondérée en T2 ou en FLAIR, siégeant le plus souvent au niveau de l'hippocampe, et du cortex cérébral (temporo-insulaire ou fronto-basales) mais également du cortex cérébelleux, du tronc cérébral, les ganglions de la base (Dalmau et al. 2008, 2011), ou plus rarement de la moelle épinière [34].

Ces anomalies sont généralement modérées et transitoires, pouvant s'accompagner de discrètes prises de gadolinium (14 % des cas dans la série de Dalmau et al), même au niveau méningé est possible [34]. Dans certains cas L'IRM est d'apparence normale (30% des cas) [34].

Après traitement, la normalisation des anomalies radiologiques est la règle et est concomitante de l'amélioration clinique [130]. Une atrophie hippocampique a été décrite dans certains cas, apparemment corrélée à une évolution défavorable [79]. Selon les études,

cette atrophie hippocampique semble être parfois sans conséquences cliniques ou semble induire des dommages à long terme avec une atteinte bilatérale asymétrique [130].

- Le PET-FDG

Peut montrer précocement une hyper perfusion fronto-temporale et plus tard une hypo perfusion préfrontale.

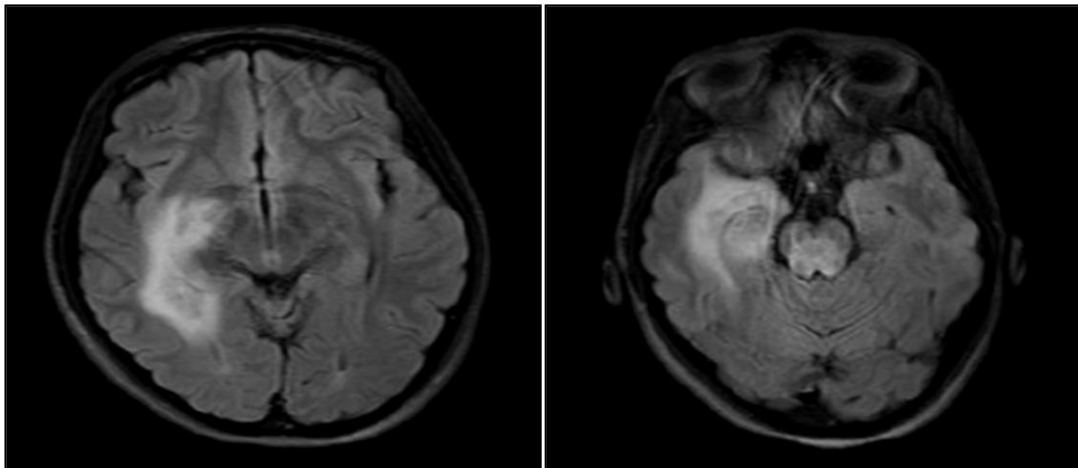


Fig.12: IRM d'une encéphalite à anti NMDAr : lésions non spécifiques [86].

- Etude du liquide céphalorachidien (LCR)

Elle montre dans 80 % des cas une réaction inflammatoire au moment du diagnostic [23, 34] ou devient généralement anormal au cours de la maladie dans les cas restants [95], présentant ainsi :

Une pléiocytose lymphocytaire modérée, c'est-à-dire une augmentation du nombre de globules blancs principalement constituée de lymphocytes. Les valeurs physiologiques normales sont inférieures à 5 éléments/mm³. Selon les études, ont été retrouvé chez les patients 48 éléments/mm³ en moyenne dans 57% des cas pour Byun et al. [26], et 80.5 éléments/mm³ en moyenne chez 68.3% des patients dans une étude de cohorte [23].

Une protéinorachie normale ou une hyper protéinorachie modérée dans quelques cas : 0.33 g/L en moyenne dans 14% des cas pour Byun et al. [26], 0.39g/L dans 19%, et 0.65g/L dans 29.4% des cas dans une étude de cohorte [23].

Ces anomalies ne sont pas toujours retrouvées et ne semblent pas apporter d'informations pronostiques. Elles peuvent simplement aider à orienter le diagnostic lorsqu'elles sont présentes.

On retrouve dans 60 à 70% des cas des bandes oligoclonales (BOC) surnuméraires dans le LCR et/ou un index IgG augmenté [34,95]. Ces résultats sont les témoins d'une synthèse intra-thécale d'anticorps [36,187], mais souvent retardée [95].

Dans la série de Dalmau et al, le liquide céphalorachidien (LCR) était anormal dans 95 % des cas, avec pléiocytose lymphocytaire dans 91 % des cas (médiane 32 cellules/mm³, 5–480), hyper protéinorachie dans 32 % des cas (de 0,49 g/l à 2,13 g/l) et une distribution oligoclonale des gammaglobulines dans 26 % des cas.

Plus récemment, l'étude des cytokines dans le LCR des patients a fait l'objet de plusieurs publications. Ainsi, deux études ont mis en évidence un taux de chémokine CXCL13 augmenté dans le LCR dans 70% des patients [26, 127]. Une augmentation prolongée ou secondaire de cette chémokine corrèlerait avec une mauvaise réponse au traitement. CXCL13 est une chémokine qui exerce une fonction chémo-attractante sur les plasmocytes et augmente la production d'anticorps. Une de ces études a également montré une élévation d'IL-6 et IL-17A, des cytokines pro-inflammatoires produites par les lymphocytes T helper Th17 suggérant l'implication de cellules T dans la pathologie malgré leur présence inconstante sur l'analyse des biopsies de cerveau de patients.

A noter que les anomalies IRM et du LCR rapportées chez les enfants/adolescents sont comparables en fréquence et en nature.

- L'électroencéphalogramme

L'EEG est altéré dans 80% à 90% des cas [187], mais de manière non spécifique, sous forme d'activités ralenties, faites d'ondes lentes thêta delta, fronto-temporales ou diffuses, désorganisées et aspécifiques [95].

Les anomalies épileptiques sont plus rares. Néanmoins certains auteurs signalent des patterns d'anomalies électro-encéphalographiques particuliers:

- Les « Extrême Delta Brush » (EBD): des rythmes rapides bêta qui surchargent l'activité delta sous-jacente, avec une périodicité similaire [169]. Elles sont précoces et spécifiques, présentes dans 30% des cas, mais intermittentes [47]. Retrouvées surtout en cas d'un état comateux [169].
- Les rythmes rapides (RR): peuvent être présents en l'absence de prises de psychotropes.

- Les ondes lentes delta monomorphes rythmiques (OLM ou OLDR).

Il semble exister un continuum électro-physiologique entre l'apparition simultanée de RR et d'ondes lentes monomorphes puis d'Extrêmes Delta Brush. L'apparition des EDB est parfois retardée, précédée de rythmes rapides (RR) et/ou d'ondes lentes monomorphes (OLM) rythmiques, ces 2 éléments, une fois intriqués temporellement, forment le pattern spécifique des EDB [104].

Le caractère intermittent des anomalies incite à contrôler l'EEG [18].

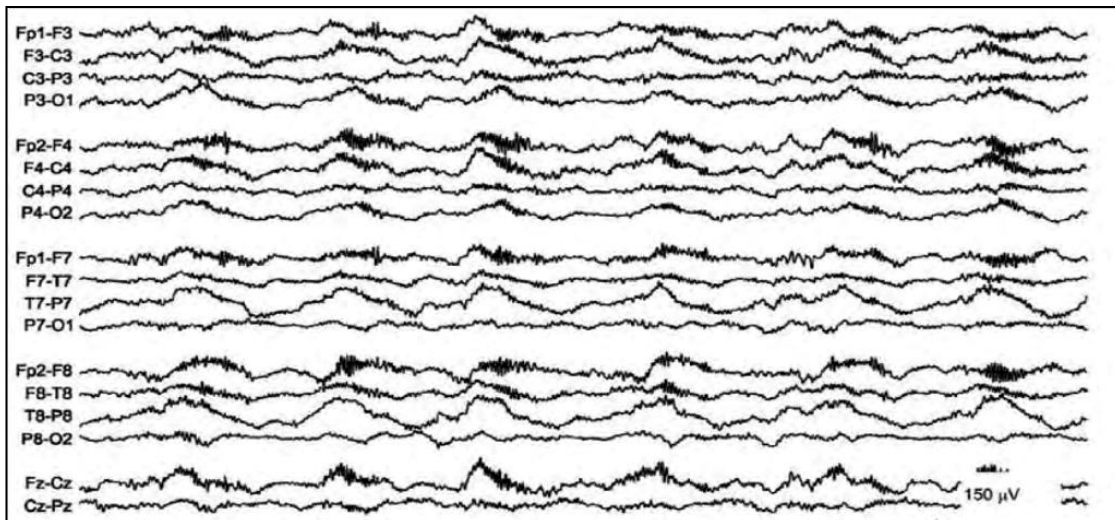


Fig.13 – EEG: anomalies de type “Extreme delta brush” [169].

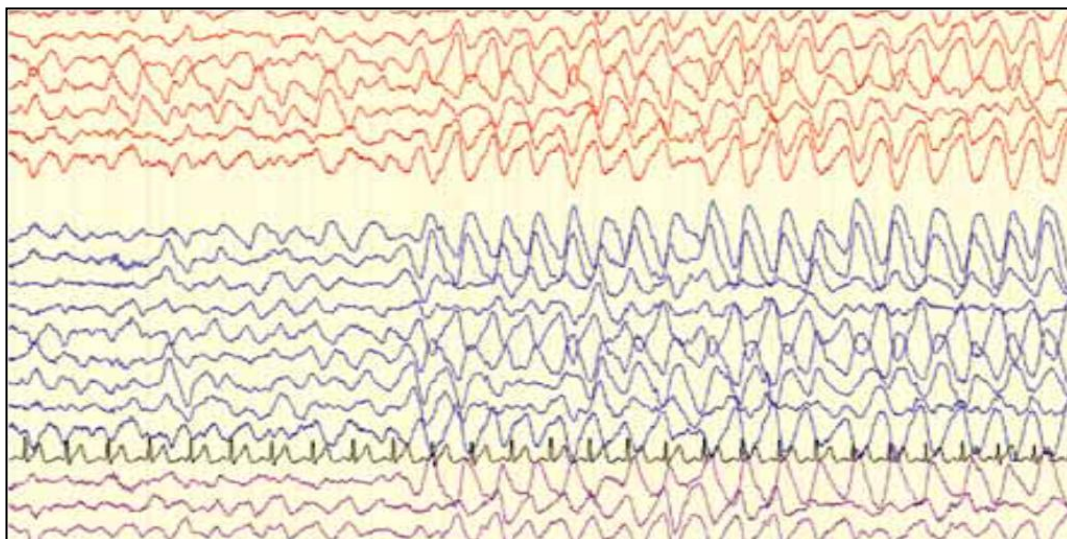


Fig.14 - EEG (encéphalite à anti NMDAr) : Ondes lentes delta monomorphes rythmiques [13].

- Dosage des auto-anticorps

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence dans le LCR d'anticorps de type Ig G dirigés contre la sous-unité GluN1 des récepteurs NMDA.

La mise en évidence et la titration de l'anticorps anti NMDAr dans le sang et le LCR se fait par immuno-histochimie qui représente le test de référence, basé sur la détection d'anticorps anti NMDAr du patient sur des cellules embryonnaires humaines de rein transfectées par le gène de la sous-unité GluN1 du récepteur du glutamate. Un test Elisa permet de titrer le taux d'anticorps.

Les anticorps anti NMDAr sont généralement retrouvés dans le sérum et dans le LCR, la présence isolée d'anticorps dans le sérum n'a pas été décrite dans la littérature [36], mais il est possible de retrouver des anticorps seulement dans le LCR (85% des cas), principalement dans les cas où les prélèvements ont été réalisés après l'instauration du traitement par plasmaphérèse ou immunoglobulines polyvalentes en intraveineuse [36,61]. Pour cette raison, le test diagnostique est réalisé à partir du LCR. La sensibilité du test est également meilleure dans le LCR que dans le sérum [74].

Le titre en Ig G anti NMDAr dans le LCR est généralement plus élevé que dans le sérum [34] et semble mieux corrélé à la sévérité clinique et à l'évolution des patients [34, 74] que celui dans le sérum. Une étude rétrospective a montré que le titre en anticorps du LCR est plus élevé chez les patients avec une plus mauvaise évolution et chez les patients présentant une tumeur [74]. Cependant en pratique, le titre n'est pas utilisé pour juger de la sévérité de la pathologie mais peut éventuellement être utilisé dans le suivi de l'efficacité du traitement avec pour objectif une décroissance de ce titre jusqu'à le rendre négatif. L'amélioration clinique semble mieux corrélée à la diminution des titres d'Ac dans le LCR, que dans le sérum et une disparition précoce de ces Ac dans le LCR est associée à un meilleur pronostic [74]. A noter que la diminution se fait plus rapidement dans le sérum que le LCR [95]. Cependant, plusieurs cas ont déjà présenté un résultat positif des Ac dans le LCR malgré une guérison clinique [74]. Il a été décrit une corrélation entre un changement dans le titre des anticorps dans le LCR et une rechute de la maladie mais pas de corrélation entre un titre positif en anticorps lors de la guérison et un risque de rechute [74].

- Bilan paranéoplasique

Une tumeur est présente dans 38 % à 58% des cas chez les femmes, contre 6 à 12% chez les hommes [187, 192]. Les tumeurs sont également moins fréquentes chez les enfants (environ 10%).

Chez les patients présentant une tumeur associée, plus de 90% sont des femmes entre 12 et 45 ans [187]. Le Cancer malin peut être observé chez quelques patients âgés, mais les enfants et les hommes ne sont généralement pas paranéoplasiques [87].

Il s'agit d'un tératome ovarien dans 94 % des cas, extra-ovarien chez 2 %, et de tumeurs d'autres natures en d'autres sites chez 4 %. Cette tumeur ovarienne est moins fréquente avant 18 ans et plus rare avant 12 ans.

Parmi les tumeurs, 79 % sont pelviennes, majoritairement des tératomes matures ou immatures de l'ovaire [111], parfois microscopiques. D'autres tumeurs malignes peuvent être observées, rapportés surtout chez les sujets de plus de 50 ans : un tératome médiastinal, une tumeur non germinale de l'ovaire chez les femmes, un tératome testiculaire immature, une tumeur du cordon sexuel, un cancer pulmonaire à petites cellules chez les hommes, des cancers du sein, du pancréas, des carcinomes thymiques, des neuroblastomes et des lymphomes de Hodgkin [34,185].

Dans l'étude de Dalmau et al., parmi les tumeurs retrouvées, 94% étaient des tératomes ovariens. Dans la série pédiatrique de Florance et al, sur 32 patients, dont six garçons, un tiers des filles avaient un tératome de l'ovaire, la grande majorité avait entre 14 et 18 ans [61].

Des examens complémentaires à la recherche d'une tumeur, doivent être alors lancés, à savoir : une TDM TAP, un PET scan du corps entier, ou autres.

Les études histopathologiques des tératomes ovariens ont montré la présence de tissu nerveux exprimant le récepteur NMDA [34], ce qui serait la source de l'auto-immunisation, selon un mécanisme d'immunité croisée [34,162]. Cependant du tissu nerveux a été retrouvé dans près de 50% des tératomes ovariens sporadiques et l'expression de récepteurs NMDA a été décrite dans les ovaires sains ou des tératomes ovariens sans encéphalite auto-immune associée. Ainsi la présence de tissu nerveux exprimant le récepteur NMDA ne semble pas suffire à induire une rupture de tolérance conduisant à une encéphalite à anticorps anti NMDAr, car celles-ci sont rares alors que les tératomes ovariens sont des tumeurs fréquentes [34,162].

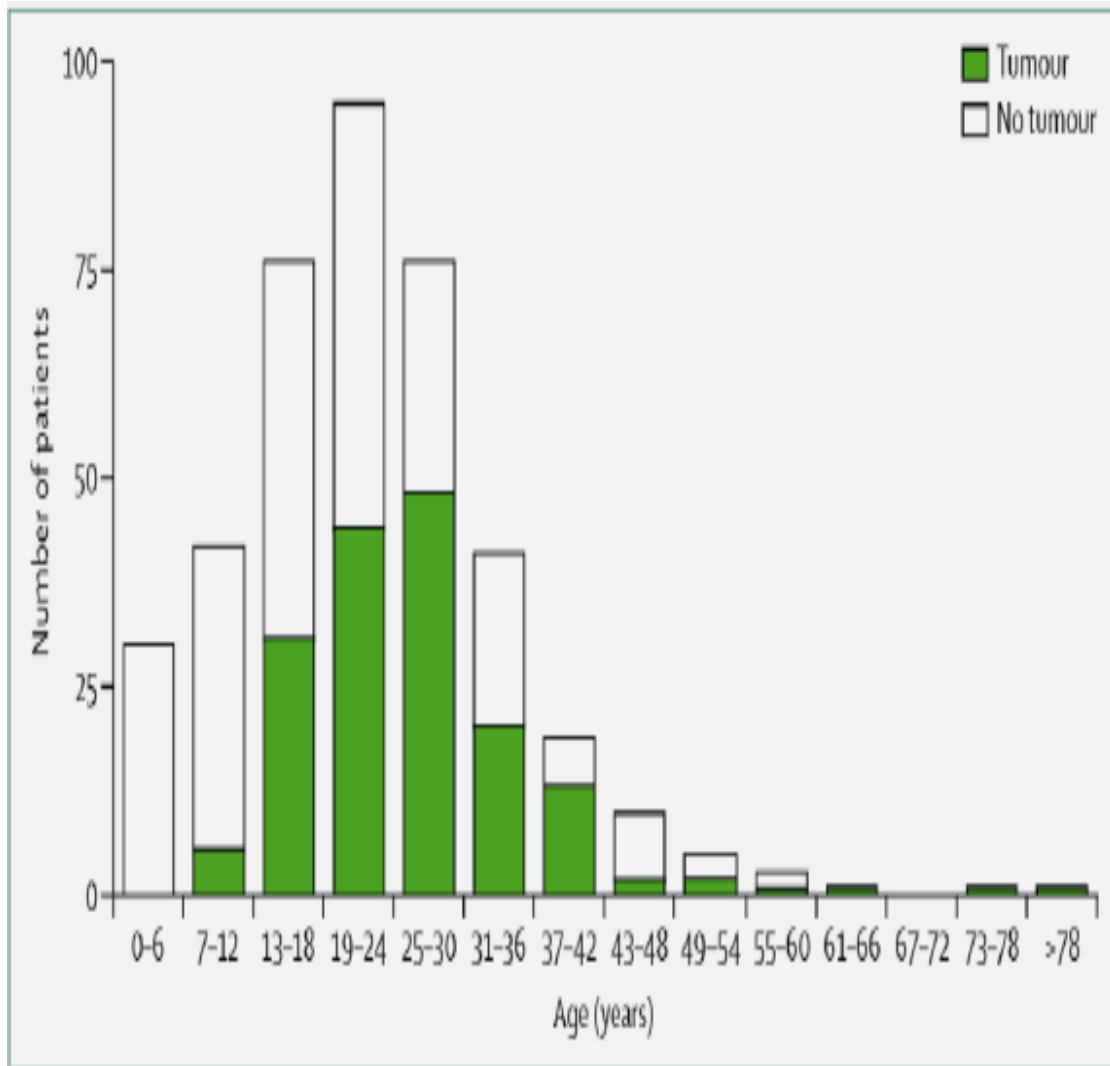


Figure.15 : Distribution des patients selon l'âge et la présence ou non de tumeur associée (Dalmau et al.) [36].

c. Critères diagnostiques d'encéphalite anti NMDAr (Graus et al., 2016)

Encéphalite à AC anti-NMDAR probable	Encéphalite limbique	Encéphalite auto-immune probable (sans AC)
1-Installation sur moins de 3 mois d'au moins 4 des 6 symptômes suivants : a-troubles d'allure psychiatrique ou cognitifs, b-trouble de la parole : dysarthrie, réduction verbale, mutisme, c-mouvements anormaux, dyskinésies, rigidité, dystonies, d-baisse du niveau de conscience, e-dysautonomie ou hypoventilation	1-Installation sur moins de 3 mois de troubles mnésiques antérogrades, épilepsie, troubles d'allure psychiatrique	1-Amnésie antérograde, troubles cognitifs, symptômes psychiatriques sur moins de 3 mois
2-Présence d'au moins 2 de : a-EEG anormal : ondes lentes, épilepsie, EDB ; b-LCR inflammatoire	2-Hypersignal FLAIR bilatéral limité aux régions temporo-mésiales à l'IRM	2-Exclusion d'une cause précise d'encéphalite auto-immune identifiée
3-Exclusion raisonnable d'une autre cause	3-Au moins 1 de : a-réaction cellulaire inflammatoire du LCR ; b-décharges épileptiques ou ondes lentes des régions temporo-mésiales à l'EEG	3-Absence d'AC connu et au moins 2 de : a-IRM compatible ; b-LCR inflammatoire ; c-biopsie cérébrale positive
Ou 3 des groupes de symptômes du critère 1+ un tératome	4-Exclusion raisonnable d'une autre cause	4-Exclusion raisonnable d'une autre cause
Le diagnostic est certain si AC dans le LCR	Les 4 critères sont nécessaires	Les 4 critères sont nécessaires
AC : anticorps ; EDB : <i>extreme delta-brush</i> ; EEG : électroencéphalogramme ; LCR : liquide céphalorachidien. Un LCR inflammatoire est caractérisé par la présence d'une réaction cellulaire lymphocytaire et/ou d'une synthèse locale d'IgG avec tracés oligoclonal.		

Tableau.3 : Critères diagnostiques d'une encéphalite à anti NMDAr, d'une encéphalite limbique, ou d'une encéphalite auto-immune probable sans anticorps détectés selon Graus et al., 2016 [4].

I.6.3. Manifestations cliniques et para cliniques des encéphalites à anti VGKC

a. Tableau clinique

Une grande variété de syndromes cliniques a été associée à des anticorps contre les canaux potassiques voltage-dépendants (VGKC). Il est maintenant bien établi que ces anticorps sont impliqués dans la pathogénie de plusieurs entités cliniques, à savoir certaines encéphalites limbiques, la neuromyotonie et le syndrome de Morvan.

Les séries de Tan et al., et d'Irani et al., permettent de délimiter les contours typiques de cette affection décrite par Vincent et al. Les encéphalites à anti-VGKC pourraient représenter jusqu'à 13 à 40 % des encéphalites limbiques [96,98,99].

La diversité de ces tableaux cliniques est probablement liée aux différentes cibles antigéniques de l'Ac anti-complexe VGKC (Caspr2, LGI1). Il y a quelques années, il a été découvert que les patients ne possèdent pas vraiment d'anticorps dirigés contre les canaux potassiques, mais contre les protéines associées. Cela a permis de distinguer trois sous-groupes VGKC positifs: les patients anti LGI1, les patients anti Caspr2 et les VGKC-positifs qui n'ont pas les deux anticorps [191].

Les patients avec des anticorps anti-LGI1 ont une encéphalite limbique, souvent avec hyponatrémie, et environ la moitié des patients ont des crises dystoniques facio-brachiales typiques.

Les patients avec anticorps anti-Caspr2 provoquent un syndrome plus variable des symptômes du système nerveux périphérique et/ou central, touchant surtout les hommes âgés.

La moitié des patients positifs au VGKC ne possèdent pas d'anticorps dirigés contre LGI1 et Caspr2. Il s'agit d'un groupe hétérogène de patients présentant une grande variété de syndromes cliniques, ce qui soulève la question de savoir si la positivité des VGKC est vraiment un marqueur de maladie chez ces patients.

Les trois sous-groupes VGKC-positifs étant essentiellement différents, le terme générique «anticorps anti-complexe VGKC» devrait être supprimé.

L'Age de début est plus tardif que l'encéphalite à anti NMDAr, le plus souvent supérieur à 40 ans, l'âge moyen de survenue est de 61 ans, et le sex-ratio est de 1,2/1 [84].

Le mode de début est décrit plus lent et progressif dans les encéphalites à anti VGKC. Les manifestations cliniques sont représentées par un syndrome limbique le plus souvent pur, rare, associant : troubles cognitifs, surtout mnésiques (90 %), troubles du comportement (84 %), troubles psychiatriques, épilepsie de type temporel ou généralisé, plus fréquente et difficilement contrôlable que des les autres encéphalites limbiques en général (80% à 90% versus 50%) avec des anomalies EEG fréquentes [191].

Les crises dystoniques brachio-faciales alternantes retrouvées surtout dans les encéphalites à anti LGI1; des troubles sévères du sommeil à type d'insomnies rebelles ou

d'hyper somnies aussi ont été rapportées. Des signes dysautonomiques sont fréquents, avec hyper salivation. Des tableaux d'épilepsie pharmaco-résistante cryptogénique, ont été rapportés. D'autres manifestations extra-lobiques comme l'ataxie cérébelleuse dans les encéphalites à anti CASPER2 [96,98,99].

Des tableaux d'encéphalite à anti VGKC (démence à progression rapide), mimant une maladie de Creutzfeld-Jacob forme sporadique, ont été rapportés [66].

b. Les examens complémentaires

- Biologie dans le sang

L'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) est très souvent retrouvée (36-80%), elle représente une spécificité de l'encéphalite limbique à anti VGKC (surtout LGI1), et très rare dans les autres encéphalites limbiques, excepté en cas de néoplasie pulmonaire associée [66, 194].

Le reste des examens n'est généralement pas contributif hormis un syndrome inflammatoire dans les formes paranéoplasiques, et permet d'éliminer les diagnostics différentiels (encéphalopathies infectieuses, métaboliques, carencielles, et autres maladies auto-immunes).

- Electroencéphalogramme

Peut être normal ou montre des modifications d'allure épileptogène, ictales et inter ictales typiques, ou des ralentissements en regard des lobes temporaux.

- IRM cérébrale

Peut être normale ou montre un hyper signal mésio-temporal (les hippocampes ou les amygdales), bilatéral parfois unilatéral, le plus souvent sans prise de gadolinium, évoluant vers l'atrophie.

Généralement, les anomalies ne sont pas différentes de celles décrites dans les encéphalites avec anti NMDAr.

- Analyse de LCR

Demeure un examen incontournable, avec mis en évidence d'une pléiocytose légère (13%) et/ou une hyper protéinorachie modérée (30%); sans sécrétion intra-thécale d'immunoglobulines (encéphalite sans ite), contrairement aux autres types d'encéphalites limbiques dysimmunitaires, pour lesquelles un LCR inflammatoire avec bandes oligoclonales est parfois noté. Toutefois, le LCR peut être normal dans 23% à 43 % des cas [56].

- Dosage des auto-anticorps

Les anticorps anti VGKC sont recherchés dans le sérum et le LCR, par la méthode de radio-immuno-précipitation.

- Bilan paranéoplasique

Souvent on ne retrouve pas d'association à une tumeur, essentiellement localisée aux thymus (thymome), poumon (CPPC), carcinomes, prostate, sein, rectum, cancers hématologiques.

Les examens complémentaires recommandés restent la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP), la mammographie et le PET scan du corps entier.

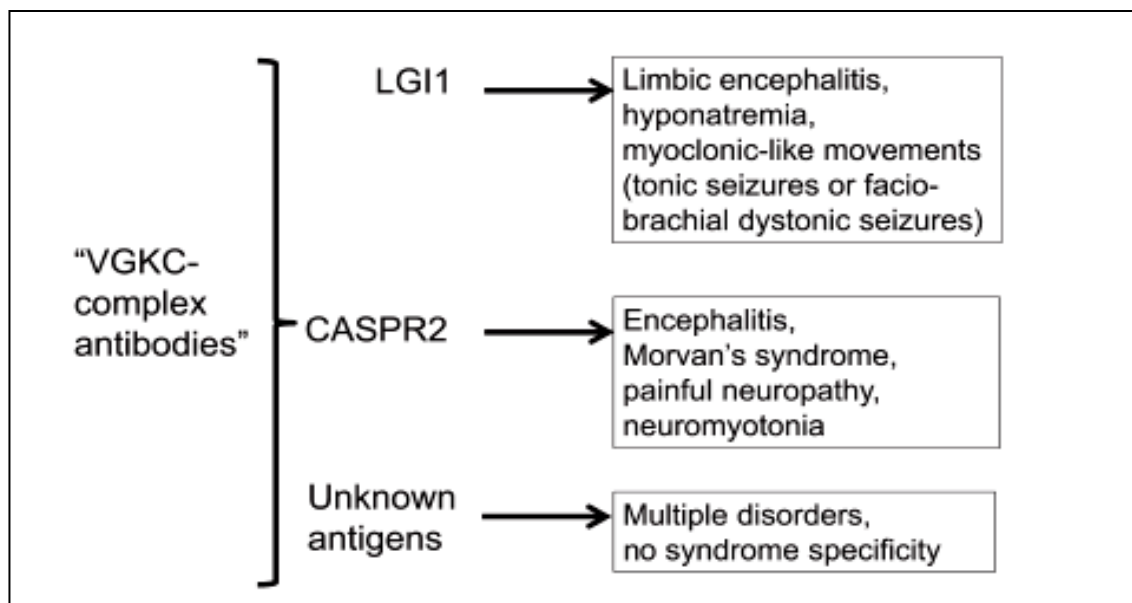


Fig.16: Anticorps anti VGKC (Myrna et al.).

c. Les encéphalites à anticorps anti leucine-rich-glioma-inactivated-1 (LGI1)

Cette forme d'encéphalite est probablement la deuxième cause d'encéphalite auto-immune fréquemment retrouvée après l'encéphalite à anti NMDAr [87]. Elle fait partie des encéphalites membranaires à anticorps dirigés contre le complexe VGKC, spécifiquement contre la LGI1. Il s'agit d'une pathologie rare, environ 300 cas rapportés [11,114]. Elle

concerne majoritairement des hommes d'un âge moyen qui se situe autour de la soixantaine, avec un sex-ratio de 2:1 [114].

La grande majorité des patients ont une encéphalite limbique, caractérisée par une installation subaiguë, sur quelques semaines, de troubles cognitifs important surtout mnésiques, associés à d'autres manifestations neurologiques et psychiatriques (troubles du comportement, crises d'épilepsie, dysautonomie, et une hyponatrémie).

- Le tableau clinique habituel

Il est aussi assez stéréotypé, débutant dans plus de la moitié des cas par des crises d'épilepsie. Les plus caractéristiques sont des crises dystoniques facio-brachiales (CDFB) ou faciobrachial dystonic seizures (FBDS), généralement brèves (parfois inférieures à 3 secondes), pouvant se répéter des dizaines de fois par jour (jusqu'à 100 fois/jour), unilatérales ou à bascule (alternantes). Ces dernières se manifestent par une posture typique de l'hémiface et d'un membre supérieur ipsilatéral [98], parfois prises pour des myoclonies, les patients laissent tomber des objets et des chutes sont rapportées. Elles sont aussi appelées crises toniques.

Les spasmes brachio-faciaux sont quasi pathognomoniques de ce type d'encéphalites, mais ne sont présents que chez la moitié des patients [46]. Ils peuvent précéder l'apparition des troubles cognitifs [98, 94], et être résistants aux antiépileptiques. Leur reconnaissance est un indice pour un diagnostic précoce, car les médecins ne reconnaissent souvent pas les FBDS, et seule la minorité des enregistrements EEG montre des changements importants [98].

Certaines études électro-physiologiques sont en faveur d'une génération corticale non épileptique de ce type de mouvement anormal [87].

Des crises focales temporales (souvent végétatives, avec des auras) sont aussi fréquentes (le gène codant pour la protéine LGI1 a été impliqué dans la survenue d'épilepsies temporales) [102]. Une attention particulière doit être portée aux attaques répétées, que les patients décrivent comme un «sentiment indéfinissable», «des pensées qui leur sont enlevées» ou des caractéristiques autonomes incluant la chair de poule.

Les troubles de mémoire surviennent ensuite. À la phase d'état, le tableau associe une épilepsie avec parfois un état de mal, une confusion mentale, une hyponatrémie (sodium sérique < 135 mmol/l) est également présente dans 60 % à 88 % des cas [98], et des troubles du sommeil très caractéristiques. Des myoclonies atypiques et sévères, et une dysautonomie avec une hyperhidrose, complètent le tableau.

L'association de crises dystoniques brachio-faciales et d'une sécrétion inappropriée d'ADH (fréquente) est particulièrement évocatrice d'une encéphalite à anticorps anti LGI1 [96].

Les autres symptômes sont moins spécifiques : troubles cognitifs, troubles comportementaux, mouvements choréiques, crises d'épilepsie isolées, signes dysautonomiques (hypotension orthostatique, constipation, incontinence urinaire),

syndrome parkinsonien, ataxie, somnolence et insomnie, douleurs neuropathiques [94, 183].

L'encéphalite associée aux anti-Lgi1 peut mimer la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Ainsi, la détection de ces anticorps s'avère utile afin d'identifier, le cas échéant, une forme d'encéphalite potentiellement curable, tel que le montrent quelques études représentatives [66,82]. Par ailleurs, elle peut aussi se compliquer d'une dysautonomie cardiaque sévère justifiant une surveillance adaptée [62].

- Les examens para cliniques

- L'IRM cérébrale

Peut être normale ou montrer dans les trois quarts des cas, un hyper signal T2/FLAIR hippocampique et temporal interne, uni ou bilatéral, et dans 40 % des cas, des hyper signaux des noyaux gris centraux surtout chez les patients atteints de FBDS [60, 94]. Avec l'évolution, certains patients développent une atrophie hippocampique.

- L'analyse du LCR

Peut être normale (70% des cas), ou retrouver une hyperprotéinorachie modérée, une pleiocytose ou une synthèse intra thécale d'immunoglobulines. La normalité du LCR n'élimine pas la possibilité d'une encéphalite dysimmunitaire à anti LGI. Cet examen reste fondamental dans l'orientation vers une origine immunitaire d'une épilepsie temporale ou d'une atteinte limbique. La PL contribue par ailleurs, de manière indéniable, à éliminer les diagnostics différentiels en particulier infectieux [114].

- Electroencéphalogramme

Il n'existe pas d'aspect électrique spécifique, il peut être normal ou montre des anomalies paroxystiques ictales et inter ictales, ou des ralentissements en regard des lobes temporaux.

- La 18 FDG-TEP cérébrale

C'est l'examen d'imagerie le plus sensible et le plus informatif. Elle montre classiquement l'association d'un hyper-métabolisme temporal ou des ganglions de la base (parfois cervelet, région occipitale et précentrale) et d'un hypo-métabolisme cortical antérieur (région cingulaire antérieure et fronto-mésiale) [10].

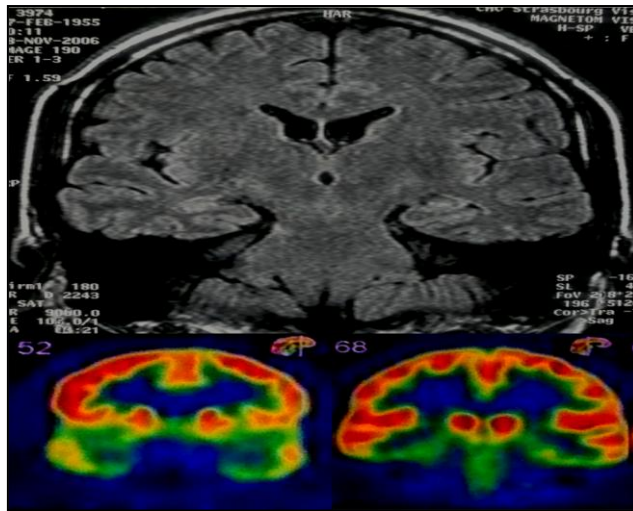


Fig.17 : Encéphalite à anticorps anti LGI1 :
IRM normale ; Hypométabolisme bitemporal au PET-FDG (Aupy et al. 2013).

- Dosage des anticorps

La présence d'anticorps anti LGI1 dans le LCR et le sérum confirme le diagnostic. Les anticorps anti LGI1 sont plus fréquemment retrouvés dans le sérum que dans le LCR. D'autres auto-anticorps peuvent être retrouvés [96].

- Syndrome paranéoplasique

Les encéphalites à anti LGI1 sont associées à une tumeur dans moins de 10 % des cas, et de nature variée [193]. Diverses tumeurs semblent être associées, mais le thymome et le cancer du poumon sont probablement les plus courants. Cette association, bien que rare, justifie une recherche systématique, exhaustive.

d. Les encéphalites à anticorps anti-Caspr2

- Tableau clinique

Les patients présentant des encéphalites limbiques à auto-anticorps anti CASPR2 sont majoritairement des hommes (94,4%), âgés en moyenne de 64,5 ans (supérieur à 50ans) [11, 107].

Le tableau clinique est variable et hétérogène, certains patients présentent des symptômes d'une encéphalite limbique avec troubles de mémoire antérograde, des crises d'épilepsie

temporale ainsi que des troubles du comportement. A ces troubles, peuvent s'ajouter, une ataxie cérébelleuse (33%) qui est fréquente [105], et parfois paroxystique (Joubert et al., 2017), de même que les douleurs neuropathiques qui peuvent correspondre à une neuropathie des petites fibres (18%), et une perte de poids. Dans quelques cas, des symptômes paroxystiques ont été décrits comme les myoclonies orthostatiques à type de secousses irrégulières des membres inférieurs, des mouvements anormaux hyperkinétiques [19]. L'IRM cérébrale peut révéler un hyper signal hippocampique.

D'autres développent un syndrome de Morvan avec anxiété, insomnie, hypersudation et neuromyotonie, ou maladie d'Isaac [94,164].

Le Syndrome d'Isaac (neuromyotonie)

C'est une maladie du système nerveux périphérique rare secondaire à un état d'hyperexcitabilité généralisée des nerfs moteurs distaux.

La symptomatologie est dominée par la présence de myokimies, de fasciculations (visibles chez 90 % des patients), qui sont des contractions musculaires fines, faisant typiquement l'effet de vagues. Surtout marquées aux membres inférieurs mais ont également été observées au niveau de la musculature du tronc et de la face. Dans de rares cas la langue, les musculatures laryngées ou respiratoires sont atteintes [100,101].

Une hypertrophie musculaire secondaire est à rechercher (tempes, doigts. . .).

Les crampes, souvent extrêmement douloureuses, peuvent être le premier symptôme de la maladie (70 % des cas). Elles sont déclenchées par la contraction volontaire, la stimulation électrique ou le froid.

Le phénomène de raideur, lié une contraction musculaire permanente touche plus volontiers les mains ou les pieds.

Les pseudo-myotonies (retard à la relaxation musculaire après contraction volontaire) sont rapportées dans 30 % des cas.

La faiblesse musculaire est rare, peut se rencontrer en cas de myasthénie associée ou dans le cadre d'une fatigabilité musculaire post-contraction [188].

La présence de phénomènes neurovégétatifs (sueurs profuses, troubles digestifs, dysautonomie cardiaque, hypotension orthostatique, troubles urinaires) est un élément majeur dans l'orientation diagnostique en faveur d'une neuromyotonie.

Un décès brutal peut survenir, certainement en lien avec la dysautonomie cardiaque.

Le Syndrome de Morvan

C'est un trouble qui se manifeste par des symptômes d'encéphalite, tels que l'amnésie, la confusion, les hallucinations, les troubles du sommeil et la dysautonomie, en association avec une hyperexcitabilité des nerfs périphériques ou la neuromyotonie [127].

Ce syndrome est fréquemment associé à un thymome, à un taux variant de moins de 20 % à 40 % selon les études [94,127].

La présence des anticorps du VGKC dirigés contre les protéines Lgi1 et Caspr2 ou les deux, avec prédominance des anti-Caspr2, a été détectée chez 90 % des patients [99].

Le syndrome de Morvan est fortement associé aux anticorps Caspr2, mais des patients séronégatifs sont également rapportés [99].

L'encéphalite de Caspr2 imite potentiellement la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), mais le dosage doit être interprété avec prudence.

- Dosage des anticorps

Ils sont présents dans le sérum et le LCR des patients atteints d'encéphalite limbique.

Une étude récente montre que lorsque les anticorps sont détectés dans le LCR, le tableau est celui d'une encéphalite limbique souvent associée à une ataxie cérébelleuse, rarement à une neuromyotonie ou à une tumeur.

À l'inverse, lorsque les anticorps ne sont détectés que dans le sérum, le tableau est celui d'un syndrome de Morvan ou d'une neuromyotonie.

- Syndrome paranéoplasique

L'incidence des tumeurs chez les patients anti Caspr2 va de 0 à 32% [94]. Environ 30 % des patients développent une tumeur, le plus souvent un thymome, plus rarement un cancer pulmonaire. En cas de thymome associé, beaucoup de ces patients peuvent développer une myasthénie grave à un moment ou un autre de leur histoire [107].

Contrairement aux neuromyotonie ou au syndrome de Morvan, les encéphalites limbiques anti CASPR2 sont rarement associées à un cancer (16,7%) ou à d'autres troubles auto-immuns (5,6%) [107,191]. Plusieurs autres tumeurs, telles que tumeur du poumon et carcinome de l'endomètre ont été rapportées [94].

e. Positivité du VGKC en l'absence d'anticorps dirigés contre LGI1 et Caspr2

Le groupe d'Oxford avait initialement rapporté la présence d'anticorps dirigés contre les canaux potassiques voltage-dépendants dans des tableaux d'encéphalites limbiques non paranéoplasiques [194]. Ces anticorps se retrouvaient aussi dans des syndromes de Morvan, des neuromyotonies ou des syndromes crampes-fasciculations. On sait actuellement que la cible réelle de ces anticorps est LGI1 ou Caspr2 [72]. Les patients qui n'ont que des anticorps anti-VGKC ont des tableaux cliniques très variables si bien que la

signification de ces anticorps reste indéterminée et l'interprétation d'un résultat positif doit être prudente en l'absence d'anticorps anti LG1 ou Caspr2.

Le spectre clinique des patients VGKC-positifs a émergé, incluant l'épilepsie, les syndromes douloureux, le déclin cognitif, la polyneuropathie et les syndromes de fasciculation des crampes [190]. Cette hétérogénéité clinique concerne principalement les patients VGKC-positifs dépourvus des anticorps LGI1 et Caspr2. Cela soulève la question de savoir si ces patients ont effectivement une entité pathologique commune [137]. Les données répondant à cette question sont limitées.

La majorité des patients positifs au VGKC, mais en particulier ceux présentant des anticorps LGI1 ou Caspr2, répondent à une immunothérapie [128], suggérant une affection inflammatoire globale. Cependant, la réponse thérapeutique n'est pas comparée à celle des témoins négatifs au VGKC et pourrait également refléter l'évolution naturelle de toute maladie.

En conclusion, la positivité du VGKC en l'absence d'anticorps dirigés contre LGI1 et Caspr2 ne s'est pas révélée être un marqueur de l'inflammation auto-immune [190]. Cependant, de nouveaux anticorps pourraient être détectés à l'avenir dans de petits sous-groupes de patients atteints de VGKC-positifs, en particulier chez ceux atteints d'encéphalite limbique. Il est à espérer que d'autres études viendront ajouter à ce sujet cliniquement pertinent, apportant enfin de la clarté après des années d'interprétation erronée des résultats du VGKC.

	LGI1 positive	Caspr2 positive	LGI1 and Caspr2 negative
Patient characteristics	60-70% male Age - 60	80-90% male Age - 70	50% male All ages
Clinical syndrome	Limbic encephalitis (~50% FBDS)	Peripheral nervous hyperexcitability Limbic encephalitis Morvan's syndrome	Variable, including cognitive decline, psychiatric symptoms, epilepsy, pain syndrome, CFS
Hyponatremia	60%	Rare	Rare
VGKC RIA result* (range)	>400 pM (200-1500 pM)	>200 pM (50-1000 pM)	<300 pM (100-300 pM)
Response to immunotherapy	Good	Good	Limited data; most likely equal to matched VGKC-negative patients

CPS = cramp fasciculation syndrome, RIA = radioimmunoassay.
* Cut-off value for positivity 100 pM.

Tableau.4: Sous-groupes de patients VGKC-positifs (van Sonderen et al., 2016).

I.6.4. Les manifestations cliniques et para cliniques des autres anticorps

Ils sont beaucoup plus rares et n'ont parfois été rapportés que chez quelques dizaines de patients. Les tableaux observés sont variés, parfois dominés par l'épilepsie [37], des syndromes de raideurs ou d'hyperexcitabilité neuronale [38], ou des encéphalites limbiques (voir aussi chapitre diagnostic différentiel).

Certains de ces anticorps surviennent avec des tumeurs, d'autres peu ou pas. Les données disponibles sont résumées dans le Tableau (5).

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

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

Tableau.5: Principales caractéristiques des encéphalites à auto-Ac spécifiques du SNC [4].

I.6.5. Etude du métabolisme cérébrale (PET, SPECT)

La place de ces examens reste limitée compte tenu de leur faible disponibilité en pratique courante, et de leur coût, néanmoins certaines anomalies retrouvées pourraient aider au diagnostic de ces pathologies surtout en cas de normalité de l'IRM cérébrale, et à déterminer leur pronostic.

Des études antérieures mettaient en évidence que les encéphalites dysimmunitaires se manifestent de manière très précoce en TEP par des hyper métabolismes cérébraux (notamment limbiques), puis, dans un deuxième temps, l'apparition d'hypo métabolismes [79].

Le métabolisme cérébral normal en TEP au 18FDG est principalement lié à l'activité synaptique. Dans les encéphalites, il est possible que les hypo métabolismes soient liés à des neurones sidérés par la réaction inflammatoire, ne pouvant plus fonctionner normalement à cause de leur environnement altéré. Il reste bien-entendu possible qu'il existe une neurolyse plus ou moins importante, participant à cette baisse du métabolisme cortical [8].

Les hyper métabolismes pathologiques en TEP cérébrale au 18FDG, au cours des encéphalites dysimmunitaires, correspondent à une atteinte inflammatoire des neurones et non plus à l'activité synaptique normale. Une hypothèse physiopathologique pourrait faire intervenir un dysfonctionnement de cause inflammatoire des boucles activatrices cortico-sous-cortico-frontales (impliquant notamment le pallidum interne) intervenant dans les aspects attentionnels et exécutifs cognitifs [8]. Les hyper métabolismes semblent précoces dans l'histoire naturelle des encéphalites dysimmunitaires, leur association à un phénomène inflammatoire biologique semble cohérente [142].

Le tableau classique d'hyper métabolisme temporal interne est surtout rapporté dans les encéphalites limbiques médiées par les anticorps dirigés contre les antigènes intracellulaires (Hu, Ri, GAD) et, dans quelques publications, avec les anticorps anti AMPA, GABA et VGKC. Au contraire, les encéphalites limbiques à anti NMDAr sont associées en FDG à des atteintes postérieures, bien que la spécificité de cet aspect reste à démontrer [142].

Une étude a mis en évidence l'association des hyper métabolismes cérébraux en TEP 18FDG (retrouvés plus volontiers au cours de la phase précoce de la maladie) dans les encéphalites dysimmunitaires à des profils biologiques. En particulier, le cluster « hyper métabolisme cérébral » était associé à la présence d'une synthèse intra thécale de manière très significative. Ceci contraste avec le deuxième constat : les hypo métabolismes cérébraux étaient globalement associés à des pathologies plus sévères, avec une symptomatologie plus riche [8].

I.7. METHODES DE DETECTION DES AUTO ANTICORPS

Le diagnostic sérologique des encéphalites limbiques auto-immunes est basé sur la recherche de divers auto-anticorps spécifiques dans le sérum et le LCR.

La plupart des anticorps concernés reconnaissent des molécules exprimées au niveau des membranes dans leur conformation moléculaire native.

Les anticorps anti-neuronaux à cible membranaire sont recherchés par immuno-florescence sur des coupes de tissus neuronaux, cervelet et hippocampe de singe ou de rat. Ils marquent essentiellement la couche moléculaire sur ces deux tissus avec une intensité variable suivant le type d'anticorps.

La recherche d'auto-Ac se fait sur un panel de cibles décrites (sur le sérum et/ou le LCR), en cas de séronégativité. Il faut savoir que des faux positifs ou négatifs sont possibles en particulier avec le sérum. Il est donc recommandé d'envoyer les prélèvements à un laboratoire de référence en cas de doute ou de négativité face à un tableau suspect [4].

Par ailleurs, le choix du prélèvement est fondamental en fonction du tableau suspecté. Ainsi, les anticorps anti NMDAr n'ont de valeur que dans le LCR alors que les anticorps anti-LGI1 ou Caspr2 peuvent être observés dans le sang et/ou le LCR [72].

En cas de doute, le LCR pourra être testé en immunohistochimie indirecte à la recherche d'anticorps réagissant avec l'hippocampe. Il est donc recommandé en l'absence d'orientation de faire une recherche d'anticorps dans le sérum et le LCR.

Obtenir le résultat de la recherche de ces anticorps peut prendre du temps, ce qui ne doit pas retarder une éventuelle décision thérapeutique. Pour cela, la présence d'anticorps n'est pas nécessaire pour entamer un traitement précoce en cas de suspicion d'une encéphalite dysimmunitaire, bien que suffisante pour le diagnostic si le tableau clinique est évocateur, leur détection peut être négative et n'écarte pas définitivement le diagnostic [10].

A noter que les épitopes des antigènes classiques intracellulaires ou onconeuronaux (Hu, Yo, Ri, CRMP5, Ma2, amphiphysine) peuvent donc être détecté par immuno-blot ou ELISA, ainsi que par immunohistochimie utilisant le cerveau de mammifère, le plus souvent le rat ou la souris. Ces anticorps sont presque toujours détectables dans le sérum et le LCR.

I.7.1. Méthodes de détection des anticorps anti NMDAr

La détection des anticorps de type IgG dirigés contre la sous-unité GluN1 du récepteur NMDA, se fait à partir du LCR des patients, de préférence sur un prélèvement effectué avant l'instauration du traitement. La réactivité des anticorps, dépendant de la conformation de GluN1, peut être mise en évidence par différentes techniques :

La détection d'anticorps de type IgG dirigé est réalisée par immunohistochimie (IHC) sur coupes sagittales de cerveaux de rats fixés au para formaldéhyde de 20 µm [37]. Cette

technique permet d'avoir un aperçu global du profil de fixation des anticorps. La limite de cette méthode est la nécessité d'avoir un épitope commun entre l'homme et le rat afin que les anticorps humains reconnaissent l'épitope murin, ce qui est le cas pour le récepteur NMDA : 99.3% d'homologie entre l'homme et le rat pour la sous-unité NR1 du récepteur NMDA.

Les anticorps anti NMDAr marquent très majoritairement la couche moléculaire de l'hippocampe et légèrement la couche granulaire du cervelet.

Pour confirmer le signal détecté par immunohistochimie et caractériser la nature de l'épitope, la technique de référence consiste ensuite à tester le LCR sur des cellules humaines embryonnaires vivantes de rein HEK293 (HEK : Human Embryonic Kidney) transfectées pour exprimer GluN1, ou fixées (Cell based assay : CBA), exprimant GluN1 seule ou en association avec GluN2 (GluN1/GluN2). [34, 74, 192].

L'immuno-histochimie sur tissu cérébral permet d'observer un pattern de réactivité hautement spécifique au niveau de l'hippocampe (parfois révélé par d'autres anticorps dirigés contre le SNC) qui conjointement au CBA (confirmant l'identité de l'antigène ciblé) sont utilisés en pratique courante pour le diagnostic. Ces techniques permettent de distinguer ces Ac, de ceux décrits dans différents maladies neuropsychiatriques et ciblant des épitopes linéaires GluN1 ou GluN2 mais ne répondant pas de façon systématique aux tests décrits [112, 184].

- Test sur cellules HEK transfectées:

Contrairement au western blot ou aux techniques ELISA, le test sur cellules transfectées permet la détection d'épitopes conformationnels puisque la structure tertiaire de la protéine et les modifications post-traductionnelles sont maintenues. Les cellules HEK sont les plus utilisées mais d'autres lignées cellulaires sont utilisables.

Les cellules HEK sont transfectées et expriment la sous-unité GluN1 et la sous-unité GluN2B du récepteur NMDA. Un contrôle négatif avec des cellules non transfectées ainsi qu'avec des cellules transfectées mais sans incubation avec le prélèvement sont nécessaires.

Les échantillons sont testés sur cellules HEK pour effectuer le diagnostic de la pathologie. La présence d'IgG anti NMDAr est donc validée par l'association d'un marquage caractéristique du neuropile sur coupe sagittales de cerveau de rats et d'une réaction du LCR spécifiquement dirigée contre les cellules HEK293 transfectées avec la sous unité GluN1 du récepteur NMDA [72].

Alors que les Ac peuvent être retrouvés uniquement dans le LCR (particulièrement en cas d'utilisation de plasmaphérèses ou d'Ig intraveineuses), il n'existe pas de cas d'encéphalite où ils soient retrouvés exclusivement dans le sérum [36].

Une étude récente s'est intéressé aux valeurs diagnostiques de ces différents tests démontrant une sensibilité supérieure dans le LCR comparée au sérum (100 % [98.5-100] VS 85.6 % [80.7-89.4], $p < 0.0001$) [74]. De plus, il existe une meilleure concordance avec les résultats de l'immuno-histochimie pour les CBA sur cellules fixées comparée aux CBA sur cellules vivantes pourtant plus onéreuses (71% VS 58%, $p = 0,0056$) [74].

Plusieurs études ont identifié des Anticorps anti NMDAr sériques par CBA seule, dans différentes maladies neuropsychiatriques (schizophrénie, maladie de Creutzfeldt Jacob, maladie de Parkinson) ou chez des individus sains [39, 132, 199]. Cependant ces résultats n'ont pas été confirmés par la réalisation d'une autre technique de détection écartant le risque de faux-positifs, ou la recherche d'Anticorps dans le LCR écartant le diagnostic d'encéphalite [123].

I.7.2. Méthodes de détection des anticorps anti-récepteur VGKC, LGI1 et CASPR2

La recherche des anticorps anti VGKC est effectuée sur sérum. Les anticorps anti-VGKC sont recherchés par une technique de radio-immuno-précipitation (test de référence permettant de diagnostiquer des titres faibles), qui utilise un extrait de cerveau de rat dans lequel les VGKC sont spécifiquement marqués par l' α -dendrotoxine, elle-même couplée à l'iode 125. Cette méthode décèle les anticorps spécifiques pour les canaux potassiques Kv1.1, Kv 1.2 et Kv 1.6 ainsi que les anticorps reconnaissant des protéines associées Lgi1, Caspr2 et autres.

Près de 20 % des anticorps anti-VGKC détectés par radio-immuno-précipitation ne reconnaissent pas les protéines Lgi1 et Caspr2. Certains sont spécifiques pour la sous-unité Kv 1.1 des canaux potassiques mais il existe encore des spécificités non identifiées [90].

Les anticorps anti anti-Lgi 1 et anti-Caspr2 peuvent actuellement être recherchés par immunofluorescence sur des cellules transfectées. Cette recherche s'impose en présence d'un résultat positif lors de la recherche des anticorps anti VGKC. Les antigènes cibles connus à ce jour sont : la Leucin-rich glioma inactivated 1 protein ou Lgi1, la Contactin associated protein 2 ou Caspr2 et la Contactin2. D'autres antigènes cibles sont probables car 15 à 20 % des anticorps anti-VGKC positifs ne présentent pas ces anticorps.

Des échantillons de sérum d'individus sains et de patients atteints d'EL ont été analysés sur des cellules transfectées exprimant la protéine Lgi1 ou la protéine Caspr2. Les résultats révèlent un degré de sensibilité et un degré de spécificité de détection très élevés.

Les anticorps anti CASPR2 sont présents dans le sérum et le LCR des patients atteints d'encéphalite limbique. Ceux-ci sont majoritairement de la sous-classe IgG4 et ciblent principalement les domaines N-terminaux discoidine et laminine G1 de CASPR2 [166].

Le diagnostic des anticorps anti LGI1 peut être compliqué par une faible sensibilité de la CBA avec le LCR, d'où la nécessité de tester à la fois le sérum et le LCR. Actuellement, il est recommandé de faire la recherche des anticorps anti Caspr2 et anti Lgi1, dans le sang et dans le LCR, et non pas uniquement dans le sérum seul.

	Immunofluorescence			Autres tests disponibles
	Cervelet	Hippocampe	Cellules transfectées	
Amphiphysine	C. moléculaire	C. moléculaire	-	Immunodot
Glutamate décarboxylase (GAD)	C. moléculaire Pourtour des neurones	C. moléculaire	-	RIA, ELISA, Dot (GAD65)
Canaux potassiques (VGKC)	C. moléculaire	C. moléculaire	Disponible	Radio-immuno-précipitation
Lgi1	C. moléculaire	C. moléculaire	Disponible	-
Caspr2	C. moléculaire	C. moléculaire	Disponible	-
Récepteur glutamate NMDA		C. moléculaire (+/-)	Disponible NR1	-
Récepteur glutamate AMP	-	C. moléculaire	Disponible GluR1/R2	
Récepteur glutamate mGluR1	Cytoplasme cell. Purkinje Dendrites	-	-	-
Récepteur glutamate mGluR5	-	C. moléculaire	-	
Récepteur GABA B	-	C. moléculaire GABA B R1/2	Disponible	-

C. moléculaire : couche moléculaire.

Tableau.6 : Méthodes utilisées pour la recherche des auto-anticorps associés aux encéphalites auto-immunes [90].

I.8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I.8.1. Les encéphalites infectieuses

- L'encéphalite herpétique (HSV type 1 et type 6)

Qui constitue une cause fréquente d'encéphalite limbique, il s'agit donc du premier diagnostic différentiel à éliminer systématiquement.

La présentation clinique comporte moins de sémiologie psychotique et ne comporte pas de mouvements anormaux, ni de signes dysautonomiques, contrastant avec une fièvre constante [14,77].

L'électro-encéphalogramme retrouve des éléments périodiques pouvant évoquer le diagnostic, et l'IRM cérébrale montre des anomalies en hyper signal T2 et Flair, le plus souvent du lobe temporal, mais aussi le cortex insulaire, cingulaire et fronto-basal, les lésions peuvent être unilatérales dans 64 à 68% des cas [180].

L'atteinte limbique présente dans les deux pathologies, justifie néanmoins et à plus d'un titre d'évoquer cette étiologie qui demeure une attitude réflexe de tout praticien aux urgences devant une modification du comportement, des crises d'épilepsie et de troubles de vigilance, notamment en climat fébrile. La nécessité d'une analyse par PCR dans le LCR représente l'examen de référence pour le diagnostic (sensibilité 98%, spécificité 94%) [115].

Par ailleurs, l'association à une encéphalite dysimmune semble possible, devant être évoquée devant l'absence de réponse au traitement anti viral bien conduit et prescrit au bon moment, mais également devant la récurrence des signes cliniques chez un patient présentant une encéphalite herpétique [115].

Armangue et al. ont récemment confirmé des encéphalites auto-immunes déclenchées par une encéphalite à HSV, dans les 5 semaines qui suivent, 27% des patients ont développé une réponse immunitaire dirigée contre les récepteurs NMDA, ou d'autres protéines de surface des neurones [6]. Il ne s'agit pas d'un simple constat biologique, car ces patients présentaient une symptomatologie neurologique centrale. Parmi les autres patients, la sécrétion d'auto-anticorps, sans symptômes neurologiques, a été mise en évidence chez 30% d'entre eux. C'est pourquoi les recommandations récentes insistent sur le dépistage précoce de ces auto-anticorps en cas d'échec clinique du traitement par l'Aciclovir prescrit correctement [179].

- D'autres étiologiques infectieuses

Virales comme l'Epstein-Barr Virus (EBV), le cytomegalovirus (CMV), le virus varicelle-zona (VZV) et bactériennes (neurosyphilis) sont à évoquer. Une exposition au risque doit être recherchée et les tests diagnostiques appropriés (sérologies, PCR, étude cytochimique et culture du LCR) doivent être effectués au moindre doute [57].

I.8.2. Les autres anticorps à cibles antigéniques membranaires

Les tableaux sont moins stéréotypés:

- Les anti-AMPA récepteur

Surviennent avec des tableaux d'encéphalites limbiques ou d'encéphalites plus sévères, avec un tableau « pseudo-psychiatrique », décrits surtout chez les femmes [50,106].

Un cancer est présent dans la moitié des cas mais de nature variée (poumon, sein ou thymome), avec risque de récurrence [50,106].

- Les anti-GABA A récepteurs

Surviennent chez l'adulte et chez l'enfant dans un tableau d'encéphalite richement épileptique (épilepsie partielle continue, épilepsie réfractaire, état de mal), touchant des sujets jeunes. Chez l'enfant, des mouvements anormaux et un contexte viral sont fréquents (en particulier l'herpès virus) alors que chez l'adulte les tumeurs sont habituelles, en particulier le thymome [178].

Un syndrome de l'homme raide ou à un opsoclonus-myoclonus sont possibles [154].

- Les anti-GABA B récepteurs

S'observent chez l'adulte, l'encéphalite est souvent sévère comporte des troubles du comportement, une confusion, des troubles de mémoire et des crises d'épilepsie. Deux formes cliniques sont décrites, idiopathique et paranéoplasique. La forme idiopathique concerne les femmes dans 2/3 des cas, l'âge moyen est la quarantaine. L'encéphalite limbique n'est pas constante et il peut s'agir d'un tableau d'ataxie cérébelleuse, d'opsoclonus-myoclonus, ou de crises épileptiques isolées [50,83].

Dans plus de la moitié des cas une tumeur est associée (cancer à petites cellules du poumon ou plus rarement thymome) [50,83].

D'autres auto-anticorps (anti GAD65, anti NMDAr) ainsi que des onconeuronaux (Hu, Ri, SOX1), peuvent être retrouvés [50,83].

- Les anti-Glycine récepteur

Se voit chez l'enfant et l'adulte, réalisant un tableau d'encéphalomyélite avec rigidité. Le tableau est évocateur s'il comporte une symptomatologie à prédominance motrice : raideur, spasmes, myoclonies, troubles oculomoteurs, troubles bulbaires et faciaux, sursauts, troubles de la marche, signes pyramidaux ou cérébelleux. Une dysautonomie est présente dans un tiers à la moitié des cas et des désordres cognitifs, une encéphalopathie ou des crises épileptiques sont présents dans la moitié des cas à la phase d'état [4,31].

L'IRM cérébrale est souvent normale. Association à un thymome dans 10% des cas. D'auto-anticorps variés peuvent être retrouvés (anti-GAD65, anti VGKC, anti NMDAr, anti-thyroïdiens, ou antinucléaires) [4,31].

- Les anti-DPPX

Observés chez les patients adultes d'âge moyen de 57ans avec une triade syndromique très évocatrice comportant des prodromes à type de symptômes gastro-intestinaux (diarrhées), d'une perte de poids, suivis d'un tableau d'encéphalite avec des troubles cognitifs (mnésiques), des mouvements anormaux à type de myoclonies, une hyper plexie, une épilepsie, et une ataxie. Les patients s'améliorent habituellement sous traitement [76, 87].

- Les anti-mGluR5

Sont particulièrement rares et s'observent dans des tableaux de confusion, troubles comportementaux et épilepsie. Un lymphome de type hodgkinien est habituellement associé [119].

- Les anti-neurexine3a

Ont été décrit quelques patients, après une phase prodromale, s'installe un tableau encéphalitique avec confusion, trouble de vigilance parfois dyskinésies bucco-faciales [73]. Contrairement à l'IRM, le LCR est toujours anormal [73].

- Les anti IgLON5

Le diagnostic peut être évoqué devant des troubles du sommeil (apnée, stridor), de la marche, bulbaires, oculomoteurs, cognitifs et des mouvements anormaux avec myoclonies [163]. Le pronostic est jusqu'à présent mauvais, grevé par le risque de mort subite [163].

- Les anti-mGlu R1 et anti Homer 3

Il s'agit d'une ataxie cérébelleuse associée ou non à un cancer. Des hémopathies malignes ont été découvertes dans environ 20% des cas dans les anti mGlu R1[87].

- Les anti-D2R (récepteur à la dopamine)

Se voit surtout chez les enfants des deux sexes, fréquemment dans un contexte post-infectieux ou post-vaccinal [87].

Les symptômes au début sont variables, et incluent une léthargie, des symptômes psychiatriques (agitation, instabilité émotionnelle, anxiété, et psychose), des mouvements anormaux (dystonie ou tremblement dystonique, parkinsonisme, et chorée) et des troubles de la marche. Parfois des crises oculogyres et le flutter oculaire peuvent se manifester chez les patients atteints de dystonie ou de parkinsonisme. Des crises oculogyres, des troubles du sommeil, un dysfonctionnement du tronc cérébral, des convulsions, et une ataxie sont également fréquents [87]. L'IRM peut révéler des lésions des ganglions de la base [87].

I.8. 3. Les anticorps à cibles antigéniques synaptiques

- Les anti Anti-glutamic-acid-decarboxylase (GAD)

Survient souvent chez des femmes jeunes, dans un contexte dysimmun systémique. Surtout connu pour le syndrome de Stiff-Person (syndrome de la personne raide), mais aussi une survenue d'une ataxie cérébelleuse est possible [15,131].

Se manifeste par une épilepsie temporale, associée à atteinte cognitive légère, pouvant aller jusqu'à la sclérose mésiale. Les anticorps anti GAD 65 ont été associés à des épilepsies réfractaires ou à des encéphalites limbiques, voir encéphalomyélite avec myoclonies [15,131].

Leur fréquence peut atteindre 5 % des épileptiques mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence car on les observe dans 1 % de la population générale et dans la majorité des cas de diabète de type I. Pour admettre un lien de causalité, il faut un taux très élevé d'anticorps sériques (en général > 100 fois le seuil de détection) et une sécrétion d'anticorps dans le LCR [15,131].

- Les anticorps anti-AK5

Chez les sujets de 65ans en moyenne, avec un tableau d'encéphalite limbique purement amnésiante sévère (amnésie antérograde pure d'évolution rapide) et ne répondant que très peu ou pas au traitement, voir anxiété, propasognosie (tableau de KORSAKOFF), troubles respiratoires et parasomnies, sans épilepsie [51]. Il n'y a pas souvent de tumeur associée [51].

- Les anti-amphyphysine

L'encéphalite limbique est rare, on peut avoir une encéphalopathie, un stiff-person syndrome, une myélopathie ou une encéphalomyélite. Voir une atteinte du système nerveux périphérique subaiguë (sensitive ou sensitivo-motrice), une ataxie cérébelleuse, ou une névrite optique [156].

I.8.4. Les Ac à cible antigénique est intracellulaire

- Les anticorps anti-Hu

C'est la plus fréquente des encéphalites limbiques, se voit entre 30 et 80 ans. Le tableau d'encéphalite est rarement pur et s'associe très fréquemment à d'autres atteintes du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique surtout la neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown, rarement une polyneuropathie sensitivo-motrice, ou central (une ataxie cérébelleuse subaiguë dans 10% des cas, une encéphalomyélite). Dans une grande majorité des cas, il s'agit d'un cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) [86].

- Les anti-Ma2

Il existe très fréquemment des signes d'atteintes du tronc cérébral et/ou du diencephale (hypothalamus), à type de narcolepsie secondaire avec cataplexie, une somnolence, une hyperphagie, un pan hypopituitarisme, un diabète insipide, et une hyperthermie. Un ophtalmoplégie est possible, et certains patient peuvent développer un parkinsonisme

atypique avec une akinésie sévère. Dans plus de la moitié des cas masculins, une tumeur testiculaire est identifiée, et le cancer pulmonaire à petites cellules est le second cancer le plus fréquemment retrouvé [35].

- Les anti-CV2 (ou CRMP5)

Peut donner une atteinte d'encéphalopathie (sommolence, hyperthermie) et/ou du tronc cérébral (paralysie de la verticalité du regard, dysarthrie, dysphagie, paralysie faciale), une neuropathie sensitive subaiguë, voir une ataxie cérébelleuse. On peut également retrouver une myélite, une dysautonomie avec pseudo-obstruction intestinale, une névrite optique ou une uvéite, une chorée, un syndrome myasthéniforme, parfois encéphalite limbique. Il s'agit souvent d'un cancer pulmonaire à petites cellules [85,87].

- Les anti-Ri

Surtout chez la femme, avec un tableau d'encéphalite limbique et/ou opsomyoclonus et/ou autre atteinte SNC (ataxie cérébelleuse, dystonie de la mâchoire, laryngo-spasme, paralysie oculomotrice). Une néoplasie du poumon (CPPC) ou du sein est retrouvée [87].

- Les anti-Yo

Sont principalement des femmes présentant une ataxie cérébelleuse subaiguë, et une tumeur gynécologique est associée (ovaire, sein) [68].

- Anti-Tr/DNER

Principalement un tableau d'ataxie cérébelleuse, avec possibilité d'association à lymphome de hodgkin [68].

- Les anti-SOX1

Tableau d'encéphalite limbique et/ou d'autres atteintes SNC (ataxie cérébelleuse aiguë) et/ou d'un syndrome de Lambert-Eaton, voir d'un syndrome opsoclonus-myoclonus. Il semble exister une association extrêmement forte entre ces autoanticorps et la présence d'un cancer bronchique à petites cellules [27].

I.8.5. L'encéphalopathie de Hashimoto (Anticorps anti TG et anti TPO)

Définie comme un tableau d'encéphalopathie avec les critères suivants :

- 1-Troubles cognitifs (surtout mnésiques), des troubles psychiatriques (hallucinations), des crises d'épilepsie (avec myoclonies), des signes neurologiques de focalisation (épisodes d'accident vasculaire cérébral), des troubles de la conscience et des dystonies.
- 2- Présence d'une maladie thyroïdienne (souvent une hypothyroïdie).
- 3- La présence dans le sérum d'un fort taux d'anticorps anti TPO, retrouvés dans 86 à 100% des cas.
- 4- Absence d'anticorps neuronaux dans le sérum et le LCR.

5- Exclusion raisonnable d'une autre cause (tumorale, infectieuse, toxique, métabolique ou auto-immune).

6- Et le retour à un état neurologique de base du patient après le traitement par corticoïdes.

Les Anti TG (anti-thyroglobuline) et anti TRACK (anti récepteur de la TSH) peuvent aussi être retrouvés positifs. Les analyses du LCR peuvent révéler une hyperprotéinorachie, des anticorps anti TPO et anti TG, une pléiocytose lymphocytaire et des bandes oligoclonales (8 à 33 % des cas) [1].

I.8.6. Les maladies de système et les vascularites

Le neuro-lupus, le syndrome Gougerot- Sjögren, la neuro-sarcoidose, et le neuro-behçet, d'où la nécessité de chercher d'autres manifestations extra-neurologiques, de faire un bilan systémique complet ainsi qu'un bilan d'auto-immunité sérique.

I.8.7. Les affections psychiatriques

Une bouffée délirante, des crises psychogènes, une hystérie, une catatonie, une psychose.

I.8.8. Causes métaboliques

Un déficit en vitamine B1 (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome de Korsakoff).

I.8.9. Causes toxiques et médicamenteuses

Une intoxication au CO, un sevrage.

I.8.10. Etat de mal épileptique temporal ou crises temporales subintrantes lésionnelles

D'où l'intérêt de répéter l'électroencéphalogramme (éliminer une décharge critique), qui peuvent être responsables un hyper signal critique à l'IRM cérébrale (penser à faire une imagerie de contrôle).

I.8.11. L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)

Surtout chez l'enfant, un premier événement clinique multifocale, de cause inflammatoire démyélinisante (SNC) présumée.

L'IRM cérébrale est anormale montrant des lésions diffuses, mal délimitées, larges (supérieures à 1–2 cm), impliquant principalement la substance blanche cérébrale, des lésions T1 hypo intenses dans la substance blanche dans de rares cas, des anomalies de la substance grise profonde (thalamus ou ganglions de la base) peuvent être présentes, avec une prise de gadolinium sur plusieurs lésions.

I.8.12. Encéphalite de Bickerstaff

Fait partie des syndromes des antigangliosides, tableau de rombo-encéphalite aiguë (moins de 4 semaines) avec ataxie et atteinte des voies longues ascendantes/descendantes, des

paralysies oculomotrices (ophtalmoplégie), un trouble de la vigilance, et une hypo ou aréflexie. Positivité des anticorps anti GQ1b ou GT1a.

I.8.13. Maladies Neuro-dégénératives

Surtout les démences à évolution rapide, c'est le cas de la maladie de Creutzfeldt Jakob.

I.8.14- Infiltrations tumorales

Surtout les gliomes et les lymphomes.

I.9. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas de traitement bien codifié et consensuel, il ne s'agit pour le moment que des données issues de retour d'expérience ou d'études rétrospectives. La stratégie thérapeutique des encéphalites à anticorps dirigés contre les antigènes membranaires, est double :

- Détection et traitement du cancer éventuel (éventuelle exérèse).
- Une immunothérapie précoce, à dose efficace, et parfois agressive, par les immunomodulateurs ou immunosuppresseurs.

Parmi les différentes options thérapeutiques, il faut distinguer :

- Les traitements de première ligne où l'on trouve les corticoïdes à fortes doses (en bolus IV), les immunoglobulines (Ig IV), et les échanges plasmatiques (EP).
- Les traitements de deuxième ligne : les immunomodulateurs comme le Rituximab (anti CD20), le Cyclophosphamide, le Mycophénolate-mofétil, l'azathioprine. D'autres traitements ont été utilisés comme le Tacrolimus, le Tocilizumab (anti IL6), et le Bortezomib (inhibiteur du protéasome).

La réponse au traitement de première ligne est habituellement excellente pour les encéphalites associées à des anticorps à cible membranaire (80%) [78]. Celles-ci doivent donc être traitées rapidement. Ils sont volontiers utilisés et recommandés même en cas d'existence de néoplasie sous-jacentes, en association à la résection tumorale [34, 95]. Si un diagnostic est fortement suspecté, il est même conseillé de débiter les traitements précocement avant la réception des résultats, afin d'éviter tout délai.

Les traitements de seconde ligne sont utilisés en cas de réponse insuffisante ou de rechute sous traitements de première ligne, ou en complément de ceux-ci lorsque le tableau est sévère, ainsi que pour éviter des rechutes dans certains cas (si risque de survenue d'une rechute est élevé).

Environ 80 % des patients peuvent répondre au traitement mais la rapidité de la réponse et la durée dépend du type d'anticorps responsable de l'encéphalite. Ainsi, avec un anticorps anti LGI1, une corticothérapie précoce peut suffire, à l'inverse il faut souvent un traitement de première ligne prolongé et couplé à une deuxième ligne dans les encéphalites à anticorps anti NMDAr [49]. La réponse globale au traitement dépend alors du type d'auto-anticorps mais aussi de la tumeur associée.

Le maniement des immunosuppresseurs est parfois délicat dans un contexte de réanimation prolongée (risque infectieux). Les indications sont ainsi discutées au cas par cas. En cas d'échec de la deuxième ligne d'autres immunosuppresseurs ont été proposés mais il est difficile d'en mesurer l'efficacité.

Un traitement immunosuppresseur d'entretien type azathioprine ou mycophénolate mofétil pendant un ou deux ans peut aussi être utile une fois la récupération obtenue pour éviter les rechutes qui peuvent survenir dans 20 ou 30 % des cas.

Si une tumeur est découverte, elle doit bien sûr être traitée pour elle-même mais cela n'est souvent possible qu'une fois le tableau encéphalitique stabilisé.

De manière concomitante, une prise en charge globale symptomatique est nécessaire. Elle passe par une rééducation neuropsychologique et motrice, une prise en charge des troubles psychiatriques, un traitement des atteintes respiratoires centrales et de la dysautonomie (la prise en charge en milieu de réanimation est parfois nécessaire), une prise en charge de la sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (SIADH) et de l'hyponatrémie qui en résulte, et enfin une prise en charge spécifique des troubles du sommeil.

Le traitement de l'épilepsie tient aussi une place majeure surtout pendant la phase initiale car il est rare que les patients gardent une épilepsie séquellaire. Un point important dans l'encéphalite à anticorps anti NMDAr est de ne pas confondre certains mouvements anormaux et anomalies EEG contemporaines avec des décharges critiques au risque d'aggraver les troubles de conscience par les traitements anti épileptiques.

A noter que la prise en charge des troubles comportementaux qui peuvent être majeurs est souvent difficile à la phase initiale car les psychotropes et en particulier les neuroleptiques peuvent avoir un rôle aggravant du tableau clinique dans certains cas (c'est le cas de l'encéphalite à anti NMDAr) [4].

I.9.1. Traitement des encéphalites à anti-NMDAr

Du fait de la découverte récente de cette affection, il n'ya actuellement pas encore de consensus thérapeutique. Même si la plupart des cas cliniques rapportés semblent avoir une symptomatologie comparable, il en va autrement de la réponse au traitement [91].

Les traitements décrits dans la littérature, pour n'être pas codifiés, n'en sont pas moins stéréotypés, inscrits dans le cadre d'une pathologie dont la pathogénie médiée par des anticorps paraît directement responsable des manifestations cliniques. Une immunothérapie comportant une première ligne (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques), et une deuxième ligne (Anti CD20, Cyclophosphamide, Azathioprine, et Mycophénolate-mofétil) [42].

Toutes les composantes majeures de l'immunothérapie sont utilisées sans qu'on puisse définir une thérapie seule ou une combinaison comme la plus efficace pour tous les patients [34].

Le traitement de référence consiste en un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur agressif, et une résection chirurgicale complète en cas de processus néoplasique sous-jacent, le plus précocement possible, associés à un traitement symptomatique [36].

La résection tumorale est donc le premier traitement, car elle est suivie d'une amélioration symptomatique plus rapide et plus complète que sous divers traitement immunomodulateurs ou immunodépresseurs qui sont néanmoins le plus souvent associés.

Dans la plupart des cas, on retrouve en première ligne de traitement les corticoïdes à fortes doses associés aux immunoglobulines IV ou aux échanges plasmatiques [91]. Les immunoglobulines peuvent suffire à obtenir une guérison, même si celle-ci apparaît plusieurs semaines après le début du traitement [91]. Il reste à définir la durée de cette immunothérapie. Les échanges plasmatiques ont eux aussi montré leur efficacité en première intention, même si leur rythme d'administration varie [140,148].

L'utilisation des échanges plasmatiques (EP) peut être difficile dans les formes agitées, c'est pourquoi les immunoglobulines représentent une bonne alternative. Dans une revue de la littérature sur l'usage des EP dans les encéphalites anti NMDAr (Suppiej et al), on a observé que dans la majorité des cas, les EP sont utilisés après un traitement par corticoïdes ou IVIG. Il semble que l'évolution et le pronostic soient meilleurs chez les patients pour qui les EP ont lieu en association avec les corticoïdes. Ceci s'expliquerait par l'action périphérique des EP (diminution de la circulation périphérique des anticorps) couplée à l'action centrale (intra-thécale) des corticoïdes [143,182]. Selon les études, leur utilisation en 1^{ère} ligne était de 22%, en 2^{ème} ligne était de 44%, en 3^{ème} ligne était de 11%, et en 4^{ème} ligne était de 22%, concernant le délai entre le début symptômes et l'instauration des EP, il était de 10 jours à 7 mois avec une médiane de 50 jours, avec une bonne tolérance, et le nombre d'EP était de 5 à 7 (un jour sur 2), avec tendance en faveur d'une instauration précoce (mais effectif réduit, stratégie hétérogène, étude rétrospective) [155]. Les anticorps IgG ont une longue demi-vie et un grand volume de distribution dans le corps; par conséquent, il faudra environ cinq à six séances d'échange plasmatique pour réduire le niveau sanguin de manière substantielle. Par conséquent, une thérapie optimisée inclurait cinq à six procédures d'EP sur un jour alterné.

La plasmaphérèse est donc une option de traitement relativement sûre chez des patients avec encéphalite à anti NMDAr, mais avec une nécessité de surveiller de près les malades à cause

d'un risque de développer une hypotension et/ou une instabilité autonome en cas de dysautonomie, d'où la nécessité d'augmenter le rapport de 5% d'albumine sur une solution saline à 0,9% dans le liquide de remplacement qui pourrait aider à prévenir les épisodes d'hypotension due à une hypo volémie [92]. A noter que certains experts n'ont pas recommandé les échanges plasmatiques chez l'enfant compte tenu de la difficulté de leur réalisation et du risque d'instabilité hémodynamique qu'ils entraînent [36].

L'instauration rapide d'un traitement immunomodulateur et la résection de la tumeur si elle est présente permet une récupération complète ou une amélioration des symptômes avec des séquelles minimales, dans près de 80% des cas [187].

Il est alors impératif d'instaurer une conduite thérapeutique précoce et parfois agressive selon la sévérité du tableau clinique. Le délai médian entre le début des symptômes et l'instauration du traitement est d'environ un mois dans l'étude de Titulaer [187], et de 20 jours dans la cohorte de Bost [22].

En cas d'échec des traitements de première ligne, un traitement de seconde ligne plus agressif, basé sur les agents cytotoxiques comme le Cyclophosphamide et/ou le Rituximab, doit être instauré pour améliorer les chances de récupération [93,107], doit être instauré pour améliorer les chances de récupération. Les recommandations actuelles d'experts préconisent l'usage d'une des molécules de seconde ligne de traitement, voire de deux ensembles, si aucune amélioration clinique n'est observée [36].

Un traitement immunosuppresseur est généralement proposé pendant l'année suivant le diagnostic pour éviter le risque de rechute. L'immunosuppresseur souvent utilisé est le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine [36].

Une stratégie thérapeutique a été récemment proposée par Dalmau et al. [36]. Ces auteurs ont préconisé le recours en première ligne de traitement à l'association de corticoïdes (1g/j) pendant 5 jours et d'immunoglobulines (0,4 g/kg/j) puis, en l'absence d'amélioration clinique après 10 jours, à une deuxième ligne de traitement par Rituximab (375 mg/m²) une fois par semaine pendant 4 semaines.

La conduite à tenir au long cours est guidée par la présence ou non d'une tumeur associée:

- ✓ Dans le cas d'un syndrome paranéoplasique, le traitement associe résection tumorale, perfusion d'immunoglobuline ou plasmaphérèse. En cas de réponse satisfaisante, cette première ligne thérapeutique est suivie d'un traitement immunosuppresseur par azathioprine pendant un an. En cas de mauvaise réponse, on propose une première dose de Rituximab à 375 mg/m², suivie d'une deuxième dose en l'absence de réponse favorable au bout de 10 jours, s'en suit une nouvelle plasmaphérèse pouvant être associée à des perfusions d'immunoglobuline en cas de mauvaise réponse, ou d'injections de Cyclophosphamide à la posologie de 750 mg/m²/mois [36].

- ✓ En l'absence de tumeur, un traitement immunosuppresseur par Rituximab est également recommandé, une première dose est proposée, suivie d'un traitement immunosuppresseur au long cours par l'azathioprine ou par le Mycophénolate-mofétil, durant un an en cas de réponse favorable [36], ainsi qu'une recherche répétée d'une néoplasie sous-jacente sur les deux ans à venir.

Dans leur étude, Titulaer et al. ont trouvé que les patients de moins de 18 ans sont plus sujets à ne pas répondre aux premières lignes de traitements, et ils préconisent donc un usage plus rapide et plus agressif des traitements de deuxième ligne [187]. Ceci s'explique en grande partie, par le fait que comme il a été dit ci-dessus, les enfants et les adolescents sont plus sujets aux encéphalites à anti NMDAr sans néoplasie associée [61].

D'autres traitements symptomatiques sont utilisés : la Kétamine (inhibiteurs des récepteurs NMDA), les antiépileptiques (vimpat, keppra, dilantin, fycompa, benzodiazépines), anxiolytiques, sédation en cas de mouvements anormaux sévères, contrôles des dysautonomies (thermique, ventilatoire, tensionnelle). La clozapine peut être utilisée pour traiter les symptômes psychiatriques, mais sous le contrôle de l'épilepsie et d'une bonne fonction de ventilation ; sinon, elle peut induire des crises d'épilepsie (Bolu et al., 2017) [198].

L'amélioration clinique sous traitement adapté se produit en un à 12 mois, et le rétablissement peut s'étaler sur une période de 18 mois, et la diminution du taux d'anticorps anti NMDAr du LCR est corrélée à l'amélioration clinique sous traitement.

Les traitements immunosuppresseurs doivent être poursuivis durant un an avec contrôle des anticorps anti NMDAr dans le LCR à six et 12 mois, pour s'assurer de leur disparition avant arrêt du traitement.

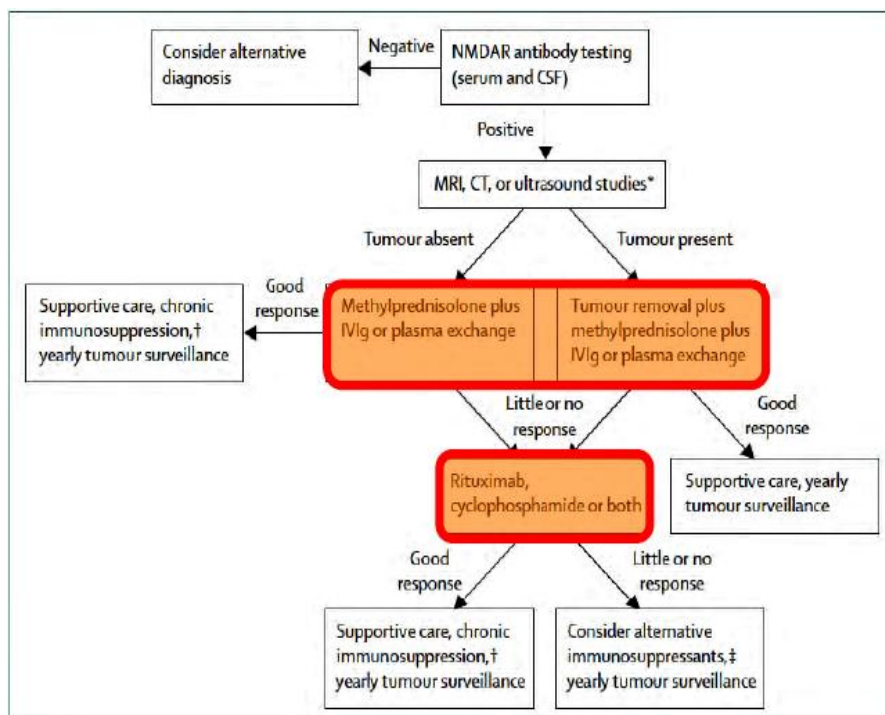


Fig.18 : Investigation et prise en charge de l'Encéphalite à anti NMDAr (Dalmou et al. 2011)

I.9.2. Traitement des encéphalites à anti VGKC (anti CASPR2 et anti LGI1)

Les principes thérapeutiques par immunothérapie sont identiques à ceux de l'encéphalite avec anti NMDAr.

L'usage des stéroïdes dans certaines études semble mener à un décours clinique plus favorable, mais il n'existe pas actuellement d'étude à plus large échelle [194]. Ainsi Vincent et al. (2004) proposèrent d'associer immunoglobulines intraveineuses ou échanges plasmatiques et corticothérapie orale prolongée, pendant au moins 06 mois, jusqu'à stabilisation [194]. Dans certains *case-reports*, les stéroïdes ont été utilisés en association à une plasmaphérèse ou à une cure d'immunoglobulines ou les deux [19,42]. La plupart des patients montrent une amélioration substantielle [175].

Le traitement de première intention des encéphalites à anti LGI1 repose sur l'utilisation de corticostéroïdes (1 g/j intraveineux pendant 5 jours), d'immunoglobulines intraveineuses (3 cures mensuelles de 2 g/kg en 5 jours), de plasmaphérèses, en monothérapie ou en association. En cas d'échec, l'utilisation du Cyclophosphamide (750mg/m²/mois pendant 6 mois) ou du Rituximab (375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines) peut être proposé.

Ces stratégies thérapeutiques reposent sur des séries rétrospectives d'effectifs restreints et aucun essai randomisé n'a été jusqu'alors réalisé [88,175].

Les données concernant le traitement de deuxième intention sont limitées. Dans une série de cinq patients traités avec le Rituximab, une amélioration marquée n'a été observée que chez un patient. Ce résultat décevant pourrait être dû au long délai jusqu'au début du traitement par le Rituximab (médiane de 414 jours) [97].

Si la clinique est bien décrite dans les encéphalites à anti CASPR2, le traitement quant à lui reste très empirique avec des études pour la plupart rétrospectives incluant un faible nombre de patients. La littérature rapporte une vingtaine de cas ayant répondu à des séances d'échanges plasmatiques, ce traitement étant désormais proposé en deuxième intention après échec de la corticothérapie ou des immunoglobulines [53]. La plupart des études montrent une bonne réponse des patients à l'immunothérapie si le traitement est précoce [53].

Le traitement de la tumeur est essentiel à l'amélioration neurologique. De plus, chez les patients non-tumoraux, l'immunothérapie semble être bénéfique [118]. Le traitement de première intention comprend des corticostéroïdes, des Ig Iv ou des échanges plasmatiques, mais aucun essai n'a comparé les différentes approches de ces traitements.

Le contrôle de l'épilepsie reste indispensable, les crises entraînent une rupture de la barrière cérébro-méningée, les contrôler permettrait de limiter le contact des anticorps avec le système nerveux. Le valproate de sodium pourrait avoir aussi des vertus immunomodulatrices et antinéoplasiques. Ces constatations pourraient influencer le choix des antiépileptiques même si l'immunothérapie reste le traitement incontournable de l'encéphalite à anti-VGKC. La corticothérapie peut dans ces situations difficiles guérir l'épilepsie.

Bien que les patients présentant une encéphalite à anti VGKC répondent généralement bien au traitement immunosuppresseur, certains développent une atrophie du lobe temporo-mésial et une déficience cognitive persistante. Dans certaines cohortes, 89% des patients développent une atrophie de l'hippocampe [80] et 65% présentent des déficits de mémoire persistants [137]. Les résultats cognitifs à long terme ont été étudiés dans un petit nombre d'études de groupe.

I.10. PRONOSTIC ET EVOLUTION

I.10.1. Encéphalite à anti NMDAr

L'amélioration peut commencer dans le premier mois de traitement et peut se poursuivre pendant les premiers 24 mois. La durée médiane entre le début du traitement et l'amélioration des symptômes est de 3 mois et la médiane de récupération est de 23 mois [187].

L'amélioration clinique se fait généralement selon une cinétique lente, le patient se réveille tout d'abord d'un coma et tranquillement, il reprend ses fonctions autonomiques. La récupération peut être partielle ou complète. Le processus de guérison se déroule dans le sens inverse des phases décrites, avec en premier lieu la disparition des symptômes neurologiques puis psychiatriques, et l'hospitalisation est le plus souvent longue, la durée médiane des hospitalisations est de 2,5 mois (entre un et quatorze mois) [36].

Malgré la sévérité de ce syndrome, environs 75 % à 80% des patients présentent une issue favorable à un an, après l'initiation d'un traitement adéquat. Ces patients présentent une guérison totale, qui peut être tardive dans les cas sévères (parfois plus de deux ans), ou gardent de légères séquelles neurologiques surtout cognitives. Tandis que 25 % ont des séquelles sévères ou décèdent. La mortalité est inférieure à 5 %, due à des complications infectieuses, cardio-respiratoires ou à des états de mal épileptiques le plus souvent [36].

Comme souvent dans les atteintes encéphaliques, les fonctions cognitives et psychiatriques sont les plus lentes à récupérer, avec des recrudescences de symptômes psychotiques et d'agitations [187]. L'évolution est variable avec comme séquelle constante une amnésie lacunaire de l'épisode encéphalitique chez la majorité des patients. Chez certains patients la récupération peut être incomplète et des symptômes comportementaux peuvent persister (impulsivité, désinhibition, hyperphagie, hypersexualité et hypersomnie) [36].

Dans la série de Dalmau et al., 47 % avaient une récupération complète, 28 % des séquelles légères, 18 % des séquelles lourdes, 7 % sont décédés [34, 36]. L'autonomie dans la vie quotidienne est d'environ de 57% à 6 mois, et de 88% à 24 mois. La récupération complète est d'environ de 11% à 6 mois, et de 63% à 24 mois [45].

Certains facteurs sont corrélés à une évolution favorable telle qu'une immunothérapie combinée précoce (association des corticoïdes et des immunoglobulines avant le 8ème jour de réanimation, et avant 4 mois d'évolution), en cas de succès du traitement de la première ligne, en cas d'un LCR peu inflammatoire, et il en est de même pour une origine tumorale (surtout si elle est diagnostiquée et traitée). A noter que l'âge supérieur à 60 ans est associé à un moins bon pronostic de récupération [45].

Des rechutes peuvent survenir chez 10 à 30 % des patients et un tiers d'entre eux présentent plusieurs rechutes [34, 94, 186, 199]. Le délai d'apparition de ces rechutes est très variable, de quelques mois à plusieurs années (délai médian de dix-huit mois, jusqu'à 84 mois après la première poussée) et elles sont souvent moins sévères et de présentation clinique moins complexe que l'épisode initial [36, 59, 187]. Les rechutes sont plus fréquente en l'absence de

tumeur, et lorsque les patients ne sont pas traités convenablement par immunothérapie (14 à 25% des cas) [59]. Elles sont plus fréquentes dans les formes non paranéoplasiques et le diagnostic tumoral n'est pas rare lors des nouveaux épisodes. La résection d'une tumeur et l'utilisation de thérapeutiques immunologiques réduisent ce risque de rechute encéphalitique, ce qui justifie le maintien d'un immunosuppresseur pendant un ou deux ans suivant le diagnostic [187]. Un taux faible de rechutes retrouvé dans notre étude est expliqué aussi par la résection de la tumeur détectée et l'utilisation de thérapeutiques immunologiques, avec le maintien d'un traitement immunosuppresseur chronique, ce qui a réduit ce risque de rechute, selon les données de la littérature [187].

Titulaer et al. ont retrouvé un taux de rechutes de 12 % dont 33 % avec de multiples rechutes [187]. Dans 67 % des cas, les rechutes sont moins sévères que l'épisode initial, 23 % sont d'intensité similaire et 10 % plus sévères. Les patients sans processus tumoral retrouvé font plus de rechutes ($p = 0,0007$) [187].

La faible fréquence de rechutes neurologiques est sans doute liée à une meilleure reconnaissance de la pathologie, un traitement précoce et un usage rapide de traitement de seconde intention (plus agressif) [95].

Concernant les enfants et les adolescents, le pronostic était meilleur dans les cas où un tératome était opéré que dans les cas où aucune tumeur n'était retrouvée. Des rechutes (de une à trois) peuvent être observées. Elles étaient plus fréquentes chez les patients sans tumeur associée ou en cas de tumeur traitée tardivement. À noter que deux facteurs sont significativement associés à une meilleure évolution de l'encéphalite, il s'agit de l'absence d'indication à une prise en charge en réanimation et de l'instauration rapide du traitement immunosuppresseur associé à la résection chirurgicale de la tumeur, si celle-ci est retrouvée.

Les taux d'anticorps peuvent rester positifs même après rétablissement clinique, plus fréquemment dans le LCR que dans le sérum [187].

I.10.2. Encéphalite à anti VGKC (Anti CASPR2 et Anti LGI1)

Un déficit des fonctions cognitives peut persister, notamment dans le domaine de la mémoire, avec ou sans atrophie hippocampique à l'IRM. Des séquelles psychiatriques ou de crises d'épilepsie sont aussi possibles, même en l'absence d'anomalies à l'imagerie.

Dans l'encéphalite à anti LGI1, les crises, en particulier les crises dystoniques brachio-faciales, disparaissent souvent instantanément, tandis que l'amélioration cognitive est lente, et les séquelles sont surtout à type d'amnésie persistante comme seul symptôme résiduel, qui peut être invalidante [189].

Dans une étude, le taux de létalité à 2 ans était de 19% [189]. Une autre étude a rapporté 3/57 décès (6%) après un suivi allant de 2 à 60 mois [114].

Les séries précédentes rapportaient des rechutes chez 0% à 18% des patients présentant une encéphalite à anti-LGI1, mais le suivi était court (augmentation probable du taux de rechutes avec un suivi prolongé), alors que les rechutes ont tendance à se produire des années après l'épisode initial [114, 137]. Ces rechutes sont possibles et les médecins doivent être conscients que celles-ci peuvent se produire plusieurs années après l'épisode initial de la maladie [114]. Selon Van Sonderen et al., les rechutes peuvent survenir plus de sept ans après l'épisode initial de la maladie, et les résultats à long terme sont actuellement étudiés de manière plus approfondie [191].

L'évolution des pathologies à anti caspr2 dépend du tableau clinique (exemple : association ou non à ne myasthénie grave), de la précocité de la mise en route d'une immunothérapie et du traitement de la tumeur qui est essentiel à l'amélioration neurologique. Des rechutes sont aussi rapportées dans cette pathologie [191]. L'évolution favorable semble corrélée à la décroissance des anticorps sériques.

CHAPITRE II

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

II- PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

II.1. Problématique

Il s'agit d'une entité de description récente, méconnue dans notre pays, et plusieurs patients pouvaient échapper à des thérapeutiques qui ont prouvé leur efficacité.

Notre étude consistait à diagnostiquer précocement ces affections, sources d'errances diagnostiques et de retard thérapeutique, améliorant ainsi la prise en charge et le pronostic des patients atteints d'encéphalite dysimmunitaire à anticorps à cible membranaire.

Ces encéphalites auto-immunes pouvaient mimer plusieurs pathologies notamment psychiatriques d'où la nécessité de mener des études afin de sensibiliser les différents spécialistes et les informer de l'existence de ce type de pathologie dans notre pays, et de déterminer leur fréquence. Plusieurs créneaux en neurologie ont été alors concernés à savoir le domaine de l'épilepsie, de la pathologie des mouvements anormaux, de la cognition...etc.

En raison de leur difficulté diagnostique, notre étude a essayé aussi de déterminer certaines caractéristiques cliniques et para cliniques afin de permettre au clinicien d'évoquer ces pathologies avec des examens effectués disponibles (IRM, EEG, biologie, LCR...).

II.2. Objectif principal

Déterminer les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques, électro-physiologiques (EEG) et évolutives après traitement, des encéphalites dysimmunitaires à anticorps à cible membranaire (anti NMDAr, anti CASPR2 et anti LGI1).

II.3. Objectifs accessoires

Décrire les données cliniques et para cliniques des trois tableaux d'encéphalites autoimmunes (à anti NMDAr, à anti LGI1, et à anti CASPR2) et en déduire les éléments discriminatifs pour chacune.

Evaluer la fréquence des néoplasies associés aux encéphalites dysimmunitaires (à anti NMDAr, à anti CASPR2, et à anti LGI1).

Rapporter les différentes formes atypiques ou frustes de ces encéphalites, qui peuvent échapper aux traitements.

Evaluer l'efficacité des différentes armes thérapeutiques disponibles et proposés par les experts.

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES

III.1. Type d'étude

C'est une étude descriptive multi variée, longitudinale, prospective et rétrospective, portée sur des patients qui ont présenté un tableau d'encéphalite dysimmunitaire à anticorps à cible membranaire (NMDAr, LGI1 et CASPR2), au sein du service de neurologie du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, hôpital Belloua, durant la période janvier 2016-décembre 2018. Notre population d'étude a été estimée à trente patients (30).

III.2. Population d'étude

L'étude a concerné des patients présentant un tableau d'encéphalite dysimmunitaire à anticorps à cible membranaire (NMDAr, LGI1 et CASPR2), dans un cotexte aigu ou subaigu (évoluant en quelques semaines ou mois), associant à des degrés divers des symptômes neuropsychiatriques, à savoir des troubles de la vigilance, des troubles cognitifs surtout mnésiques, des manifestations psychiatriques (troubles du comportement, manifestations psychotiques...etc.), des crises épileptiques, des signes dysautonomiques, et parfois d'autres signes neurologiques rentrant dans le cadre d'une atteinte du SNC et/ou périphérique (neuromyotonie, syndrome cérébelleux, troubles du sommeil). Il s'agit de patients qui ont été adressés souvent aux urgences ou aux consultations de Neurologie du CHU de Tizi-Ouzou.

III. 2.1. Les critères d'inclusion

Patients atteints d'encéphalites dysimmunitaires à anti NMDAr et à anti VGKC (CASPR2, LGI1), ayant comporté un tableau neuropsychiatrique le plus souvent limbique, d'installation aiguë ou subaiguë, avec des examens para cliniques évocateurs à savoir l'IRM cérébrale, l'EEG, l'analyse du LCR, et le dosage des anticorps (anti NMDAr, anti CASPR2, et anti LGI1) dans le LCR et/ou le sérum qui confirme le diagnostic (diagnostic défini), ou des formes séronégatives (diagnostic probable) avec des caractéristiques cliniques (dyskinésies, dystonies brachio-faciales, neuromyotonie, hyponatrémie, dysautonomie) et para cliniques (patterns EEG, anomalies à l'IRM, anomalies au LCR). Les autres diagnostics différentiels comme l'encéphalite herpétique et les encéphalites paranéoplasiques à anticorps intra cellulaires ont été éliminés.

Tous les malades ayant répondu soit aux critères d'encéphalite auto immune définie ou d'une encéphalite auto-immune séronégative ou probable (dosage de l'Ac négatif) (Graus et al., 2016).

III. 2.2. Les critères d'exclusion

Durant notre étude les patients âgés de moins de 16 ans ont été exclus de l'étude (formes pédiatriques).

III.2.3.Taille échantionnale (nombre de sujet nécessaire)

L'encéphalite dysimmunitaire est une maladie réalisant un tableau clinique polymorphe, méconnue et sous diagnostiquée par le clinicien, par conséquent on rapporte la rareté de cette affection dans toutes les séries rapportées dans la littérature en raison aussi de sa

description récente, sans oublier la difficulté d'accès aux moyens diagnostiques, biologiques spécifiques disponibles, ces dernières années en Algérie (uniquement à l'Institut Pasteur d'Alger).

Alors la taille échantionnale a été déterminée par la durée de l'étude (2016-2018) donc tous les patients ont répondu aux critères de définitions de cas d'encéphalite dysimmunitaire à anticorps à cible membranaire (NMDAr, LGI1 et CAPSR2) sera inclus dans notre étude.

III. 3. Déroulement de l'étude

III.3.1.Phase préparatoire

Après avoir informé et sensibilisé les médecins neurologues hospitaliers, libéraux, les psychiatres, les réanimateurs, les oncologues, et les spécialistes des maladies infectieuses de l'objectif et des modalités de l'étude dans le but de collaborer à la réalisation de notre étude, en adressant toute suspicion d'encéphalite limbique autoimmune (clinique et/ou para clinique) aux urgences de Neurologie du CHU Tizi-Ouzou, Hôpital Belloua, Tizi-Ouzou.

III.3.2. Phase de réalisation

Après orientation, les patients ont bénéficié d'une hospitalisation au service de neurologie, et de consultations régulières avec un bilan clinique complet, un examen neurologique, psychiatrique, des examens biologiques standards (glycémie, NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan de crase sanguine, ponction lombaire...etc.) et à visée étiologique (sérologies, PCR, anti TPO, bilan d'auto-immunité dans la sang, onconeuronaux...etc.), des examens d'imagerie (IRM,TAP,...etc.), et des examens électro-physiologiques (EEG, EMNG), ainsi qu'un score de MMSE. Tous ces patients ont été soumis à la recherche d'anticorps à cible membranaire (CASPR2, NMDAr, et LGI1).

L'anamnèse a recueilli systématiquement les antécédents personnels des patients en particulier l'existence d'antécédents de maladies auto-immunes, ou de néoplasie.

Les interrogatoires de patients et/ou de l'entourage immédiat, ont permis de retracer l'histoire de la maladie avec la date de début de la symptomatologie, la chronologie de l'installation des troubles neuropsychiatriques et leur type, leur mode de début, leur évolution dans le temps et déterminer ainsi le caractère aigu ou subaigu de l'affection.

L'examen général a recherché une fièvre, une altération de l'état général, un amaigrissement, des signes extra-neurologiques. Un avis de psychiatrie a été demandé.

L'examen neurologique a recherché des signes de focalisation, des troubles de la conscience, et l'existence ou non d'un syndrome limbique, de signes dysautonomiques, de mouvements anormaux, d'anomalies du sommeil, et d'atteintes périphériques.

Une IRM cérébrale morphologique (1.5 Tesla avec un protocole adapté, notamment des coupes coronales perpendiculaires au grand axe passant par l'hippocampe et des coupes

axiales dans le plan bi-hippocampique), avec différentes séquences FLAIR, T2, T1, et injection de Gadolinium, un EEG de scalp (parfois prolongé et répété en cas de besoin), une ponction lombaire (cytochimie, culture, immunologie), ont été réalisés systématiquement à tous les patients, à visée diagnostic et étiologique d'une encéphalite limbique, ainsi qu'une évaluation neuropsychologique (MMSE).

Toutes les étiologies pouvant donner un tableau d'encéphalite surtout limbique, à savoir les causes infectieuses (surtout herpétique), carencielles, métaboliques, toxiques, et paranéoplasiques intra cellulaires, ont été éliminées par les examens cliniques et para cliniques pertinents : sérologies (Herpès simplex virus, VIH, Epstein Barr virus, cytomegalovirus), culture sur LCR, sérologies de la maladie de Lyme et de la syphilis, PCR, dosage des vitamines; bilan biologique standard (NFS, glycémie, créatininémie, urémie, ionogramme sanguin, calcémie, bilan hépatique), ammoniémie, un bilan thyroïdien (avec le dosage des anti TG, et des anti TPO), bilan d'auto-immunité dans le sang à la recherche d'anticorps systémiques (ANN...), recherche d'anticorps onconeuronaux spécifiques dans le sérum (anti Hu, Yo, Ri, CV2, amphiphysine, Ma2) et d'anticorps synaptiques tels que les Anti GAD65.

Un bilan immunologique a été réalisé systématiquement, à la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines ou de bandes oligo-clonales (BOC), à l'institut Pasteur d'immunologie d'Alger.

Pour les Ac anti-neuropiles membranaires, la recherche a été réalisée systématiquement dans le sang et le LCR, dans un centre spécialisé (service d'Immunologie, Institut Pasteur d'immunologie, Alger) et parfois effectuée au centre de référence des maladies paranéoplasiques neurologiques, CHU de Lyon pour les LCR). Les techniques utilisées sont l'immunofluorescence indirecte sur des cellules transfectées, la technique d'immunohistochimie sur coupe de rat, et un test spécifique sur cellules HEK transfectées est ensuite nécessaire pour l'identification des anticorps.

Un bilan paranéoplasique (TAP, marqueurs tumoraux...etc.) a été demandé systématiquement pour tous nos patients.

L'étude a porté sur l'ensemble des patients présentant un tableau d'encéphalite limbique dysimmunitaire confirmé par le dosage des anticorps spécifiques (anti NMDAr, anti CASPR2, anti LGI1, anti VGKC), ainsi que sur les formes séronégatives (dosage de l'anticorps négatif) avec des arguments cliniques et para cliniques.

Nos patients ont été regroupés dans les trois types d'encéphalite (à anti NMDAr, à anti CASP2, et à anti LGI1).

Les données cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives ont été colligées.

III.3.3. Phase de suivi

Une évaluation clinique (de près) rigoureuse a été effectuée à la phase aiguë pour surveiller la réponse thérapeutique, puis des évaluations périodiques (tous trois mois) ont été réalisées.

Des examens biologiques de contrôle ont été demandés régulièrement, pour surveiller les effets secondaires des traitements instaurés (immunosuppresseurs, anti épileptiques...etc.), et les comorbidités.

Des examens para cliniques de contrôle ont été effectués : tests neuropsychologiques (MMSE), EEG de scalp, ainsi qu'une imagerie cérébrale.

III.4. Considérations éthiques

Les patients ou leurs parents interviewés ont été informés des objectifs de l'étude, en leur assurant l'anonymat et la confidentialité des informations recueillies.

III.5. Mode de recueil des données

La collecte des données a été effectuée sur la base d'un questionnaire pré- établi, commun à tous les malades, et constitué de deux parties suivantes :

Une première qui a concerné l'identification du patient avec un numéro d'ordre unique.

La deuxième qui a comporté plusieurs volets avec évaluation :

- Démographique (âge, sexe, antécédents de terrain auto-immun ou de néoplasie).
- Clinique (prodromes, mode de début, symptômes inauguraux, différents symptômes et signes cliniques présents à la phase d'état).
- Para clinique (IRM, LCR, EEG, biologie, autres imageries et examens spécifiques à visée étiologique, tests neuropsychologiques, bilan paranéoplasique).
- Thérapeutique (traitement spécifique de première et de deuxième ligne ainsi que le traitement symptomatique).
- Pronostique et du profil évolutif (récupération après traitement, séquelles, rechutes, décès).
- Et de la durée de suivi de ces patients depuis le début de la maladie.

III.6. Analyse statistique

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées sur le logiciel SPSS.21 et Excel. 07.

Les données ont été décrites selon le groupe et les par paramètres statistiques usuels suivant la nature de la variable :

- Effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives nominales ou ordinales.
- Moyenne, écart-type, les médianes, les Minima, Maxima, ainsi que le premier et le troisième quartile pour les variables quantitatives.
-

Les comparaisons des distributions avec des variables qualitatives ont été réalisées par le test de Khi-deux, le test Exact de Fisher, et le test de kruskalwallis (petit échantillon) si nécessaire.

Nous avons utilisé le test de *Khi-deux de Mac Nemar* et le test de kruskalwallis pour comparer des proportions d'une série appariée.

Nous avons également utilisé le test de comparaison de plusieurs moyennes (test de kruskalwallis) pour les sous-groupes ayant un effectif de moins de 30 individus (par respect des conditions d'application de ces tests).

Nous avons fixé un degré de signification à 0.05 pour conclure à une différence significative entre les variables comparées.

CHAPITRE IV

RESULTATS

CHAPITRE IV : RESULTATS

IV.1. Données globales

De janvier 2016 à décembre 2018, période d'étude, nous avons recensé trente patients présentant une des trois types d'encéphalites dysimmunitaires (à anti NMDAr, à anti LGI1, ou à CASPR2).

IV.1. 1. Données épidémiologiques

a. Répartition selon le sexe

Ces trente patients, regroupaient 16 femmes et 14 hommes, avec une légère prédominance féminine (53,3 %).

Le sex-ratio était de 0,87, et l'âge moyen de la survenue de l'encéphalite n'était pas différent chez les deux sexes (DNS, $p=0.3$).

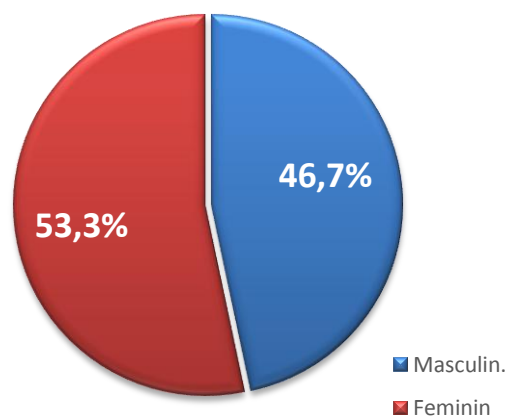


Fig. 19 : Répartition selon le sexe.

Trois quart (75%) de la population masculine étaient âgés de moins 63 ans avec un minimum de 16 ans et un maximum de 70 ans.

Trois quart (75%) de la population féminine étaient âgés de moins 56 ans avec un minimum de 17 ans et un maximum de 65 ans.

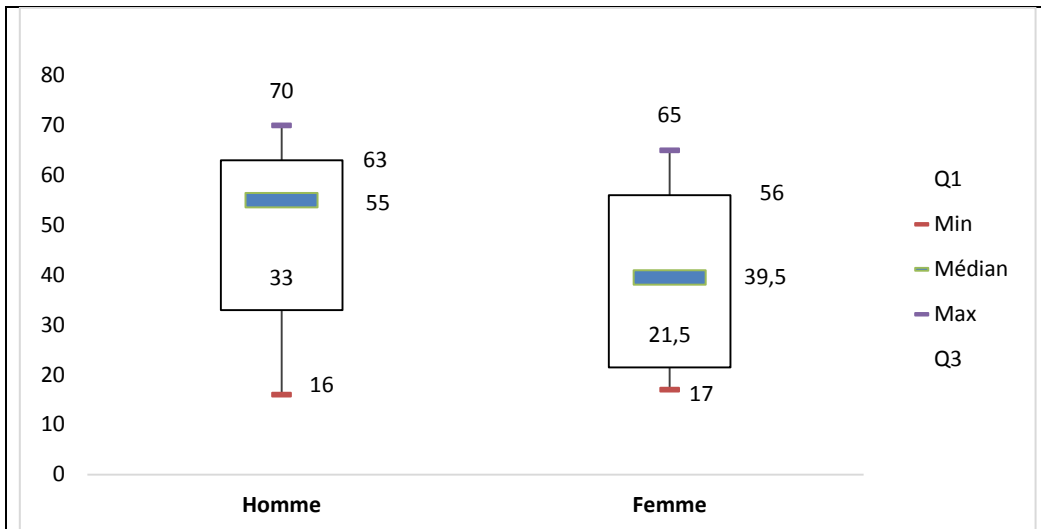


Fig. 20 : Age de la population d'étude selon le sexe.

b. Répartition selon l'âge

Trois quart (75%) de la population d'étude était âgé de moins 59 ans, avec un âge moyen de $44 \pm 18,05$ ans, un minimum de 16 ans et un maximum de 70 ans. La moitié des patients (50%) dépassait l'âge de 45 ans.

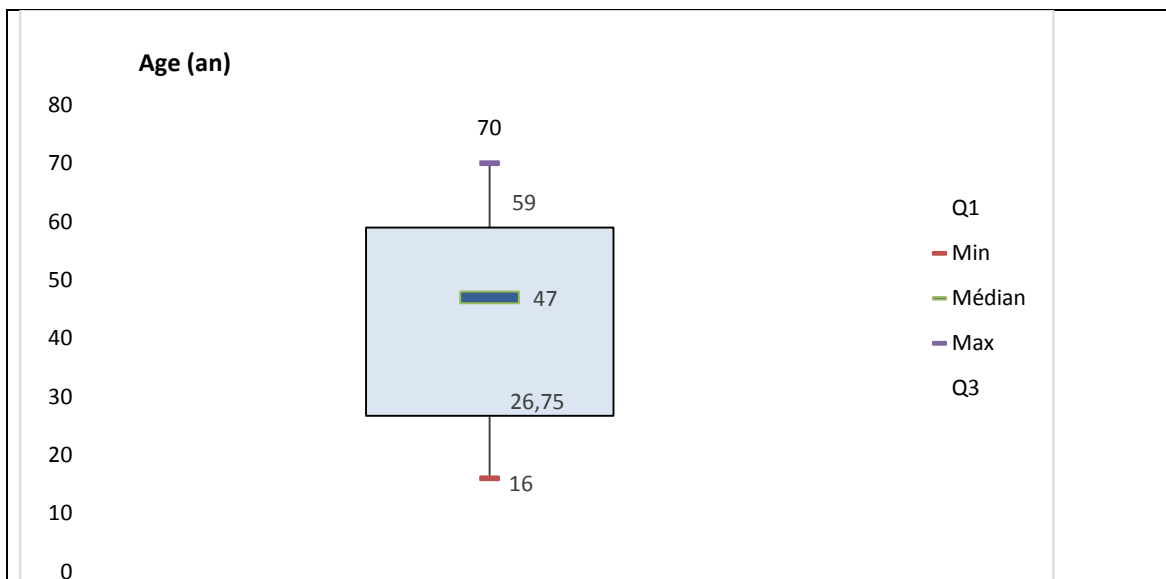


Fig. 21 : Age de la population d'étude.

Tableau.7 : Age moyen de la population d'étude selon le sexe.

Sexe	Effectif total	Moyen \pm Ecart type (an)	P value
Masculin	14	47,7 \pm 18,6	0.3
Féminin	16	40,7 \pm 17,5	

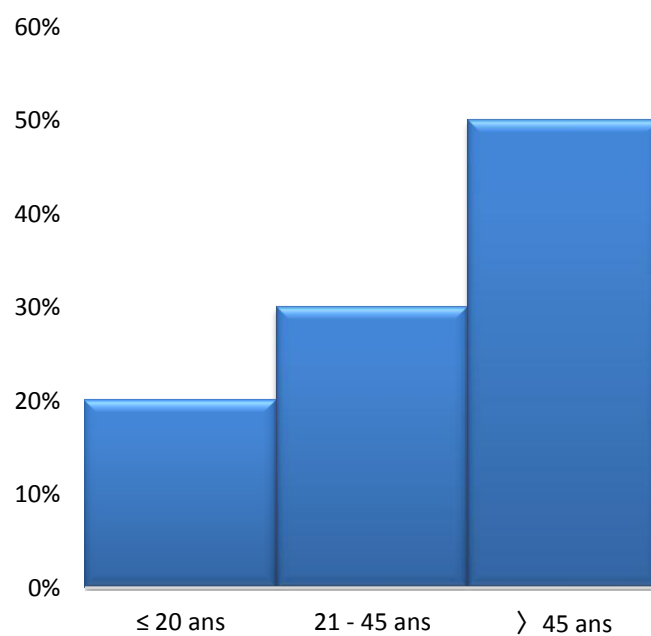


Fig.22 : Répartition selon les tranches d'âge.

Age	Nombre de cas	Pourcentage (%)
16	1	3,3
17	4	13,3
20	1	3,3
26	1	3,3
27	1	3,3
34	1	3,3
35	1	3,3
36	1	3,3
39	1	3,3
40	3	10,0
54	2	6,7
55	2	6,7
56	3	10,0
59	2	6,7
62	1	3,3
63	1	3,3
65	2	6,7
70	2	6,7
Total	30	100,0

Tableau. 08: Répartition selon l'âge des patients.

c. Répartition selon les antécédents des patients

Nous avons trouvé des antécédents auto-immuns chez huit, patients ce qui a représenté 26,7% des cas (DNID, thyroïdite).

Par ailleurs, aucun antécédent de néoplasie n'a été retrouvé chez nos patients.

Pour les autres antécédents, on a retrouvé une HTA chez trois patients, un adénome de la prostate chez deux patients, une notion de tabagisme chez deux autres patients, ainsi qu'une notion de prise d'alcool occasionnelle chez un patient.

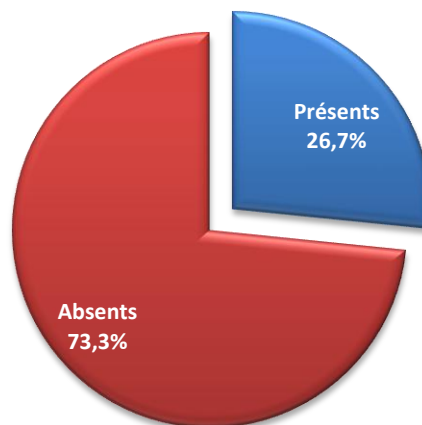


Fig. 23: Répartition selon les antécédents auto-immuns.

Nos patients n'ont pas présenté d'antécédents de vitiligo ou de maladies systémiques.

Ce terrain auto-immun a permis dans certaines situations d'orienter vers une origine dysimmunitaire de ces encéphalites limbiques.

IV.1. 2. Données cliniques

a. Mode d'installation

Le mode d'installation a été aigu chez vingt deux cas (73,3%), et subaigu chez huit autres (26,7%).

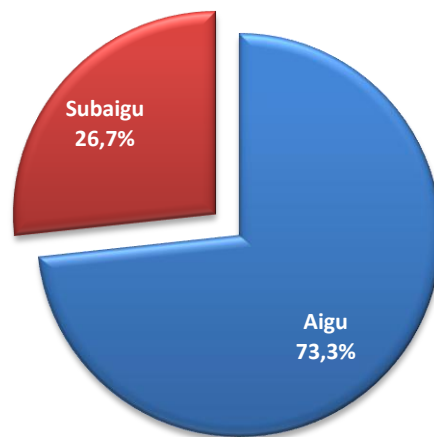


Fig. 24: Répartition selon le mode d'installation.

Le mode aigu prédominant témoignait du caractère urgent de ces entités, et la plupart des patients ont été adressés aux urgences de neurologie ou aux unités de soins intensifs.

Différents spécialistes pouvaient alors être confrontés à ces pathologies (réanimateurs, urgentistes, neurologues, maladies infectieuses, pédiatres...).

b. Signes cliniques

- Prodromes

Un tiers des patients (33,3%) a présenté des prodromes, quelques jours avant l'installation du tableau clinique.

La céphalée a été le symptôme prédominant (30% des cas), mais d'autres symptômes ont été rapportés comme l'asthénie, les vomissements, et la photophobie.

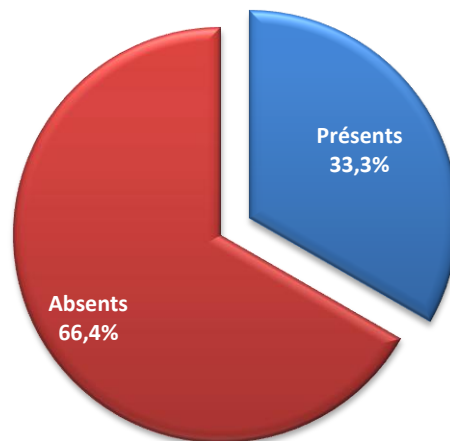


Fig. 25 : Répartition selon les prodromes.

Les céphalées ont été améliorées spontanément au cours de l'évolution de la maladie.

Les caractéristiques de ces céphalées n'ont pas été étudié dans notre travail (type, siège...).

Tableau. 9: Répartition selon les prodromes.		
Prodromes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Asthénie isolée.	1	3,3
Céphalées isolées.	6	20,0
Céphalées, Asthénie.	2	6,7
Céphalées, vomissements, photophobie	1	3,3
Non	20	66,7
Total	30	100,0

- Mode d'entrée et signes inauguraux

Le mode d'entrée a été de type psychiatrique chez vingt patients (66,7%), et de type neurologique chez dix autres (33,3%).

Les symptômes neurologiques inauguraux ont été à type de crises d'épilepsie chez sept patients (23,3%), de troubles mnésiques associés à des crises d'épilepsie chez un patient (3,3%), de troubles mnésiques antérogrades chez un autre, et de signes dysautonomiques chez un patient (3,3%).

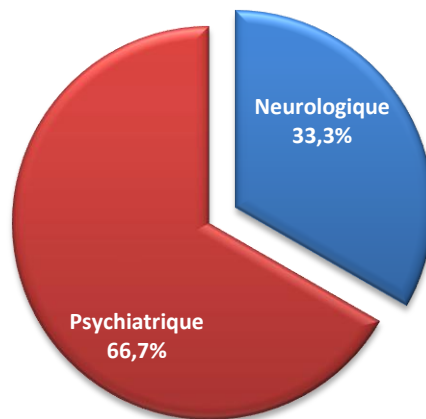


Fig. 26: Répartition selon le mode d'entrée clinique.

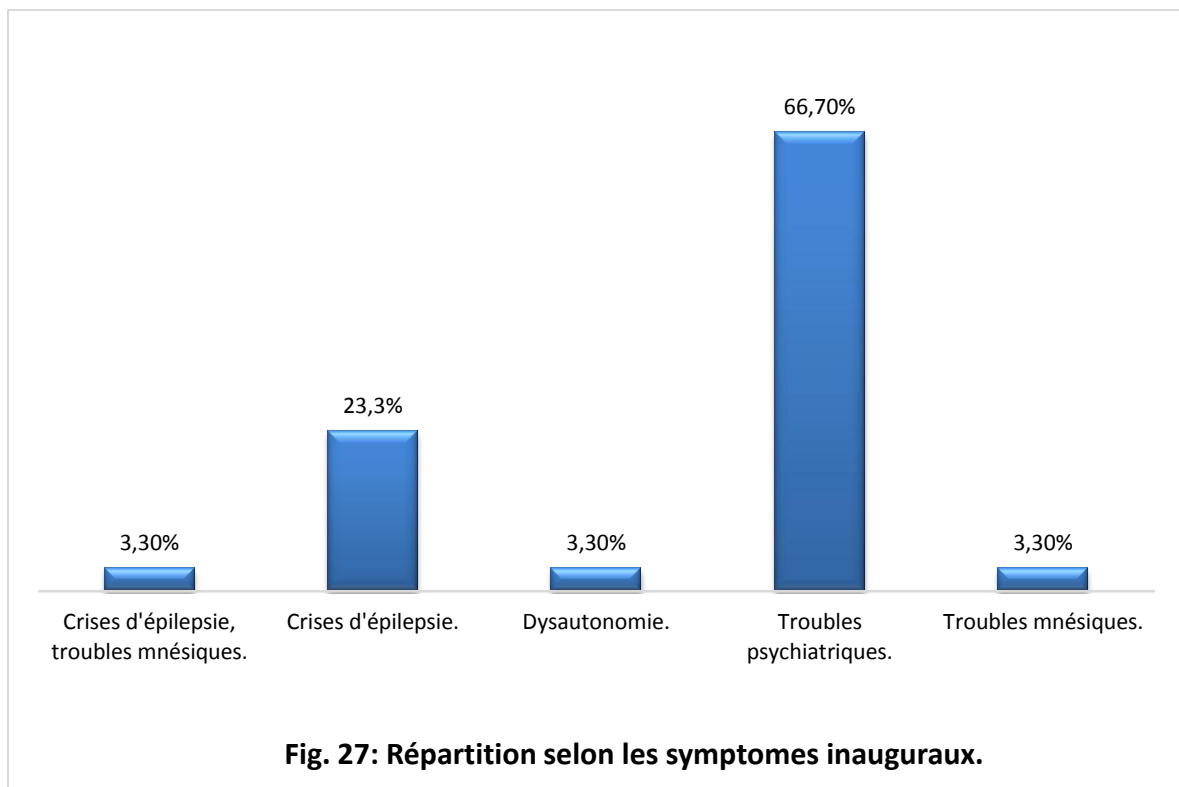


Fig. 27: Répartition selon les symptômes inauguraux.

- Signes

❖ Psychiatriques

Une évaluation psychiatrique a été effectuée en collaboration avec les psychiatres.

Nous avons fait ressortir les troubles du comportement et les hallucinations isolément pour évaluer leur fréquence dans ces entités, en dehors des autres tableaux comportant soit d'autres symptômes psychotiques non schizophréniques, soit des symptômes schizophréniques (selon les psychiatres).

Les troubles psychiatriques à la phase d'état ont été constatés chez la majorité des patients (93,3% des cas).

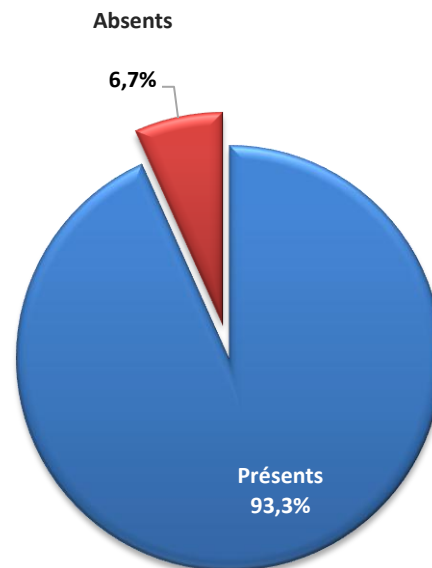


Fig. 28: Répartition selon troubles psychiatriques.

Nos patients n'ont pas eu d'antécédents psychiatriques auparavant, et certaines crises d'épilepsie focales (temporales, frontales) devaient être recherchées systématiquement avec un interrogatoire minutieux de l'entourage, vu qu'elles pouvaient être à expression psychiatrique et confondues ainsi avec les manifestations psychiatriques.

Troubles du comportement

Différents troubles du comportement ont été retrouvés chez vingt-six patients (86,7%), comme l'agressivité, l'agitation, la phobie, l'état de panique.

Hallucinations

Les hallucinations ont été retrouvées chez vingt-quatre patients (80%), visuelles isolées chez vingt et un patients (87,5%), et associées à des hallucinations auditives chez trois patients (12,5%).

Anxiété

Une anxiété a été retrouvée chez vingt patients (66,7%), à l'évaluation clinique.

Symptômes dépressifs

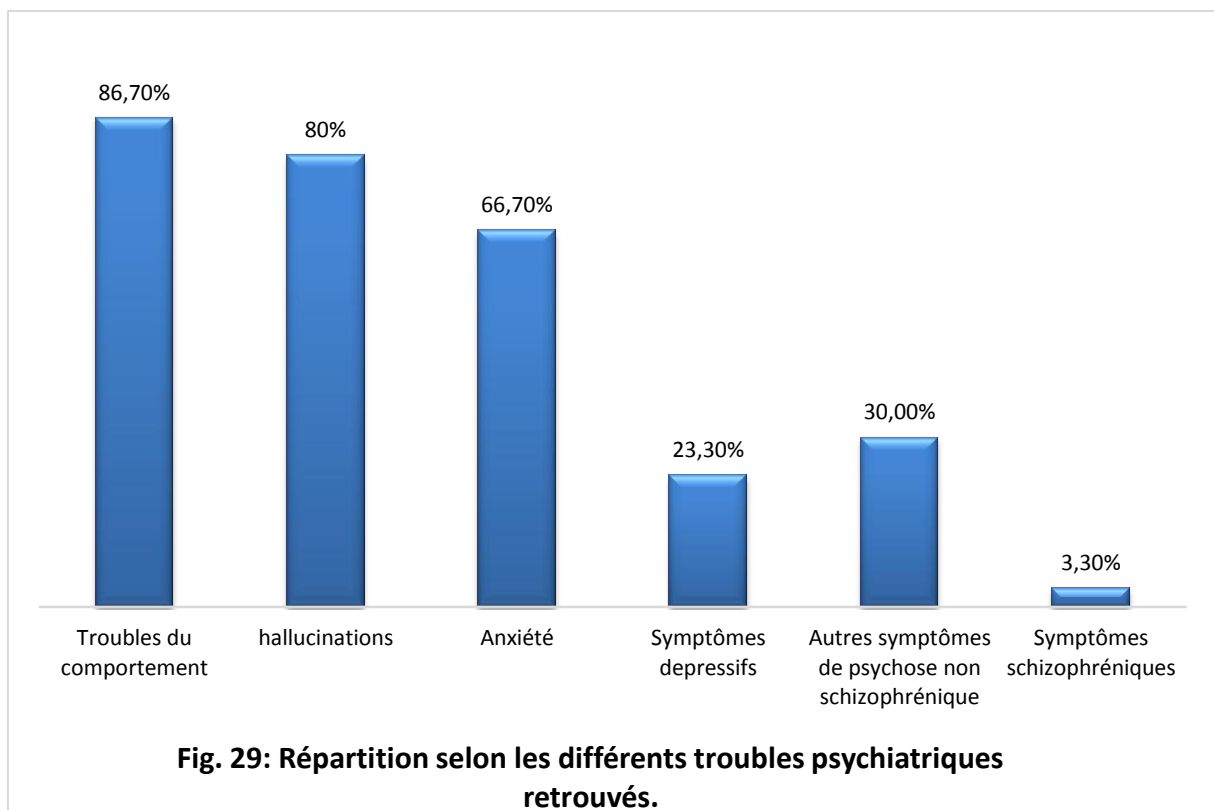
Des symptômes dépressifs ont été retrouvés chez sept patients uniquement (23,3%), par une évaluation clinique (DSMV) et l'utilisation de l'échelle de Beck (IBD) dans le suivi.

Autres symptômes psychotiques non schizophréniques

Des symptômes psychotiques non schizophréniques ont été retrouvés chez neuf patients (30%).

Symptômes Schizophréniques

Des symptômes schizophréniques ont été retrouvés chez un patient uniquement (3,3%).



❖ Neurologiques

Troubles de la vigilance

Des troubles de la vigilance ont été retrouvés chez 66,7% des cas, à des degrés variables, dont une obnubilation chez 5% des cas, une confusion mentale chez 65% des cas, et un coma chez six patients 30%. Par ailleurs, 10 % des patients ont nécessité une intubation (10%).

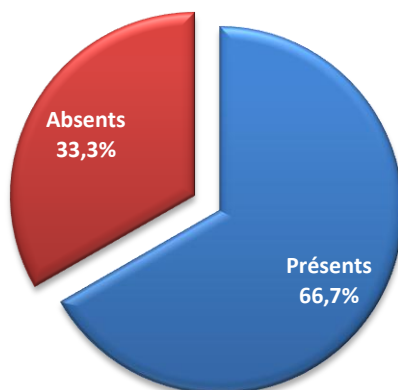


Fig. 30: Répartition selon la présence de troubles de la vigilance.

La présence des troubles de la vigilance témoignait de la gravité de ces pathologies, et pouvait conduire à un séjour parfois long en réanimation.

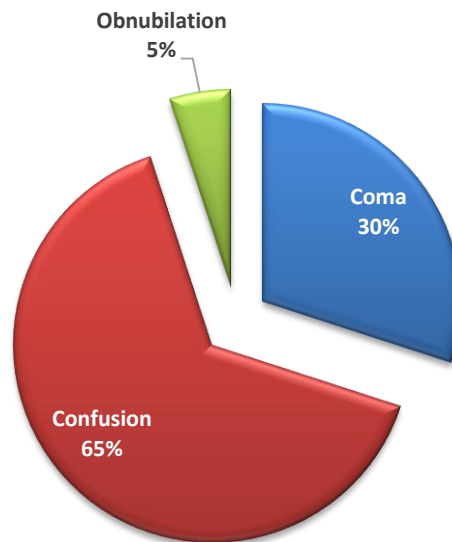


Fig.31 : Répartition selon le degré d'atteinte de la vigilance.

La prédominance de la confusion mentale nous obligeait à éliminer d'autres diagnostics différentiels comme l'encéphalopathie métabolique en cas de normalité de l'IRM cérébrale ou d'absence de signes de focalisations.

Troubles mnésiques

Les troubles de la mémoire antérograde rapportés par les patients et/ou l'entourage, et ont été constatés chez tous les malades (100%).

Crises d'épilepsie

Différents types de crises d'épilepsie ont été retrouvées chez 25 patients (83,3%), avec possibilité d'association entre elles, 76% ont présenté des crises focales temporales, 24% focales extra temporales, 40% des crises TCG, 8% un état de mal épileptique, et 20% des myoclonies.

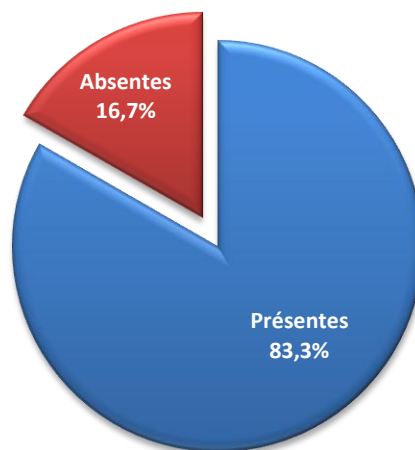


Fig. 32: Répartition selon la présence de crises d'épilepsie.

Les crises focales temporales orientaient vers l'existence d'une agression du lobe temporal, mais les crises généralisées et l'état de mal épileptique pouvaient dérouter le diagnostic en inaugurant le tableau clinique.

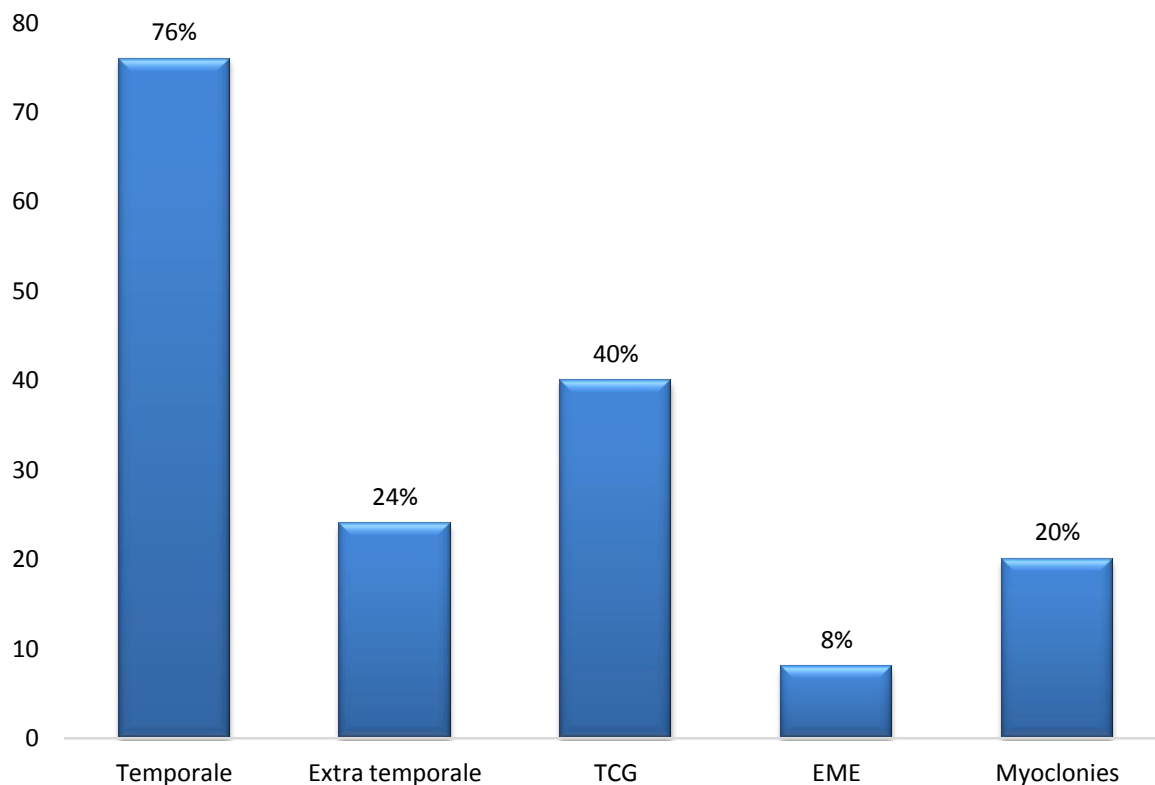


Fig. 33 : Répartition selon le type de crise d'épilepsie.

Sur les 25 patients qui ont présenté des crises d'épilepsie :

- **Treize patients (52%) ont présenté une association de plusieurs types de crises d'épilepsie :**
 - Trois patients (12%) ont présenté des crises temporelles, et des crises focales extra temporelles.
 - Cinq patients (20%) ont présenté des crises temporelles, et des crises TCG.
 - Un patient (4%) a présenté des crises temporelles, et des myoclonies.
 - Un patient (4%) a présenté des crises temporelles, des crises extra temporelles, et des crises TCG.
 - Un patient (4%) a présenté des crises temporelles, des crises TCG, et un EME.

- Un patient (4%) a présenté des crises temporales, des crises extra temporales, des crises TCG, et un EME.
- Enfin un patient (4%) a présenté des crises TCG, et des myoclonies.

➤ **Douze patients (48%) ont présenté un seul type de crises d'épilepsie :**

- Sept patients (28%) ont présenté des crises temporales uniquement.
- Trois patients (12%) ont présenté des myoclonies uniquement.
- Un patient (4%) a présenté des crises focales extra temporales uniquement.
- Un patient (4%) a présenté des crises TCG uniquement.

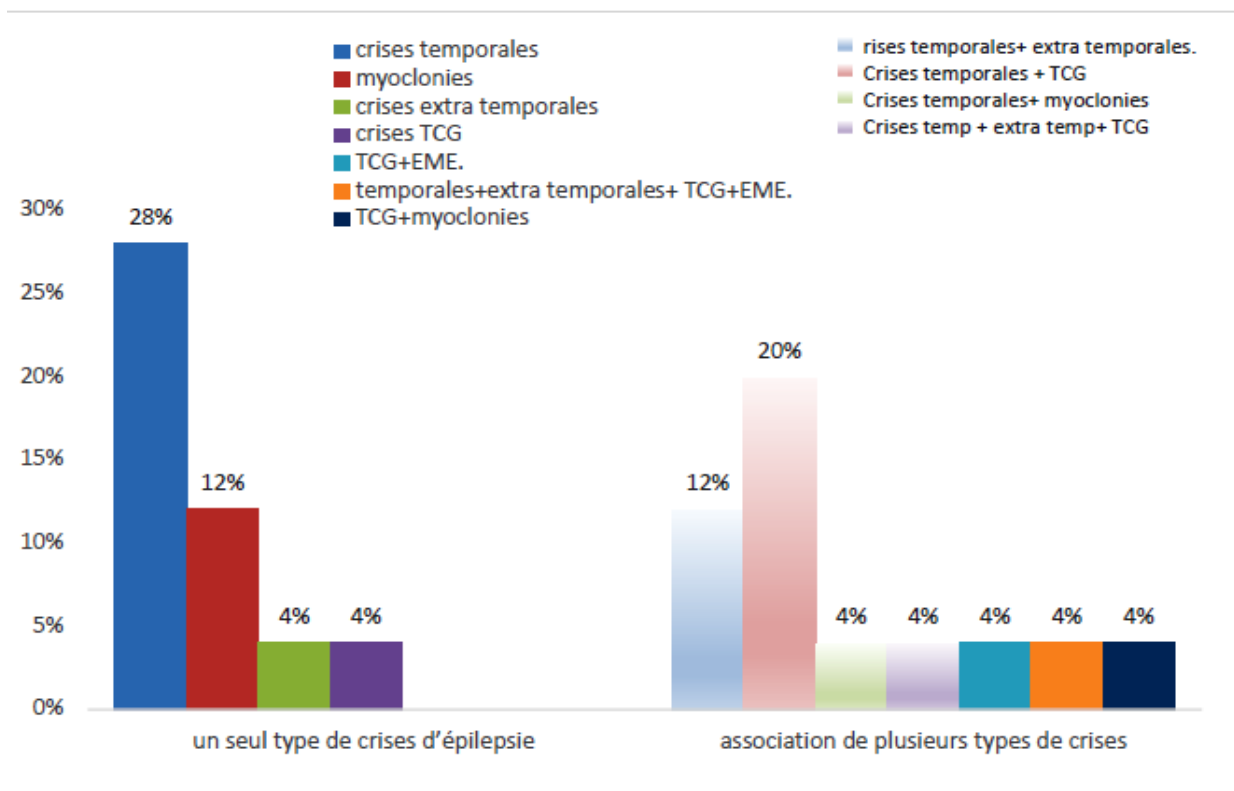


Fig. 34 : Répartition selon les différents types de crise d'épilepsie.

Crises dystoniques brachio-faciales (FBDS)

Nous avons constaté chez 26,7% des patients, des crises dystoniques brachio-faciales.

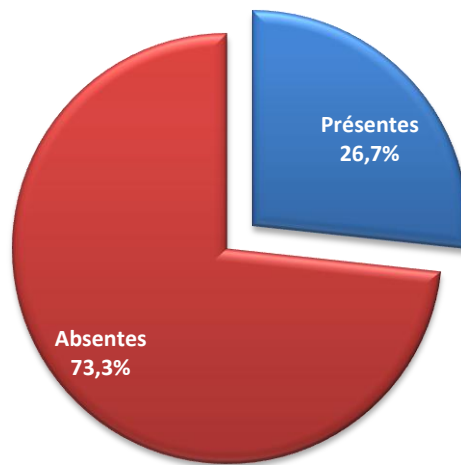


Fig. 35: Répartition selon la présence de FBDS.

Nous avons choisi de différencier les FBDS des autres crises d'épilepsie, il s'agissait de l'un des éléments cliniques qui permettait de penser à une origine auto-immune de ces encéphalites limbiques, vu qu'elles ont été considérées comme pathognomoniques pour l'encéphalite à anti LG1.

Dyskinésies

Dix patients (33,3%) ont présenté des dyskinésies, dont six patients (60%) ont présenté des dyskinésies diffuses, isolées chez quatre patients (40%), associées à des mouvements choréïques chez deux patients (20%), et à une attitude en opistotonos chez un patient (10%). Par contre quatre patients (40%) ont présenté des dyskinésies uniquement oro-faciales (extrémité céphalique).

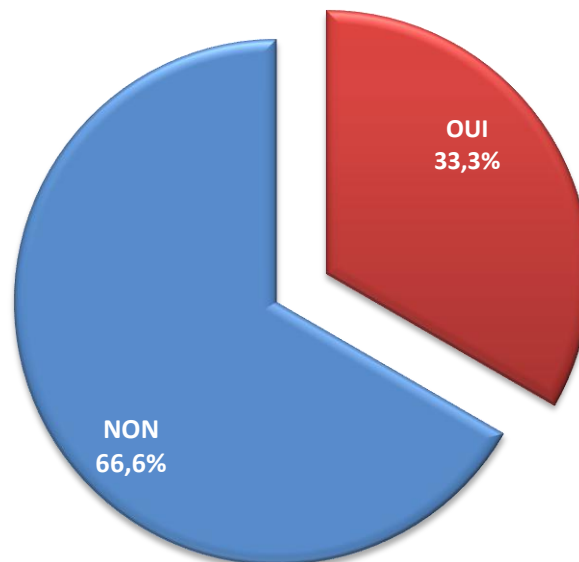


Fig. 36 : Répartition selon la présence de dyskinésies.

Les dyskinésies pouvaient être intenses et parfois mimer des crises d'épilepsie, nécessitant une analyse sémiologique détaillée aidée par des enregistrements vidéo de ces mouvements anormaux, et l'EEG standard nous permettait de confirmer leur caractère non épileptique en cas de doute.

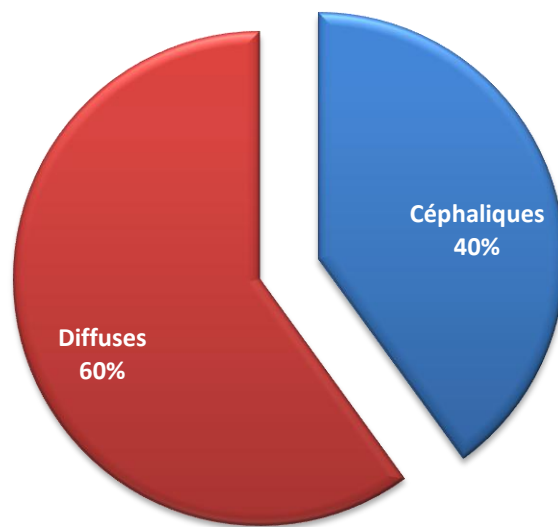


Fig. 37 : Répartition selon le siège des dyskinesies.

Les dyskinesies focales ont été considérées comme les plus caractéristiques, localisées aux muscles de la face et à la région bucco-linguale.

Dysautonomie

Vingt trois patients (76,7%) ont présenté des signes dysautonomiques.

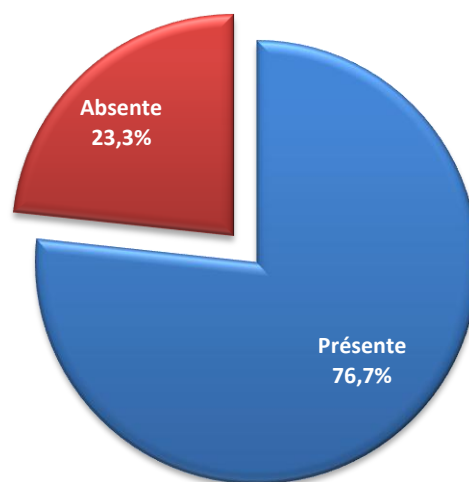


Fig. 38: Répartition selon la présence d'une dysautonomie.

Plusieurs types de signes de dysautonomiques ont été constatés : hyper sudation, salivation, bouffées de chaleur, piloérection, hypotension, tachycardie...etc.

Il s'agissait de signes très gênants qui pouvaient aggraver le tableau clinique, et parfois être majorés par certains médicaments.

Troubles du sommeil

Seize patients (53,3%) ont présenté des troubles du sommeil, à type d'insomnie.

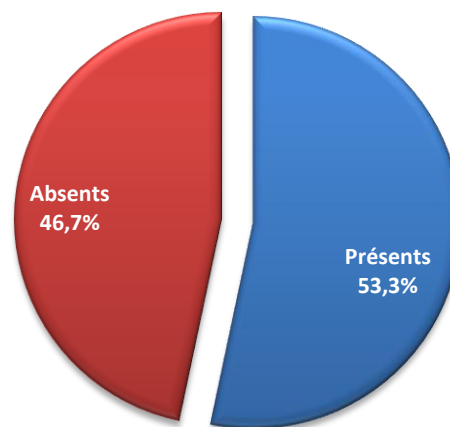


Fig . 39: Répartition selon la présence de troubles du sommeil.

Les troubles du sommeil étaient fréquents, ils ne devaient pas être négligés surtout chez le sujet âgé, car ils pouvaient aggraver certains signes comme les crises d'épilepsie, et la confusion mentale, voir même majorer l'anxiété de ces patients.

Autres symptômes neurologiques

Seize patients (53,3%) ont présenté d'autres symptômes en plus des symptômes suscités.

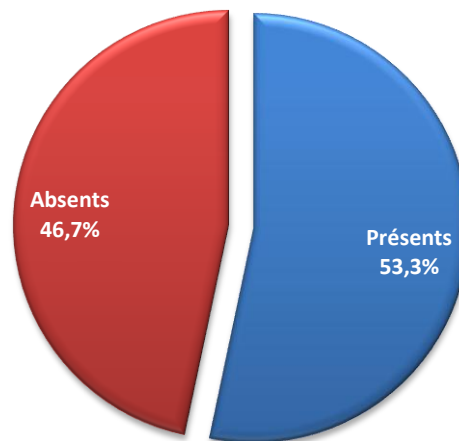


Fig. 40: Répartition selon la présence d'autres symptômes.

Plusieurs symptômes inhabituels chez une encéphalite limbique ont été rapportés et orientaient vers une atteinte centrale (mutisme, catatonie, décharges électriques au dos, aggravation sous neuroleptiques, troubles phasiques, prurit) et/ou périphérique (crampes, paresthésies en distal, fasciculations).

Désorientation temporo-spatiale

Vingt et un patients (70%) ont présenté une désorientation temporo-spatiale à l'examen neurologique.

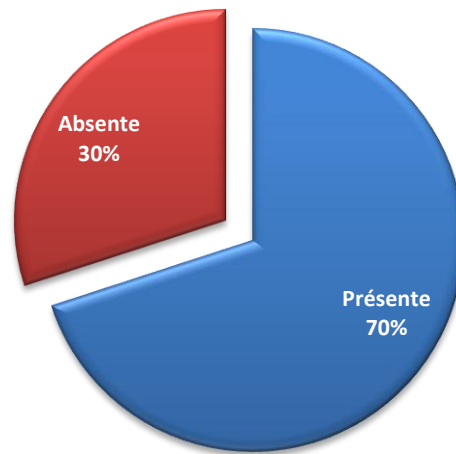


Fig. 41: Répartition selon la présence d'une désorientation.

La désorientation temporo-spatiale était l'un des paramètres qui mettait en difficulté la prise en charge de ces malades, les patients coopéraient moins empêchant parfois l'instauration de certains traitements.

Signes de focalisation

Neuf patients (30 %) ont présenté des signes neurologiques de focalisation, centraux et/ou périphériques.

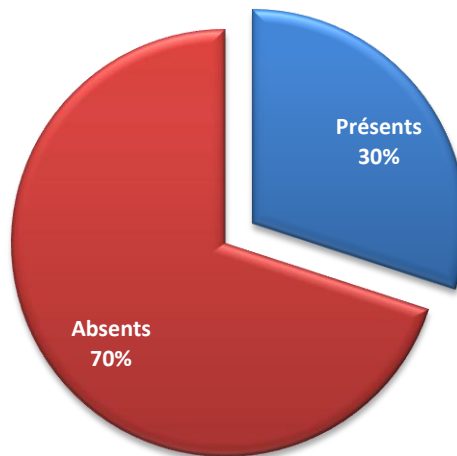


Fig 42: Répartition selon la présence de signes de focalisation.

Les signes de focalisation n'étaient pas au premier plan. Certains d'entre eux pouvaient orienter vers le type d'anticorps en cause (ataxie cérébelleuse, signes d'atteinte périphérique) et d'autres demeuraient non spécifiques (hémiparésie, signes extra pyramidaux).

Tableau. 10 : Répartition selon les différents signes neurologiques focaux.

Signes focaux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ataxie cérébelleuse, polyneuropathie.	1	3,3
Ataxie cérébelleuse, signes extra pyramidaux.	1	3,3
Ataxie cérébelleuse.	2	6,7
Myasthénie.	1	3,3
Polyneuropathie.	1	3,3
Syndrome pyramidal aux 4mb, anosmie, hyperpathie de l'hémicorps gauche.	1	3,3
Syndrome pyramidal d'un hémicorps, apraxie.	1	3,3
Syndrome pyramidal d'un hémicorps.	1	3,3
Non	21	70,0
Total	30	100,0

Neuromyotonie

Sept patients (20%) ont présenté cliniquement une neuromyotonie.

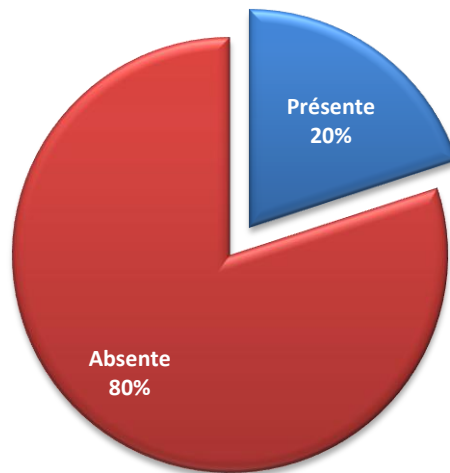


Fig. 43: Répartition selon la présence de neuromyotonie.

La neuromyotonie était le signe d'atteinte périphérique qui nous permettait de guider la recherche de l'anticorps en cause, en cas d'association à l'encéphalite limbique.

Il s'agissait de phénomène douloureux et gênant, pouvant majorer l'anxiété et l'agitation du patient, et associé souvent à des phénomènes neurovégétatifs .

❖ Fièvre

Sept patients (23,3%) ont présenté de la fièvre.

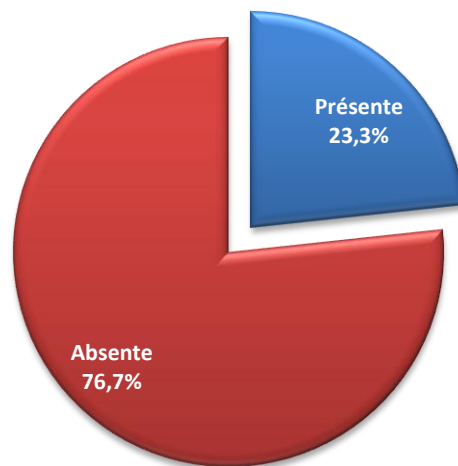


Fig. 44: Répartition selon la présence de fièvre.

La fièvre pouvait se voir à la phase prodromale rentrant dans le cadre d'un syndrome pseudo grippal, ou à la phase d'état, expliquée probablement par l'existence d'une dysautonomie.

IV.1. 3. Données para cliniques

a. Données para cliniques pour le diagnostic positif

❖ Tests neuropsychologiques

Vingt neuf patients (96,7%) ont présenté des troubles mnésiques antérogrades.

Le score MMSE a montré une atteinte légère chez 19 patients (65,5%), une atteinte moyenne chez six autres (20,7%). Par ailleurs, le score MMSE a été impossible à réaliser chez 4 patients (13,8%).

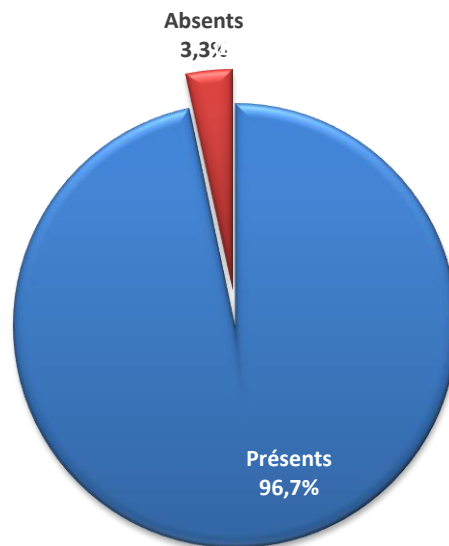


Fig. 45: Répartition selon la présence de troubles mnésiques.

D'autres tests neuropsychologiques plus approfondis n'ont pas été utilisés.

Tableau. 11 : Répartition selon les résultats du score MMSE.

Score MMSE	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Impossible à réaliser	4	13,3
Atteinte Légère	19	63,3
Atteinte Moyenne	6	20
Score Normal	1	3,3
Total	30	100

La plainte mnésique pouvait être masquée par les troubles neuro-psychiatriques productifs (troubles psychiatriques, crises d'épilepsie...).

Cette atteinte de la mémoire antérograde témoignait de l'atteinte limbique.

En cas de déclin cognitif, des diagnostics différentiels ont été discutés comme la maladie de Creutzfeldt -Jakob et certaines maladies neuro-dégénératives.

❖ Recherche d'une hyponatrémie

Dix patients (33,3%) ont présenté une hyponatrémie lors du dosage de l'ionogramme sanguin.

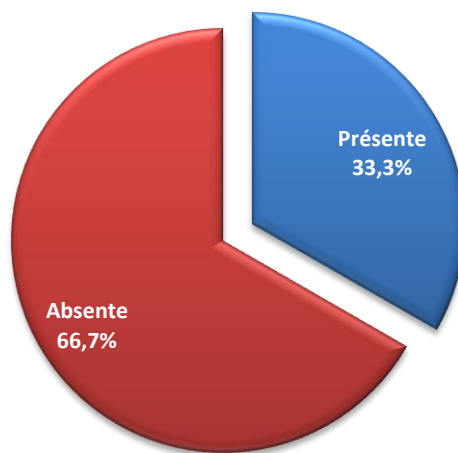


Fig. 46: Répartition selon la présence d'hyponatrémie.

Une hyponatrémie a été recherchée systématiquement, vu qu'elle pouvait pérenniser les troubles de la vigilance, et que certains médicaments pouvaient aggraver cette hyponatrémie (ex : certains anti épileptiques).

❖ IRM cérébrale initiale

L'IRM cérébrale a révélé des anomalies chez 26 patients (86,7 %), et elle était normale chez les quatre autres (13,3%).

L'IRM pathologique a retrouvé un hyper signal (en séquences T2 et FLAIR) :

- Temporal isolé, bilatéral chez 7 patients (23,3%), unilatéral chez 4 patients (13,3%).
- Extra temporal isolé chez deux patients (6,7%).
- Temporal bilatéral et extra temporal, chez neuf patients (30%).
- Temporal unilatéral et extra temporal, chez quatre patients (13,3%).

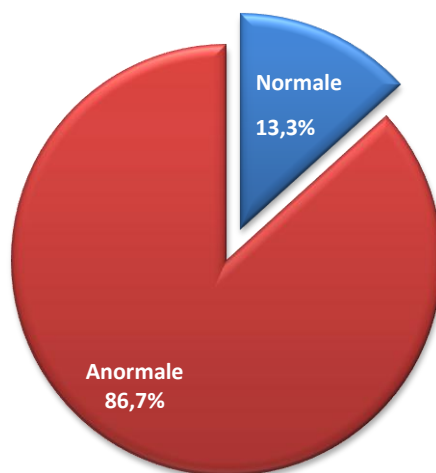


Fig. 47: Répartition selon les résultats de l'IRM cérébrale initiale.

Un hyper signal temporal était fréquemment retrouvé dans notre étude, et considéré comme le plus évocateur de diagnostic. Une IRM cérébrale justifiait un PET scan cérébral, réalisé uniquement chez un de nos patients. L'hyper signal extra temporal était rarement isolé.

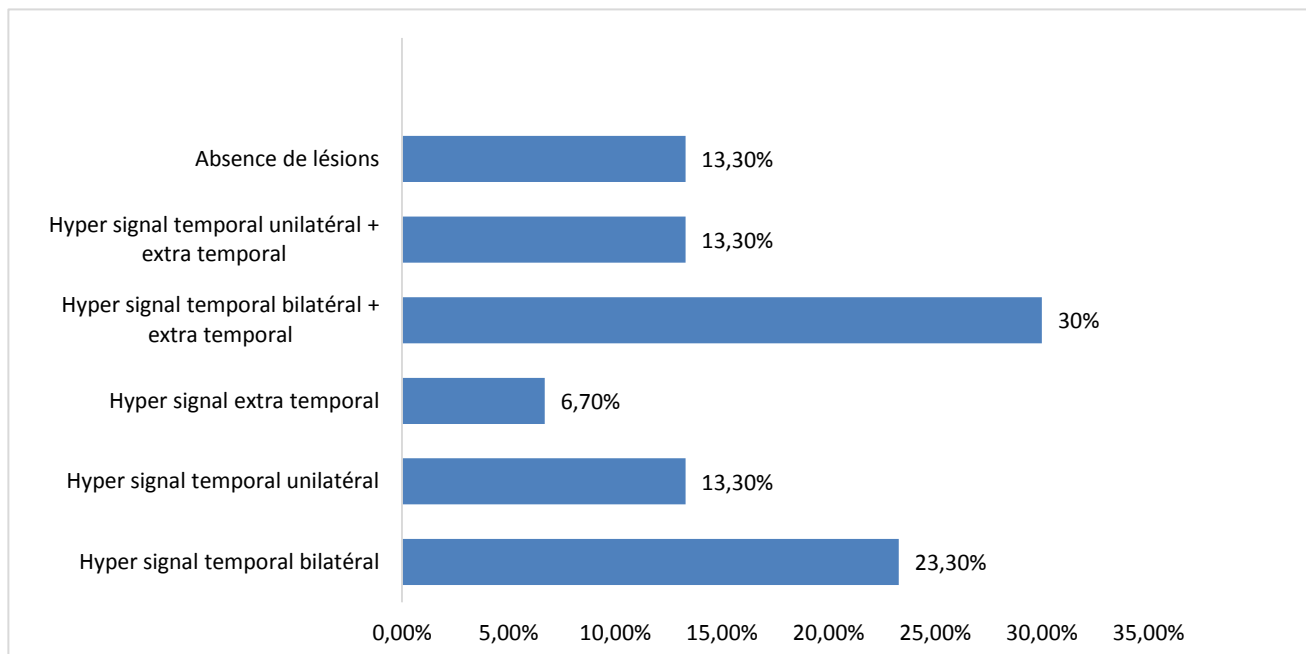


Fig. 48: Répartition selon le type d'anomalie à l'IRM cérébrale initiale.

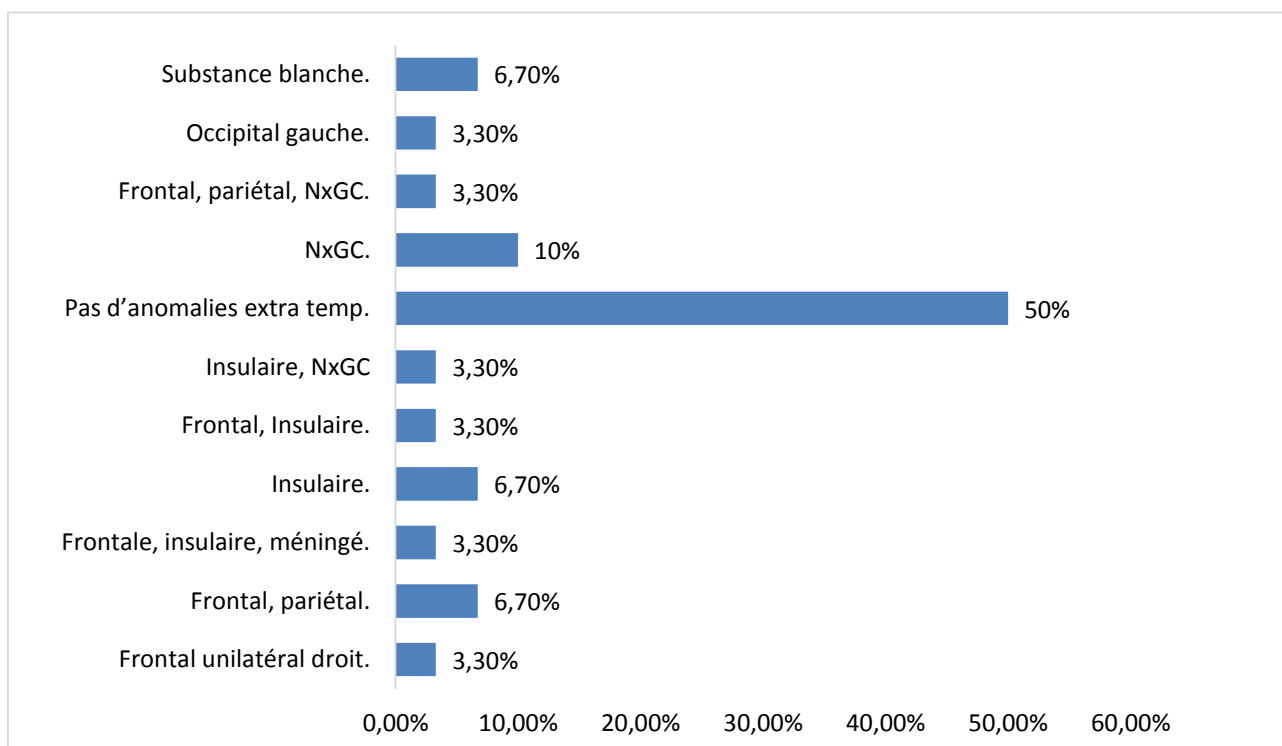


Fig. 49: Répartition selon les anomalies extra-temporales à l'IRM cérébrale.

❖ Liquide céphalorachidien

La ponction lombaire (PL) a retrouvé des anomalies chez vingt six patients (86,7 %).

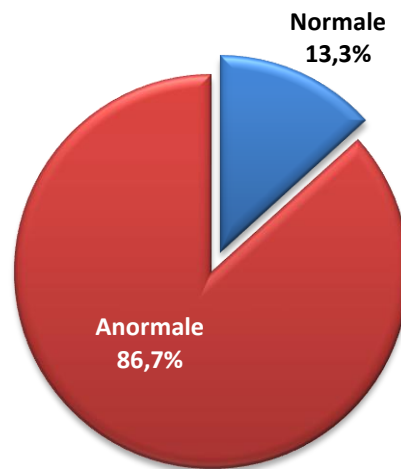


Fig. 50: Répartition selon les résultats de la PL.

L'analyse cyto-biochimique a été souvent positive, objectivant soit une hyperprotéinorachie ou une pleiocytose lymphocytaire, ou les deux, mais sans orientation étiologique précise. L'analyse immunologique était l'un des indices biologiques clés évoquant une pathologie inflammatoire.

Protéinorachie

Vingt deux patients (73,3%) ont présenté une hyper protéinorachie. Chez dix huit patients (60%), elle n'a pas dépassé 1g/l, et chez quatre patients (13,3), elle a été supérieure ou égale 1g/l.

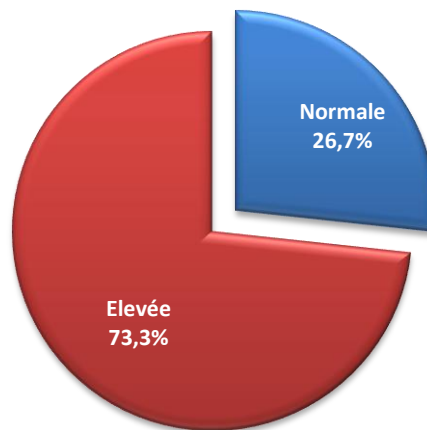


Fig. 51: Répartition selon les résultats de la protéinorachie.

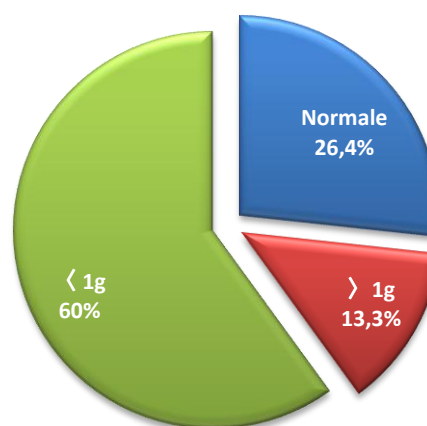


Fig. 52: Répartition selon les anomalies de la protéinorachie.

Pleiocytose

Sept patients (23,3%) seulement ont présenté une hyper cellularité de type lymphocytaire, avec une moyenne de 45,86 lymphocytes/mm³, associée à une hyper protéinorachie.

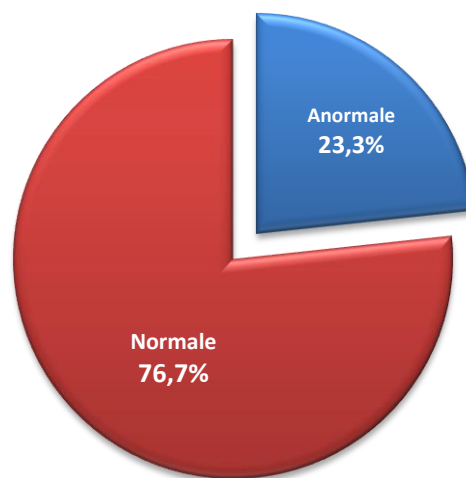


Fig. 53: Répartition selon les résultats de la cellularité du LCR.

L'hyper cellularité lymphocytaire demeurait modérée (<100 cellules/mm³), et son association à l'hyper protéinorachie était un argument en plus contre une origine infectieuse, mais des sérologies ainsi qu'une PCR dans le LCR étaient effectuées systématiquement.

Tableau. 12 : Répartition selon les chiffres de la cellularité dans le LCR.

Cellules dans le LCR (/mm3)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
100	1	3,3
11	1	3,3
17	1	3,3
40	1	3,3
43	1	3,3
50	1	3,3
60	1	3,3
< 05	23	76,7
Total	30	100

Immunologie du LCR

L'immunologie du LCR a été pathologique chez seize patients (53,35%), avec quatorze patients (46,6 %) présentant des bandes oligo-clonales (BOC) au niveau du LCR, et deux autres (6,7%) qui ont présenté une rupture de la barrière hémoto-encéphalique (BHE).

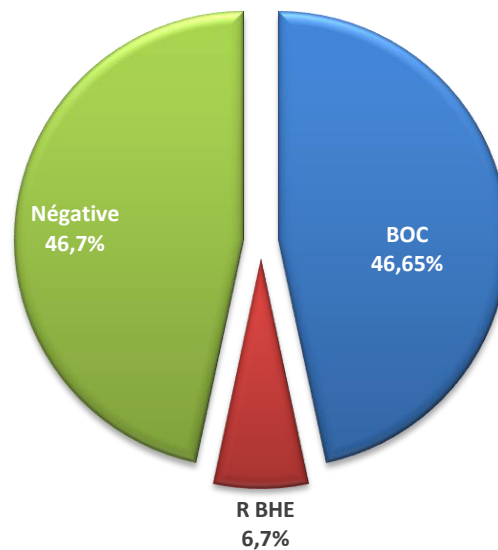


Fig. 54: Répartition selon les résultats de l'immunologie du LCR.

Une immunologie du LCR était l'un des arguments majeurs pour le diagnostic des encéphalites auto-immunes, et qui témoignait de l'existence d'un processus inflammatoire au niveau du SNC, surtout en cas de négativité des anticorps.

❖ L'électroencéphalogramme (EEG) initial

Vingt trois patients (76,7%) ont présenté un EEG de scalp initial pathologique.

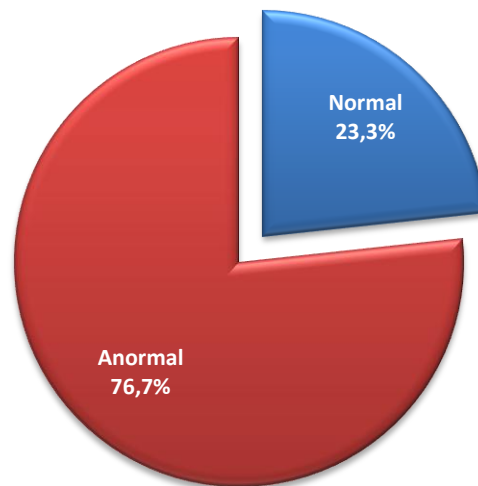


Fig. 55: Répartition selon les résultats de l'EEG initial.

Il était essentiel au diagnostic différentiel (encéphalite herpétique, encéphalopathies métaboliques, maladie de Creutzfeld Jacob).

Il a permis de rechercher des anomalies critiques, de détecter un EME non convulsif. Il a été aussi d'un grand intérêt en cas de négativité de l'IRM cérébrale, en montrant une souffrance cérébrale.

Souffrance cérébrale

Vingt trois patients (100%) ont présenté une souffrance cérébrale :

- Sur treize patients (56,5%), elle était **diffuse**.
- Sur six autres (26,1%), elle était **temporale unilatérale**.
- Sur quatre restants (17,4%), elle était **temporale bilatérale**.

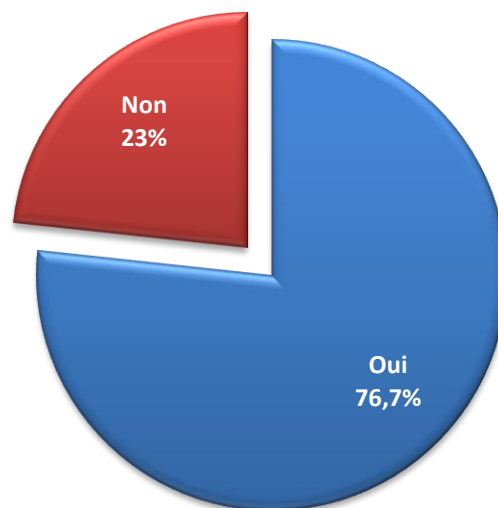


Fig. 56: Répartition selon la présence de souffrance cérébrale à l'EEG initial.

La souffrance cérébrale à l'EEG était corrélée au degré d'atteinte de la vigilance.

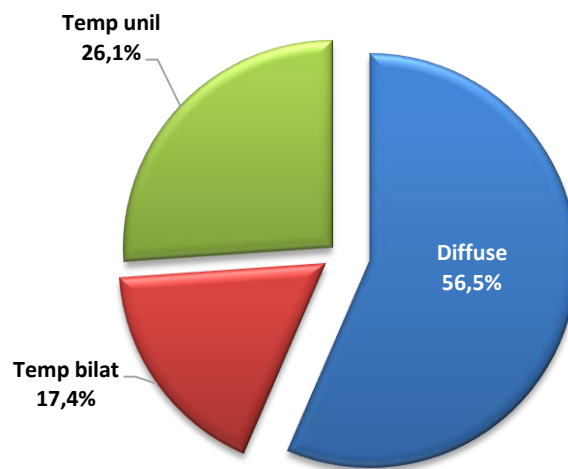


Fig. 57: Répartition selon le siège de la souffrance cérébrale à l'EEG initial.

L'atteinte temporale témoignait de l'existence d'une probable encéphalite.

Anomalies épileptiques

Seulement sept patients (23,3 %) ont présenté des anomalies épileptiques inter critiques.

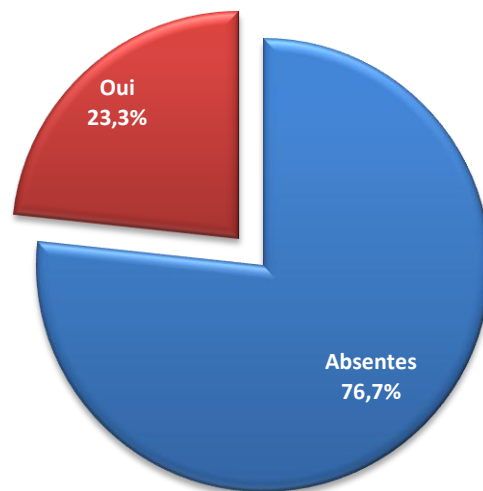


Fig. 58: Répartition selon la présence d'anomalies épileptiques à l'EEG initial.

Les crises d'épilepsie étaient fréquentes contrairement aux anomalies épileptiques électriques.

Association anomalies de souffrance et anomalies épileptiques

Sept patients (23,3%) ont présenté en même temps des anomalies de souffrance cérébrale et des anomalies épileptiques.

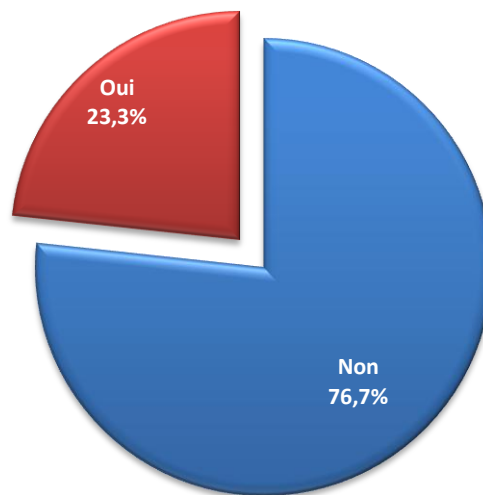


Fig. 59: Répartition selon la présence de paroxysmes associés à une souffrance à l'EEG initial.

Autres anomalies spécifiques

- Extreme Delta Brush (EDB)

Aucun patient n'a présenté d'anomalies de type Extrême Delta Brush.

- Rythmes rapides (RR)

On a trouvé des rythmes rapides chez un seul patient (3,3%).

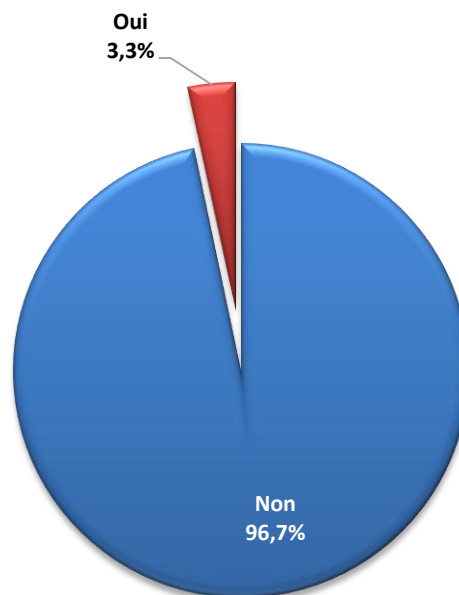


Fig. 60: Répartition selon la présence de RR à l'EEG initial.

Le pattern à type « d'*extrême delta brush* (EDB) » était absent dans nos enregistrements EEG, probablement à cause de son caractère intermittent et précoce, et sa présence surtout dans les états comateux.

Les rythmes rapides ont été constatés en dehors d'une prise de Benzodiazépines.

- Ondes lentes rythmiques (OLR)

On a constaté des ondes lentes rythmiques chez deux patients (6,7%).

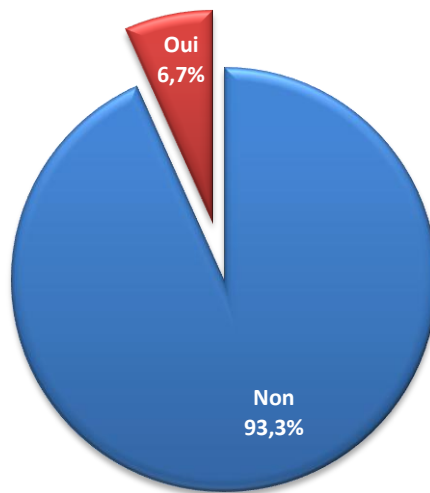


Fig. 61: Répartition selon la présence d'OLR à l'EEG initial.

Les ondes lentes rythmiques étaient prédominantes sur les régions temporales.

- Complexes périodiques

Des complexes périodiques ont été retrouvés chez un patient (3,3%).

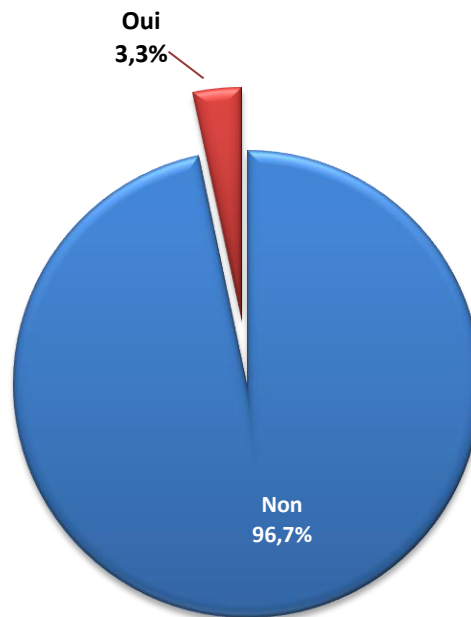


Fig. 62: Répartition selon la présence de complexes périodiques à l'EEG initial.

Il s'agissait d'un patient qui a présenté un tableau clinique mimant la maladie de Creutzfeldt-Jakob, avec des complexes périodiques typiques à l'EEG.

❖ Recherche de la neuromyotonie par l'ENMG

Un ENMG a été effectué chez dix patients (33,3%), et a détecté de la neuromyotonie chez six patients (20%).

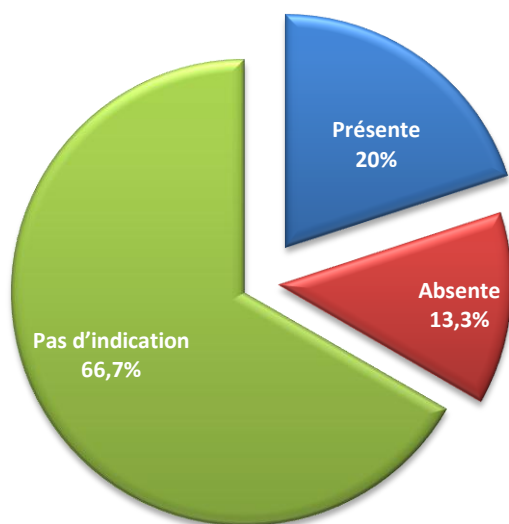


Fig. 63: Répartition selon la présence de neuromyotonie à l'ENMG.

❖ TEP cérébrale

Une TEP-IRM a été réalisée chez un patient, qui a objectivé un hyper signal flair amygdalo-hippocampique droit avec hyper métabolisme striatal bilatéral et hippocampique droit.

❖ Dosage des anticorps membranaires (NMDAr, VGKC, LGI1, CASPR2)

Type d'Ac retrouvé

Dix neuf patients (63,3%) ont présenté des anticorps positifs, dont sept (36,84%) en faveur de l'anticorps anti CASPR2, cinq patients (26,32 %) en faveur de l'anticorps anti NMDAr, cinq autres (26,32%) en faveur de l'anticorps anti LGI1, un patient (5,26%) en faveur d'une association des anticorps CASPR2 et anti LGI1, et enfin un patient (5,26%) en faveur d'une association des anticorps anti LGI1 et anti VGKC.

Pour les formes séronégatives, sept patients (23,3%) ont présenté une encéphalite à anti NMDAr probable, deux patients (6,7 %) ont présenté une suspicion d'une encéphalite à anti CASPR2, et deux autres (6,7%), celle d'une encéphalite à anti LGI1.

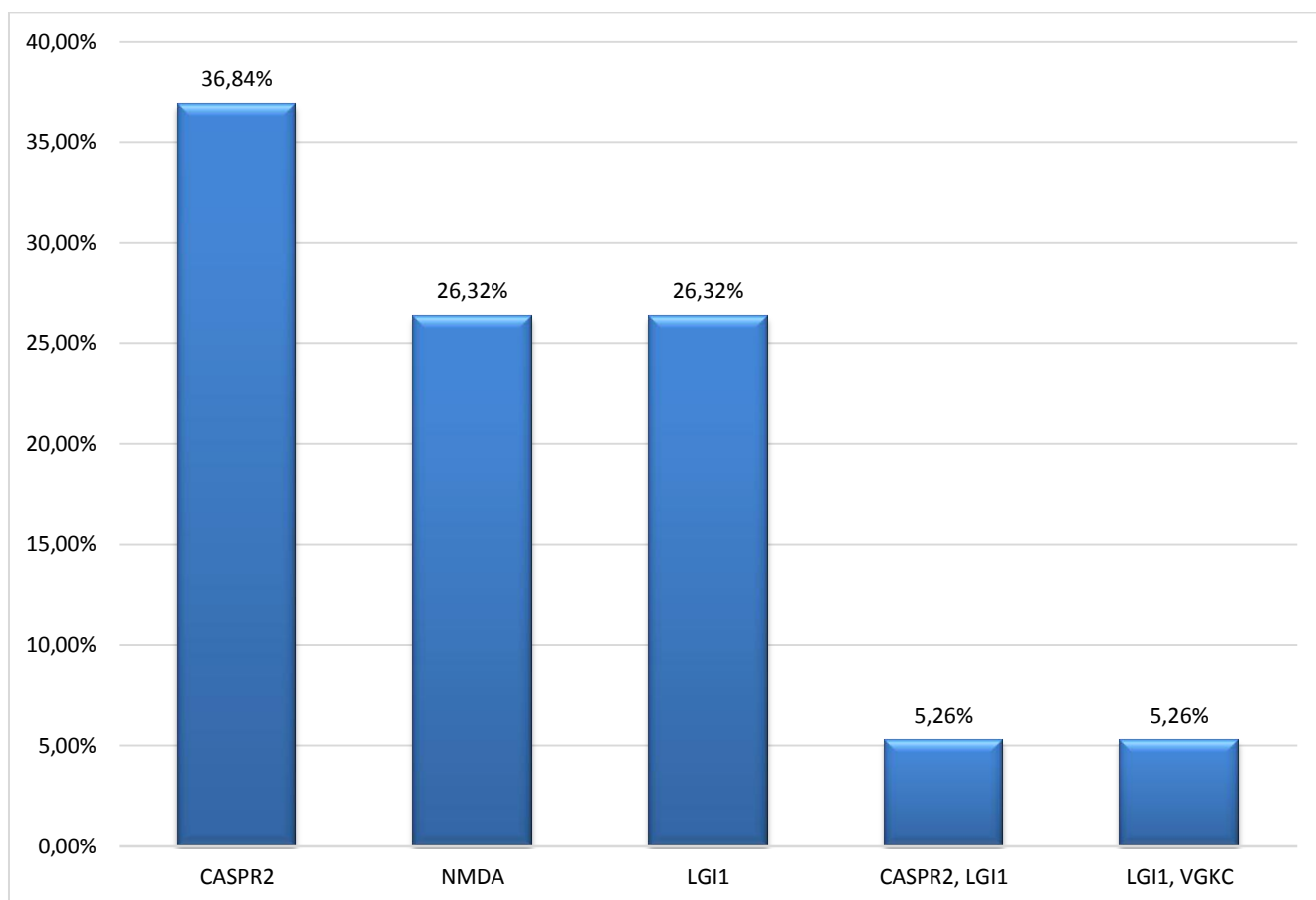


Fig. 64 : Répartition selon le type d'anticorps membranaire retrouvé.

Lieu de positivité de l'Ac retrouvé

Sur les dix neuf patients qui ont présenté des anticorps positifs, douze d'entre eux (63,2%) ont des anticorps positifs dans le LCR, cinq (26,3%) dans le sang, et deux autres (10,5%) dans le LCR et dans le sang.

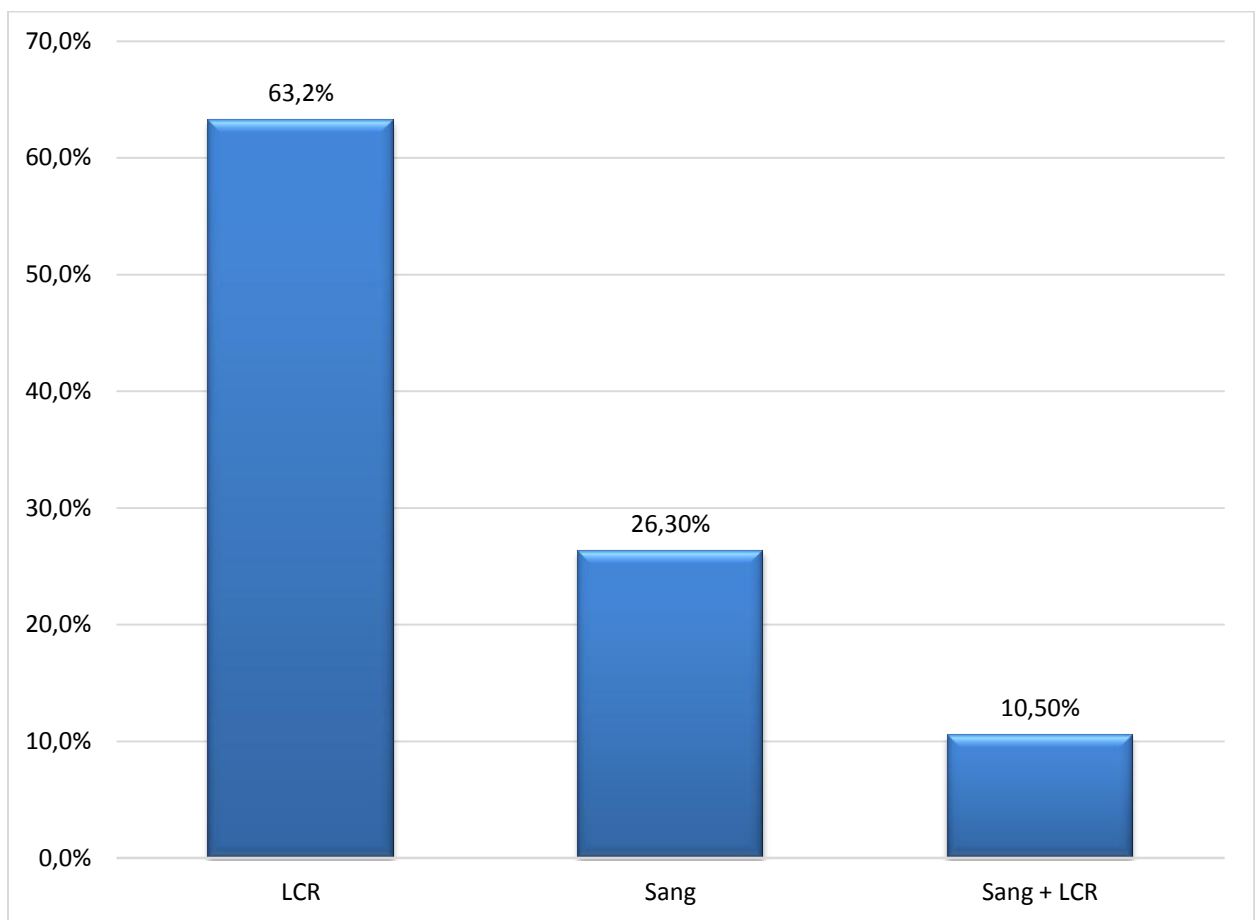


Fig. 65: Répartition selon le lieu de positivité de l'anticorps membranaire retrouvé.

b. Données para cliniques pour le diagnostic différentiel

❖ PCR

La PCR a été réalisée sur 24 patients (80%), était négative.

Tableau. 13 : Répartition selon les résultats de la PCR.		
PCR	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Négative	24	80
Positive	00	00
Non réalisée	6	20
Total	30	100

❖ Sérologies

Les sérologies ont été négatives chez tous les patients (100%).

Le type de sérologies demandées dépendait du tableau clinique présenté et des résultats des autres examens para cliniques (IRM, cytochimie du LCR, PCR, examen direct et culture du LCR).

Plusieurs sérologies ont été effectuées (HIV, Lyme, VIH, Epstein Barr virus, cytomégalovirus...).

❖ Anticorps onconeuronaux (à cible intra cellulaire) et anticorps synaptiques

Le dosage des onconeuronaux effectués sur 28 patients était négatif, et le dosage des anticorps synaptiques a révélé des anticorps anti DAG65 positif dans le sang mais négatif dans le LCR, sur deux patients (6,7%).

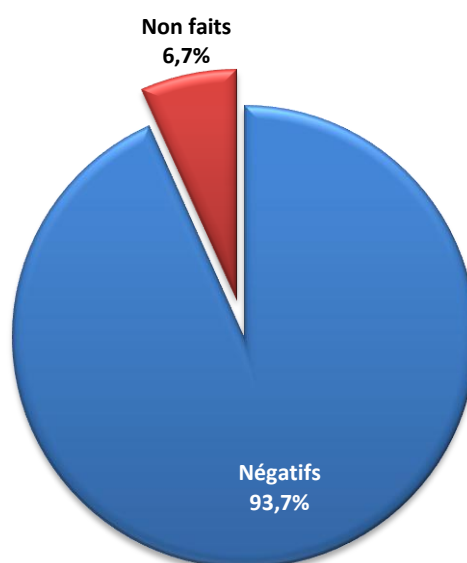


Fig. 66: Répartition selon la présence d'anticorps onconeuronaux.

Le dosage des onconeuronaux nous a permis d'éliminer une encéphalite limbique paranéoplasique à cible antigénique intra cellulaire, en plus des arguments cliniques et para cliniques, et surtout chez les sujets âgés.

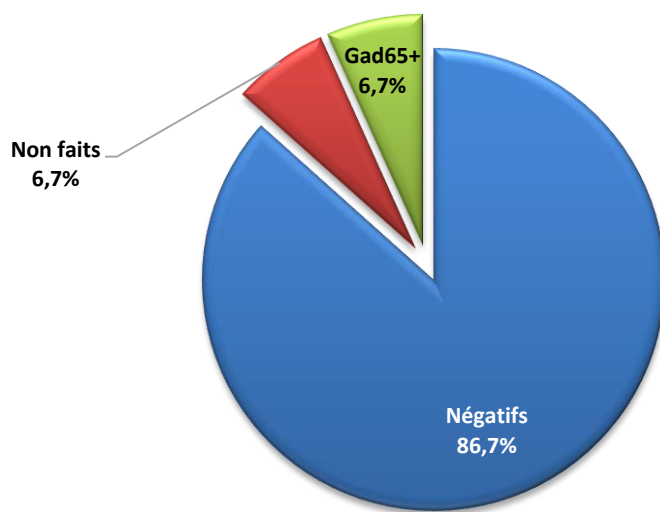


Fig. 67: Répartition selon la présence d'anticorps Synaptiques.

Dans les encéphalites limbiques à anti GAD65, le dosage des anticorps anti GAD65 devait être élevé dans le LCR, alors qu'il pouvait être positif mais à titre faible dans le sang chez les diabétiques ou chez des sujets normaux. Nos deux patients n'étaient pas diabétiques.

❖ Dosage des anticorps sériques

Des anticorps systémiques ont été détectés (de type anti nucléaires à titre faible), sur un seul patient (3,3%).

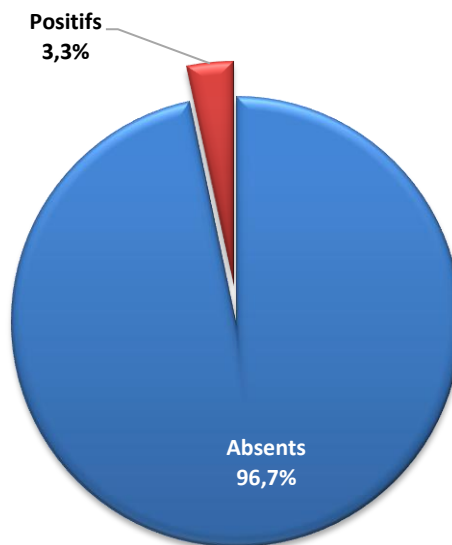


Fig. 68: Répartition selon la présence d'anticorps sériques.

Le patient qui avait des anticorps anti nucléaires à titre faible, n'avait pas de signes cliniques extra neurologique ou para cliniques (surtout biologique) évoquant une maladie systémique.

❖ Dosage des anticorps anti TPO

Quatre patients (13,3%) ont présenté des anticorps anti TPO élevés.

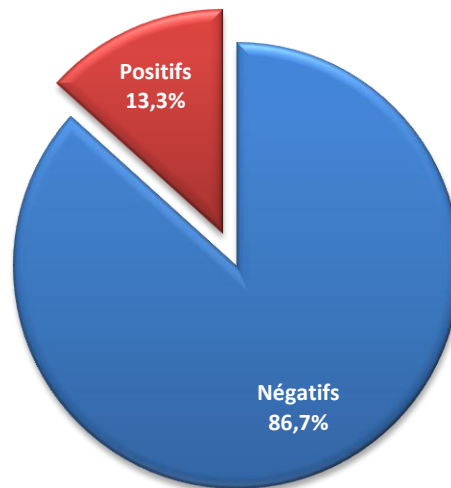


Fig. 69: Répartition selon la présence d'anticorps anti TPO.

Tableau. 14 : Répartition selon les valeurs des anticorps anti TPO.		
Ac anti TPO (UI/L)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Normal	26	86,7
25	1	3,3
184	1	3,3
200	1	3,3
983	1	3,3
Total	30	100

❖ Dosage de la vitamine B12

Un patient (3,3 %) a présenté un taux bas de la vitamine B12 (à 134 pg/ml).

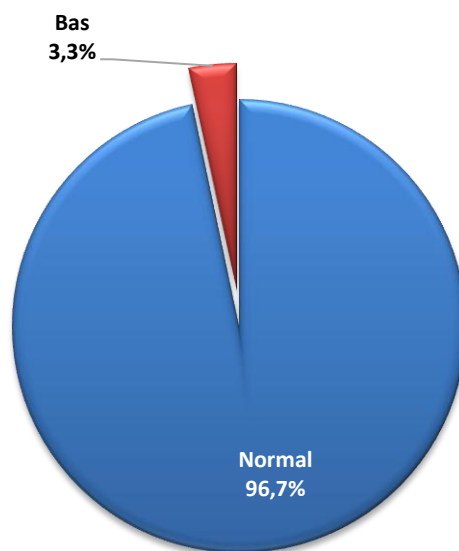


Fig. 70: Répartition selon les résultats du dosage de la vitamine B12.

❖ Autres

Le dosage des anticorps anti RACH et des anticorps anti MuSK réalisé chez 04 patients a révélé des anti RACH positifs chez un patient présentant un syndrome myasthénique clinique associé à un thymome.

Le dosage des anticorps anti MOG chez deux patients, ainsi que celui des anticorps anti NMO chez un patient, ont été négatifs.

Le dosage de la protéine 14.3.3 et de la protéine Tau a été négatif chez un patient présentant un tableau mimant une maladie de Creutzfeld Jakob.

Un bilan biologique (crase sanguine, hépatique, inflammatoire, ammoniémie...etc.), n'a pas révélé d'anomalies spécifiques chez nos patients.

IV.1. 4. Données du bilan paranéoplasique

a. Syndrome paranéoplasique

Une recherche de néoplasie a révélé la présence de tumeur chez cinq patients (16,7%). La fréquence de la néoplasie était la même chez les deux sexes. (DNS, $p=0.6$).

L'âge moyen des patients présentant une tumeur a été de $46,6 \pm 11$ ans, avec un minimum de 34 ans et un maximum de 55 ans, dont 60% étaient âgés de plus de 45 ans, et 40% avaient un âge situé entre 21 et 45 ans.

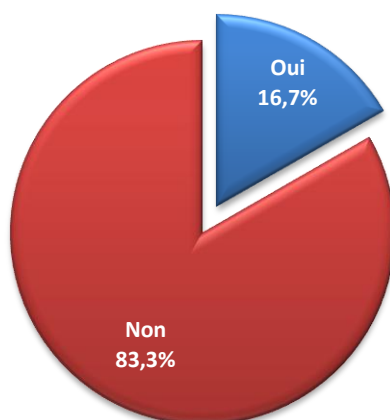


Fig. 71: Répartition selon la présence de néoplasie.

Tableau.15 : La fréquence de néoplasie selon le sexe.			
Sexe	Total Effectif (%)	Néoplasie Effectif (%)	p- value
Masculin	14 (100)	3 (21.4)	0.6
Féminin	16 (100)	2(12.5)	

- Test exact de fisher

b. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)

L'exploration TAP a révélé une masse médiastinale en faveur d'un thymome chez quatre patients (13,3%), et une tumeur du colon chez un autre (3,3%). Par ailleurs, une diverticulose du colon a été retrouvée chez un patient (3,3%).

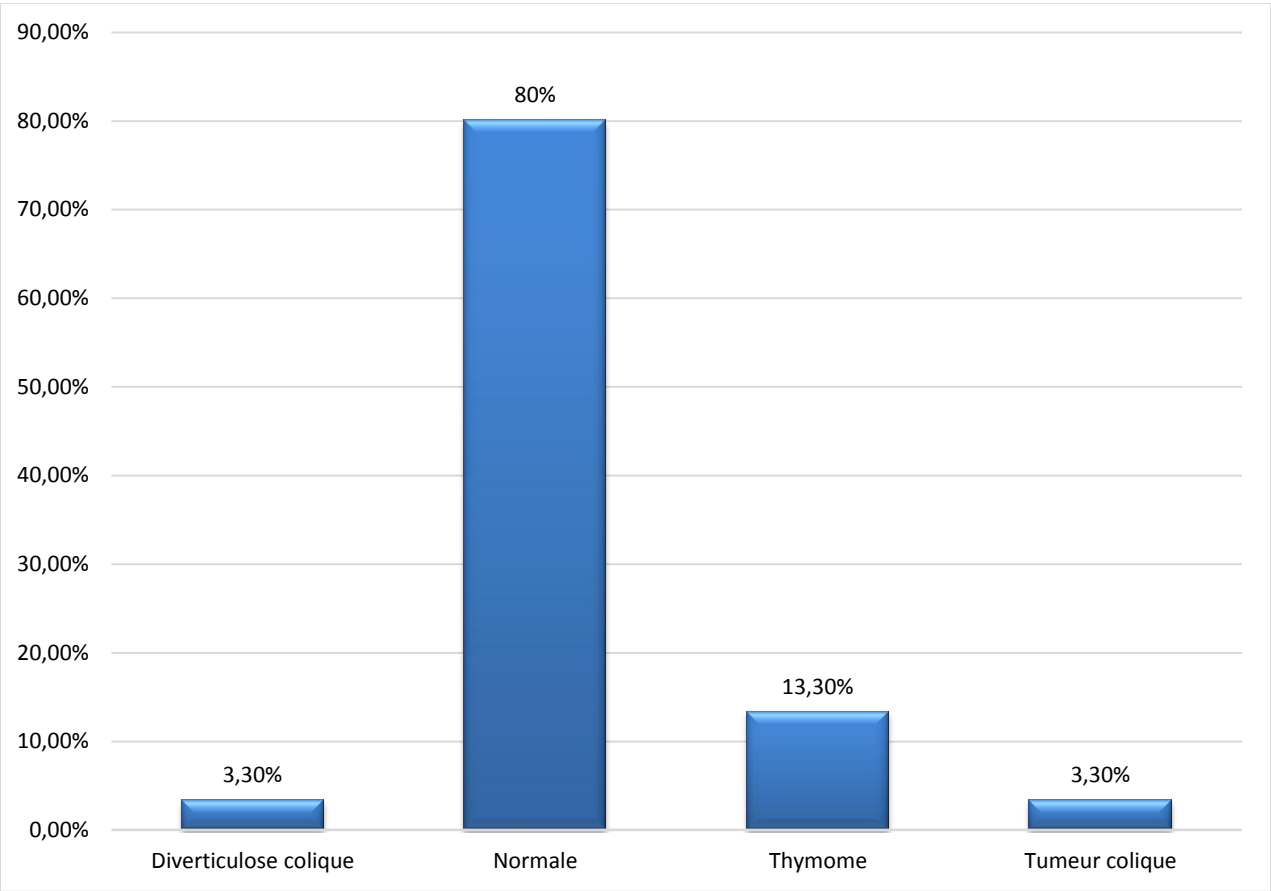


Fig. 72: Répartition selon les anomalies retrouvées au TAP.

c. Marqueurs tumoraux

Un seul patient (3,3 %) a présenté un marqueur tumoral positif de type ACE (associé à un adénocarcinome du colon).

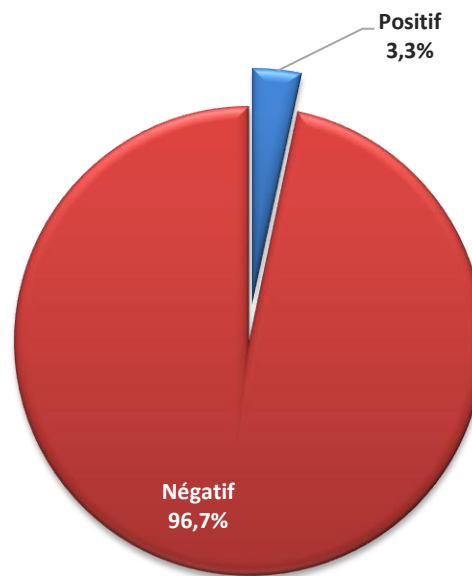


Fig. 73: Répartition selon les résultats des marqueurs tumoraux.

D'autres marqueurs tumoraux ont été recherchés (AFP, CA 125, CA 19-9, PSA) et revenus négatifs.

d. Histologie

Sur les cinq patients qui ont bénéficié d'une étude anatomo-pathologique, quatre d'entre eux (80%) ont présenté un thymome (B1 ou B2/B3), et un autre (20 %) a présenté un adénocarcinome du colon.

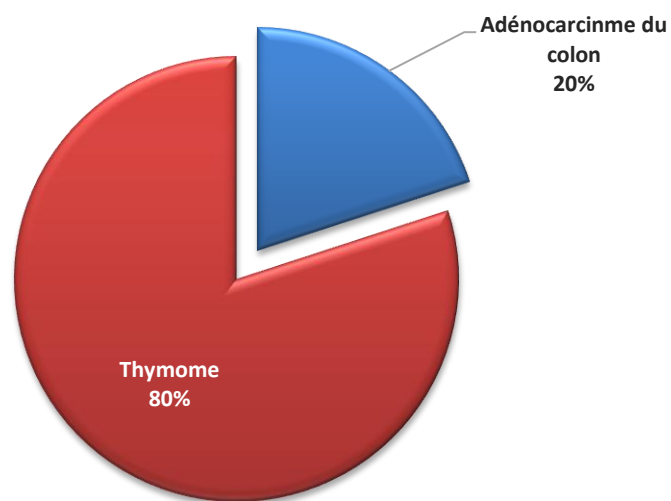


Fig. 74: Répartition selon les résultats de l'histologie.

e. Autres

Un PET scan du corps entier a été réalisé chez un seul patient (3,3%), et il était sans anomalies.

IV.1.5. Données de prise en charge

a. Traitements de première ligne (CTC IV, Ig IV, EP, CTC en oral)

Tous les patients (100%) ont reçu un traitement de première ligne.

❖ Bolus de Corticoïdes (CTC IV)

Vingt huit patients (93,3%) ont reçu des corticoïdes en IV à type Méthylprédnisolone, à raison de 1 gramme par jour pendant trois à cinq jours.

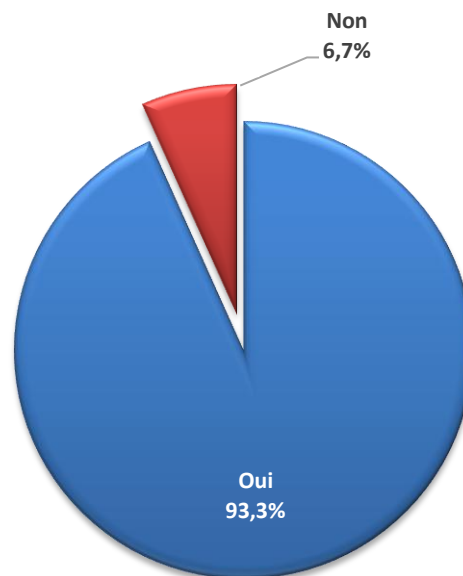


Fig. 75: Répartition selon l'instauration de CTC IV.

Deux patients n'ont pas reçu de corticoïdes en IV, en raison de l'âge avancé et de l'existence de comorbidités, après une évaluation du bénéfice par rapport au risque.

❖ Immunoglobulines en IV (Ig IV)

Sur les vingt neuf patients (96,7 %) qui ont reçu des cures d'immunoglobulines en Iv (0,4mg/kg pendant 05 jours), quinze patients (50,0%) ont bénéficié d'une seule cure, six autres (20 %) de deux cures, six patients (20%) de trois cures, et enfin les deux derniers (6,7%) de six cures. Ils ont tous reçu des corticoïdes Iv avant les Ig Iv.

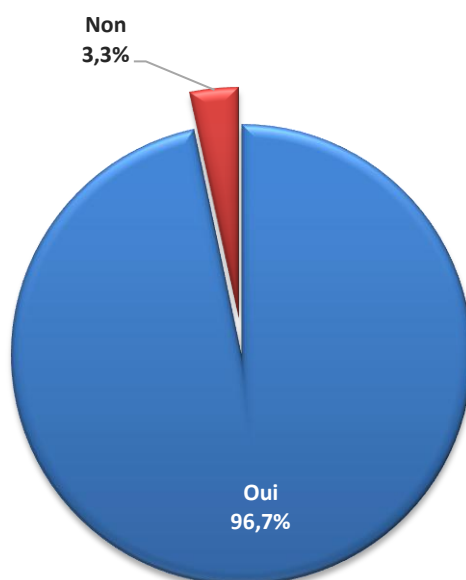


Fig. 76: Répartition selon l'instauration d'Ig IV.

Le nombre de cures d'Ig Iv dépendait de la sévérité du tableau clinique et des autres traitements immunosuppresseurs utilisés.

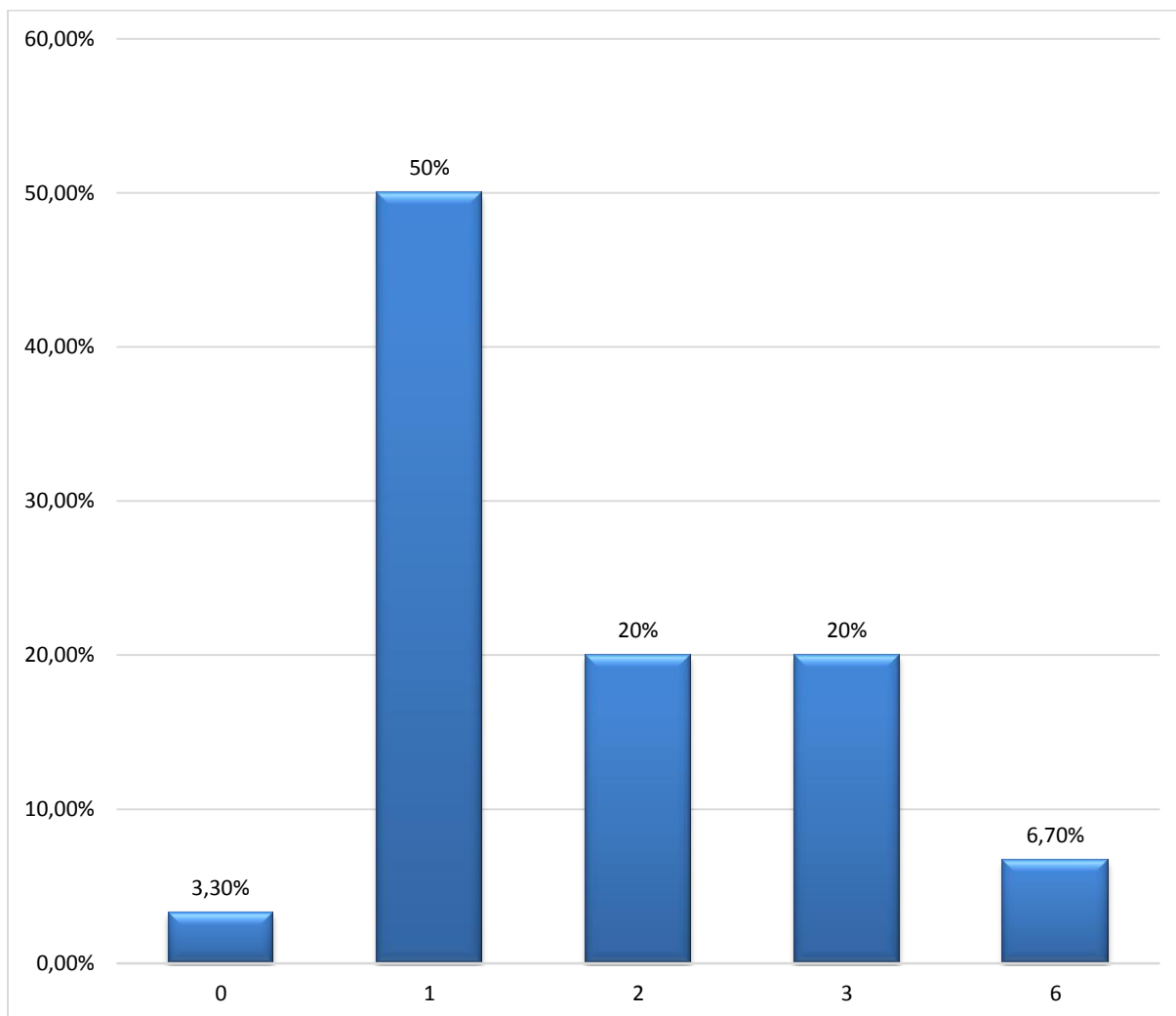


Fig. 77: Répartition selon le nombre de cures d'Ig IV instaurées.

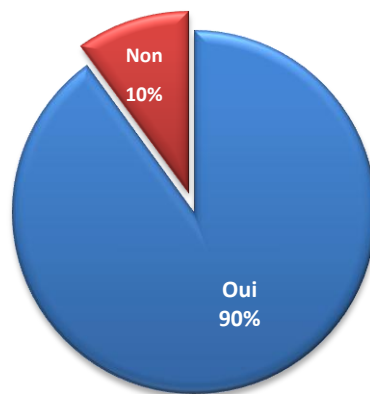


Fig. 78: Répartition selon l'instauration des deux traitements (CTC IV + Ig IV).

La majorité de nos patients ont reçu une combinaison des deux traitements de première ligne les plus faciles à utiliser.

❖ Echanges plasmatiques (EP)

Deux patients (6,7%) ont reçu des séances plasmatiques : l'un, trois séances et l'autre, quatre.

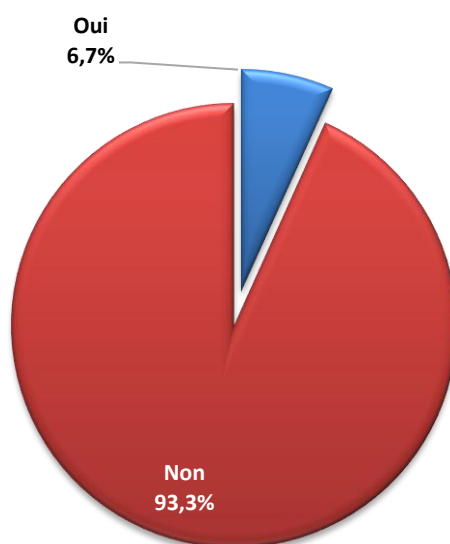


Fig. 79: Répartition selon l'instauration d'EP.

La plasmaphérèse n'était disponible que récemment dans notre service, et son utilisation était délicate chez les patients agités avec des troubles du comportement ou présentant une désorientation temporo-spatiale. Néanmoins, elle a été utilisée dans certaines formes sévères.

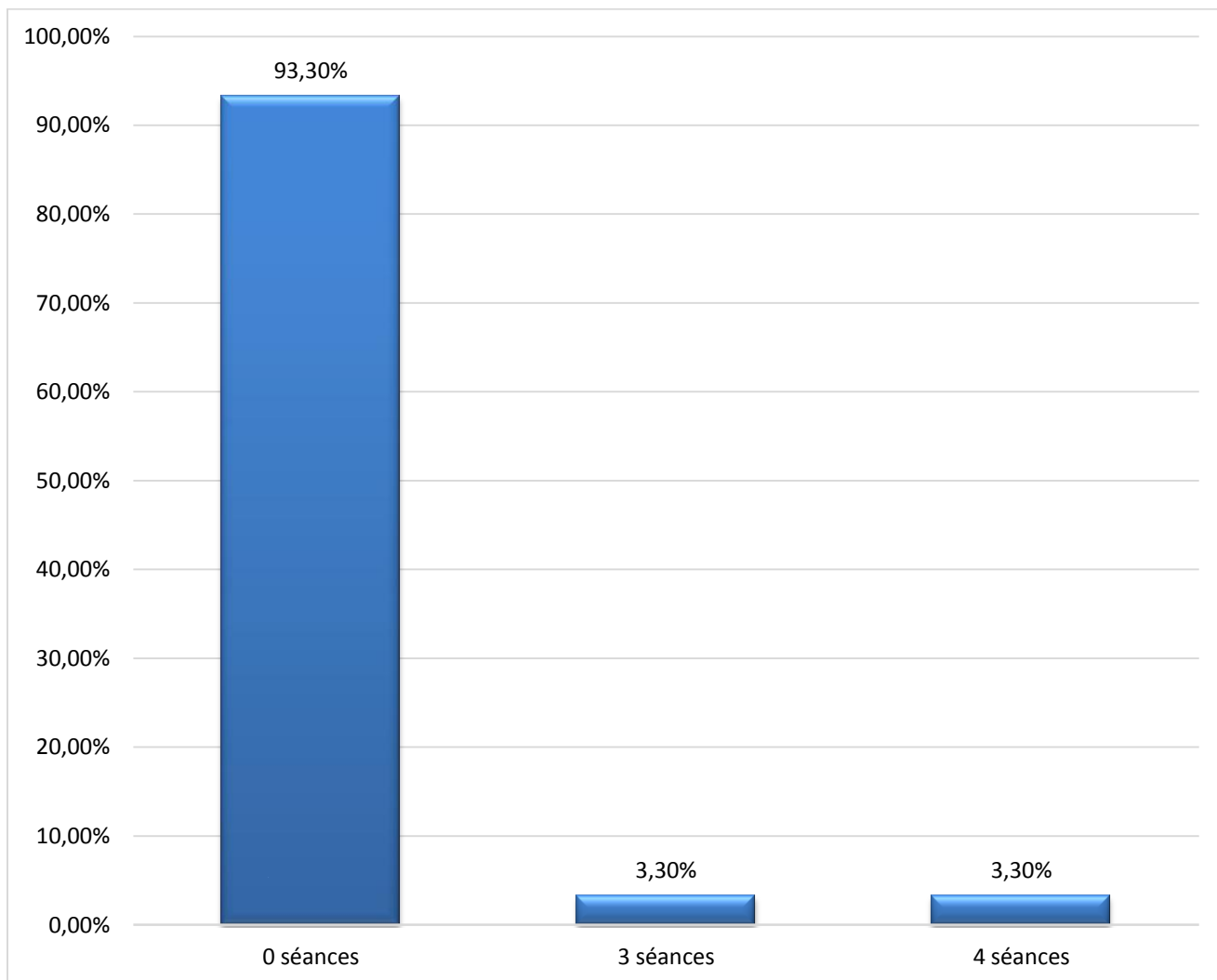


Fig. 80: Répartition selon le nombre de séances d'EP effectuées pour chaque patient.

❖ Corticoïdes par voie orale

Neuf patients (30,0 %) ont reçu des corticoïdes par voie orale (1mg/kg/jour).

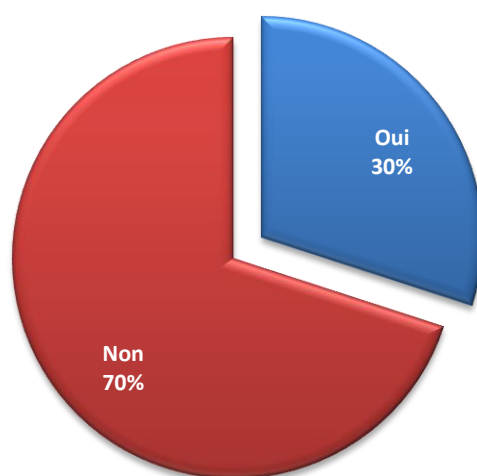


Fig. 81: Répartition selon l'instauration de CTC Oraux.

La corticothérapie au long cours a été instaurée selon l'existence ou non d'un risque de survenue d'effets secondaires, et évitée chez les sujets les plus âgés. Un patient a présenté d'ailleurs un diabète cortico-induit.

b. Traitements de deuxième ligne (Rituximab, Cyclophosphamide, Azathioprine)

Quatorze patients (46,7 %) ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne.

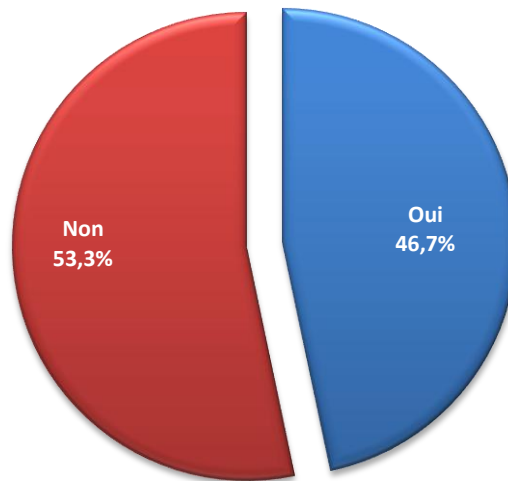


Fig. 82: Répartition selon l'instauration d'un traitement de seconde ligne.

Le Rituximab et le Cyclophosphamide ont été utilisés dans les formes sévères, alors que l'Azathioprine a été instauré dans les formes moins sévères pour éviter des rechutes, ou comme relais au Rituximab ou au Cyclophosphamide (après induction).

❖ Rituximab

Cinq patients (16,7 %) ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne par le Rituximab.

❖ Cyclophosphamide

Trois patients (10,0 %) ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne par l'Endoxan.

❖ Azathioprine

Neuf patients (30,0 %) ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne de type Imurel seul ou comme relais au Rituximab ou à l'Endoxan.

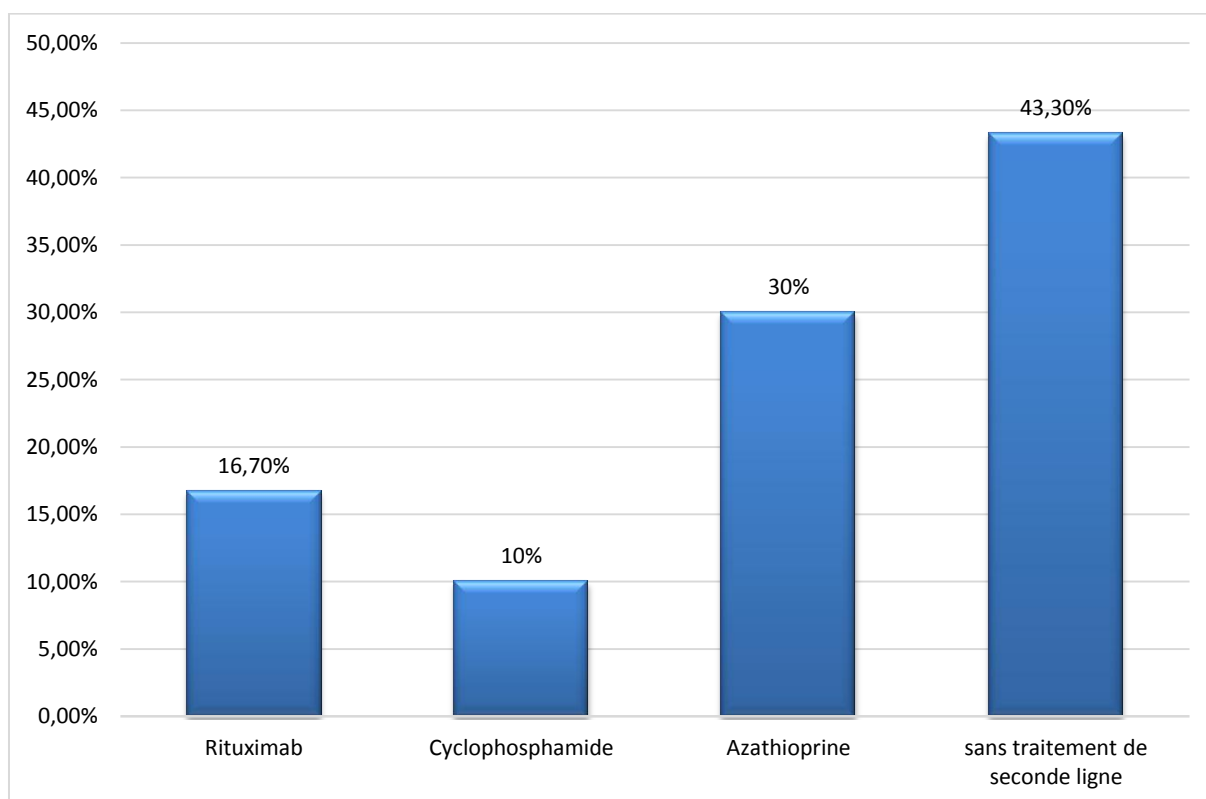


Fig. 83: Répartition selon les traitements utilisés de seconde ligne.

c. Prise en charge de la tumeur

Il s'agit de cinq patients (16,7%) qui ont présenté une tumeur.

❖ Chirurgie

Trois patients (60%) ont été opérés d'une tumeur.

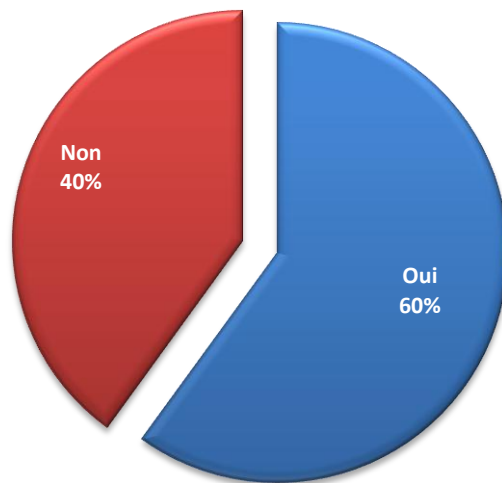


Fig 84: Répartition selon le traitement chirurgical.

On n'a pas enregistré de complications post opératoires.

L'ablation tumorale a été effectuée à distance de la phase aigue, après amélioration clinique de l'état neurologique.

❖ Chimiothérapie

Deux patients (40%) ont bénéficié d'une chimiothérapie spécifique, dans un service d'oncologie.

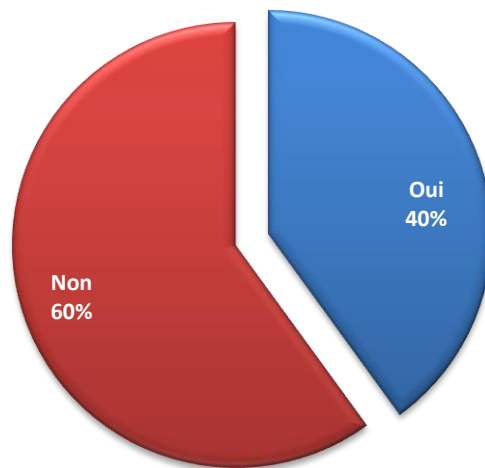


Fig. 85: Répartition selon l'instauration de Chimiothérapie.

❖ Radiothérapie

Deux patients (40%) ont bénéficié d'une radiothérapie dans un service spécialisé de radiothérapie.

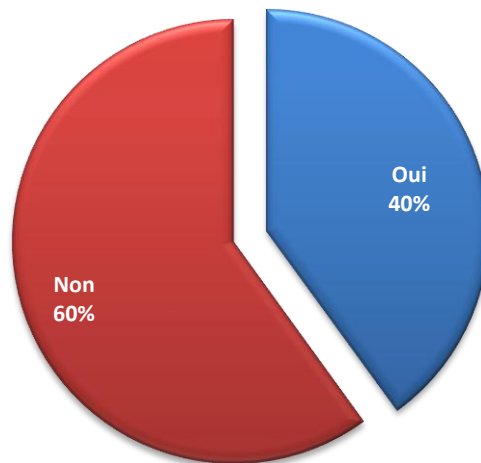


Fig. 86: Répartition selon l'instauration de radiotherapie.

d. Prise en charge de l'épilepsie

Vingt et un patients (70%) ont bénéficié d'un traitement anti épileptique (AE) par voie orale.

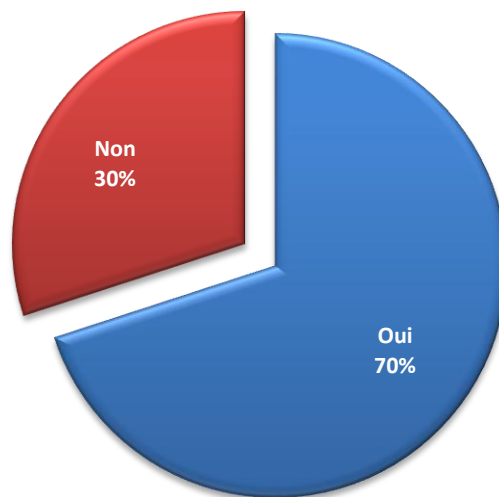


Fig. 87: Répartition selon l'instauration d'AE oral.

Nous avons classé les patients qui avaient présenté des crises d'épilepsie comme une épilepsie focale secondaire auto-immune, d'où la mise en route d'un traitement anti épileptique oral.

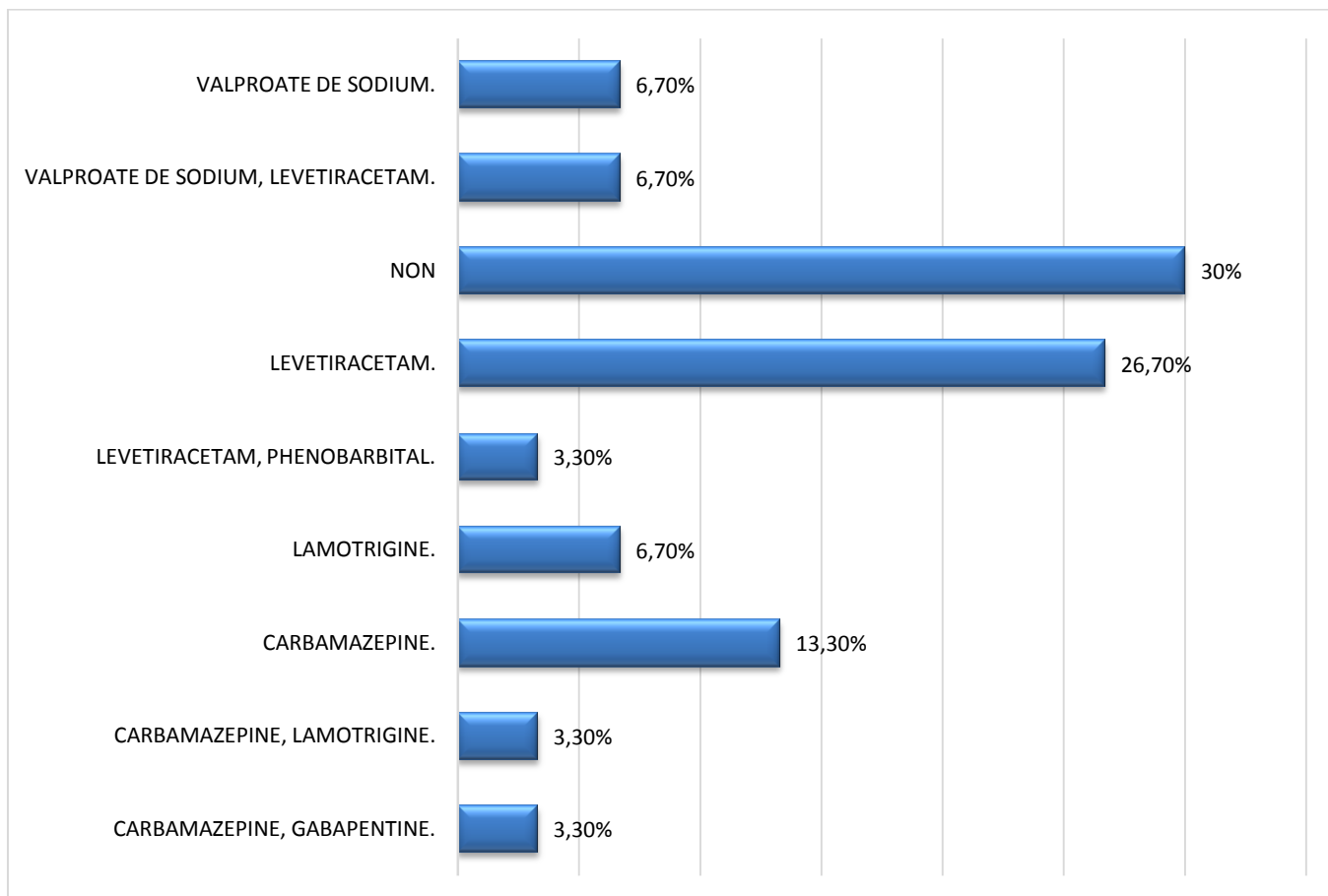


Fig. 88: Répartition selon les différents AE instaurés.

e. Autres traitements

Trois patients (10 %) ont reçu de l'escitalopram, deux autres (6,7 %), de la Gabapentine, un patient a reçu du Mestion, un autre, un anxiolytique (3,3 %), et le dernier (3,3%) de la Paroxétine.

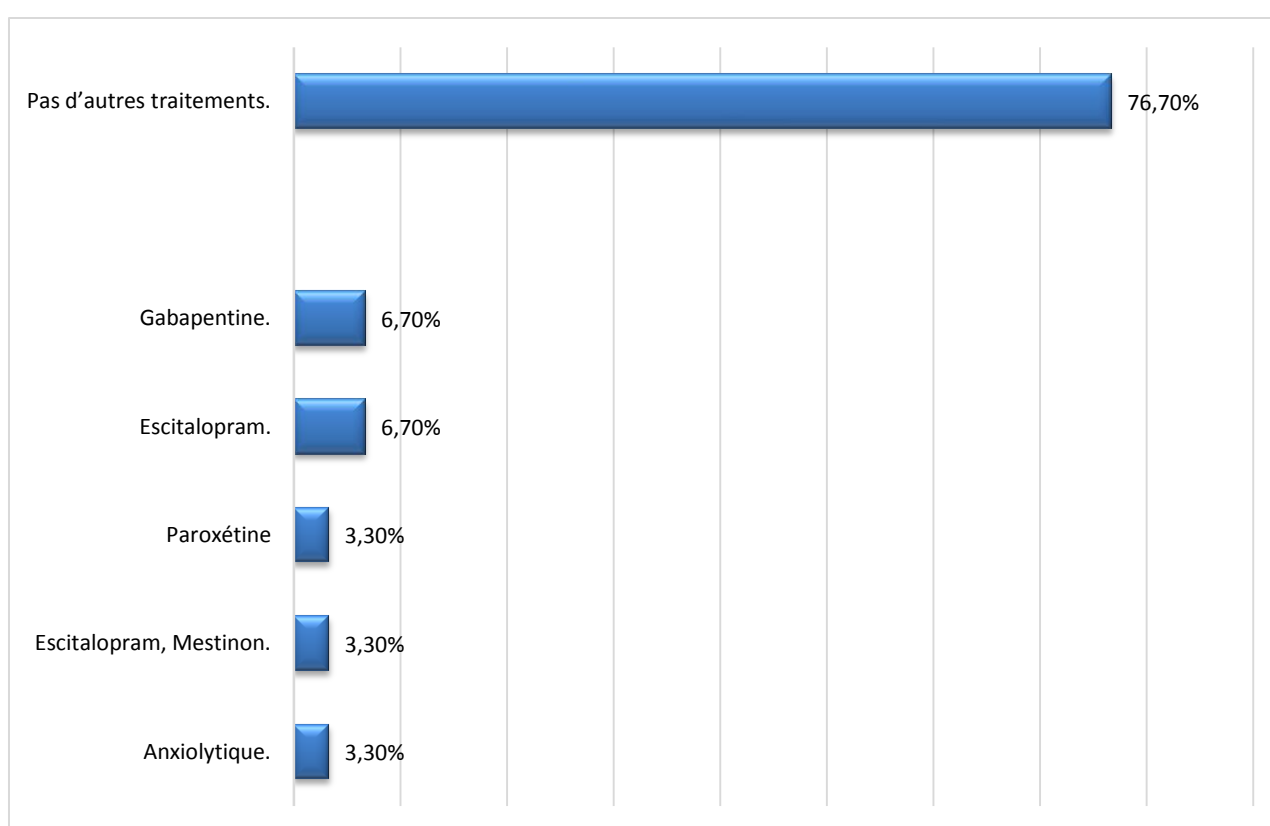


Fig. 89: Répartition selon les autres médicaments instaurés.

IV.1.6. Données du pronostic et de l'évolution

a. Récupération clinique après traitement

Dix patients (33,3%) ont récupéré complètement, et dix neuf autres (63,3%) l'ont fait d'une façon notable, et un patient décédé suite aux complications de la tumeur.

Les signes majeurs (troubles psychiatriques, troubles de vigilance, crises d'épilepsie, troubles mnésiques), ont été améliorés après traitement avec une différence significative ($p=10^{-3}$).

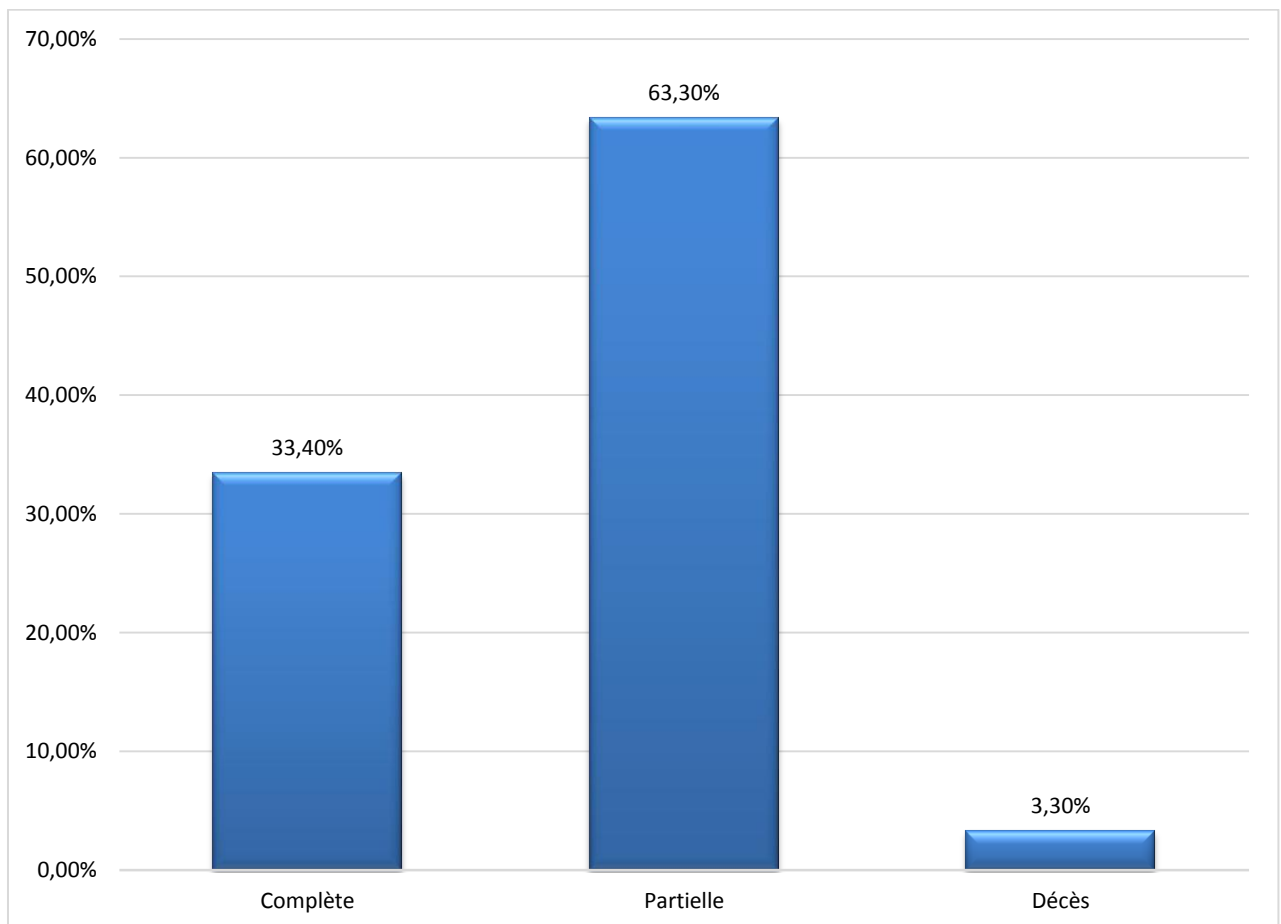


Fig. 90: Répartition selon la récupération clinique après traitement.

Tableau. 16 : Evaluation des signes cliniques après traitement.

Signes cliniques	Avant traitement	Après traitement
	Effectif (%)	Effectif (%)
Troubles psychiatriques	28 (93.3)	5 (16.7)
Troubles de vigilance	20 (66.7)	0 (00,0)
Troubles mnésiques	30 (100)	17(56.7)
Crises d'épilepsie	25 (83.3)	0 (00,0)

Les signes cliniques majeurs (crises d'épilepsie, troubles psychiatriques, troubles de la vigilance) ont été améliorés de façon significative après traitement.

b. Séquelles

Dix neuf patients (63,4 %) ont gardé des séquelles.

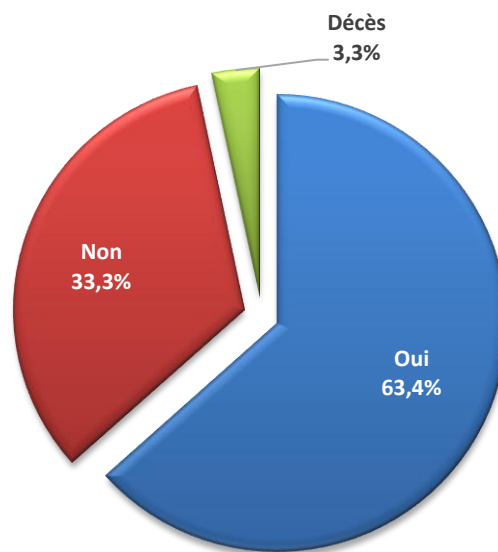


Fig. 91: Répartition selon la présence de séquelles.

Les séquelles étaient dominées par les troubles mnésiques, mais d'autres signes ont été constatés mais non invalidants (légère ataxie cérébelleuse, quelques troubles psychiques).

Tableau. 17 : Répartition selon la qualité des séquelles constatées.

Qualité des séquelles	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ataxie légère.	1	3,3
Déclin cognitif, ataxie.	1	3,3
Dépression.	1	3,3
Hallucinations.	1	3,3
Mnésiques, ataxie légère.	1	3,3
Mnésiques, hallucinations.	2	6,6
Mnésiques, psychiques.	1	3,3
Mnésiques.	10	33,3
Neuromyotonie légère.	1	3,3
Pas de séquelles	10	33,3
Décès	1	3,33
Total	30	100

c. Autonomie

Vingt quatre patients (80%) ont retrouvé leur autonomie.

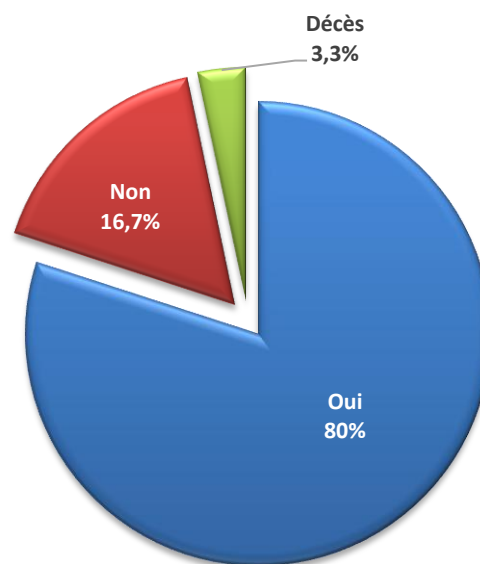


Fig. 92: Répartition selon l'autonomie du patient après traitement.

La majorité des patients ne nécessitent pas l'aide d'une tierce personne dans leur vie quotidienne.

d. Décès

Un seul décès (3,3%) a été constaté chez un patient suite aux complications de la tumeur.

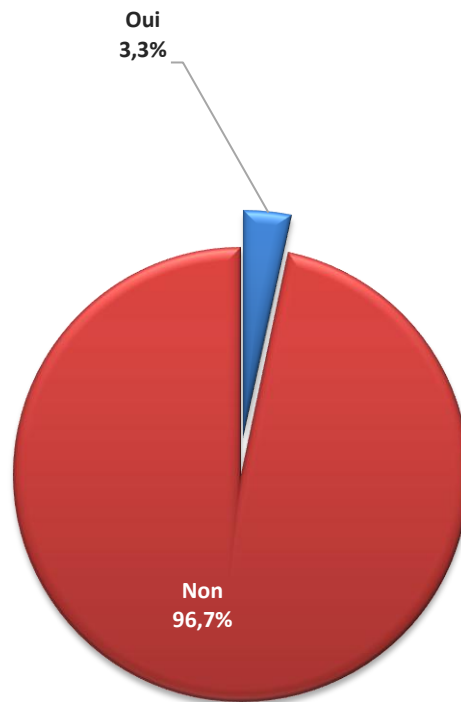


Fig. 93: Répartition selon la survenue du décès.

Le décès a concerné un patient présentant un syndrome de Morvan associé à une tumeur au stade de métastases.

e. Rechutes

Pendant le suivi, on a constaté un épisode de rechute chez deux patients (6,7%).

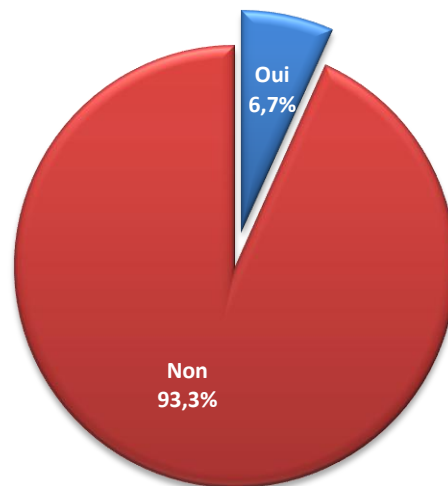


Fig. 94: Répartition selon la survenue de rechutes.

Un seul épisode de rechutes était observé chez deux patients qui n'ont pas reçu de traitements de deuxième ligne.

f. Maintien du traitement anti épileptique

Pendant le suivi, le traitement anti épileptique par voie orale a été maintenu chez tous les patients traités au début de la maladie, ce qui a représenté 70% de notre population, et neuf patients (30%) qui ne l'ont pas reçu au début de l'affection étaient restés sans traitement anti épileptique pendant le suivi. La majorité de nos patients (95,2 %) ont été libres de crises.

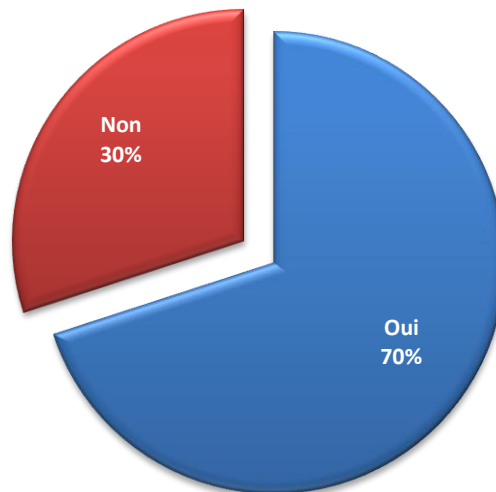


Fig. 95: Répartition selon le maintien d'AE au long cours.

La date de dégression du traitement anti épileptique et la tentative de son arrêt, était fixée à deux ans d'évolution où le patient était libre de crises et exigeant un EEG de contrôle normal.

g. Examens para cliniques de contrôle

Concernant les anomalies des examens para cliniques (IRM cérébrale, EEG et score MMSE), une amélioration a été notée après le traitement, par rapport aux résultats initiaux, avec une différence significative ($p=10^{-3}$).

Tableau. 18 : Evaluation des anomalies para cliniques après traitement.		
Type d'anomalie	Avant le traitement Effectif (%)	Après le traitement Effectif (%)
IRM cérébrale	26 (86.7)	11 (37.9)
EEG	23 (76.7)	2 (6.9)
Score MMSE	29 (96.7)	15 (51.7)

❖ IRM cérébrale de contrôle

Elle était normale chez dix huit patients (60%), un hyper signal a persisté chez sept (23,3%), et une atrophie temporale a été retrouvée chez quatre autres (13,3%).

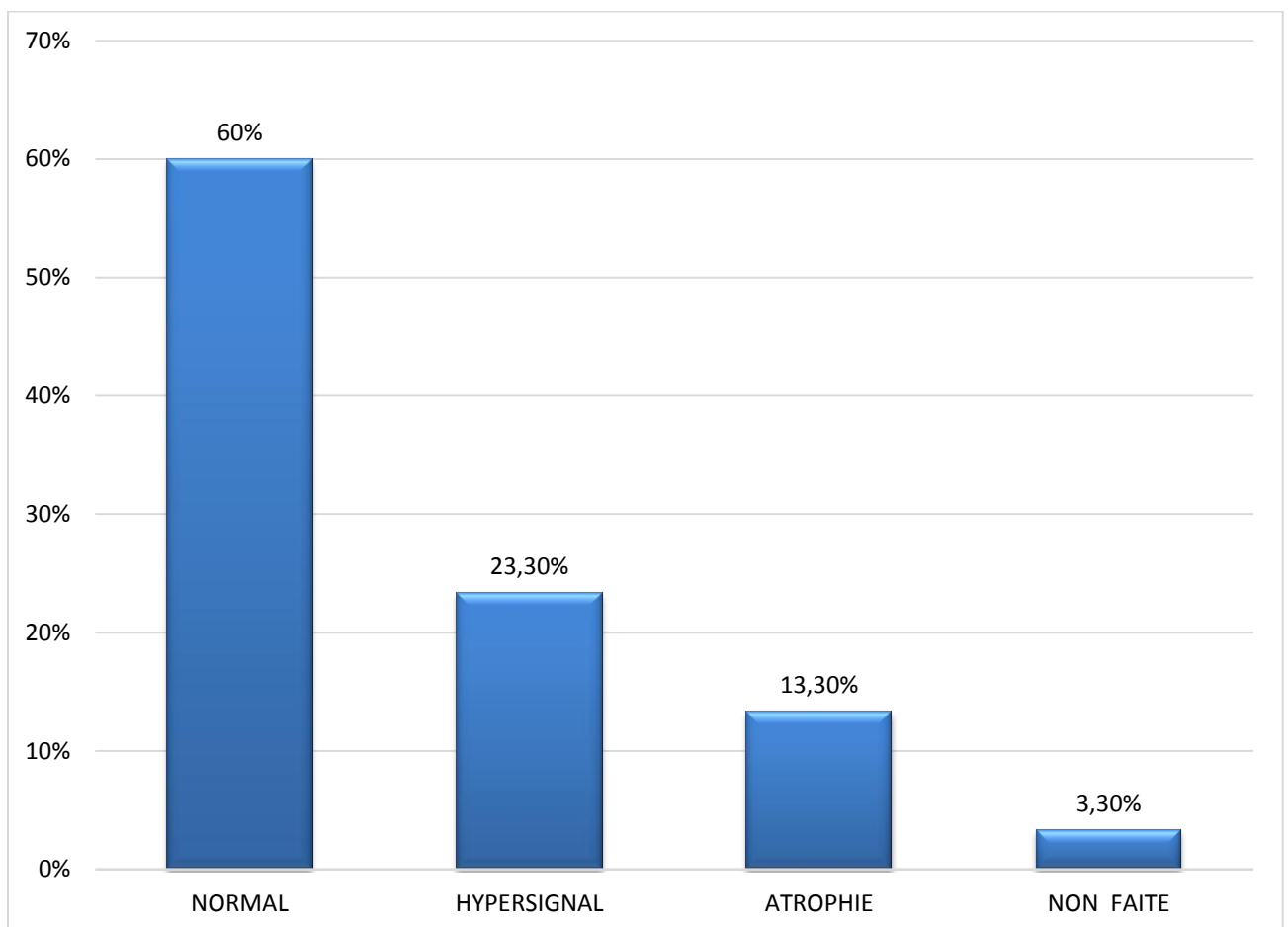


Fig. 96: Répartition selon les résultats de l'IRM cérébrale de contrôle.

❖ EEG de contrôle

L'EEG de contrôle a été normal chez vingt huit patients (90,0%), un ralentissement a persisté chez un autre (3,3%) et des paroxysmes associés à un ralentissement ont été constatés chez un dernier (3,3%).

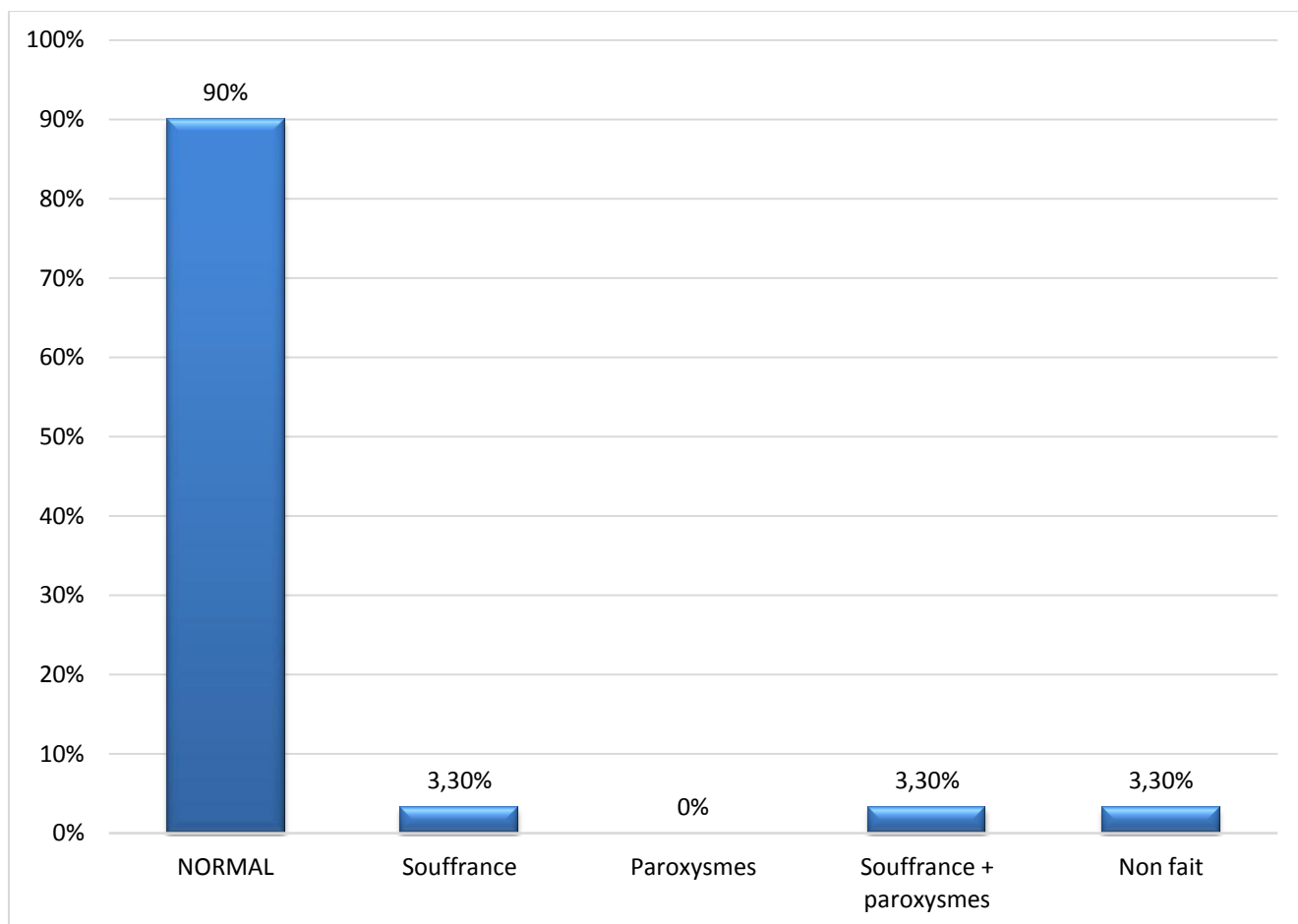


Fig. 97: Répartition selon les résultats de l'EEG de contrôle.

❖ MMSE

Le score MMSE de contrôle a été normal chez quinze patients (50%), une atteinte légère a été constatée chez treize autres (43,3%)

Le test n'a pas été contrôlé chez deux patients (6,7%) : impossibilité à le réaliser chez l'un (troubles cognitifs sévères) et décès de l'autre.

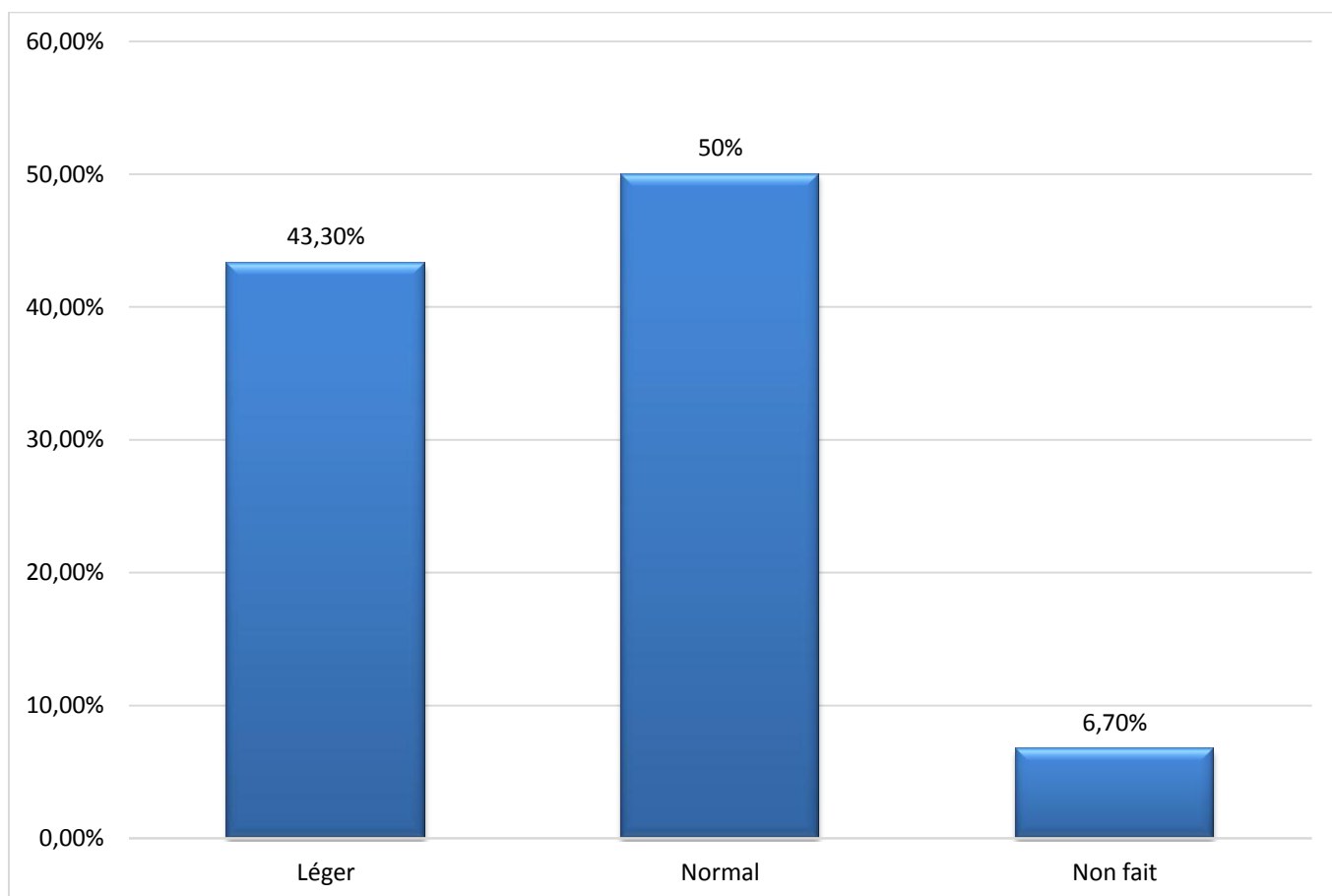


Fig. 98: Répartition selon les résultats du score MMSE de contrôle.

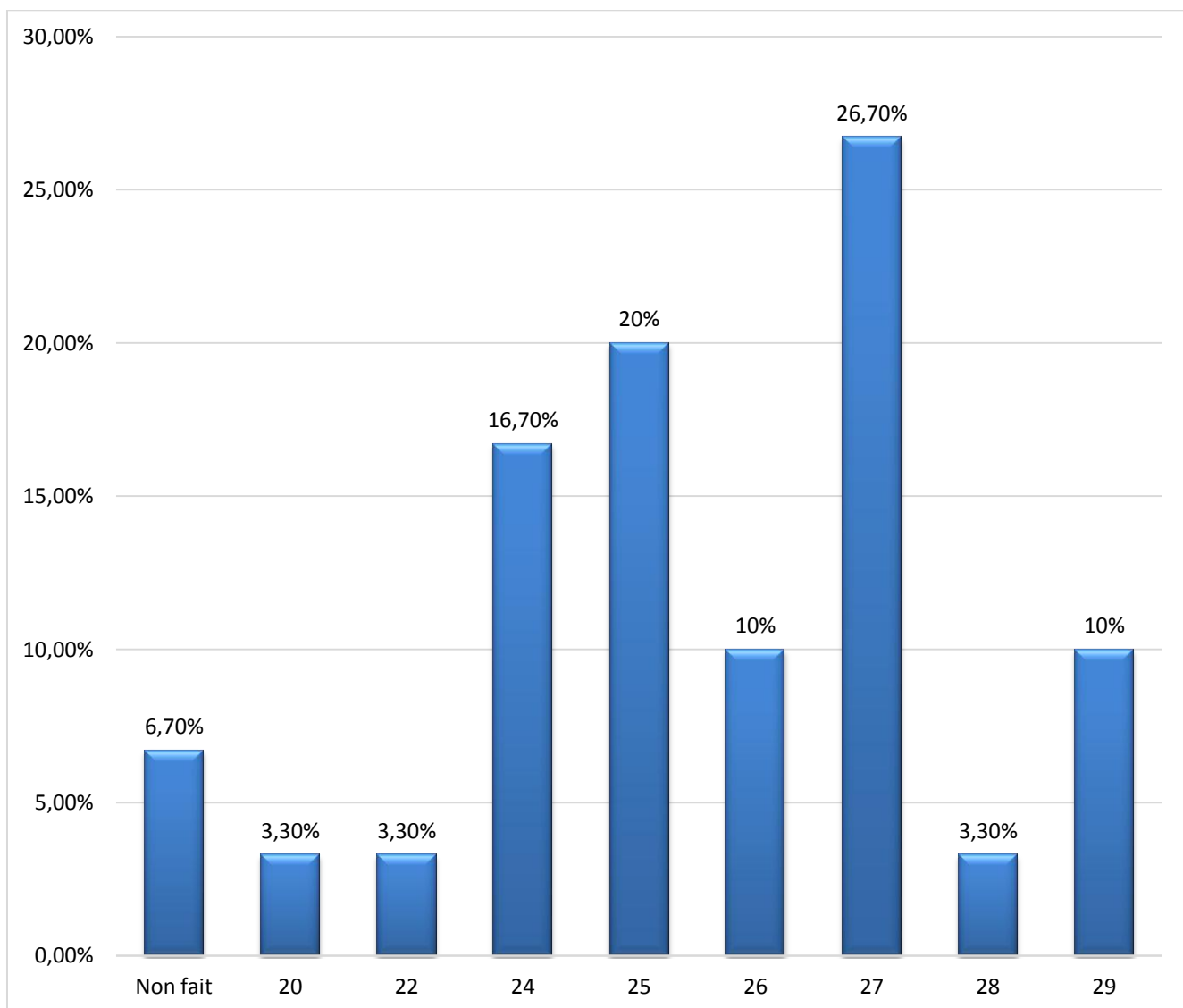


Fig. 99: Répartition selon le score MMSE de contrôle.

h. Durée du suivi

La durée moyenne du suivi a été de 18 mois, avec un minimum de 06 mois (à cause du décès) chez un patient (3,3%), et un maximum de 30 mois chez deux patients (6,7%).

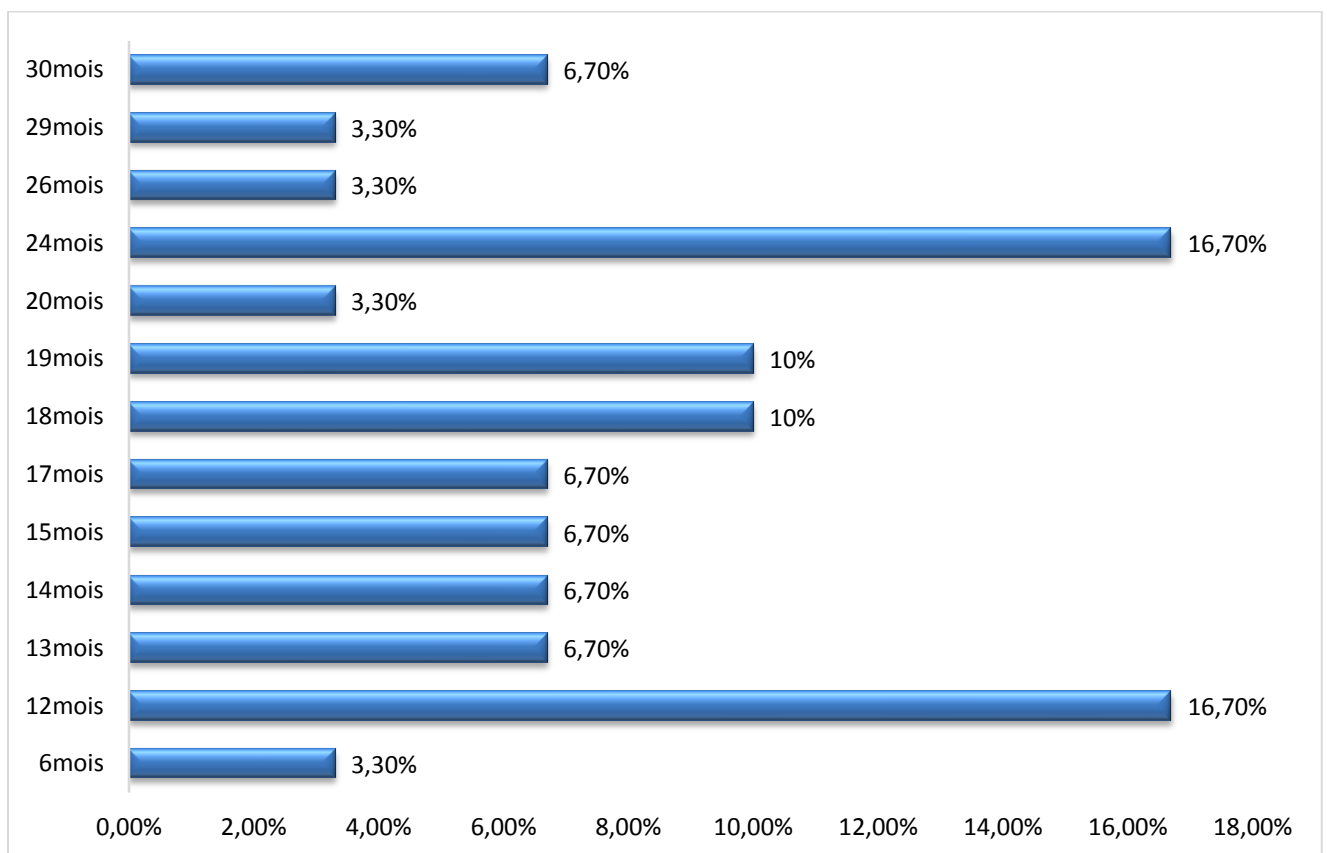


Fig. 100: Répartition selon la durée du suivi des patients.

IV.2. Données comparatives des trois types d'encéphalite (CASPR2, LGI1, NMDAr)

IV.2. 1. Données épidémiologiques

a. Répartition selon le sexe

Dans les encéphalites à anti NMDAr, il existe une nette prédominance féminine (75%) avec un sex-ratio de 0,33, alors que pour les encéphalites à anti LGI1, au contraire on a remarqué une nette prédominance masculine (75%), avec un sex-ratio de 3.

Par ailleurs, pour les encéphalites à anti CASPR2, les deux sexes étaient à égalité avec un sex-ratio de 1.

Tableau1.19 : Répartition selon le sexe et le type d'encéphalite.			
Sexe	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Masculin	5 (50)	6 (75)	3 (25)
Féminin	5 (50)	2 (25)	9 (75)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

b. Répartition selon l'âge

Les patients présentant une encéphalite à anti NMDAr sont plus jeunes que ceux atteints des autres types d'encéphalites, avec une différence significative ($p= 0.02$).

L'âge moyen est de 31.58 ± 17.48 ans pour l'encéphalite à anti NMDAr, avec un pic de fréquence de 50 % entre 16 et 20 ans, alors qu'il est de $48,30 \pm 13,43$ ans pour les encéphalites à anti CASPR2 avec un pic de fréquence de 60% après l'âge de 45 ans , et de $57,25 \pm 12,09$ ans LGI1 avec un pic de fréquence de 75% après l'âge de 45ans respectivement.

Pour les extrêmes, l'âge minimal dans l'encéphalite à anti NMDAr est de 16 ans, alors qu'il est de 26 ans pour l'encéphalite à anti CASPR2, et de 39 ans pour l'encéphalite à anti LGI1. Par contre, l'âge maximal est retrouvé dans l'encéphalite à anti LGI1 avec un âge de 70 ans, alors qu'il est de 65 ans pour l'encéphalite à anti CASPR2, et de 62 ans pour l'encéphalite à anti NMDAr.

Trois quart de ma population est âgée de moins de 57, 8 ans pour l’anti CASPR2, de moins de 59 ans pour l’anti LGL1, et de moins de 24 ans pour l’anti NMDAr.

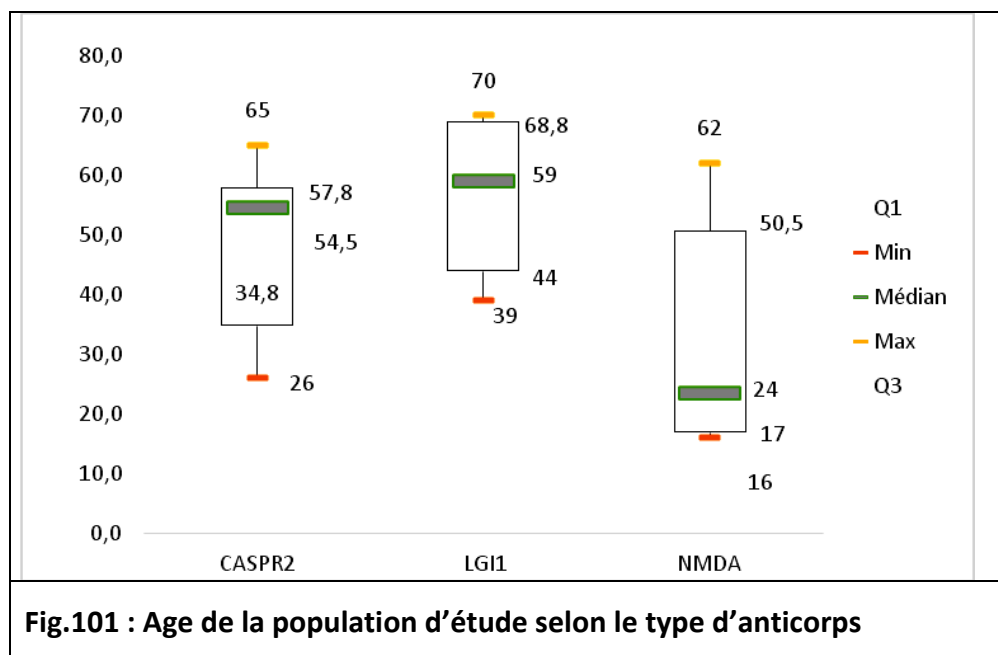


Tableau.20 : Age moyen de la population d'étude selon le sexe

Phénotype	Effectif total (n)	Moyen ± Ecart type (an)	p-value
CASPR2	10	48,3 ± 13,43	0,002
LGL1	8	57,25 ± 12,06	
NMDAr	12	31,58 ± 17,48	

Tableau.21 : Répartition selon les tranches d'âge et le type d'encéphalite.			
Classe d'âge	CASPR2	LGII	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
16-20 00	(00)	00 (00)	6 (50)
21-45	4 (40)	2 (25)	3 (25)
Sup 45	6 (60)	6 (75)	3 (25)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

c. Répartition selon les antécédents des patients

Nous avons constaté deux antécédents auto-immuns dans les cas d'encéphalite à anti LGII (50%), mais aussi dans l'encéphalite à anti CASPR2 (30%), et dans l'encéphalite à anti NMDAr (8,3%).

Notre étude n'a pas retrouvé d'antécédents de néoplasie dans les trois types d'encéphalite auto-immune.

Tableau. 22: Répartition selon les antécédents auto-immuns et le type d'encéphalite.			
Atcds auto-immuns	CASPR2	LGII	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	3 (30)	4 (50)	1 (8,3)
Non	7 (70)	4 (50)	11 (91,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

IV.2. 2. Données cliniques

a. Mode d'installation

Le mode d'installation aigu a été retrouvé dans la totalité des encéphalites à anti NMDAr et chez trois quart des encéphalites à anti LGI. Par contre, le mode d'installation subaigu a été présent dans 60% des cas d'encéphalite à anti CASPR2.

Mode d'installation	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Aigu	4 (40)	6 (75)	12 (100)
Subaigu	6 (60)	2 (25)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

b. Signes cliniques

- Prodromes

Les prodromes étaient fréquents dans l'encéphalite à anti NMDAr (58,3 % des cas), mais aussi signalés dans un quart des encéphalites à antiLGI1, et dans 10% des encéphalites à anti-CASPR2.

La céphalée a prédominé dans les encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1, alors que l'asthénie est l'unique symptôme retrouvé dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Prodromes	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	1 (10)	2 (25)	7 (58,3)
Non	9 (90)	6 (75)	5 (41,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

- Mode d'entrée et signes inauguraux

Le mode d'entrée psychiatrique a prédominé dans l'encéphalite à anti NMDAr (83,3% des cas), et aussi dans l'encéphalite à anti CASPR2 (60,0% des cas), alors que dans l'encéphalite à anti LGI1, les deux modes d'entrée (psychiatrique et neurologique) ont été retrouvés à une fréquence égale.

En cas de mode d'entrée neurologique, les crises d'épilepsie sont les symptômes inauguraux les plus retrouvés chez les trois types d'encéphalite. Les troubles mnésiques sont aussi rapportés dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1, comme symptôme neurologique inaugural, mais pas dans l'encéphalite à anti NMDAr.

Tableau.25 : Répartition selon le mode d'entrée clinique et le type d'encéphalite.			
Mode d'entrée	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Neurologique	4 (40)	4 (50)	2 (16,7)
Psychiatrique	6 (60)	4 (50)	10 (83,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.26 : Répartition selon le mode d'entrée neurologique et le type d'encéphalite.			
Symptômes inauguraux	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Crises d'épilepsie	2 (50)	3 (75)	2 (100)
Troubles mnésiques	1 (25)	00 (00)	00 (00)
Epilepsie + mnésiques	00 (00)	1 (25)	00 (00)
Dysautonomie	1 (25)	00 (00)	00 (00)
Total	4 (100)	4 (100)	2 (100)

- Signes

❖ Psychiatriques

Les troubles psychiatriques étaient présents dans la totalité des encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1, et dans 80% des encéphalites à anti CASPR2.

Troubles psychiatriques	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	8 (80)	8 (100)	12 (100)
Non	2 (20)	00 (00)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Troubles du comportement

Les troubles du comportement ont été observés dans toutes les encéphalites à anti NMDAr, dans 80% des encéphalites à anti CASPR2, et dans trois quart des 75% des encéphalites à anti LGI1.

Hallucinations

Les hallucinations ont été retrouvées dans l'ensemble des encéphalites à anti NMDAr, dans 70% des encéphalites à anti CASPR2, dans 62,5% des encéphalites à anti LGI1.

Anxiété

L'anxiété a été retrouvée dans 70% des encéphalites à anti CASPR2, dans 66,7% des encéphalites à anti NMDAr, et dans 62,5 % des encéphalites à anti LGI1.

Symptômes dépressifs

Des symptômes dépressifs étaient présente dans 40% des encéphalites à anti CASPR2, mais aussi dans un quart des encéphalites à anti NMDAr, et absents dans l'encéphalite à anti LGI1.

Autres symptômes de psychose non schizophréniques

D'autres manifestations psychotiques non schizophréniques ont été constatées dans 66,7 % des encéphalites à anti NMDAr, dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1, et absentes dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Schizophrénie

Des symptômes schizophréniques ont été observés chez 10% des cas d'encéphalite à anti CASPR2, et non constatés dans celles anti LGI1 et à anti NMDAr.

Tableau.28 : Répartition selon les différents troubles psychiatriques et le type d'encéphalite.			
Type des troubles psychiatriques	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Troubles du comportement	8 (100)	6 (75)	12 (100)
Hallucinations	7 (87,5)	5 (62,5)	12 (100)
Anxiété	7 (87,5)	5 (62,5)	8 (66,7)
Symptômes dépressifs	4 (50)	00 (00)	3 (25)
Autres symptômes de psychose	00 (00)	1 (12,5)	8 (66,7)
Symptômes schizophréniques	1 (12,5)	00 (00)	00 (00)
Total	8 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ Neurologiques

Troubles de la vigilance

Les troubles de la vigilance ont été constatés dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans 62,5% des encéphalites à anti LGI1, et dans 40% des encéphalites à anti CASPR2.

Obnubilation

L'obnubilation n'a été observée que chez 12,5% des cas d'encéphalite à anti LGI1, et absente dans les autres encéphalites à anti CASPR2 et à anti NMDAr.

Confusion mentale

La confusion mentale a été retrouvée dans les trois types d'encéphalite autoimmune à des fréquences voisines, 50% des cas d'encéphalite à anti LGI1, 41,7% des cas d'encéphalite à anti NMDA, et 40% des cas d'encéphalite à anti CASPR2.

Coma

Les troubles de la conscience à type de coma, n'ont été observés que dans l'anti NMDAr (50% des cas) et absents dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1.

Intubation

L'indication n'a été posée que dans 25% des cas d'encéphalite à anti NMDAr, et non effectuée dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1.

Tableau.29 : Répartition selon les troubles de la vigilance et le type d'encéphalite.			
Troubles de vigilance	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	4 (40)	5 (62,5)	11 (91,7)
Non	6 (60)	3 (37,5)	1 (8,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.30 : Répartition selon le degré d'altération de la vigilance et le type d'encéphalite.			
Troubles de la vigilance	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Obnubilation	00 (00)	1 (20)	00 (00)
Confusion mentale	4 (100)	4 (80)	5 (45,45)
Coma	00 (00)	00 (00)	6 (54,55)
Total	4 (100)	5 (100)	11 (100)

Troubles mnésiques

Les troubles mnésiques ont été rapportés dans la totalité des trois types d'encéphalites auto-immunes.

Tableau.31 : Répartition selon la présence de troubles mnésiques et le type d'encéphalite.			
Troubles mnésiques	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	10 (100)	8 (100)	12 (100)
Non	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Crises d'épilepsie

Les crises d'épilepsie ont été constatées dans toutes les encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1 et dans la moitié des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.32 : Répartition selon la présence de crises d'épilepsie et le type d'encéphalite.			
Crises d'épilepsie	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	5 (50)	8 (100)	12 (100)
Non	5 (50)	0 (00)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Crises temporales

Les crises temporales ont été retrouvées dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans 75% des encéphalites à anti LGI1 et dans 20% des encéphalites à anti CASPR2.

Crises focales extra temporales

Les crises focales extra temporales ont été observées dans 37,5% des encéphalites à anti LGI1, dans un quart des encéphalites à anti NMDAr, et absentes dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Crises tonico-cloniques généralisées (CTCG)

Les crises TCG ont été retrouvées dans 66,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans un quart des encéphalites à anti LGI1 et pas constatées dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Etat de mal épileptique (EME)

L'état de mal épileptique a été observé dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1, dans 8,3% des encéphalites à anti NMDAr et non constaté dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Myoclonies

Les myoclonies ont été constatées dans 40% des encéphalites à anti CASPR2, dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1 et pas retrouvées dans l'encéphalite à anti NMDAr.

Tableau.33 : Répartition selon le type de crises d'épilepsie et le type d'encéphalite.			
Type de crise	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Temporales	2 (40)	6 (75)	11 (91,7)
Focales extra temporales	00 (00)	3 (37,5)	3 (25)
CTCG	00 (00)	2 (25)	8 (66,7)
EME	00 (00)	1 (12,5)	1 (8,3)
Myoclonies	4 (80)	1 (12,5)	00 (00)
Total	5 (100)	8 (100)	12 (100)

Les Crises dystoniques brachio-faciales (FBDS)

Les crises FBDS ont été constatées dans l'ensemble des encéphalites à anti LGI1, et non retrouvées dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti NMDAr.

Tableau.34 : Répartition selon la présence de FBDS et le type d'encéphalite.			
FBDS	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	00 (00)	8 (100)	00 (00)
Non	10 (100)	00 (00)	12 (100)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Dyskinésies

Les dyskinésies ont été retrouvées dans 83,3% des encéphalites à anti NMDAr, et non constatées dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1.

Tableau.35 : Répartition selon la présence de dyskinésies et le type d'encéphalite.			
Dyskinésies	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	00 (100)	00 (00)	10 (83,3)
Non	10 (100)	8 (100)	2 (16,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Dysautonomie

La dysautonomie a été retrouvée dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans trois quart des encéphalites à anti LGI1, et dans 60 % des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.36 : Répartition selon la présence de dysautonomie et le type d'encéphalite.			
Dysautonomie	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	6 (60)	6 (75)	11 (91,7)
Non	4 (40)	2 (25)	1 (8,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil ont été rapportés dans 87,5% des encéphalites à anti LGI1, dans 60% des encéphalites à anti CASPR2, et dans un quart des encéphalites à anti NMDAr.

Tableau.37 : Répartition selon la présence de troubles du sommeil et le type d'encéphalite.			
Troubles du sommeil	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	6 (60)	7 (87,5)	3 (25)
Non	4 (40)	1 (12,5)	9 (75)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Autres symptômes neurologiques

D'autres symptômes neurologiques ont été retrouvés dans 60% des encéphalites à anti CASPR2, dans 58,3% des encéphalites à anti NMDAr, et dans 37,5% des encéphalites à anti LGI1.

L'aggravation sous neuroleptiques, le mutisme, et la catatonie, ont été constatés dans 16,6% des encéphalites à anti NMDAr. Des manifestations cognitives (déclin, troubles phasiques) ont été constatées dans l'encéphalite à anti LGI1 (12,5% des cas). Enfin, des symptômes d'atteinte périphérique à type de crampes et de fasciculations (50%), d'atteinte centrale à type d'ataxie paroxystique (10%) et de déclin cognitif (10%), ont été retrouvés dans l'encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.38 : Répartition selon la présence d'autres symptômes et le type d'encéphalite.			
Autres symptômes	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	6 (60)	3 (37,5)	7 (58,3)
Non	4 (40)	5 (62,5)	5 (41,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Désorientation temporo-spatiale

La désorientation temporo-spatiale a été retrouvée dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans trois quart des encéphalites à anti LGI1, et dans 40,0% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.39 : Répartition selon la présence d'une désorientation et le type d'encéphalite.			
Désorientation	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	4 (40)	6 (75)	11 (91,7)
Non	6 (60)	2 (25)	1 (8,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Signes de focalisation

Les signes neurologiques de focalisation ont été décélés dans la moitié des encéphalites à anti CASPR2, dans un quart des encéphalites à anti LGI1, et dans 16,7% des encéphalites à anti NMDAr. Des signes d'atteinte périphérique (neuropathie, syndrome myasthénique), et/ou d'atteinte centrale (ataxie cérébelleuse dans 30% des cas) ont été constatés dans l'encéphalite à anti CASPR2. Dans l'encéphalite à anti LGI1, des signes d'atteinte centrale, de type ataxie cérébelleuse (12,5% des cas) ou d'hémi-parésie (12,5% des cas) ont été observés. Enfin, dans l'encéphalite à anti NMDAr, des signes d'atteinte centrale, à type de syndrome pyramidal (16,7%), ont été associés à d'autres signes (hyperpathie, troubles praxiques).

Tableau.40 : Répartition selon la présence de signes focaux et le type d'encéphalite.			
Signes focaux	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	5 (50)	2 (25)	2 (16,7)
Non	5 (50)	6 (75)	10 (83,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Neuromyotonie

La neuromyotonie a été constatée dans 60% des encéphalites à anti CASPR2 et pas retrouvée dans l'encéphalite à anti NMDAr et à anti LGI1.

Tableau.41 : Répartition selon la présence de neuromyotonie et le type d'encéphalite.			
Neuromyotonie	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	6 (60)	00 (00)	00 (00)
Non	4 (40)	8 (100)	12 (100)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ Fièvre

La fièvre a été rencontrée surtout dans un tiers des encéphalites à anti NMDAr, dans 20% des encéphalites à anti CASPR2, et dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1.

Tableau.42 : Répartition selon la présence de fièvre et le type d'encéphalite.			
Fièvre	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	2 (20)	1 (12,5)	4 (33,3)
Non	8 (80)	7 (87,5)	8 (66,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

IV.2. 3. Données para cliniques

a. Données para cliniques pour le diagnostic positif

❖ Test neuropsychologiques

Les troubles mnésiques ont été retrouvés dans toutes les encéphalites à anti CASPR2, et à anti LGI1, et dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr.

L'atteinte était légère dans trois quart des encéphalites à anti LGI1, dans 63,6% des encéphalites à anti NMDAr, et dans 60% des encéphalites à anti CASPR2.

Elle était moyenne dans 27,3% des encéphalites à anti NMDAr, dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1, et dans 20% des encéphalites à anti CASPR2.

Le score MMSE était impossible à réaliser dans 20% des encéphalites à anti CASPR2, dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1 et dans 9,1% des encéphalites à anti NMDAr.

Tableau.43 : Répartition selon la présence d'atteinte mnésique au score MMSE et le type d'encéphalite.			
Troubles mnésiques	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	10 (100)	8 (100)	11 (91,7)
Non	00 (00)	00 (00)	1 (8,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.44 : Répartition selon le degré d'atteinte mnésique au score MMSE et le type d'encéphalite.			
Score MMSE	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Atteinte légère	6 (60)	6 (75)	7 (63,6)
Atteinte moyenne	2 (20)	1 (12,5)	3 (27,3)
Impossible à réaliser	2 (20)	1 (12,5)	1 (9,1)
Total	10 (100)	8 (100)	11 (100)

❖ Recherche d'une hyponatrémie

L'hyponatrémie a été découverte dans trois quart des encéphalites à anti LGI1, dans 30% des encéphalites à anti CASPR2, et dans 8,3% des encéphalites à anti NMDAr.

Tableau.45 : Répartition selon la présence de l'hyponatrémie et le type d'encéphalite.			
Hyponatrémie	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	3 (30)	6 (75)	1 (8,3)
Non	7 (70)	2 (25)	11 (91,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ IRM cérébrale initiale

L'IRM cérébrale était anormale dans toutes les encéphalites à anti LGI1, dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr et dans 70% des encéphalites à anti CASPR2.

Concernant ces anomalies retrouvées, on a retrouvé un hyper signal (en séquence T2 et Flair) est :

- **Temporal bilatéral isolé** chez 37,5% des encéphalites à anti LGI1, chez 28,6% des encéphalites à anti CASPR2, et chez 18,2% des encéphalites à anti NMDAr.
- **Temporal unilatéral isolé** chez 28,6% CASPR2, 12,5% LGI1, 9,1% NMDAr.
- **Extra temporal isolé** uniquement chez 28,6% des encéphalites à anti CASPR2.
- **Temporal bilatéral associé à un hyper signal extra temporal** chez 63,6% des encéphalites à anti NMDAr, chez 14,2% des encéphalites à anti CASPR2, et chez 12,5% des encéphalites à anti LGI1.
- Enfin, **temporal unilatéral associé à un hyper signal extra temporal** chez 37,5% des encéphalites à anti LGI1, et chez 9,1% des encéphalites à anti NMDAr.

Tableau.46 : Répartition selon les résultats IRM et le type d'encéphalite.			
IRM	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Anormale	7 (70)	8 (100)	11 (91,7)
Normale	3 (30)	00 (00)	1 (8,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.47 : Répartition selon le siège du signal et le type d'encéphalite.			
Hyper signal	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif(%)
1-Temporal bilatéral	2 (28,6)	3 (37,5)	2 (18,2)
2-Temporal unilatéral	2 (28,6)	1 (12,5)	1 (9,1)
3- Extra temporal	2 (28,6)	00 (00)	00 (00)
1 +3	1 (14,2)	1 (12,5)	7 (63,6)
2+3	00 (00)	3 (37,5)	1 (9,1)
Total	7 (100)	8 (100)	11 (100)

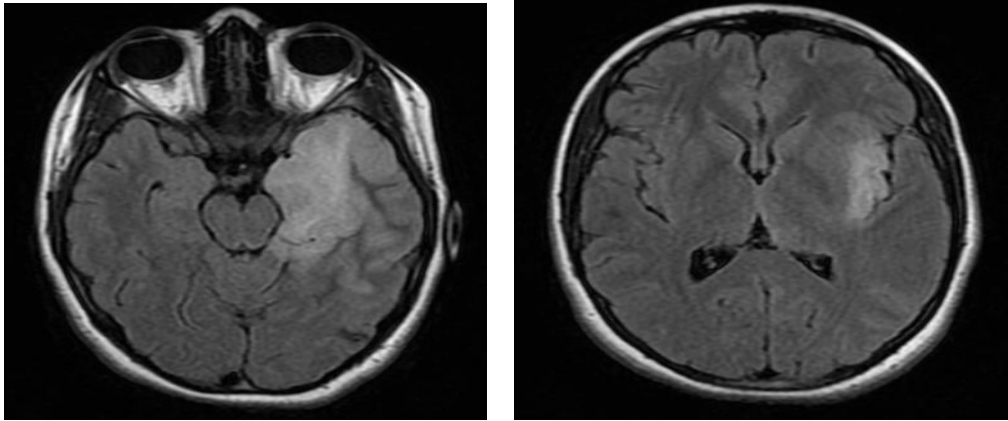


Fig.102 : Patiente âgée de 17ans présentant une encéphalite à anti NMDAr (séropositive)
IRM cérébrale, séquence FLAIR : hyper signal temporo-insulaire gauche.

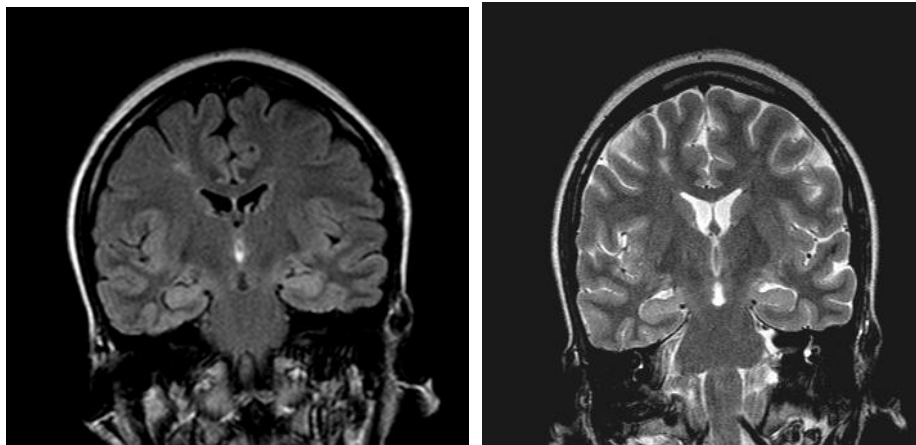
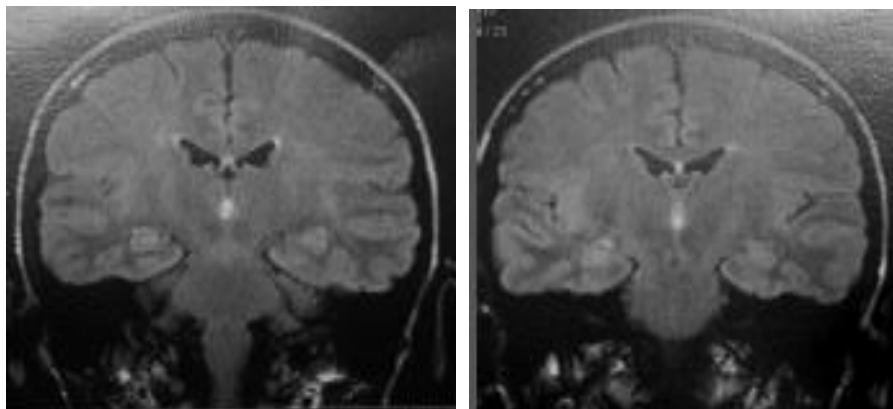


Fig.103 : Patiente âgée de 65 ans présentant une encéphalite à anti LGI1 (séropositive)
IRM cérébrale, séquence T2 et FLAIR : hyper signal amygdalo-hippocampique bilatéral.



Graphe.104: Patiente âgée de 26 ans présentant une encéphalite à anti CASPR2 (séropositive)
IRM cérébrale, séquence T2 et FLAIR : hyper signal hippocampique bilatéral.

❖ Liquide céphalorachidien

Quelque soit le type d'anomalie retrouvée au LCR, la ponction lombaire était revenue anormale dans toutes les encéphalites à anti LGI1, dans 83,3% des encéphalites à anti NMDAr, et dans 80% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.48 : Répartition selon les résultats de la PL et le type d'encéphalite.			
LCR	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Anormal	8 (80)	8 (100)	10 (83,3)
Normal	2 (40)	00 (00)	2 (16,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Protéïnorachie

Une hyper protéïnorachie a été détectée dans 87,5% des encéphalites à anti LGI1, dans trois quart des encéphalites à anti NMDAr et dans 60% des encéphalites à anti CASPR2.

Cette hyper protéïnorachie était inférieure à 01g/l dans toutes les encéphalites à anti CASPR2, dans 77,8% des encéphalites à anti NMDAr et dans 71,4% des encéphalites à anti LGI1. Par contre, elle a dépassé 1g/l dans 28,6% des encéphalites à anti LGI1, et dans 22,2% des encéphalites à anti NMDAr.

Tableau.49 : Répartition selon les résultats de la protéïnorachie et le type d'encéphalite.			
Protéïnorachie	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif(%)
Elevée	6 (60)	7 (87,5)	9 (75)
Normale	4 (40)	1 (12,5)	3 (25)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.50 : Répartition selon les chiffres de l'hyper protéinorachie et le type d'encéphalite.			
Protéinorachie	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Elevée (<1g)	6 (100)	5 (71,4)	7 (77,8)
Elevée (>1g)	00 (00)	2 (28,6)	2 (22,2)
Total	6 (100)	7 (100)	9 (100)

Pleiocytose

Une hyper cellularité de type lymphocytaire a été observée dans 58,3% des encéphalites à anti NMDAr. Dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1, la cellularité était revenue normale.

Tableau.51 : Répartition selon la cellularité du LCR et le type d'encéphalite.			
Pleiocytose	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Hyper lymphocytose (cellules > 5elmts/mm3)	00 (00)	00 (00)	7 (58,3)
Normale	10 (100)	8 (100)	5 (41,7)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Immunologie du LCR

Des bandes oligoclonales (BOC) ont été retrouvées chez 75% des encéphalites à anti NMDAr, dans 37,5% des encéphalites à anti LGI1, et dans 20% des encéphalites à anti CASPR2. Par ailleurs, une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) a été retrouvée dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1 et dans 10% des encéphalites anti CASPR2.

Tableau.52 : Répartition selon les résultats de l'immunologie du LCR et le type d'encéphalite.			
Immunologie du LCR	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif(%)
BOC	2 (20)	3 (37,5)	9 (75)
Rupture de la BHE	1(10)	1 (12,5)	00 (00)
Normale	7 (70)	4 (50)	3 (25)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ L'électroencéphalogramme (EEG) initial

L'EEG était revenu pathologique dans toutes les encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr et dans 30% des encéphalites à anti CASPR2.

Souffrance cérébrale

Une souffrance cérébrale a été retrouvée chez la totalité des encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDA, et chez 30% des encéphalites à anti CASPR2.

Cette souffrance cérébrale était **diffuse** dans toutes les encéphalites à anti CASPR2, dans 66,7% des encéphalites à anti NMDAr et dans un quart des encéphalites à anti LGI1 qui ont eu une souffrance. Par contre elle était **temporale bilatérale** dans 37,5% des encéphalites à anti LGI1 et dans 8,% des encéphalites à anti NMDAr. Le reste était une souffrance **temporale unilatérale** dans 37,5% des encéphalites à anti LGI1, et dans un quart des encéphalites à anti NMDAr. Par ailleurs, aucune souffrance temporale uni ou bilatérale n'a été retrouvée dans les encéphalites à anti CASPR2.

Anomalies épileptiques

Des anomalies épileptiques inter critiques ont été retrouvées dans la moitié des encéphalites à anti NMDAr, dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1 et absentes dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Autres anomalies spécifiques

- Extreme Delta Brush (EDB)

Aucun patient n'a présenté d'anomalies de type « Extrême Delta Brush », quelque soit le type d'encéphalite.

- Rythmes rapides (RR)

Les rythmes rapides (en dehors de la prise de benzodiazépines) ont été visibles dans 8,3% des encéphalites à anti NMDAr et absentes dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1.

- Ondes lentes rythmiques (OLR)

Les OLR ont été retrouvées dans 16,7% des encéphalites à anti NMDAr et non détectées dans les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1.

- Complexes périodiques

Les complexes périodiques ont été détectés dans 10% des encéphalites à anti CASPR2 et absentes dans les encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr.

Tableau.53 : Répartition selon les résultats de l'EEG initial et le type d'encéphalite.			
EEG	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif(%)
Anormal	3 (30)	8 (100)	12 (100)
Normal	7 (70)	00 (00)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau. 54: Répartition selon le type d'anomalies à l'EEG initial et le type d'encéphalite.			
Type d'anomalie EEG	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif(%)
Souffrance	3 (100)	8 (100)	12 (100)
Souffrance diffuse	3 (100)	2 (25)	8 (66,7)
Souffrance temporale bilatérale	00 (00)	3 (37,5)	1 (8,3)
Souffrance temporale unilatérale	00 (00)	3 (37,5)	3 (25)
Paroxysmes	00 (00)	1 (12,5)	6 (50)
Rythmes rapides	00 (00)	00 (00)	1 (8,3)
Ondes lentes rythmiques	00 (00)	00 (00)	2 (16,7)
Complexes périodiques	1 (33,3)	00 (00)	00 (00)



Fig.105: EEG d'une patiente présentant une encéphalite à anti NMDAr (séropositive) : Ondes lentes diffuses et quelques rythmes rapides.



Fig.106 : EEG d'une patiente présentant une encéphalite à anti NMDAr (séropositive) : Ondes lentes rythmiques surtout à droite.



Graph.107 : EEG d'une patiente présentant une encéphalite à anti CASPR2 (séropositive): Complexes périodiques.

❖ **Recherche de la neuromyotonie par l'ENMG**

L'ENMG a confirmé l'existence d'une neuromyotonie dans 60% des encéphalites à anti CASPR2.

❖ **PET cérébral**

Un PET-IRM cérébral, réalisé chez un seul patient présentant une encéphalite à anti LGI1 a objectivé un hyper signal flair amygdalo-hippocampique droit avec hyper métabolisme striatal bilatéral et hippocampique droit.

❖ **Dosage des Ac membranaires (NMDAr, VGKC, LGI1, CSAPR2)**

Type d'Ac retrouvé

Le dosage des anticorps membranaires était positif dans 80 % des cas des encéphalites à anti CASPR2, dans 75 % des encéphalites à anti LGI1 et dans 41,7 % des encéphalites anti NMDAr.

Tableau.55 : Répartition selon le type d'Ac membranaire retrouvé et le type d'encéphalite.			
Dosage d'Ac	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif(%)
Positif	8 (80)	6 (75)	5 (41,7)
Négatif	2 (20)	2 (25)	7 (58,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Lieu de positivité de l'Ac

Les anticorps ont été détectés dans le LCR dans toutes les encéphalites à anti NMDAr séropositives, dans 62,5% des encéphalites à anti CASPR2 séropositifs et dans 33,3 % des encéphalites à anti LGI1 séropositives.

Ils ont été détectés dans le sang et dans le LCR dans 33,3% des encéphalites à anti LGI1 séropositives.

Ils ont été aussi détectés dans le sang uniquement dans 37,5% des encéphalites à anti CASPR2 séropositives, et dans 33,3% des encéphalites à anti LGI1 séropositives.

Lieu	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
LCR	5 (62,5)	2 (33,3)	5 (100)
Sang	3 (37,5)	2 (33,3)	00 (00)
LCR + Sang	00 (00)	2 (33,3)	00 (00)
Total	8 (100)	6 (100)	5 (100)

b. Données para cliniques pour le diagnostic différentiel

❖ PCR

La PCR a été réalisée dans toutes les encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr, et dans 40% des encéphalites à anti CASPR2. Elle était revenue négative pour tous ces patients.

❖ Anticorps onco-neuronaux et autres anticorps synaptiques

Le dosage des onconeuronaux a été réalisé dans toutes les encéphalites à anti CAPSR2 et à anti LGI1, et dans 83,3% des encéphalites à anti NMDAr. Ils étaient revenus négatifs pour tous ces sujets.

Le dosage des anticorps synaptiques réalisé dans toutes les encéphalites à anti CASPR2, était

positif en faveur des anticorps anti GAD65 (uniquement dans le sérum) dans 20% des cas (anti CASPR2 aussi positif). Par contre, il a été réalisé pour toutes les encéphalites à anti LGI1 et dans 83,3% des encéphalites à anti NMDAr, et était revenu négatif.

❖ **Dosage des anticorps sériques**

Le bilan d'auto-immunité dans le sang (recherche d'anticorps sériques) pratiqué chez nos patients, était faiblement positif (ANN) chez un seul patient présentant une encéphalite à anti NMDAr.

❖ **Dosage des anticorps anti TPO**

Le dosage des anticorps anti TPO, effectué chez tous les patients, était élevé dans 20% des encéphalites à anti CASPR (20% des cas), dans 16,7% des encéphalites à anti NMDAr (16,7% des cas). Par contre, il était normal dans l'encéphalite à anti LGI1.

❖ **Dosage de la vitamine B12**

Le titrage de la vitamine B12 était bas (134 pg/ml) dans 8,3% des encéphalites à anti NMDAr.

❖ **Autres**

Les dosages des anticorps anti RACH et des anticorps anti MuSK, ont été effectués chez quatre patients présentant un thymome et revenus positifs pour les anti RACH dans un cas d'encéphalite à anti CASPR2 associée à un syndrome myasthénique clinique.

Le dosage des anticorps anti MOG (chez deux patients) ainsi que celui des anticorps anti NMO (chez un patient), chez les encéphalites à anti NMDAr, ont été négatifs.

Le dosage de la protéine 14.3.3 et de la protéine Tau étaient négatifs chez un patient présentant une encéphalite à anti CASPR2 et mimant une maladie de Creutzfeld Jakob.

IV.2. 4. Données du bilan paranéoplasique

a. Syndrome paranéoplasique

Un syndrome paranéoplasique a été recherché systématiquement dans les trois types d'encéphalite auto-immune. Il était positif dans la moitié des encéphalites à anti CASPR2, et négatif dans toutes les encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr.

Tableau.57 : Fréquence de néoplasie selon le type d'encéphalite.		
Type	Total Effectif (%)	Néoplasie Effectif (%)
CASPR2	10 (100)	5 (50)
LGI1	08 (100)	0 (00)
NMDAr	12 (100)	0 (00)

b. TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)

La TDM (TAP) a révélé une lésion tumorale dans la moitié des encéphalites à anti CASPR2, dont 80% des cas en faveur d'une masse médiastinale évoquant un thymome, 20% des cas en faveur d'une tumeur colique, 20% des cas en faveur d'une diverticulose du colon. Par contre, cette exploration est revenue normale dans toutes les encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr.

c. Marqueurs tumoraux

Un seul cas d'encéphalite à anti CASPR2 associée à une tumeur du colon a présenté un marqueur tumoral positif de type ACE.

d. Histologie

Sur les cinq patients qui présentaient une encéphalite à anti CASPR2 associée à une tumeur au TAP, l'histologie a révélé dans 80% des cas un thymome (B1, B2/B3) et dans 20% des cas un adénocarcinome du colon. Les résultats de l'histologie du cinquième patient a été en faveur d'une diverticulose bénigne.

e. Autres

Un PET scan du corps entier a été réalisé chez un patient présentant une encéphalite à anti LGI1, est revenu normal.

IV.2.5. Données de prise en charge

a. Traitements de première ligne (CTC IV, Ig IV, EP, CTC en oral)

Les patients des trois types d'encéphalites (anti CASPR2, anti LGI1, anti NMDAr) ont tous reçu un traitement de première ligne.

Tableau.58 : Répartition selon l'instauration d'un traitement de première ligne et le type d'encéphalite.			
TRT de première ligne	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	10 (100)	8 (100)	12 (100)
Non	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ Bolus de Corticoïdes (IV)

Des corticoïdes en IV (Méthylprédnisolone à raison de 1g par jour pendant trois à cinq jours), ont été administrés dans toutes les encéphalites à anti NMDAr, dans 90% des encéphalites à anti CASPR2 et dans 87,5% des encéphalites à anti LGI1.

❖ Immunoglobulines en IV (Ig IV)

Des Ig Iv (0,4mg/kg pendant cinq jours) ont été instaurés dans toutes les encéphalites à anti CASPR2 et à anti LGI1 et dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr.

A la fréquence d'une à trois cures, ont été instaurées dans toutes les encéphalites à anti CASPR2, dans 90,9% des encéphalites à anti NMDAr et dans 87,5% des encéphalites à anti LGI1. Par contre une fréquence de six cures a été instaurée pour 12,5% des encéphalites à anti LGI1 et 9,1% des encéphalites à anti NMDAr.

❖ Echanges plasmatiques (EP)

Les EP n'ont été utilisés que dans 10% des encéphalites à anti CASPR2, à raison de trois séances et dans 8,3% des encéphalites à anti NMDAr, à raison de quatre séances. Par contre, ils n'ont pas été utilisés pour les encéphalites à anti LGI1.

❖ Corticoïdes par voie orale

La corticothérapie orale, à raison de 1mg/kg/jour, a été instaurée dans 33,3% des encéphalites à anti NMDAr, dans 30% des encéphalites à anti CASPR2 et dans 25% des encéphalites à anti LGI1.

Tableau.59 : Répartition selon le type de traitement de première ligne et le type d'encéphalite.			
Type de TRT de 1ère ligne	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
CTC IV	9 (90)	7 (87,5)	12 (100)
Ig IV	10 (100)	8 (100)	11 (91,7)
EP	1 (10)	00 (00)	1 (8,3)
CTC en oral	3 (30)	2 (25,0)	4 (33,3)

Tableau.60 : Répartition selon le nombre de cures d'Ig IV et le type d'encéphalite.			
Nombre de cure Ig Iv	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Une cure	6 (60)	3 (37,5)	6 (54,5)
Deux cures	2 (20)	1 (12,5)	3 (27,3)
Trois cures	2 (20)	3 (37,5)	1 (9,1)
Six cures	00 (00)	1 (12,5)	1 (9,1)
Total	10 (100)	8 (100)	11 (100)

b. Traitements de deuxième ligne (Rituximab, Endoxan, Imurel)

Un traitement de deuxième ligne a été instauré dans 62,5% des encéphalites à anti LGI1, dans la moitié des encéphalites à anti NMDAr et enfin dans 30% des encéphalites à anti CASPR2.

TRT de deuxième ligne	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	3 (30)	5 (62,5)	6 (50)
Non	7 (70)	3 (37,5)	6 (50)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ Rituximab

Pour les patients qui ont reçu un traitement de deuxième ligne, le Rituximab a été instauré dans 66,7 % des encéphalites à anti CASPR2, dans 33,3% des encéphalites à anti NMDAr et dans 20% des encéphalites à anti LGI1.

❖ Endoxan

Une autre molécule de deuxième ligne, l'Endoxan a été instauré dans 33,3% des encéphalites à anti NMDAr, et dans 20 % des encéphalites à anti LGI1. Par contre, il n'a pas été utilisé dans l'encéphalite à anti CASPR2 comme thérapeutique de deuxième ligne.

❖ Azathioprine

L'Azathioprine, autre médicament de deuxième ligne, a été utilisé dans 83,3% des encéphalites à anti NMDAr, dans 60% des encéphalites à anti LGI1, et dans 33,3% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.62 : Répartition selon le type de traitement de première ligne et le type d'encéphalite.			
Type de TRT de 2ème ligne	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Rituximab	2 (66,7)	1 (20)	2 (33,3)
Endoxan	00 (00)	1 (20)	2 (33,3)
Azathioprine	1 (33,3)	3 (60)	5 (83,3)
Total	3 (100)	5 (100)	6 (100)

c. Prise en charge de la tumeur

Il s'agit de cinq malades qui présentaient une encéphalite à anti CASRP2 associée à une tumeur. Les encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1, comme a été noté dans les chapitres précédents, n'ont pas été accompagnées de tumeur.

❖ Chirurgie

L'ablation de la tumeur a été pratiquée dans 60% des encéphalites à anti CASPR2 ayant présenté une tumeur.

❖ Chimiothérapie

Une chimiothérapie a été délivrée dans 40% des encéphalites à anti CASPR2 ayant présenté une tumeur non opérable, dans un service d'oncologie.

❖ Radiothérapie

Une radiothérapie a été délivrée dans 40% des encéphalites à anti CASPR2 ayant présenté une tumeur non opérable, dans un service spécialisé.

Tableau.63 : Répartition selon la prise en charge de la tumeur.	
Traitement de la tumeur	CASPR2 Effectif (%)
Chirurgie	3 (60)
Chimiothérapie + radiothérapie	2 (40)
Total	5 (100)

d. Prise en charge de l'épilepsie

Un traitement AE par voie orale, a été instauré dans toutes les encéphalites à anti LGI1, dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr et dans 20% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.64 : Répartition selon l'instauration d'un AE oral et le type d'encéphalite.			
TRT AE	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	2 (20)	8 (100)	11 (91,7)
Non	8 (80)	00 (00)	1 (8,3)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

IV.2.6. Données du pronostic et de l'évolution

a. Récupération clinique après traitement

Une récupération complète après traitement, a été constatée dans 41,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans 30% des encéphalites à anti CASPR2 et dans 25% des encéphalites à anti LGI1.

Par ailleurs, une récupération partielle après traitement, a été constatée dans 75% des encéphalites à anti LGI1, dans 60% des encéphalites à anti CASPR2 et dans 58,3% des encéphalites à anti NMDAr.

Un seul décès a été enregistré dans 10% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.65 : Répartition selon la récupération clinique et le type d'encéphalite.			
Amélioration	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Complète	3 (30)	2 (25)	5 (41,7)
Partielle	6 (60)	6 (75)	7 (58,3)
Non	1 (10)	00 (00)	00 (00)
Total	10 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.66 : Evaluation des signes cliniques dans l'encéphalite à anti CASPR2, après traitement.		
Signes cliniques	Avant traitement Effectif (%)	Après traitement Effectif (%)
Troubles psychiatriques	8 (80)	2 (20)
Troubles de vigilance	4 (40)	0 (00)
Troubles mnésiques	10 (100)	4 (40)
Crises d'épilepsie	5 (50)	0 (00)

Tableau.67 : Evaluation des signes cliniques dans l'encéphalite à anti LGI1, après traitement.		
Signes cliniques	Avant traitement Effectif (%)	Après traitement Effectif (%)
Troubles psychiatriques	8 (100)	1 (12.5)
Troubles de vigilance	5 (62.5)	0 (00)
Troubles mnésiques	8 (100)	6 (75)
Crises d'épilepsie	8 (100)	0 (00)

Tableau.68 : Evaluation des signes cliniques de l'encéphalite à anti NMDAr, après traitement.		
Signes cliniques	Avant traitement Effectif (%)	Après traitement Effectif (%)
Troubles psychiatriques	12 (100)	2 (16.7)
Troubles de vigilance	11 (91.7)	0 (00)
Troubles mnésiques	12 (100)	7 (58.3)
Crises d'épilepsie	12 (100)	0 (00)

b. Séquelles

Des séquelles ont été observées dans 75% des encéphalites à anti LGI1, dans 60% des encéphalites à anti CASPR2, et dans 58,3% des encéphalites à anti NMDAr.

Des séquelles à type de troubles mnésiques ont été observées dans 75% des encéphalites à anti LGI1, dans 49,9% des encéphalites à anti NMDAr, et dans 30% des encéphalites à anti CASPR2.

D'autres séquelles ont été retrouvées, tels que les troubles psychiques, constatés dans 29,4% des encéphalites à anti NMDAr (hallucinations), et une ataxie cérébelleuse dans 30% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.69 : Répartition selon la présence de séquelles et le type d'encéphalite.			
Séquelles	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	6 (66,7)	6 (75)	7 (58,3)
Non	3 (33,3)	2 (25)	5 (41,7)
Total	9 (100)	8 (100)	12 (100)

c. Autonomie

L'autonomie du patient a été constatée dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans 87,5% des encéphalites à anti LGI1 et dans 60% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.70 : Répartition selon l'autonomie et le type d'encéphalite.			
Autonomie	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Oui	6 (66,7)	7 (87,5)	11 (91,7)
Non	3 (33,3)	1 (12,5)	1 (8,3)
Total	9 (100)	8 (100)	12 (100)

d. Décès

Un décès a été survenu dans 10% des encéphalites à anti CASPR2. Par contre, aucun décès n'a été enregistré dans les encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr.

e. Rechutes

Des rechutes ont été apparues au cours de l'évolution dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1 et dans 10% des encéphalites à anti CASPR2, mais pas du tout dans l'encéphalite à anti NMDAr.

Tableau.71 : Répartition selon la survenue de rechutes et le type d'encéphalite.			
Rechutes	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Oui	1 (11,1)	1 (12,5)	00 (00)
Non	8 (88,9)	7 (87,5)	12 (100)
Total	9 (100)	8 (100)	12 (100)

f. Maintien du traitement anti épileptique

Un traitement AE au long cours a été maintenu dans toutes les encéphalites à anti LGI1, à anti NMDAr, et à anti CASPR2, traitées depuis le début par l'AE.

Les patients qui n'ont pas reçu de traitement AE oral depuis le début (absence de crises d'épilepsie) n'ont pas présenté de crises au cours de l'évolution, ils sont restés donc sans traitement AE.

Tableau.72 : Répartition selon le maintien d'AE au long cours et le type d'encéphalite.			
AE au long cours	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Oui	2 (100)	8 (100)	11 (100)
Non	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Total	2 (100)	8 (100)	11 (100)

g. Examens para cliniques de contrôle

❖ IRM cérébrale de contrôle

L'IRM cérébrale de contrôle était revenue normale dans 70% des encéphalites à anti CASPR2, dans 62,5% des encéphalites à anti LGI1 et dans 50% des encéphalites à anti NMDA.

Un hyper signal était persistant dans 33,3% des encéphalites à anti NMDAr, dans 25% des encéphalites à anti LGI1 et dans 10% des encéphalites à anti CASPR2.

Enfin, une atrophie temporale était apparue dans 16,7% des encéphalites à anti NMDAr, dans 12,5% des encéphalites à anti LGI1, et dans 10% des encéphalites anti CASPR2.

Tableau.73 : Répartition selon les résultats de l'IRM de contrôle et le type d'encéphalite.			
IRM de contrôle	CASPR2 Effectif (%)	LGI1 Effectif (%)	NMDAr Effectif (%)
Normale	7 (77,8)	5 (62,5)	6 (50)
Hyper signal	1 (11,1)	2 (25)	4 (33,3)
Atrophie temporale	1 (11,1)	1 (12,5)	2 (16,7)
Total	9 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ EEG de contrôle

L'EEG de contrôle était revenu normal dans toutes les encéphalites à anti LGI1, dans 91,7% des encéphalites à anti NMDAr et dans 80% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau.74 : Répartition selon les résultats de l'EEG de contrôle et le type d'encéphalite.			
EEG contrôle	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif(%)
Normal	8 (88,9)	8 (100)	11 (91,7)
Ralenti	1 (11,1)	00 (00)	00 (00)
Paroxysmes	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Ralenti + paroxysmes	00 (00)	00 (00)	1 (8,3)
Total	9 (100)	8 (100)	12 (100)

❖ MMSE

Le score MMSE était normal dans 77,8 % des encéphalites à anti CASPR2, dans 50% des encéphalites à anti NMDAr et dans 25 % des encéphalites à anti LGI1.

L'atteinte mnésique retrouvée était légère dans 75% des encéphalites à anti LGI1, dans la moitié des encéphalites à anti NMDAr et dans 11,1% des encéphalites à anti CASPR2. Une atteinte sévère était retrouvée dans 11,1% des encéphalites à anti CASPR2.

Tableau. 75: Répartition selon les résultats du score MMSE de contrôle et le type d'encéphalite.			
Score MMSE	CASPR2	LGI1	NMDAr
	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Normal	7 (77,8)	2 (25)	6 (50)
Atteinte légère	1 (11,1)	6 (75)	6 (50)
Atteinte moyenne	00 (00)	00 (00)	00 (00)
Impossible à réaliser	1 (11,1)	00 (00)	00 (00)
Total	9 (100)	8 (100)	12 (100)

Tableau.76 : Evaluation des anomalies paracliniques de l'encéphalite à anti CASPR2, après traitement.

Type d'anomalie	Avant traitement Effectif (%)	Après traitement Effectif (%)
IRM cérébrale	7 (70)	2 (22.2)
EEG	3 (30)	1 (11.1)
Score MMSE	10 (100)	3 (33.3)

Tableau.77 : Evaluation des anomalies para cliniques de l'encéphalite à anti LGI1 après traitement.

Type d'anomalies	Avant le traitement Effectif (%)	Après le traitement Effectif (%)
IRM cérébrale	8 (100)	3 (37.5)
EEG	8 (100)	0 (00)
MMSE	8 (100)	6 (75)

Tableau.78 : Evaluation des anomalies para cliniques de l'encéphalite à anti NMDAr, après traitement.

Type d'anomalies	Avant le traitement Effectif (%)	Après le traitement Effectif (%)
IRM cérébrale	11 (91.7)	6 (50)
EEG	12 (100)	1 (8.3)
MMSE	11 (91.7)	6 (50)

h. Durée du suivi:

La durée moyenne du suivi des patients ne différait pas selon le type d'encéphalite. (DNS, $p=0.3$)

Elle a été de $17,30 \pm 6,27$ mois dans les encéphalites à anti CASPR2, de $21,00 \pm 6,72$ mois dans les encéphalites à anti LGI1, et de $17,42 \pm 5,52$ mois dans les encéphalites à anti NMDAr.

CHAPITRE V

DISCUSSION

CHAPITRE V : DISCUSSION

Ce travail visait à étudier les tableaux clinico-paracliniques des encéphalites auto-immunes à anticorps à cible antigénique membranaire (anti NMDAr, anti LGI1, anti CASPR2).

L'intérêt était de mieux reconnaître ces entités dont les définitions initiales cliniques évoluaient avec l'apport des examens paracliniques, en particulier l'IRM cérébrale et la neuroimmunologie. Ainsi, de ce travail, après un suivi moyen de 18 mois, nos résultats ont été comparés aux données de la littérature, pour discuter les caractéristiques cliniques et paracliniques de ces pathologies et d'évaluer l'efficacité thérapeutique.

La discussion a été divisée en deux : elle a concerné d'abord les données globales des encéphalites auto-immunes quel qu'en soit le type. Puis une discussion des résultats de chaque type d'encéphalite avec une comparaison entre elles, selon les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives, afin de faire ressortir les caractéristiques de chaque type d'encéphalite et de les comparer aux études et aux données antérieures rapportées dans la littérature.

V.1. Discussion des données globales

V.1.1. Caractéristiques épidémiologiques

a. Selon le sexe

Une légère prédominance féminine a été constatée dans notre cohorte (sex-ratio de 0,87), mais cette répartition en fonction du sexe, ne représentait pas de façon homogène les différents types d'anticorps en cause, du moment que la littérature rapportait une prédominance féminine majeure dans certains types d'encéphalite (à anti NMDAr) [87], et une prédominance masculine nette dans d'autres (anti CAPR2 et anti LGI1) [11, 114]. Cela pouvait être expliqué par le fait que l'encéphalite à anti NMDAr était la plus fréquente des encéphalites auto-immunes [157]. Pour cela une analyse comparative serait discutée dans le chapitre prochain entre les différents types d'encéphalite. Néanmoins, on pouvait conclure que l'encéphalite auto-immune touchait les deux sexes.

b. Selon l'âge

Dans notre étude l'âge moyen a été de 44 ± 18 ans, avec un maximum de nombre de patients (50%) dépassant l'âge de 45 ans. Cela pourrait être expliqué par la présence des encéphalites à anti VGKC (CASPR2, LGI1) qui se voyaient majoritairement chez les sujets à partir de la cinquantaine [11, 114]. Contrairement aux encéphalites à anti NMDAr, où l'âge moyen de survenue de cette pathologie est de 21ans [61, 87]. Des formes plus tardives étaient aussi possibles dans ces dernières mais restaient rares [200].

Des âges extrêmes allant de 16 à 70 ans ont été retrouvés dans notre série, alors que dans la littérature, l'âge précoce a concerné uniquement les encéphalites à anti NMDAr [7, 200]. Il

s'agissait d'un échantillon non représentatif, nécessitant des études avec une plus grande série de patients.

Dans une autre étude de 16 patients présentant une encéphalite dysimmunitaire, l'âge moyen a été de 45,3 ans avec des extrêmes de 18 à 66 ans, avoisinant nos résultats. [10]

c. Selon les antécédents

Nous avons trouvé des antécédents personnels auto-immuns chez huit patients (26,7%), à type de DNID chez quatre patients (50%), et de thyroïdite chez quatre autres (50%), et aucun antécédent de vitiligo ou de maladies systémiques chez nos patients.

La présence d'un terrain prédisposant à l'auto-immunité semblait également favoriser la survenue de la maladie comme en témoigne l'incidence accrue d'autres auto-anticorps (ANN, anti-TPO) particulièrement en population pédiatrique, décrite dans les encéphalites à anti NMDAr [36].

Par ailleurs, aucun de patients n'avait présenté d'antécédents de néoplasie. Cela s'expliquait peut être par la nature de recrutement qui a ciblé surtout les malades dont les manifestations neurologiques représentaient le mode d'entrée de ces encéphalites qui pourraient révéler une tumeur sous-jacente, et une sensibilisation des oncologues serait indispensable afin de détecter certaines encéphalites auto-immunes paranéoplasiques chez des patients suivis pour néoplasie et de les différencier des autres complications imputées à la tumeur (encéphalopathies métaboliques, manifestations neurologiques dues aux médicaments de la chimiothérapie, métastases...etc.)

D'autres antécédents personnels ont été rarement retrouvés chez nos patients, mais n'avaient pas de lien direct avec ces encéphalites dysimmunitaires (HTA, un adénome de prostate, un tabagisme, prise d'alcool).

V.1.2. Caractéristiques cliniques

Il s'agissait d'une pathologie considérée rare, mais probablement sous-diagnostiquée. La disponibilité des marqueurs biologiques qui aidaient au diagnostic et ainsi que la bonne connaissance des tableaux cliniques évocateurs, expliquaient probablement l'augmentation du nombre de cas rapportés dans la littérature. Cela se confirmait d'ailleurs dans notre cohorte puisque ces deux dernières années, le diagnostic d'encéphalite dysimmunitaire a été posé presque autant de fois qu'à la première année [10].

Dans l'étude d'Ambrose (2011), 16 des 46 encéphalites aiguës et subaiguës sans diagnostic infectiologique retenus et chez lesquelles ont été recherchées des anticorps anti-neuronaux, ont montré une positivité pour les anticorps anti NMDAr (n=9) ou pour les Ac anti VGKC (n=7). Dans l'étude de Graus et al. (2008), la présence d'un anticorps à cible antigénique membranaire a été objectivée chez 17 des 22 cas d'encéphalites limbiques idiopathiques et chez 12 des 23 cas d'encéphalites paranéoplasiques [71].

Les différentes données de la littérature ont souvent rapporté des descriptions propres à chaque anticorps, avec de petits échantillons, mais pas de caractéristiques communes à ces trois types d'anticorps (NMDAr, CASPR2, et LGI1). Le premier but de cette cohorte était de décrire les caractéristiques cliniques, para cliniques et thérapeutiques communes aux trois anticorps puis d'effectuer une étude comparative afin de faire ressortir les caractéristiques de chaque auto-anticorps, et les confronter aux données de la littérature.

- Tableau clinique général

Dans notre série, quel que soit l'anticorps impliqué, le tableau clinique a été relativement stéréotypé avec une certaine homogénéité clinique, ressemblant à celui décrit dans la littérature. Le noyau commun est un tableau d'encéphalite limbique, le plus souvent sur un mode aigu (73,3% des cas) que subaigu (26,7% des cas), avec un mode d'entrée surtout psychiatrique (66,7% des cas), ou neurologique (33,3% des cas), comportant des manifestations psychiques dont les troubles de comportement (86,7% des cas) à type d'agressivité, d'agitation, d'irritabilité, d'état de panique, et d'hallucinations (80% des cas), surtout visuelles, associés à des manifestations neurologiques telles qu'une atteinte de la mémoire antérograde (100% des cas), des crises d'épilepsie (83,3% des cas) dont les crises temporales sont fréquentes (76% des cas), des signes dysautonomiques (76,7% des cas) à type de sueurs, de salivation, de variations de la tension artérielle...etc. et des troubles de la vigilance (66,7% des cas) de sévérité variable [121].

- Les prodromes

Qui ont été définis comme des signes survenant avant le premier symptôme neurologique et/ou psychiatrique, dans les jours qui ont précédés le tableau encéphalitique, ont été détectés, après un interrogatoire minutieux, dans 33,3% des cas (céphalées, d'asthénie, de vomissements, et de photophobie). Peu d'études s'intéressaient à ce paramètre, décrit surtout dans les encéphalites à anti NMDAr (70% à 86 % des cas) [32].

- Les manifestations inaugurales

En plus des manifestations psychiatriques suscitées, d'autres troubles psychiatriques ont été constatés chez nos patients, tels que la dépression, l'anxiété, les manifestations psychotiques et symptômes schizophréniques.

Il s'agissait donc de malades qui pouvaient consulter en premier lieu en psychiatrie, d'autant plus que l'atteinte psychiatrique peut dominer le tableau clinique initial en masquant l'atteinte limbique (surtout les troubles mnésiques, les crises d'épilepsie temporales ou frontales complexes...) [199].

A noter que le mode d'entrée neurologique a été dominé par les crises d'épilepsie, inaugurales chez 23,3 % de notre cohorte, ce qui nous incitait à avoir une attitude rigoureuse devant un premier événement épileptique afin d'entamer un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur précoce, et de ne pas se contenter d'un traitement anti épileptique qui pourrait s'avérer inefficace.

- Les manifestations cliniques

- Les crises d'épilepsie

Chez 83,3% de nos patients, des crises d'épilepsie ont été constatées, que ce soit au début ou à la phase d'état, ce qui était concordant avec les données de la littérature [98,194]. Celle-ci est en règle générale temporale, ce qui rejoignait aussi les données antérieures [19].

On a constaté que ces crises temporales sont isolées dans 28% des cas, ou associées à d'autres types de crises dans 48% des cas, tel que l'état de mal, les crises TCG, les crises extra focales extra temporales, et les myoclonies.

- Les troubles de la vigilance

Ils pouvaient se voir à des degrés variables, allant de la simple obnubilation jusqu'au coma, ce qui a été constaté dans notre étude. Des 66,7% des cas, 30 % de nos patients ont présenté un coma et l'intubation a été indiquée dans 10 % de notre population d'étude. Ces troubles de la conscience pouvaient alors conditionner le pronostic vital et fonctionnel, et parfois même empêcher la mise en route de certains traitements immunosuppresseurs à cause de certaines complications comme les infections.

Pour cela, une prise en charge en unité de soins intensifs rigoureuse et multidisciplinaire était nécessaire pour sortir de cette situation qui pouvait être longue et constituait un facteur pronostic important [34].

- Les symptômes cognitifs

Ils ont été dominés par l'atteinte mnésique concernant la mémoire antérograde, rapportée chez tous nos patients témoignant de l'atteinte des structures limbiques. Elle a été souvent décrite dans la littérature parmi les symptômes les plus fréquents, mais masquée par les différents troubles productifs et omise par l'entourage, alors qu'elles pouvaient être invalidante et rester comme l'une des séquelles [29, 105, 114, 121].

- L'atteinte extra limbique

Elle a été constatée chez nos patients, centrale (ataxie cérébelleuse, mouvements anormaux, atteinte pyramidale), et/ou périphérique (neuromyotonie, neuropathie périphérique, crampes). Cela devrait faire rediscuter l'appellation d'encéphalite limbique au profit d'encéphalite auto-immune ou dysimmunitaire comme l'ont suggéré certains auteurs, pour ne pas sous diagnostiquer certaines formes atypiques ou purement extra limbiques [10].

Lai et al. ont ainsi proposé, en 2010, le terme d'encéphalite synaptique auto-immune en remplacement du terme d'encéphalite limbique [114].

- Les manifestations cliniques évocatrices d'une encéphalite auto-immune

Elles ont été décrites dans la littérature et retrouvées dans notre série, elles apportaient des arguments cliniques pour un diagnostic positif, et elles étaient évocatrices pour ces types d'anticorps, nécessitant ainsi leur reconnaissance. C'est le cas des crises dystoniques brachio-

faciales, des dyskinésies oro-faciales ou diffuses, des signes de dysautonomie, voir de neuromyotonie, et parfois même d'ataxie paroxystique [87, 96, 99, 105,119].

Les crises dystoniques brachio-faciales ou faciobrachial dystonic seizures (FBDS)

Elles ont été étiquetées dans 26,7% des cas de notre série, de façon beaucoup moins importante que la littérature (50% des cas). Ainsi, elles nous ont permis d'évoquer le diagnostic d'encéphalite auto-immune probable chez deux patients séronégatifs, vu qu'elles étaient considérées comme pathognomoniques pour les encéphalites à anti LGI-1 [98].

Les mouvements anormaux

Ils étaient aussi fréquents dans les encéphalites auto-immunes (86 % des cas) selon la littérature. On s'intéressait surtout aux dyskinésies qui ont été observées dans un tiers (33,3%) de notre population, dont 40% des cas ont été oro-faciales (céphaliques), considérées comme les plus fréquentes et les plus caractéristiques, et 60 % des cas ont été diffuses, soit isolées ou associées à des mouvements choréiques, ou à une attitude en opistotonos.

Il s'agissait aussi d'un signe clinique non habituel dans d'autres étiologies comme l'encéphalite herpétique, et évocateur d'encéphalite auto-immune surtout à anti NMDAr [29].

Les signes dysautonomiques

Ils constituaient l'une des signes caractéristiques de ces entités qui pouvaient engendrer une décompensation de certains paramètres vitaux (respiratoire et cardiaque) [34]. Notre étude, a montré de la dysautonomie était fréquente (76,7% des cas) et qu'elle avoisinait les données de la littérature (69%) [34, 36].

Différents signes ont été observés dans notre série, à savoir les sueurs, la salivation, les variations thermiques et tensionnelles...etc. Il s'agit d'un paramètre clinique à ne pas négliger.

L'atteinte périphérique et la neuromyotonie

La neuromyotonie était d'un apport capital pour le diagnostic, puisqu'elles étaient l'apanage de certains types d'anticorps, lorsqu'elles étaient associées au tableau d'encéphalite limbique, ce qui nous a permis de guider notre recherche de syndrome paranéoplasique vers des tumeurs précises (thymome) [99,118]. Elle a été constatée cliniquement chez 20% de nos patients, et confirmée à l'ENMG.

Les troubles du sommeil

Ils ont été retrouvés dans 53,3% des cas, à type d'insomnies, rapportées souvent comme caractéristiques de certaines encéphalites dysimmunitaires [7, 96, 141, 189]. Il convenait de rappeler que des troubles du sommeil ont été rapportés au cours de l'encéphalite limbique paranéoplasique à anticorps anti Ma2 [35], éliminée chez nos patients par des arguments cliniques, para cliniques et par le dosage des onco-neuronaux.

D'autres troubles du sommeil ont été décrits au cours des encéphalites limbiques avec anticorps anti-CPVD. Ainsi, Liguori et al. (2001) avaient rapporté l'observation d'un patient atteint d'une chorée fibrillaire de Morvan, présentant un état de « subéveil » avec des phases de sommeil paradoxal atypiques, Iranzo et al. (2006) avaient également mis en évidence des troubles du comportement en sommeil paradoxal chez plusieurs patients atteints d'une encéphalite limbique auto-immune, et même une narcolepsie a été rapportée mais non retrouvée dans notre cohorte [141]. Cela, nous incite à faire des études plus approfondies sur les troubles du sommeil avec des examens appropriés et des échantillons plus importants [141].

- Les signes neurologiques focaux

L'ataxie cérébelleuse était décrite dans les encéphalites autoimmunes, à une fréquence de 30%. Dans notre série, nous avons retrouvé aussi des signes de focalisations à la même fréquence, mais l'ataxie cérébelleuse a été retrouvée à un taux plus faible (13,4%). D'autres signes décrits ont été aussi retrouvés dans notre étude telle qu'une hémiparésie dans 9,9% des cas [94, 105,187].

Les manifestations extra neurologiques

La fièvre était un symptôme déroutant, qui pouvait nous envoyer vers une étiologie infectieuse, mais qui pouvait se voir aussi dans l'encéphalite dysimmunitaire, expliquée en partie par la dysautonomie ou par un syndrome pseudo grippal de la phase prodromique. Ainsi nous avons retrouvé de la fièvre chez un quart de nos patients.

V.1.3. Caractéristiques para cliniques

Les examens para cliniques (électriques, radiologiques, biologiques, et immunologiques) permettraient non seulement d'éliminer les autres étiologies, mais aussi de contribuer au diagnostic positif, en objectivant certaines caractéristiques.

- L'hyponatrémie

Elle devait être recherchée systématiquement car elle pouvait aggraver les troubles de la vigilance, nécessitant une correction appropriée, et l'utilisation avec prudence de certaines thérapeutiques qui pouvaient aussi l'aggraver.

Elle a été retrouvée dans 33,3% de notre population d'étude. Elle était rare dans les autres étiologies de l'encéphalite limbique, c'était le cas des encéphalites limbiques paranéoplasiques (anti Hu), mais beaucoup plus rapportée dans l'encéphalite auto-immune, dans 36-80% des encéphalites à anti VGKC [66, 94, 194].

- L'EEG de scalp

Il était un examen facile à réaliser, non invasif et rentable, avec nécessité parfois de le répéter, et restait rentable car il apportait plusieurs informations. Il était essentiel au diagnostic différentiel, comme la recherche d'anomalies pseudo-périodiques évocatrices d'encéphalite

herpétique, d'ondes tri phasiques dans les encéphalopathies métaboliques, ou des complexes périodiques dans la maladie de Creutzfeld Jacob.

Il a permis de rechercher des anomalies épileptiques, de détecter un EME non convulsif, et d'apporter des arguments pour les mouvements anormaux pouvant être confondus avec des crises d'épilepsie. Il a été aussi d'un grand intérêt en cas de négativité de l'IRM cérébrale, en montrant une souffrance.

Concernant les encéphalites auto-immunes, aucun pattern électrique commun à tous les anticorps, n'a été décrit dans la littérature, il s'agissait souvent d'un ralentissement diffus ou focal aspécifique (jusqu'à 90% des cas) et parfois d'anomalies épileptiques [65, 95, 187]. Par contre, un pattern à type « d'*extrême delta brush* (EDB) » a été décrit uniquement dans l'encéphalite à anti NMDAr et très évocateur de ce sous groupe d'encéphalite, où on a retrouvé aussi d'autres anomalies comme les rythmes rapides ou les ondes lentes rythmiques [47, 104, 169].

Dans notre population d'étude, l'EEG initial a été pathologique dans 76,7% des cas, montrant souvent des anomalies non spécifiques sus-décrites [65]. Il s'agissait surtout d'une souffrance cérébrale dans 76,7% des cas qui a été soit diffuse (56,5%), soit localisée à la région temporale (43,5%), de façon bilatérale (17,4%) ou unilatérale (26,1%). Par ailleurs, les anomalies épileptiques inter critiques ont été enregistrées uniquement chez 23,3 % des cas, contrastant avec la fréquence élevée de crises épileptiques sur le plan clinique.

Concernant les EDB décrites dans la littérature, cette anomalie n'a pas été enregistrée dans notre série. Cela s'expliquait peut être par le caractère transitoire de ces anomalies [65]. Par contre, des ondes lentes rythmiques ont été observées dans 6,7% de cas, et des rythmes rapides dans 3,3% (en dehors de la prise de benzodiazépines). Enfin, des complexes périodiques ont été retrouvés chez un patient présentant un déclin cognitif rapide avec myoclonies mimant un tableau de maladie de Creutzfeld-Jakob.

- L'IRM cérébrale

Dans notre cohorte, n'a été normale que dans 13,3 % des cas, taux beaucoup moins important que dans la littérature (17 à 43 %) [10]. Le problème était que parfois un hyper signal subtile était souvent interprété comme normal. Une imagerie fonctionnelle a été justifiée en cas de normalité de l'IRM afin de mettre en évidence une souffrance des régions temporales. Cet examen n'a pas été réalisé dans notre étude car il était non disponible à notre niveau [75].

Par contre, l'IRM a objectivé des anomalies dans 86,7 %, habituellement retrouvées dans la littérature [79, 196]. On a constaté une atteinte temporale isolée dans 36,6% de notre population d'étude, bilatérale (23,3%) ou unilatérale (13,3%).

L'importance de l'atteinte extra temporelle était mieux appréciée à l'imagerie fonctionnelle. D'ailleurs une étude avait montré, que ces deux techniques étaient complémentaires mais que les résultats n'étaient superposables que dans environ 50 % des cas [79].

Dans notre étude, des anomalies des régions extra limbiques ont été retrouvées dans 50% des cas, isolées seulement dans 6,7%. Les régions les plus touchées ont été surtout le lobe frontal (19,9%), les noyaux gris centraux (16,6%), rarement l'insula, le lobe pariétal, le lobe occipital, les méninges et la substance blanche. Ces anomalies extra limbiques ont été rapportées dans la littérature à une fréquence moins importante que la notre (40 % des cas) [196].

Graus et al. ont intégré l'atteinte temporale bilatérale (en T2 et FLAIR) dans les critères d'encéphalite auto-immune définie. Cependant, elle a été constatée dans notre étude uniquement dans 53,3% des cas, isolée, dans 23,3% et 30%, elle a été associée à l'atteinte extra temporale [72]. L'atteinte temporale unilatérale serait possible, mais Graus et al., ont exigé dans cette situation la positivité des anticorps pour considérer ce tableau comme une encéphalite auto-immune définie. Nos patients avaient répondu à ces exigences dans la majorité des cas, vu que certaines étiologies pouvaient donner un hyper signal temporal unilatéral (gliome, crises d'épilepsie, HSV1) [72].

- L'examen du LCR

Il a été réalisé systématiquement et devrait être fait en urgence. Dans notre étude, l'analyse cyto-biochimique a été souvent positive, objectivant soit une hyperprotéinorachie, soit une pleiocytose lymphocytaire ou les deux ; mais elle ne permettait pas une orientation diagnostique particulière. C'est surtout son analyse infectiologique qui était essentielle afin d'écarter rapidement les causes infectieuses et immunologiques qui permettraient d'avoir un autre argument pour une origine dysimmunitaire.

Dans notre cohorte, la ponction lombaire a été majoritairement anormale (86,7%), ce qui concordait avec les résultats antérieurs de la littérature [12,75]. Effectivement, dans certaines séries traitant des anticorps anti complexe VGKC et LGI1, le LCR pouvait être normal dans la majorité des cas [114, 194], ce qui n'éliminait pas la possibilité d'une encéphalite dysimmunitaire. La PL contribuait par ailleurs, de manière indéniable, à éliminer les diagnostics différentiels en particulier infectieux.

Les anomalies du LCR retrouvées ont été représentées par une hyperprotéinorachie dans 73,3% des cas, souvent le taux ne dépassait pas 01g/l (60% des cas), une pleiocytose de type lymphocytaire dans 23,3% avec une moyenne de 45,86 lymphocytes/mm³ et surtout la recherche de bandes oligo-clonales (BOC), a été positive dans 46,6 % témoignant ainsi de l'existence d'une pathologie inflammatoire, et qui étaient considérées comme un argument majeure de l'encéphalite auto-immune, particulièrement dans les formes séronégatives et après élimination d'autres étiologies inflammatoires ou paranéoplasiques. L'étude immunologique du LCR a été aussi bénéfique dans certaines situations (épilepsie temporale d'origine auto-immune, les formes frustes ou pauci symptomatiques de l'encéphalite auto-immune).

Ces résultats avoisinant ceux rapportés par certains auteurs qui ont retrouvé une légère à modérée pleiocytose lymphocytaire (généralement inférieure à 100 cellules/mm³) chez 60 à 80% des patients et des bandes oligoclonales dans environ 50% des cas [75, 83].

Le dosage spécifique des anticorps membranaires

Il confirmait le diagnostic, mais la détermination du type d'anticorps à rechercher, de son lieu du dosage et de l'interprétation des résultats, devaient être choisis en fonction du tableau clinique présenté et des résultats des examens para cliniques nécessitant un centre spécialisé aux des techniques adaptées.

Certains auteurs avaient suggéré que la présence d'anticorps dirigés contre les tissus du SNC n'était pas nécessaire pour le diagnostic d'une encéphalite auto-immune, et que leur négativité ne devait en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement précoce, si les manifestations cliniques et les données para cliniques seraient évocatrices [10, 68]. C'est le cas dans notre série, où un tiers de nos patients avait présenté une forme séronégative, ayant bien répondu à l'immunothérapie.

Selon certaines séries de la littérature, les différents tests de diagnostics initiaux pour les encéphalites dysimmunitaires se sont révélés négatifs dans au moins de 20 % des cas [75], voire jusqu'à 50% [146].

Cependant, il s'agissait d'une preuve de confirmation, permettant de justifier certaines thérapeutiques et avaient aussi un intérêt pronostic. Dans notre cohorte, 63,3% des cas ont été séropositifs. Les anticorps sont dans le LCR chez 63,16% des cas, dans le sérum, chez 26,32% des cas dans le sérum et dans les deux milieux chez 10,32% (LCR et sérum).

Pour le type d'anticorps retrouvé, 36,84 % des cas séropositifs ont été en faveur de l'anticorps anti CASPR2, 26,32% en faveur de l'anticorps anti NMDAr, 26,32 % en faveur de l'anticorps anti LGI1, 5,26% des cas en faveur d'une association des anticorps anti CASPR2 et anti LGI1, et 5,26% des cas en faveur d'une association des anticorps anti LGI1 et anti VGKC.

Les techniques utilisées ont été : l'immuno-fluorescence indirecte sur des cellules transfectées, l'immuno- histochimie sur coupe de rat et un test spécifique sur cellules HEK transfectées.

Le dosage de ces auto-anticorps n'est pas disponible pour tous les cliniciens et les résultats ne sont pas présents tout au début de la maladie, c'est pour cela qu'il faut se baser sur une approche diagnostique initiale appuyée par une évaluation neurologique et des examens para cliniques conventionnels qui sont accessibles pour la plupart des cliniciens a fin d'instaurer une immunothérapie précoce [72]. Pour Graus et al., le dosage des anticorps n'était pas indispensable pour dire qu'il s'agissait d'une encéphalite limbique auto-immune mais plutôt son importance résidait dans la classification des sous groupes (intérêt pronostic, association à la tumeur ou pas, comorbidités), et dans les cas qui ne répondaient pas aux critères d'une encéphalite auto-immune [72].

- Autres examens complémentaires

Ils sont indispensables pour éliminer les différents diagnostics différentiels. La PCR demeure l'un des examens indispensables pour éliminer une encéphalite herpétique ainsi que les différentes sérologies (HIV, syphilis, Lyme...etc.). Les autres examens appropriés (examen directe et culture du LCR, IDR à la tuberculine, NFS, TLT...etc) permettaient d'écarter les autres causes infectieuses.

D'autres examens sont aussi nécessaires, comme le dosage des onco-neuronaux pour éliminer les encéphalites limbiques paranéoplasiques (Ac à cible antigénique intra cellulaire). Nous avons diagnostiqué un nombre appréciable de patients qu'on a écarté de notre étude (anti Yo, Ma2, Ri, anti Sox1, CV2/CRMP5, anti Tr). Nous avons aussi dosé les anticorps dirigés contre des antigènes synaptiques intra cellulaires, ce qui a permis de diagnostiquer un cas d'encéphalite à anti-GAD65 (séropositif dans le LCR), et un cas d'encéphalite à anti amphiphysine. Nous avons également pratiqué tous les examens nécessaires pour éliminer les autres maladies inflammatoires, comme les maladies de système et les vascularites (LED, maladie de Behcet, sarcoïdose), qui pouvaient donner des tableaux encéphalitiques.

Syndrome paranéoplasique

Des examens complémentaires à la recherche de néoplasie associée à ces tableaux d'encéphalite autoimmune a été effectuée systématiquement (TAP, échographie pelvienne, échographie scrotale, marqueurs tumoraux, taux de PSA).

Ainsi, nous avons retrouvé 16,7% des cas qui sont présentaient un syndrome paranéoplasique, confirmant les données de la littérature que ces encéphalites auto-immunes pouvaient être paranéoplasiques ou purement auto-immunes [4]. Dans nos résultats, ces patients étaient porteurs soit d'un thymome (80%), soit d'un adénocarcinome du colon (20%), confirmés à l'étude anatomo-pathologique. Cependant, nous n'avons pas trouvé de tératome de l'ovaire chez nos patients comme l'a rapporté la littérature notamment dans les encéphalites à anti NMDA [36, 187, 196]. Par ailleurs, nos patients n'ont pas bénéficié de TEP scan, vu sa non disponibilité au CHU et son coût élevé, mais sa sensibilité en l'associant au TAP était bonne [56], et une répétition des examens para cliniques, pendant le suivi serait nécessaire, à la recherche d'autres cas paranéoplasiques.

V.1.4. Caractéristiques thérapeutiques

Concernant la plan prise en charge, nous avons instauré des traitements basés sur l'expérience de certains experts car il n'existait pas de consensus thérapeutique ou de traitement bien codifié. Il n'y avait pas de données d'essais cliniques contrôlés et randomisés de l'immunothérapie à utiliser selon l'ordre dans lequel ils devraient être appliqués ou la durée du traitement. L'âge de présentation et la phase de la maladie étaient généralement variables dans la majorité des études, ainsi que la précocité du traitement, la disponibilité des médicaments et le choix du clinicien au traitement [34,42, 91,146].

- Traitement de première ligne

Ainsi nous avons établi le schéma thérapeutique de première ligne qui comprenait à une approche commune aux encéphalites à anti NMDA et à anti VGKC (CASPR2, LGI1), composé généralement de Méthylprednisolone intraveineuse en bolus un gramme par jour pendant cinq jours, suivie parfois de corticostéroïdes oraux à forte dose (1 mg / kg par jour), aux quels on a ajouté d'immunoglobulines (Ig IV) (0,4 g / kg par jour pendant 5 jours) [42, 91,146].

Certains groupes défendaient les échanges plasmatiques, d'autres, les Ig Iv [140,148], bien qu'il n'y ait aucune preuve convaincante de supériorité sur le plan efficacité, pour l'un ou l'autre approche [146], mais qu'on a utilisé dans certaines situations. En plus les Ig IV sont plus maniables surtout si on prend en compte certains paramètres (agitation ou crises d'épilepsie fréquentes gênant le déroulement de la plasmaphérèse, dysautonomie qui pourrait s'aggraver par les EP) [36,194].

Tous nos patients ont reçu un traitement de première ligne, sans effets secondaires majeurs. La majorité des patients (93,3%) ont reçu un des corticoïdes Iv (méthylprednisolone 1g/j pendant trois à cinq jours), à l'exception de deux d'entre eux (âge avancé, risque d'effets secondaires, tableau clinique d'encéphalite moins sévère). Il s'agissait du même constat pour les immunoglobulines Iv (0,4mg/kg pendant cinq jours) car 96,7 % des cas ont reçu ce traitement, après CTC Iv, 50,0% ont reçu une seule cure, 20 % en ont reçu deux, 20% trois et enfin 6,7% six cures selon la réponse thérapeutique et les traitements associés (traitements de ligne).

Les EP ont été rarement utilisés chez nos patients (6,7% des cas), toujours après les corticoïdes et/ou les Ig Iv.

La corticothérapie orale comme relais au CTC Iv, elle a été instaurée chez 30,0 % de nos patients, donc utilisée inconstamment dans notre série, car sa place dans les l'arsenal thérapeutique n'était pas clairement codifiée dans la littérature, et même que la durée de ce traitement n'était pas bien discutée ainsi que évaluation de l'efficacité et de sa tolérance, surtout en présence de comorbidités (ex : DNID...etc.) [146].

- Traitement de deuxième ligne

Après une évaluation clinique rapide de la réponse au traitement de première ligne instauré, un traitement de deuxième ligne a été jouté en fonction, selon la sévérité du tableau clinique, de la réponse thérapeutique et du risque de rechutes.

Les molécules choisies ont été le Rituximab (Anti CD20, à la dose de 375mg /m2), le Cyclophosphamide (à la dose de 750mg/m2 IV) en cas de tableau sévère et de réponse négative au traitement de première ligne, dans un délai proche car l'effet bénéfique pouvait prendre quelques semaines et pour éviter créer une fenêtre thérapeutique [146].

L'Azathioprine (à la dose de 1mg/Kg/j) a été aussi utilisée, en cas de tableau moins sévère répondant au traitement de première ligne, mais aussi, pour réduire le risque de survenue de rechutes.

Ainsi 46,7 %, n'ont pas répondu convenablement au traitement de première ligne, d'où la mise en route rapide d'un traitement de deuxième ligne a été mis en place chez ces patients, dont 16,7 % ont bénéficié du Rituximab, 10 % du Cyclophosphamide, 30 % de l'Azathioprine (10 % combinaison Cyclophosphamide suivi d'Azathioprine, et 3,3% combinaison Rituximab suivi d'Azathioprine), sans incidents majeurs comme effets secondaires à signaler (bonne tolérance).

Le Rituximab (anti CD20) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, marqueur spécifique des lymphocytes B. Par différents mécanismes partiellement connus, l'administration du Rituximab provoque une déplétion profonde et durable des lymphocytes B, et actuellement, il est de plus en plus utilisé dans des pathologies auto-immunes [125].

- Prise en charge de la tumeur associée

La prise en charge de la tumeur détectée a été chirurgicale et/ou oncologique. Nos cinq patients étaient porteurs soit d'un thymome (80 %), soit d'un adénocarcinome du colon (20 %), confirmés à l'étude anatomo-pathologique. L'ablation de la tumeur a été réalisée chez 60% des cas (10% de la population d'étude), ce qui a prouvé l'intérêt accordé à cette pathologie qui pouvait être dans certains cas paranéoplasique nous permettant ainsi de détecter des tumeurs à un stade précoce et de les traiter. Par ailleurs, 40% des cas, ont bénéficié d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie spécifique à la tumeur dans des services spécialisés. En parallèle, des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, ont été instaurés chez ces patients, comme il a été recommandé dans la littérature (CTC Iv et Ig Iv chez trois patients, Ig Iv seuls chez un patient, CTC + Ig Iv + EP puis Rituximab chez un patient) [34, 95].

- Traitements symptomatiques

En parallèle, des traitements symptomatiques, ont été instaurés en fonction des symptômes ou signes présents, en premier lieu. Le traitement des crises d'épilepsie ainsi que le choix thérapeutique était basé sur la fréquence des crises, le type de crises, l'âge du patient et les comorbidités existantes.

Dans notre étude, 70% de nos patients ont bénéficié d'un traitement anti épileptique (AE) par voie orale, le Lévétiracetam a été l'anti épileptique le plus utilisé dans notre série (tolérance, titration rapide, crises partielles présence de myoclonies, sujet parfois âgé, pas d'interaction), mais d'autres AE ont été utilisés avec la même efficacité (Lamotrigine, Valproate de sodium, Carbamazépine...etc.).

D'autres médicaments à visée symptomatique ont été instaurés dans certaines situations tels que la Gabapentine pour la douleur neuropathique, l'escitalopram pour les manifestations psychiques et de la Pyridostigmine (Mestinon) pour le syndrome myasthénique associé.

V.1.5. Caractéristiques évolutives et pronostiques

Enfin, notre étude a été finalisée par une évaluation de la réponse au traitement par immunothérapie, après un suivi clinique et para clinique, avec une appréciation de l'évolution, des séquelles et des risques de rechutes.

La durée moyenne du suivi a été de 18 mois, avec un minimum de 06 mois (un décès) chez 3,3% des cas, et un maximum de 30 mois chez 6,7%, et un patient a été perdu de vue après 08 mois de suivi.

Concernant, la réponse aux thérapeutiques instaurées, nous avons constaté une guérison complète dans 33,3% des cas, une récupération partielle et appréciable dans 63,% des cas avec disparition des troubles de la vigilance voir aussi des crises d'épilepsie chez presque la totalité des patients et même des troubles psychiques de façon significative chez la majorité des patients. Un seul sujet n'a pas répondu au traitement et est décédé suite aux complications de sa néoplasie.

Les encéphalites auto-immunes sont alors des maladies potentiellement traitables, comme l'a rapportée la littérature, pouvant être graves. Un traitement adéquat, sans délai et parfois agressif, est indispensable car il conduit souvent à une bonne amélioration voire à une guérison totale [87]. La réponse favorable aux traitements immunomodulateurs, malgré une symptomatologie parfois extrêmement sévère, était l'indice d'un blocage fonctionnel et réversible du fonctionnement neuronal, et témoigne du rôle pathogène de ces anticorps [36].

Dans l'évolution, nous avons constaté certaines séquelles globalement non invalidantes, dans 66,7% des cas, dominées par les troubles mnésiques, mais d'autres séquelles étaient constatées à une fréquence moindre comme l'ataxie légère ou quelques troubles psychiques (hallucinations). Par ailleurs, dans 33,3 % des cas, les patients n'ont présenté aucune séquelle après traitement.

L'efficacité thérapeutique était reflétée par l'autonomie du patient qui a été évaluée par son interrogatoire et celui de son entourage sur ses activités journalières, sans utiliser une échelle spécifique d'évaluation. Dans notre échantillon, 80% des patients ont retrouvé leur autonomie et l'évaluation de la réponse thérapeutique a concerné aussi le volet neuropsychologique. Le score MMSE de contrôle a été normal chez la moitié des patients alors qu'avant l'instauration du traitement, on a constaté une atteinte mnésique dans presque la totalité des patients (96,7% des cas). Deux ceux qui ont gardé des troubles mnésiques après traitement, 43,3% des cas ont une atteinte mnésique légère au score, et l'altération mnésique a été sévère chez uniquement 6,7% des cas. Ainsi on pouvait dire que les troubles mnésiques étaient fréquents et masqués au début de la maladie mais c'était les plus retrouvés à la fin de l'évolution comme séquelle cognitive, nécessitant ainsi une prise en charge neuropsychologique spécifique (tests approfondis, stimulation cognitive...etc.).

- Les examens para cliniques de contrôle

Après traitement, l'IRM cérébrale a été normale dans 60% des cas contre seulement 13,3% quand elle a été réalisée initialement, ce qui a été significatif. Par ailleurs, des anomalies ont

été constatées, comme la persistance d'un hyper signal résiduel dans 23,3% des cas et une installation d'une atrophie temporale que dans 13,3% des cas.

Enfin, l'EEG de contrôle a été normal dans 90,0 % des cas contre 23,3% des cas au début de la maladie, ce qui a témoigné d'une normalisation électrique significative. Certaines anomalies ont persisté parfois après le traitement, on a retrouvé alors un ralentissement chez uniquement 3,3% des cas contre 23,3% au début de l'affection, et des paroxysmes associés à un ralentissement uniquement dans 3,3% des cas contre 23,3% au début. L'évolution favorable et significative des examens para cliniques parallèlement à la clinique, était un argument supplémentaire qui a prouvé l'efficacité thérapeutique spécifique de ces encéphalites auto-immunes.

V.2. Discussion des données comparatives entre les trois types d'encéphalite

V.2. 1. Données épidémiologiques

a. Répartition selon le sexe

Concernant la répartition selon le sexe des trois types d'encéphalites auto-immunes, nous avons constaté une différence nette entre elles. Cette population d'étude a montré une nette prédominance féminine dans les encéphalites à anti NMDAr (75%) avec un sex-ratio de 0,3, ce qui rejoint les données de la littérature qui avoisinait 80 % des cas (sex-ratio 0,2) [36, 87].

A l'inverse, dans les encéphalites à anti LGI1, la prédominance masculine (75%), avec un sex-ratio de 3, était un peu plus élevée par rapport aux données de la littérature (sex-ratio de 2) [42,114].

Par ailleurs, pour les encéphalites à anti CASPR2, les deux sexes étaient atteints dans les mêmes proportions (sex-ratio=1), ce qui différait des données de la majorité des auteurs qui rapportaient une nette prédominance chez les hommes (80 - 94,4%) [11, 107].

b. Selon l'âge

Dans notre étude, les patients présentant une encéphalite à anti NMDAr ont été plus jeunes que ceux présentant les deux autres types d'encéphalite avec une différence significative ($p=0.02$). Nos résultats corroborent avec les données de la littérature. Ainsi, l'âge moyen retrouvé dans les cas d'encéphalite à anti NMDAr, a été de 31.58 ± 17.48 ans, avec un pic de fréquence entre 16 et 20 ans (50%) , un peu plus élevé par rapport à la littérature qui a rapporté un âge moyen de 21 ans avec un pic de fréquence plus large autour de 18 à 35 ans [7, 61, 87], alors que les formes plus tardives étaient rares [200], mais retrouvées dans notre série.

La série publiée par Dalmau et al. (en 2008) a rapporté un âge médian de 21 ans avec des valeurs extrêmes allant de 8 mois à 85 ans, et l'âge extrême retrouvé dans notre série a été de 62 ans [34].

Dans une étude observationnelle multicentrique portant sur 577 patients, il a été démontré que la maladie a touché principalement les jeunes: 549 (95%) âgés de moins de 45 ans et 211

(37%) âgés de moins de 18 ans, avec une prédominance féminine de 4:1. Celle-ci est a été moins évidente chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adultes de plus de 45 ans [187].

Pour les autres types d'encéphalites, l'âge médian a été plus tardif, il a été de $48,30 \pm 13,43$ ans pour les encéphalites à anti CASPR2, avec un pic de fréquence de 60,0% après l'âge 45 ans, superposable aux données de certains auteurs qui ont rapporté un âge de survenue de la maladie supérieur à 50ans (âge moyen de 64,5 ans) [11, 107]. Enfin, l'âge médian des encéphalites à anti LGI1 a été de $57,25 \pm 12,09$ ans, avec un pic de fréquence de 75% après l'âge 45 ans, ce qui a été rapporté aussi dans la littérature avec un âge moyen autour de la soixantaine (60-65an) [94, 114,189].

c. Selon les antécédents

La présence d'un terrain prédisposant à l'auto-immunité semblait également favoriser la survenue de ces encéphalites auto-immunes [36]. Cette hypothèse a été confortée par notre série qui a retrouvé des antécédents de DNID et de thyroïdite chez nos patients, mais à une fréquence variable, retrouvés surtout dans les encéphalites à anti LGI1 (50%) et à anti CASPR2 (30%).

V.2.2. Caractéristiques cliniques

Ce travail visait à étudier les tableaux clinico-paracliniques d'encéphalites auto-immunes à anti corps à cible membranaire de type anti NMDAr, anti LGI1 et anti CASPR2. L'intérêt était de connaître de ces entités dont les caractéristiques cliniques et para cliniques évoluaient avec les différentes descriptions des études de cohortes, des examens para cliniques, en particulier l'IRM et la neuro-immunologie.

Ces encéphalites étaient à prendre en compte précocement dans le bilan encéphalitique [34, 36, 37,43]. En citant l'exemple d'une étude épidémiologique récente réalisée au Etats Unis dans le cadre du « California Encephalitis Project », a révélé une fréquence supérieure aux encéphalites les plus fréquentes dont celles à HSV1 et à entérovirus, dans une population ciblée de moins de 30 ans [64]. Il s'agissait d'une étude prospective menée de septembre 2007 à février 2011 au cours de laquelle l'ensemble des encéphalites évoquant une origine autoimmune à Ac Anti NMDAr a été comparé aux encéphalites virales (entérovirus, HSV1, VZV, West Nile Virus).

La série initiale de Dalmau et collaborateurs sur les encéphalites à anti NMDAr s'étoffe : 400 patients en 2011, 577 en 2013, avec des informations supplémentaires concernant le rôle directement pathogène des anticorps anti NMDAr à chaque nouvelle publication [34, 36].

Pour les encéphalites à anti VGKC, il existait une diversité des tableaux cliniques, probablement liée aux différentes cibles antigéniques de l'Ac anti-complexe VGKC (Caspr2, LGI1). Il a été découvert que les patients ne possédaient pas vraiment d'anticorps dirigés contre les canaux potassiques, mais contre les protéines associées. Cela a permis de distinguer

trois sous-groupes VGKC positifs: les patients anti-LGI1, les patients anti Caspr2 et les VGKC-positifs qui n'ont pas les deux anticorps [191].

- Tableau clinique général

Les trois types d'encéphalites auto-immunes (anti NMDAr, anti LGI1 et anti CASPR2) ont eu en commun des symptômes et des signes neuropsychiatriques, mais à une fréquence variable, et parfois à un stade de survenu différent d'un anticorps à un autre, mais réalisant un tableau habituel d'une encéphalite, avec d'autres signes cliniques centraux (extra limbiques) et/ou périphériques, qui pouvaient orienter vers un phénotype clinique particulier d'un anticorps.

Pour cela un des objectifs de notre étude est de faire ressortir ces caractéristiques et différences cliniques entre les trois types d'encéphalite en fonction de l'anticorps en cause, et résumer la chronologie des symptômes et des signes cliniques qui peuvent rentrer dans un tableau parfois stéréotypé.

Le mode d'installation de la maladie

Selon notre étude, il a été souvent aigu dans les encéphalites à anti NMDAr (100%), et les encéphalites à anti LGI1 (75,0%), alors qu'il a été surtout subaigu dans les encéphalites à anti CASPR2 (60%).

Le tableau aigu des encéphalites à anti NMDAr était habituel dans la littérature, il s'agissait d'une des étiologies qui pouvait représenter jusqu'à 1% des admissions en urgence pour un tableau encéphalique chez les sujets jeunes, avec des manifestations bruyantes et productives (surtout psychiatriques) [157].

Pour les encéphalites à anti LGI1, dans la littérature, le mode d'installation est habituellement subaigu, contrairement à nos résultats, s'installant sur plusieurs semaines, contenu du fait que le mode d'entrée était surtout cognitif, mais un début aigu était possible expliqué probablement par la survenue de crises épileptiques précoces et importantes, ce qui a été constaté dans notre étude [98, 114].

Par ailleurs, le mode de début de l'encéphalite à anti CASPR2 pouvait être aigu ou subaigu, étant donné que le tableau clinique a été variable et hétérogène, comme il a été remarqué chez nos malades [105].

- Les prodromes

Le tableau d'encéphalite pouvait être précédé par des prodromes que notre série a retrouvé surtout dans l'encéphalite à anti NMDAr (58,3 %), et à un taux faible dans les deux autres (25% pour l'anti CASPR2, et 10% pour l'anti CASPR2). La céphalée prédomine dans les encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1, alors que l'asthénie a été l'unique symptôme retrouvé dans l'encéphalite à anti CASPR2.

Cette phase prodromale était aussi retrouvée dans la littérature, en particularité dans l'encéphalite à anti NMDAr, à une fréquence plus élevée que dans notre étude (70% à 86

%), caractérisée par un syndrome viral aspécifique qui pouvait évoquer probablement la présence d'un agent pathogène responsable d'une rupture de tolérance aux molécules du soi par mimétisme moléculaire [32].

Différents symptômes ont été rapportés, telles que les céphalées, la fièvre, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) ou les symptômes respiratoires hauts, mais parfois difficiles à retrouver dans l'interrogatoire surtout du patient en cas d'existence de troubles mnésiques importants.

- Les manifestations inaugurales

Ces symptômes inauguraient d'une encéphalite limbique pouvaient être soit psychiatriques soit neurologiques. Dans notre étude, nous avons constaté que le mode d'entrée psychiatrique prédominait dans l'encéphalite à anti NMDAr (83,3% des cas), comme il a été rapporté [34, 124].

Ces symptômes psychiatriques variés ont apparu au début, mimant parfois des pathologies psychiatriques, ce qui a expliqué que ces patients étaient souvent adressés aux urgences psychiatriques (77% des cas) où la mise sous neuroleptiques était un facteur d'aggravation clinique avec risque de syndrome malin des neuroleptiques [34, 124].

Dans une série de cas, 85% des patients, principalement des adultes, souffrant d'anxiété, d'agitation, de paranoïa et d'hallucinations auditives, ont été initialement adressés à des psychiatres, [36].

Le mode de révélation psychiatrique a été présent dans 77 % des cas, et il était de type neurologique dans 23 % des cas, selon l'étude de Dalmau et al. [34].

Selon notre analyse, ce mode d'entrée a été aussi observé dans l'encéphalite à anti CASPR2 (60,0% des cas), alors que dans l'encéphalite à anti LGI1, les troubles neurologiques et psychiatriques se partageaient à une fréquence égale le mode d'entrée. En résumé, on a pu conclure que les troubles psychiatriques étaient moins importants et moins caricaturaux dans ces deux types d'encéphalites que dans celles à anti NMDAr où ils étaient rarement isolés et rapidement associés aux différents signes d'encéphalite limbique qui ont dominé parfois le tableau clinique [94, 183].

Le mode d'entrée neurologique a été dominé par des crises d'épilepsie, d'après nos résultats, elles pouvaient être inaugurales quelque soit le type d'anticorps en cause (NMDAr, LGI1, CASPR2). Par contre, les troubles mnésiques ont été aussi rapportés comme symptôme neurologique inaugural, mais peu évidents dans l'encéphalite à anti NMDAr, probablement masqués par les manifestations psychiatriques.

Selon la littérature, les crises d'épilepsie inauguraient plus de la moitié des cas d'encéphalite à anti LGI [98]. Cette situation était aussi possible dans l'encéphalite à anti CASPR2 [105].

Selon une étude comptant trente neuf patients avec encéphalite à anti LGI1, les symptômes initiaux les plus courants étaient les convulsions (53%) ou un trouble cognitif (42%) [189].

- Les manifestations cliniques

A la phase d'état, le tableau clinique se complétait avec l'apparition de plusieurs symptômes surtout neurologiques associés aux signes psychiatriques qui différaient en terme de qualité et de sévérité en fonction du type d'anticorps en cause.

- Les troubles psychiatriques

Notre série a essayé de faire ressurgir les différents troubles psychiatriques qui pouvaient se voir. Classiquement les troubles du comportement étaient fréquents dans l'encéphalite limbique, ce qui a été constaté chez l'ensemble de nos encéphalites à anti NMDAr, ainsi que chez la majorité de nos encéphalites à anti CASPR2 (80% des cas), et à anti LGI1 (75% des cas).

Dans notre étude, le même constat a été fait pour les hallucinations (surtout visuelles) retrouvées aussi chez toutes les encéphalites à anti NMDAr, chez la majorité des encéphalites à anti CASPR2 (70% des cas), et à anti LGI1 (62,5% des cas).

D'autres troubles psychiques ont été retrouvés telle que l'anxiété qui a été relativement fréquente, mais sans particularités entre les trois types d'encéphalite, aussi un syndrome dépressif a été rarement révélé, voire absent chez nos malades à anti LGI1. Il était difficile à l'objectiver par la présence de troubles cognitifs qui pouvaient le masquer. Les manifestations psychotiques, étaient évocatrices de l'encéphalite à anti NMDAr, retrouvées, d'ailleurs, de façon importante dans notre étude (66,7%). Elles pouvaient s'aggraver sous neuroleptiques selon la littérature, ce qui était constaté chez deux de nos patients à anti NMDAr, au début de la maladie [34, 124].

L'intérêt suscité par l'association anti NMDAr et troubles psychiatriques particulièrement d'ordre psychotique, tenait notamment à la séméiologie psychiatrique observée suite au traitement par kétamine avec des effets anti NMDAr réalisant une séméiologie délirante et une désorganisation de la pensée [145].

Au final, on pouvait dire que les troubles psychiatriques notamment les tableaux bruyants et psychotiques étaient plus la caractéristique des encéphalites à anti NMDAr, que celles des autres types d'encéphalites (LGI1, CASPR2) qui pouvaient même rester isolées, sans troubles neurologiques évidents, d'où l'intérêt de se pencher ces formes déroutantes afin d'adapter un traitement précoce et d'éviter ainsi ces aggravations sous neuroleptiques qui pouvaient survenir et conduire au syndrome malin des neuroleptiques avec mutisme, d'autant plus que l'encéphalite à anti NMDAr pouvait être l'une des causes de psychose aiguë qui pouvait apparaître même chez l'enfant et l'adolescent [13, 39, 109, 123]. Certains auteurs ont recommandé alors l'utilisation de la Clozapine lors de ces manifestations psychiatriques [198].

Dans l'étude de van Sonderen et al., comptant trente neuf patients à encéphalite anti LGI1, la majorité des patients ont développé des troubles de la mémoire (97%) ou du comportement (90%) au cours de l'évolution [189]. Des changements de comportement avec apathie (53%), désinhibition (40%), égocentrisme (38%) ou comportement compulsif (29%), sont rapportés,

c'est l'exemple de l'un de nos patients qui a présenté une désinhibition avec glotonnerie et appétence pour le sucré [189].

- Les signes neurologiques

Les troubles de la vigilance

Ils témoignent de la gravité de cette pathologie, pouvant mettre en danger la vie du patient, exigeant des décisions thérapeutiques précoces. Les différents stades des troubles de la conscience ont pu se voir, en fonction de la gravité du tableau clinique, allant de la simple obnubilation jusqu'au coma avec intubation.

Dans notre étude, nous avons remarqué que ces troubles de la vigilance étaient plus fréquents dans l'encéphalite à anti NMDAr (91,7% des cas), que les deux autres (anti LGI1 chez 62,5% des cas, anti CASPR2 chez 40% des cas), ce qui a corroboré avec les données de la littérature (88% des cas) [34], et l'hospitalisation en milieu de soins intensifs ou en réanimation était alors fréquemment justifiée, conduisant même parfois à un long séjour en réanimation car l'amélioration pouvait être tardive (plusieurs mois) [34].

En résumé le coma a été surtout constaté dans l'encéphalite à anti NMDAr (50% des cas) nécessitant d'intubation dans un quart des cas, alors que la confusion mentale a été retrouvée à une fréquence presque identique dans les trois types d'encéphalite auto-immune, dans la moitié des cas. La sévérité de ces troubles de la vigilance dépendait aussi de l'existence d'autres manifestations telles que l'état de mal épileptique et l'hyponatrémie, et la dysautonomie.

Les troubles cognitifs

Les troubles mnésiques ont été quasi constants dans les trois types d'encéphalite auto-immune, dès le début de la maladie, rentrant ainsi dans le cadre d'un syndrome limbique, avec atteinte surtout de la mémoire antérograde. Elles étaient surtout apparentes et sévères dans l'encéphalite à anti LGI [114].

Les crises épileptiques

Un autre signe majeur et alertant le clinicien, c'étaient les crises d'épilepsie qui constituaient un des critères cliniques de suspicion d'une encéphalite auto-immune (Graus 2016), orientant parfois vers l'atteinte temporale et même vers un type d'anticorps dans certains cas (surtout encéphalite à anti LGI1) [49].

Les crises d'épilepsie ont été présentes dans tous les cas d'encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1, mais retrouvées aussi dans la moitié des encéphalites à anti CASPR2.

Concernant l'encéphalite à anti NMDAr, ces crises d'épilepsie ont été retrouvées à la même importance dans la littérature (76 % à 80%). Elles étaient précoces et variables en termes de type de crise [29,34, 116].

Pour l'encéphalite à anti CASPR2, une étude de 5 patients avec anti CASPR2 positif, a retrouvé la présence de crises d'épilepsie jusqu'à 80% des cas, considérées comme le

symptôme le plus courant, parfois sans autres signes, avec plusieurs types de crises (partielles, généralisées, voir état de mal), mais aucun patient n'a présenté de FBDS [181].

L'étude de van Sonderen et al., de trente neuf patients à encéphalite anti LGI1, 33 patients (89%) ont développé un ou plusieurs types de crises avec 47% de FBDS (précoces, avec une moyenne de 40/j), et d'autres types de crises focales avec une symptomatologie cognitive, autonome, motrice, gélastique, ou auras, dans 66% des cas, et des crises TCG dans 63% [189].

Dans notre population d'étude, les crises temporales ont été plus fréquentes dans l'encéphalite à anti NMDAr (91,7% des cas), et à anti LGI1 (75% des cas), et moins fréquente dans l'encéphalite à anti CASPR2 (20% des cas), comme l'ont rapporté les données antérieures de la littérature [102, 105, 114].

Aussi, les crises focales extra temporales ont été constatées dans l'encéphalite à anti LGI1 (37,5% des cas) et dans l'encéphalite à anti NMDAr (25% des cas). Par ailleurs, les crises TCG ont été plus fréquentes dans l'encéphalite à anti NMDAr (66,7% des cas), que dans l'encéphalite à anti LGI1 (25% des cas).

L'état de mal épileptique était une complication qui a été rarement retrouvée dans les encéphalites à anti LGI1 (12,5% des cas) et à anti NMDAr (8,3 % des cas), contrairement aux myoclonies objectivées surtout dans l'encéphalite à anti CASPR2 (40% des cas) et à une fréquence moins importante que dans l'encéphalite à anti LGI1 (12,5%).

Les crises dystoniques facio-brachiales (CDFB) ou faciobrachial dystonic seizures (FBDS)

Elles ont été constatées dans notre étude, mais uniquement dans les encéphalites à anti LGI1 (100% des cas), ce qui a confirmé le caractère quasi pathognomonique de ces crises à ce type d'encéphalite [49]. Leur reconnaissance était alors un indice clinique pour un diagnostic précoce. Elles étaient souvent précoces mais difficiles à typer, parfois précoces et confondues avec les myoclonies qui étaient aussi fréquentes (40%) [114], ces dernières ont été d'ailleurs retrouvées dans notre population d'étude [98]. Ainsi, les FBDS étaient aussi fréquemment rapportées dans la littérature (40 à 70% des cas) [97, 98, 189].

Les dyskinésies

Elles étaient l'un des paramètres cliniques précieux à rechercher, et étaient importantes pour la distinction entre ces trois types d'encéphalite et que nous avons retrouvées uniquement dans l'encéphalite à anti NMDAr, et de façon fréquente (83,3% des cas), ce qui rejoint les données de la littérature qui rapportaient ces mouvements anormaux avec d'autres types dans 86% des cas [29, 34].

Elles étaient considérées comme une caractéristique clinique des encéphalites à anti NMDAr, et les dyskinésies oro-faciales étaient les plus fréquents et les plus caractéristiques [87]. Mais, il pouvait s'agir aussi de mouvements plus diffus choréiques, comme constatés chez certains de nos patients, voire athétosiques ou mixtes, ou bien encore une hypertonie,

de postures dystoniques, jusqu'à l'opisthotonos et des crises oculogyres voire même des myoclonies [87]. Ces mouvements anormaux pouvaient mimer des crises d'épilepsie et être intenses, très gênantes nécessitant des traitements symptomatiques (benzodiazépines, anxiolytiques, parfois sédation).

La dysautonomie

Elle était aussi l'une des manifestations cliniques importantes à rechercher, car elles avaient un intérêt diagnostique de ces encéphalites auto-immunes et pronostique car elles pouvaient engendrer des complications parfois sévères. Les signes dysautonomiques ont été retrouvés fréquemment retrouvés dans notre étude, surtout dans l'encéphalite à anti NMDAr (91,7% des cas) mais aussi dans les encéphalites à anti LGI1 (75 % des cas), et à anti CASPR2 (60 % des cas).

Comme dans notre étude, ils étaient fréquemment rapportés dans les encéphalites à anti NMDAr (environ 70%) [34,36] où ils pouvaient engendrer des troubles du rythme cardiaque qui pouvaient être mortels et une hypoventilation se produisait chez 66% des patients [36].

Par contre, dans les encéphalites à anti CASPR2, ils étaient surtout rapportés dans le syndrome de Morvan [127] ce qui a été constaté chez nos patients, avec 50% des encéphalites à anti CASPR2 associées syndrome de Morvan avaient des signes dysautonomiques, et 12,5% d'encéphalite à anti CASPR2 ont présenté une encéphalite pure avec dysautonomie.

Pour l'encéphalite à anti LGI1, une étude a retrouvé également cette dysautonomie dans 47% des cas (principalement à type d'hyperhidrose) [189].

- Les troubles du sommeil

Ils étaient très fréquents dans notre étude, surtout dans l'encéphalite à anti LGI1 (87,5% des cas), à type d'insomnie, étaient considérés comme l'une des caractéristiques de ce type d'encéphalite [94, 183], et retrouvés dans 65% des cas dans l'étude de van Sonderen et al. [189]. Ces manifestations ont été aussi observées dans nos encéphalites à anti CASPR2 et décrites surtout dans le syndrome de Morvan [141]. On a pu rapporter alors que les troubles du sommeil étaient plus évocateurs de l'encéphalite à anti VKGC (surtout anti LGI1, mais aussi anti CASPR2) que de l'encéphalite à anti NMDAr, qui a suggéré surtout un dysfonctionnement des mécanismes impliqués dans le sommeil au niveau du tronc cérébral ou de l'hypothalamus [141].

- Autres symptômes neurologiques

Ils ont été aussi constatés dans notre population d'étude mais de façon hétérogène selon le type d'anticorps. Ainsi, l'aggravation sous neuroleptiques, le mutisme et la catatonie, ont été constatés uniquement dans l'encéphalite à anti NMDAr (16,6 %), et évocateurs de ce type d'encéphalite [34, 124]. Les symptômes d'atteinte périphérique (crampes, fasciculations) ont été retrouvés uniquement dans l'encéphalite à anti CASPR2 (50% des cas), qui restaient l'apanage de ce type d'anticorps [164], où l'on a trouvé aussi une ataxie paroxystique (10% des cas), décrite dans la littérature et évocatrice de diagnostic [105]. Il s'agissait de

symptômes à ne pas négliger, étant donné qu'ils orientaient vers le sous type de ces encéphalites auto-immunes.

- Les signes neurologiques de focalisation

Ils étaient généralement rares, plutôt plus fréquents dans l'encéphalite à anti CASPR2 (50%), selon notre étude, que dans les encéphalites à anti LGI1 (25%) et à anti NMDAr (16,7%). Des signes d'atteinte périphérique (neuropathie, syndrome myasthénique), et/ou d'atteinte centrale, à type d'ataxie cérébelleuse (30%) ont été constatés dans l'encéphalite à anti CASPR2, habituellement décrits dans la littérature et suggestifs de diagnostic surtout en cas d'association aux signes d'encéphalite limbique [105, 188]. Pour l'encéphalite à anti LGI1, on a retrouvé rarement des signes non spécifiques telle que l'hémi-parésie (12,5% des cas). Enfin, pour l'encéphalite à anti NMDAr, on a retrouvé rarement des signes aspécifiques d'atteinte centrale (syndrome pyramidal fruste, hyperpathie d'un hémicorps...etc.). La littérature a décrit aussi la possibilité de survenue d'une ataxie ou d'une hémi-parésie [187].

- Les manifestations périphériques

La neuromyotonie, devait être recherchée systématiquement devant tout tableau d'encéphalite limbique car elle était évocatrice d'une encéphalite à anti CASPR2 rentrant souvent dans le cadre du syndrome de Morvan [99]. Ceci a été constaté dans notre population d'étude où la neuromyotonie a été signalée à une fréquence élevée dans l'encéphalite à anti CASPR2 (60%). Il s'agissait d'un signe invalidant qui pouvait majorer l'anxiété du patient et les troubles du sommeil. Il a été rapporté que les anticorps anti-CASPR2 étaient plus fréquemment associés à un dysfonctionnement des nerfs périphériques (douleurs, hyper excitabilité, polyneuropathie...etc.) à cause du rôle de l'anti CASPR2 sur le dysfonctionnement des VGKC (régulation de l'excitabilité neuronale) dans les nerfs périphériques [99].

- La fièvre

Elle orientait souvent vers une origine infectieuse de l'encéphalite limbique. Nous avons constaté donc, qu'elle était aussi présente dans les encéphalites auto-immunes à une fréquence assez importante mariable variable (33,3% dans l'anti NMDAr, 20% dans l'anti CASPR2 et 12,5% dans l'anti LGI1). Ceci a été constaté dans la littérature, où la fièvre pouvait rentrer dans le cadre de la phase prodromale ou des signes dysautonomiques, comme il a été signalé dans l'encéphalite à anti NMDAr [32, 36].

En résumé, les caractéristiques cliniques qui pouvaient aider à distinguer entre les trois types d'encéphalites, ont été surtout les crises dystoniques facio-brachiales (anti LGI1), les dyskinésies principalement focales (anti NMDAr) et les manifestations périphériques notamment la neuromyotonie (anti CASPR2) voire même parfois les troubles sévères du sommeil associés aux troubles cognitifs invalidants dans un tableau d'encéphalite avec hyponatrémie (anti LGI1).

Dans une étude observationnelle multicentrique de 577 patients présentant une encéphalite à anti NMDAr, le tableau clinique s'est installé entre 3 et 4 semaines (aigu), et à la fin du

premier mois, 498 (87%) des 571 patients présentaient au moins quatre catégories des symptômes suivants : troubles du comportement ; troubles mnésiques, troubles du langage; les crises d'épilepsie; des mouvements anormaux; troubles de la vigilance ou signes dysautonomiques; hypoventilation centrale; et une ataxie ou une hémiparésie cérébelleuse [187].

Les formes particulières

Nous n'avons pas détecté de formes frustes dans l'encéphalite à anti NMDAr, comme décrites dans la littérature. Elles pouvaient être pauci-symptomatiques, soit des crises convulsives isolées soit des dystonies ou de manifestations psychiatriques pures [36].

Aussi, la survenue d'une encéphalite à anti NMDAr post herpétique, n'a pas été observée dans notre population d'étude bien que cette situation ait été rapportée dans la littérature, surtout en cas de rechutes ou de mauvaise réponse au traitement de cette encéphalite [158].

Pour l'encéphalite à anti LGI1, nous avons retrouvé un cas caractérisé uniquement par une épilepsie temporale associée à des troubles mnésiques masqués. Enfin un cas d'encéphalite à anti CASPR2 mimant une maladie de Creutzfeldt-Jakob a été retrouvé dans notre étude, et rapporté par la littérature [132, 66, 171].

V.2. 3. Données para cliniques

Concernant les examens para cliniques, certaines anomalies étaient souvent aspécifiques, et pouvaient se voir dans n'importe quel type d'encéphalite auto-immune ou même dans d'autres étiologies, c'était le cas de l'imagerie cérébrale et de l'étude cytochimique du LCR. Alors que d'autres pouvaient parfois montrer des caractéristiques en fonction du type d'anticorps en cause, c'est le cas de l'EEG et du le dosage de la natrémie, ou renforcer l'hypothèse d'une origine inflammatoire comme l'analyse immunologique du LCR à la recherche de BOC.

- Le bilan biologique standard

Il pouvait révéler une hyponatrémie, décrite surtout comme caractéristique de l'encéphalite à anti LGI1, excepté en cas de néoplasie pulmonaire associée dans les autres encéphalites limbiques [84, 194], et surtout évocatrice en cas d'association aux FBDS [96], et rapportée dans 60 % à 88 % des cas à cause d'une sécrétion inappropriée d'ADH [98, 118, 191], qui pourrait être liée à l'expression de LGI1 dans l'hypothalamus et le rein [114].

Selon notre étude, sa présence était plus marquée dans l'encéphalite à anti LGI1 (75% des cas) que dans les encéphalites à anti CASPR2 (30%) ou dans les anti NMDA (8,3%).

- L'électro-encéphalo-graphique (EEG)

Il pouvait retrouver un ralentissement diffus ou focal, continu ou transitoire, des paroxysmes témoignant de l'existence d'une épilepsie, mais ces anomalies restaient aspécifiques et ne permettaient pas une distinction entre les différents types anticorps en cause. Par contre un pattern à type « d'extrême delta brush» (EDB) était évocateur d'une encéphalite à anti

NMDAr [65,169], il était précoce et spécifique, présent dans 30% des cas, mais intermittent [47], retrouvé surtout en cas d'un état comateux [169]. D'autres anomalies électriques étaient aussi décrites dans les encéphalites à anti NMDAr, il s'agissait de rythmes rapides (RR) et d'ondes lentes delta monomorphes rythmiques. Mais aucun pattern commun pour ces trois encéphalites dysimmunitaires n'a été rapporté, en dehors des anomalies sus-décrites [65,95].

Concernant notre étude, l'altération de l'EEG a été fréquente dans les trois types d'encéphalite, elle a été retrouvée chez la totalité des encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1, moins présente dans l'encéphalite à anti CASPR2 (30%), montrant différentes anomalies comme la souffrance cérébrale, soit diffuse surtout dans l'encéphalite à anti NMDAr (66,7%), soit focale en temporale (bilatérale ou unilatérale) surtout dans l'encéphalite à anti LGI1 (37,5%) et/ou des anomalies épileptiques inter critiques plus abondantes dans l'encéphalite à anti NMDAr (50%). Par ailleurs, le pattern EBD n'a pas été retrouvé dans notre population à anti NMDAr (malgré une répétition de l'examen), par contre les OLR ont été présentes à une fréquence faible (16,7%) ainsi que des rythmes rapides (en dehors de la prise de benzodiazépines) retrouvés aussi à un taux bas (8,3%), mais uniquement dans l'encéphalite à anti NMDAr.

Les caractéristiques EEG des encéphalites dysimmunitaires étaient peu décrites. Dans une étude de soixante-neuf EEG de 6 patients (anti NMDAr, anti LGI1, anti Ma2, anti SOX1, anti HU, anti SOX1), aucun pattern commun n'a été retrouvé en dehors d'une activité lente thêta/delta focale [65].

L'IRM cérébrale

Un hyper signal en T2 et en Flair, uni- ou bilatéral de la partie médiale des lobes temporaux est fréquemment retrouvé mais non spécifique [79, 196].

L'hypertrophie amygdalienne était de plus en plus reconnue comme étant un signe caractéristique de l'encéphalite limbique. D'autres anomalies peuvent se voir, telle qu'une prise de contraste par le gadolinium au niveau temporal interne (15 à 25 %). Une atteinte corticale extra limbique ou sous-corticale pouvait aussi s'associer (40 % des cas).

Les aspects IRM, bien qu'ils partageaient globalement les principales caractéristiques citées, pouvaient présenter une variabilité en fonction de l'anticorps impliqué [3]. Mais une IRM a pu être normale dans 17 à 43 % des cas en fonction des séries, n'éliminant pas ainsi totalement cette étiologie, et justifiant alors la réalisation d'une imagerie fonctionnelle [10].

Dans notre étude, l'IRM cérébrale a été souvent anormale dans les trois types d'encéphalites (anti LGI1 à 100%, anti NMDAr à 91,7%, et anti CASPR2 à 70%). Mais les anomalies retrouvées ont été les mêmes en terme de nature et de siège, mais à une fréquence variable, ce qui a conforté les données de la littérature suscitées [60, 79, 94,196].

L'atteinte temporale a été surtout bilatérale en particulier chez nos patients ayant une encéphalite à anti LGI1. Selon la littérature, la description est habituellement typique dans les encéphalites à anticorps anti LGI1 avec des lésions en région hippocampique et temporale interne dans les trois quarts des cas, retrouvée isolées chez la moitié de nos patients et

associée dans l'autre moitié des cas à d'autres lésions extra temporales (insulaire, NxGC), rapportées aussi par certains auteurs (atteinte des NxGC dans 40% des cas) [4].

Ces anomalies extra temporales (insulaires, frontales et NxGC) ont été retrouvées dans notre série, plus fréquemment dans les encéphalites à anti NMDAr (72,7%), mais souvent en association aux lésions temporales.

C'est avec les encéphalites à Ac anti- NMDAr que les anomalies IRM étaient les plus variées, retrouvées dans 55% des cas selon la littérature [34]. Dans la série de Dalmau et al., concernant les encéphalites à Ac anti-NMDAr, étaient décrits des hyper signaux T2 et T2/Flair corticaux, méningés, ou des ganglions de la base, comme il a été constaté dans notre travail, voir même au niveau du tronc cérébrale selon certains auteurs [4, 34]. Une prise de contraste a été décrite dans 14% des cas dans la série de Dalmau et al. et retrouvée chez un seul cas dans notre travail [34].

Etude du LCR (pleiocytose, protéinorachie, et immunologie)

Il s'agissait aussi d'un autre examen complémentaire très important. Les anomalies ont été souvent communes aux trois types d'encéphalite auto-immune, à type de pleiocytose, d'hyper protéinorachie, et de synthèse intra thécale. La différence était que dans l'encéphalite à anti LGI1, la ponction lombaire pouvait revenir normale (jusqu'à 70% des cas), ce qui pouvait dérouter le diagnostic [4,114], sans aucun stigmate d'inflammation, contrairement aux autres encéphalites, surtout l'encéphalite NMDAr où les résultats étaient souvent positifs, montrant dans 80 % des cas une réaction inflammatoire au moment du diagnostic [22,36] ou devenaient généralement anormale au cours de la maladie dans les cas restants [95].

Protéinorachie

Dans notre étude, contrairement aux données de la littérature, nous avons découvert une hyper protéinorachie (souvent <1g/l), dans les trois types d'encéphalites, y compris l'encéphalite à anti LGI1 (75%).

Dans l'encéphalite à anti NMDAr, une hyper protéinorachie modérée a été décrite dans quelques cas : 0.33 g/L en moyenne dans 14% des cas pour Byun et al. [26], 0.65g/L dans 29.4% des cas dans une étude de cohorte (Bost et al., 2016) [23] alors qu'elle a été retrouvée dans 75% de nos patients (souvent inférieure à 1g/l).

Cellularité

Par contre, nos analyses ont montré une hyper cellularité modérée de type lymphocytaire retrouvée uniquement dans l'encéphalite à anti NMDA (58,3%).

Selon les études dans l'encéphalite à anti NMDAr, une pleiocytose modérée a été retrouvée chez les patients dans 57% des cas pour Byun et al. [26], ou 74% des cas pour Malter et al. [136], et chez 68.3% des patients dans une étude de cohorte [23].

Pour l'encéphalite à anti LGI1, l'hyper cellularité était généralement rare, elle était absente dans notre travail [72].

Immunologie du LCR

On a constaté dans notre étude la présence de bandes oligoclonales (BOC) d'une manière fréquente dans l'encéphalite à anti NMDAr (75%), mais aussi à une fréquence moins importante dans les encéphalites à anti LGI1 (37,5% des cas) et à anti CASPR2 (20% des cas), où elles étaient encore plus rares selon certains auteurs [72]. Ces BOC étaient les témoins d'une synthèse intra thécale d'anticorps [36,187], mais souvent retardées [95].

Au total, on a pu conclure que les anomalies du LCR étaient beaucoup plus fréquentes dans les encéphalites à anti NMDAr que les deux autres types. Dans la série de Dalmau et al, le liquide céphalorachidien (LCR) était anormal dans 95 % des cas des encéphalites à anti NMDAr, avec une pleiocytose lymphocytaire modérée dans 91 % des cas, une hyperprotéinorachie dans 32 % des cas et une distribution oligo-clonale des gammaglobulines dans 26 % des cas [34].

Le dosage spécifique des anticorps membranaires

Il permettait de confirmer le diagnostic d'encéphalite autoimmune et de préciser le type d'anticorps en cause. Dans cette étude, nous avons retrouvé dans 70 % des encéphalites à anti CASPR2, une positivité de ces anticorps, dont 62,5 % ont été retrouvés dans le LCR et 37,5% dans le sang.

Pour les encéphalites à anti LGI1, 62,5% ont été positifs, dont 1/3 dans le sang et le LCR, 1/3 dans le LCR, et 1/3 dans le sang. Par ailleurs, un patient a présenté des anticorps positifs pour l'anti CASPR2 (LCR) et pour l'anti LGI1 (sang), et un autre a présenté des anticorps positifs pour l'anti LGI1 et l'anti VGKC. Enfin, pour les encéphalites à anti NMDAr, 41,7 % des cas ont été revenus positifs et tous détectés dans le LCR.

Ceci nous incite à tester à la fois le sérum et le LCR car l'anti NMDAr a été retrouvé seulement dans le LCR et la présence isolée d'anticorps dans le sérum n'a pas été décrite dans la littérature [36,61, 74]. Par contre, les anti-LGI1 étaient plus fréquemment retrouvés dans le sérum que dans le LCR [96]. Alors que si les anti CASPR2 étaient détectés dans le LCR, le tableau clinique correspondant était celui d'une encéphalite limbique. À l'inverse, lorsque les anticorps n'avaient été détectés que dans le sérum, le tableau clinique était celui d'un syndrome de Morvan ou d'une neuromyotonie [99, 105].

Pour nos patients séronégatifs, il s'agissait de 20% d'encéphalite à anti CASPR2 (neuromyotonie associée, anomalies à l'imagerie, et PL inflammatoire), 20% à anti LGI1 (présence de FBDS, d'une hyponatrémie, tableau d'encéphalite avec crises d'épilepsie, insomnies et troubles mnésiques, avec anomalies à l'imagerie cérébrale et à la ponction lombaire), et 58,3 % d'encéphalite anti NMDAr (tableau stéréotypé avec troubles psychiatriques et dyskinésies, anomalies à l'imagerie cérébrale et un LCR inflammatoire avec présence de bandes oligoclonales, voir une bonne réponse thérapeutique).

Cette fréquence de formes séronégatives a été retrouvée dans les séries de la littérature, ainsi les différents tests de diagnostic initiaux pour les encéphalites dysimmunitaires se sont révélés négatifs dans au moins de 20 % des cas [74], voire jusqu'à 50% [146]. La positivité de ces

anticorps n'était donc pas indispensable pour démarrer une thérapeutique précoce et adaptée en se basant sur les caractéristiques cliniques et para cliniques afin d'éviter des complications graves et parfois mortelles [72].

Pour cela des lignes directrices récentes étaient proposées pour l'approche diagnostique des encéphalites auto-immunes qui devaient être suspectées devant tout tableau d'encéphalopathie à évolution rapide, caractérisée par une étiologie indéterminée, en particulier si elle était accompagnée d'une pleiocytose lymphocytaire du LCR ou avec ou sans modifications IRM (modifications en T2 et FLAIR, impliquant la région temporale interne) [72]. Le plus important dans ces formes séronégatives, c'était d'exclure de manière raisonnable les autres étiologies.

V.2. 4. Données du bilan paranéoplasique

Dans notre étude, on n'a pas retrouvé de tératome ovarien rapporté dans les encéphalites à anti NMDAr. Dans les études antérieures, une tumeur a été présente dans 38 % à 58% des cas chez les femmes, contre 6 à 12% chez les hommes [187, 192]. Parmi les tumeurs, 79 % ont été pelviennes, majoritairement des tératomes matures ou immatures de l'ovaire [111].

Dans l'étude de Dalmau et al., parmi les tumeurs retrouvées, 94% ont été des tératomes ovariens, 80% était de sexe féminin [34]. Des examens complémentaires de contrôle ont été alors nécessaires (TDM TAP, PET...etc.).

Pour les encéphalites à anti-LGI-1, notre série n'a pas détecté aussi de néoplasie, d'autant plus que ce type d'encéphalite a été rarement associé à une tumeur, selon la littérature, car elles ne n'ont été détectées que dans 0% à 11% des cas, couramment à type de thymome ou le cancer du poumon [94, 114,189, 193].

Enfin, cette étude a révélé la présence d'une tumeur chez la moitié des encéphalites à anti CASPR2 (50% des cas), une incidence qui restait un peu plus élevée que ce que décrivait la littérature qui a rapporté une fréquence allant de 19% à 30% des cas [94,191].

Sur les cinq patients qui présentaient une encéphalite à anti CASPR2 associée à une tumeur découverte au TAP, quatre patients (80%) ont présenté un thymome à l'étude anatomopathologie (B1, B2/B3), ce qui a rejoint les données de la littérature, qui ont rapporté que le thymome était la tumeur la plus fréquemment retrouvée dans ce type d'encéphalite, mais plusieurs autres tumeurs, tels que la tumeur du poumon et le carcinome de l'endomètre ont été décrites mais rares [94] et c'était le cas d'un de nos patients qui a présenté un adénocarcinome du colon dans notre étude.

En cas de thymome associé, beaucoup de ces patients pouvaient développer une myasthénie grave à un moment ou un autre de leur histoire, ce qui a été constaté chez un de nos patients (syndrome myasthénique sur une encéphalite à anti CASPR2 associée à une neuromyotonie, avec un thymome) [107].

Contrairement à la neuromyotonie ou au syndrome de Morvan, les encéphalites limbiques pures à anti CASPR2 étaient rarement associées à un cancer (16,7%), ce qui a été constaté

aussi chez l'autre moitié de nos patients à anti CASPR2 avec encéphalite limbique isolée (sans syndrome de Morvan ou de neuromyotonie), dont l'exploration paranéoplasique était revenue négative [95].

Il était probable que l'ampleur variable du dépistage de la tumeur et la taille de l'échantillon à étudier pourraient conduire à des résultats différents que ceux rapportés. De plus, l'incidence de la tumeur dans l'anti CASPR2 variait avec les syndromes cliniques.

V.2.5. Données de prise en charge

Comme déjà discuté dans l'analyse globale, les thérapeutiques utilisées dans notre étude étaient les mêmes pour les trois types d'encéphalite. Le choix thérapeutique dépendait surtout de la sévérité du tableau clinique, de la réponse au traitement mais aussi de la présence ou non d'une tumeur.

- Traitement de première ligne

Les trois types d'encéphalites (anti CASPR2, anti LGI1, anti NMDAr) ont reçu un traitement de première ligne. Ainsi, quelque soit le type d'anticorps en cause, la totalité de nos patients ont reçu une combinaison de traitement à base de corticoïdes en IV (méthylprednisolone 1g/ pendant trois à cinq jours) et des cures d'Ig IV (0,4mg/kg/j pendant cinq jours) à une fréquence variable, selon la réponse thérapeutique. Une fréquence d'une à trois cures d'Ig IV, a été instaurée pour les trois types d'encéphalites autoimmunes, et allant jusqu'à six cures pour les encéphalites à anti LGI1 (12,5%) et à anti NMDAr (8,3%).

Par ailleurs, les EP ont été rarement utilisés dans l'encéphalite à anti CASPR2 (10%, à une fréquence de trois séances) et dans l'encéphalite à anti NMDAr (8,3%, à une fréquence de quatre séances).

Les EP ont été proposées comme une alternative dans les encéphalites à anti CASPR2 en cas d'échec aux autres traitements de première ligne (CTC, Ig IV), et ont prouvé leur efficacité mais avec des études pour la plupart rétrospectives incluant un faible nombre de patients [53].

Selon une étude, les EP et l'Ig IV ont eu une efficacité chez 80% des patients atteints d'encéphalite auto-immune (NMDAr, CASPR2, LGI1, mGluR5) [78].

Il n'y a pas eu de données d'essais cliniques contrôlés et randomisés, concernant les immunothérapies à utiliser, l'ordre dans lequel elles devraient être appliquées, ou la durée du traitement [146]. Ceci est en grande partie dû au fait que dans la majorité des études, l'âge de présentation, la phase de la maladie à laquelle le traitement est instauré, la disponibilité des médicaments et le choix du clinicien étaient variables [146].

La plupart des expériences cliniques ont été réalisées au cours du traitement des encéphalites à anti NMDAr et à anti LGI1. Une approche commune comprenait généralement un bolus de méthylprednisolone (IV) à raison de 1g pour 3 à 5 jours suivi de corticostéroïdes oraux à forte dose (1 mg / kg par jour), avec l'ajout d'Ig IV (0,4 g / kg par jour pendant 5 jours) ajoutées.

Certains groupes défendaient les échanges plasmatiques au lieu des Iv Ig, bien qu'il n'y ait aucune preuve convaincante de supériorité pour l'une ou l'autre approche [146].

L'efficacité des immunoglobulines et des EP était la même (en association avec les corticoïdes) mais la facilité d'administration des Ig Iv est restée la meilleure alternative, surtout en cas d'agitation des patients ou d'existence de signes dysautonomiques importants, qui rendaient l'utilisation des EP difficile, surtout en cas de nécessité d'instauration plusieurs séances (jusqu'à six séances) [140,148].

Certains défendaient l'utilisation des EP surtout dans l'encéphalite à anti NMDAr, il semblait que l'évolution et le pronostic étaient meilleurs chez les patients pour lesquels, les EP ont été associés aux corticoïdes. Dans une revue de la littérature sur l'usage des EP dans les encéphalites anti NMDAr, on a observé que dans la majorité des cas, les EP ont été utilisés après un traitement par corticoïdes ou Ig Iv [182].

Pour le relais de la corticothérapie par voie orale au long cours, à raison de 1mg/kg/jour, incluse aussi dans les armes thérapeutiques de traitement de première ligne, dans notre étude, elle a été instaurée chez un tiers des encéphalites à anti NMDAr et à anti CASPR2 et à un quart des encéphalites à anti LGI1. Cette thérapeutique était rarement mise au devant des différents traitements de première ligne, et proposée par Vincent et al. (2004), dans les encéphalites à anti VGKC (CASPR2 et LGI1) pour une durée d'au moins 06 mois, jusqu'à stabilisation [194]. Cette thérapeutique a été limitée chez nos patients, étant donné qu'il s'agissait d'un traitement non codifié avec risque d'effets secondaires au long cours, surtout chez le sujet âgé ou en cas de comorbidités associées.

- Traitement de deuxième ligne

Les traitements de deuxième intention incluaient le Rituximab (anti CD20 à la dose de 375 mg/ m²) ou le Cyclophosphamide (à la dose de 750 mg / m² IV) ou parfois la combinaison des deux. Il s'agissait de la stratégie thérapeutique utilisée dans la plupart des cas [91].

La majorité des patients ont bien répondu au traitement de première ligne, ainsi une réponse était obtenue chez 80% des encéphalites à anti CASPR2, 75% des encéphalites à anti LGI et 66,6% des encéphalites anti NMDAr. Ces résultats corroboraient nettement avec ceux rapportés dans la littérature pour les trois types d'encéphalites (autour de 80%) [78, 114, 189].

L'évaluation de la réponse thérapeutique a été faite rapidement afin de décider ou non de la mise en route du traitement de deuxième ligne, à type de Rituximab (375 mg/m²) et/ou du Cyclophosphamide (750 mg/m²/mois), seul ou en relais par Rituximab, en parallèle avec l'instauration d'autres cures d'immunoglobulines. L'Azathioprine (1mg/kg/j) était aussi un traitement de deuxième ligne, utilisé chez nos patients comme traitement d'entretien pour ceux ayant bien répondu à celui de première ligne ou comme relais au Rituximab ou au Cyclophosphamide, afin d'éviter les rechutes, comme proposé par certains auteurs dans la stratégie thérapeutique [36].

En conclusion, notre stratégie thérapeutique a été celle proposée par certains experts [36, 187]. Ainsi, un traitement de deuxième ligne a été instauré pour 62,5% des encéphalites à anti

LGI, pour la moitié des encéphalites à anti NMDAr (50%) et enfin pour un tiers des encéphalites à anti CASPR2 (30%).

Quelques patients ont alors nécessité l'introduction du Rituximab (20% pour l'anti CASPR2, 16,7% pour l'anti NMDAr, et 12,5% pour l'anti LGI1), ou du Cyclophosphamide (16,7% pour l'anti NMDA, et 12,5% pour l'anti LGI1). L'Azathioprine a été instauré dans environ un tiers des encéphalites à anti NMDAr (40%), et à anti LGI1 (37,5%) et rarement dans l'encéphalite à anti CASPR2. Cela s'expliquait par la sévérité des tableaux d'encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr, par rapport à celles à anti CASPR2, selon notre étude, mais la prise en charge de la tumeur dans ces dernières, avait joué probablement un rôle dans la réponse thérapeutique des traitements de première ligne.

Prise en charge de la tumeur associée

En parallèle, une prise en charge de la tumeur découverte a été une priorité dès que le patient a quitté la phase aiguë et que l'ablation chirurgicale devenait possible, comme l'ont suggéré certains experts [36]. Trois des cinq patients (60%) présentant une encéphalite à anti CASPR2 avec syndrome paranéoplasique, ont été alors opérés de leur tumeur et une bonne évolution clinique s'en suivait. Par ailleurs, deux patients (40%) ont bénéficié d'une chimiothérapie dans un service spécialisé en oncologie, combinée à la radiothérapie, avec une bonne évolution clinique pour l'un patient et le décès pour l'autre (syndrome de Morvan avec anticorps anti CASPR2 et LGI1 positifs) enregistré après six mois d'évolution, suite aux complications de sa néoplasie, malgré la stabilisation des signes neurologiques. Le traitement de la tumeur était essentiel à l'amélioration neurologique [118].

Les rechutes étaient plus rares dans les cas paranéoplasiques où les symptômes s'amélioraient généralement après le retrait complet de la tumeur [36], c'était le cas de nos patients opérés qui n'ont pas rechuté sur le plan neurologique, sauf dans le cas d'un patient qui a présenté un syndrome myasthénique qui était apparu une année après l'encéphalite limbique.

- Traitements symptomatiques

Sur le plan épilepsie, nous avons instauré un traitement anti épileptique par voie orale chez toutes les encéphalites à anti LGI, chez la majorité des encéphalites à anti NMDAr (91,7% des cas) et à un degré moins chez celles à anti CASPR2 (20%).

Il s'agissait en général d'une monothérapie, et seulement trois patients seulement à encéphalite anti NMDAr (27,3%) et deux autres à anti LGI1 (25%) qui ont nécessité une bi thérapie en rapport avec la sévérité des crises et la difficulté à les stabiliser en monothérapie.

Nous avons remarqué aussi que les crises d'épilepsie ont généralement disparu chez la majorité des patients quelque soit le type d'encéphalite, après instauration du traitement de première ligne associé au traitement anti épileptique. L'immunothérapie a joué probablement un grand rôle dans la disparition de ces crises d'épilepsie.

Pour le choix thérapeutique de l'AE, certains auteurs suggéraient l'utilisation de la Carbamazépine (mais une titration lente est nécessaire pour éviter les éruptions cutanées) ou

de l'Oxcarbazepine, dans l'encéphalite à anti LGI1. Il semblait que le Lévétiracetam était moins efficace dans les encéphalites auto-immunes avec un risque d'aggraver les troubles psychiques [44], mais il reste bénéfique dans certaines situations (titration rapide possible, indiqué chez le sujet âgé avec une bonne tolérance, pas d'interactions médicamenteuses, efficacité sur les crises myocloniques qui pouvaient être aggravées par la Carbamazépine). Il s'agissait de la molécule la plus utilisée dans notre étude avec de bon résultats.

V.2.6. Données du pronostic et de l'évolution

Une récupération complète après traitement a été constatée chez un peu plus d'un tiers des encéphalites à anti NMDAr (41,7%), chez 30% des encéphalites à anti CASPR2 (30%), et un quart à anti LGI1, avec une disparition totale des troubles de la vigilance et des crises d'épilepsie, voire même une amélioration presque totale des troubles psychiques.

Par ailleurs, une récupération partielle mais assez remarquable, a été constatée chez environ les deux tiers des patients de notre étude, 75% pour l'anti LGI1, 60% pour l'anti CASPR2 et 58,3% pour l'anti NMDAr).

Un argument patent de la bonne réponse au traitement était l'autonomie du patient dans les activités quotidiennes a été retrouvée chez la majorité de nos patients, surtout pour l'anti NMDA (91,7%), pour l'anti LGI1 (87,5%) et un peu moins chez l'anti CSAPR2 (60%). Par contre un seul décès d'un patient présentant une encéphalite à anti CASPR2 avec néoplasie a été enregistré.

La majorité des encéphalites à anti NMDAr ont été améliorées, ce qui rejoignait les données de la littérature qui rapportaient une issue favorable dans 75 % à 80% des cas, avec soit une guérison totale ou des séquelles légères [36]. L'amélioration pouvait commencer dès le premier mois de traitement, et pouvait se poursuivre durant les premiers 24 mois, voire plus tardive dans les formes sévères [187].

Dans la série de Dalmau et al., concernant les encéphalites à anti NMDAr, 47 % ont récupéré complètement, 28 % avec des séquelles légères, 18 % avec des séquelles lourdes, 7 % de décès [34, 36]. L'autonomie dans la vie quotidienne a été d'environ de 88% à 24 mois. La récupération complète a été approximativement de 63% à 24 mois [45].

Dans une vaste étude de cohorte d'observation multi-institutionnelle portant sur 577 Patients sous encéphalite NMDAr, 92% des patients ont reçu une immunothérapie de première intention (stéroïdes, les IgIV et / ou les échanges plasmatiques), combinée avec l'ablation de la tumeur, le cas échéant, ces traitements ont entraîné une amélioration dans les quatre semaines après le début du traitement chez 53% des patients, dont 97% ont montré un bon résultat à 24 mois [187]. Les 47% restants des patients qui n'ont pas répondu au traitement de première intention avaient généralement un pronostic plus sombre. Cependant, les non-répondants qui ont été ensuite traités par Rituximab et / ou du Cyclophosphamide ont eu de meilleurs résultats que ceux qui ont continué avec les traitements de première ligne ou sans aucune autre immunothérapie [187].

Notre étude a montré aussi l'évolution favorable des encéphalites à anti CASPR2 comme la plupart des études montraient aussi une bonne réponse des patients à l'immunothérapie si le traitement a été entrepris précocement, malgré le petit nombre de patients étudiés [4, 53].

Concernant l'encéphalite à anti LGI1, la réponse complète a été plus faible dans notre étude par rapport aux autres encéphalites, mais l'évolution a été favorable pour la majorité des cas (75%), avec disparition des crises d'épilepsie, tandis que l'amélioration sur le plan mnésique a plus difficile à obtenir, de progression lente, avec persistance de troubles mnésiques comme seul symptôme résiduel, ce qui a été aussi constaté dans la littérature qui rapportait une amélioration cognitive de 42%, avec une issue favorable dans 67% des cas [189].

Une étude récente a révélé une efficacité initiale de 80% dans une cohorte de 32 patients présentant une encéphalite anti LGI1 et traités par CTC seuls, Ig IV seules, ou corticostéroïdes plus IVIG ou EP [189]. Dans la même cohorte de patients, après 2 ans, la plupart des patients survivants ont signalé des déficits cognitifs résiduels légers avec une désorientation spatiale, et les rechutes étaient courantes à 35% et pouvaient survenir jusqu'à huit ans après. Le taux de létalité à deux ans était de 19%. [189].

On a pu conclure alors que dans notre étude, généralement, l'efficacité du traitement n'a pas été différente d'un type d'encéphalite à une autre, et pourtant la sévérité du tableau clinique était variable chez les trois types, ce qui constituait un argument pour utiliser un schéma thérapeutique commun aux trois types d'encéphalites.

- Les séquelles

Des séquelles généralement non invalidantes mais fréquentes, ont été observées (75% pour l'anti LGI1, 60% pour l'anti CASPR2, et 58,3% pour l'anti NMDAr). Les troubles mnésiques ont été les séquelles communes aux trois types, mais plus fréquentes dans l'encéphalite à anti LGI1 (75%), avoisinant les données de la littérature (86%), et parfois de légères insomnies ont été rapportées par nos patients.

D'autres séquelles ont été retrouvées comme les troubles psychiques (surtout les hallucinations) dans l'encéphalite à anti NMDAr (29,4% des cas) et aussi une ataxie cérébelleuse légère dans celle à anti CASPR2 (30% des cas).

- Les rechutes

Parmi les problèmes discutés dans ces entités, il y'avait le risque de rechutes qui était réel, retrouvé d'ailleurs, mais de façon rare dans notre étude, ainsi nous avons constaté une faible fréquence de rechutes dans l'encéphalite à anti LGI1 (12,5%), et à anti CASPR2 (10%), et une seule fois seulement.

Contrairement à notre étude, des rechutes ont pu survenir chez 10 à 30 % des encéphalites à anti NMDAr et un tiers d'entre elles présentaient plusieurs rechutes [34, 94, 186, 199], avec un délai d'apparition très variable, de quelques mois à plusieurs années (délai médian de dix-huit mois, jusqu'à 84 mois après le premier épisode) [4, 36, 59, 187]. Les rechutes étaient plus fréquentes lorsque les patients n'étaient pas traités convenablement par immunothérapie (14 à

25% des cas) [59]. Ceci pouvait expliquer en partie, le fait que notre étude n'ait pas constaté de rechutes dans l'encéphalite à anti NMDAr parce que nos patients ont reçu un traitement précoce. Cependant, la durée du suivi n'a pas été assez longue pour évaluer la fréquence exacte des rechutes.

La faible fréquence des rechutes dans l'encéphalite à anti NMDAr était sans doute liée à une meilleure reconnaissance de la pathologie, un traitement précoce et un usage rapide de traitement de seconde intention (plus agressif) [95].

Pour l'encéphalite à anti LGI1, nos résultats corroboraient avec celui de la littérature car les séries précédentes ont rapporté des rechutes chez 0% à 18% des patients, mais le suivi a été court (augmentation probable du taux de rechutes avec un suivi prolongé), alors que les rechutes avaient tendance à se produire des années après l'épisode initial [114, 137]. Ces rechutes étaient possibles et les médecins devaient être conscients que celles-ci pouvaient survenir tardivement après le premier épisode [114]. Selon Van Sonderen et al., les rechutes pouvaient survenir plus de sept ans après l'épisode initial de la maladie [191]. Le risque de rechutes dans l'encéphalite à anti CASPR2 était aussi possible, ceci a été confirmé par notre étude, et paraissait semblable aux encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr, selon les données de la littérature [191].

La durée moyenne du suivi des patients n'a pas été différente selon le type d'encéphalite ($p=0.3$), elle a été de $17,30 \pm 6,27$ mois chez l'anti CASPR2, de $21,00 \pm 6,72$ mois chez l'anti LGI1, et de $17,42 \pm 5,52$ mois chez l'anti NMDAr. Parfois la phase de récupération était longue (surtout NMDA et LGI1), et les rechutes pouvaient survenir des années après la phase aiguë, d'où la nécessité d'avoir une longue période de suivi dans les études pour bien évaluer les résultats et d'utiliser de grands échantillons [189].

- Le suivi de l'épilepsie

Pour l'évolution de l'épilepsie, un traitement AE au long cours a été maintenu par prudence, dans les trois types d'encéphalites parce qu'il s'agissait d'une épilepsie focale autoimmune, malgré la disparition totale des crises d'épilepsie chez tous nos patients. Nous avons décidé de diminuer la dose des AE, après deux ans d'évolution pendant lesquelles le patient a été libre de crises avec nécessité d'un EEG de contrôle normal. Puis un éventuel arrêt définitif de l'AE sera discuté au cas par cas (l'accord du patient, son activité professionnelle, l'histoire antérieure de l'épilepsie, antécédents d'état de mal, existence de lésion séquentielle à l'IRM cérébrale telle que la sclérose mésiale... etc.).

Une étude de cohorte a évalué la réponse des crises à l'immunothérapie et aux antiépileptiques chez les patients atteints d'encéphalite LGI1, anti NMDAr et anti GABABR, a montré que la liberté de crises a été obtenue plus rapidement et plus fréquemment après l'utilisation de l'immunothérapie qu'après l'utilisation d'AE [44]. Chez certains patients, les antiépileptiques ont diminué la fréquence des crises ou ont conduit à la liberté de crises, mais l'effet a été limité et incomparable à celui de l'immunothérapie [44]. Après immunothérapie, le développement de l'épilepsie après guérison de l'encéphalite a été rare dans cette cohorte de patients traités par des AE associés à l'immunothérapie [44] et c'est ce qu'on a observé dans

notre étude. Ces résultats soulignaient l'utilité de l'immunothérapie dans le traitement des crises d'épilepsie dans ces pathologies. Cette étude de cohorte a montré que cet effet a été particulièrement remarquable pour les patients atteints d'encéphalite anti-LGI1, où près de la moitié des patients ont été libres de crises moins d'une semaine après instauration de l'immunothérapie, alors qu'ils ont été réfractaires aux AE depuis plus longtemps [44].

Bien que les crises épileptiques soient produites fréquemment chez les patients atteints d'encéphalite auto-immune, elles devenaient rares à long terme après rétablissement du malade, ce qui a permis pour que les médicaments antiépileptiques soient éventuellement interrompus [152]. Certaines études ont montré que l'utilisation chronique d'AE ne semblait pas être bénéfique [189]. Un autre argument favorable à leur arrêt était qu'ils entraînaient des effets secondaires, tels que les troubles de la mémoire, qui pourraient perturber la récupération après une encéphalite auto-immune.

- Le décès

Concernant la létalité, dans notre étude, on n'a pas observé de décès dû aux encéphalites à anti LGI1 et à anti NMDAr contrairement à d'autres qui ont montré des taux variables allant de 6% à 19% pour l'encéphalite à anti LGI1 [114,189], et qui a varié de 2,7 à 11,45% pour celle à anti NMDAr [34, 36, 187, 200]. Par ailleurs un seul décès a été recensé chez nos patients porteurs d'une encéphalite à anti CASPR2 (tableau de syndrome de Morvan avec neuromyotonie, associé à une tumeur avec métastases pulmonaires).

- Les examens para cliniques de contrôle

Enfin, le suivi de l'évolution clinique a été associé à une évaluation neuropsychologique (score MMSE), et à des examens para cliniques de contrôle (IRM cérébrale, EEG, surveillance biologique des traitements).

Selon le score MMSE de contrôle, une atteinte mnésique a été fréquemment constatée mais légère, surtout dans l'encéphalite à anti LGI1 (75% des cas), voir aussi dans la moitié des encéphalites à anti NMDAr, et rarement observée pour celle à anti CASPR2. Cela nous a incité à dire que l'encéphalite à anti LGI1 était caractérisée par une atteinte sévère des fonctions cognitives et particulièrement la mémoire.

Sur le plan radiologique, une bonne évolution a été observée chez la majorité des patients, l'imagerie de contrôle a révélé une persistance des anomalies radiologiques chez 30% des anti CASPR2 (contre 70% au début), chez 37,5% des anti LGI1 (contre 100% au début), et enfin chez 41,7% des anti NMDAr (contre 91,7% au début), révélant un hyper signal persistant chez un tiers des encéphalites à anti NMDAr, chez un quart des encéphalites à anti LGI1, et chez 10% des encéphalites à anti CASPR2. Par ailleurs, une atrophie temporale a été observée mais rarement dans les trois types d'encéphalites (16,7% pour l'anti NMDAr, 12,5% pour l'anti LGI1, et 10% pour l'anti CASPR2), qui pouvait être corrélée à une évolution défavorable ou être sans conséquences cliniques, selon la littérature [79,130].

Une sclérose méso-temporale a été décrite chez 25% à 50% des IRM de contrôle de patients présentant une encéphalite anti LGI1, seuls quelques-uns développaient l'épilepsie après

résolution de l'encéphalite. Cette anomalie n'a pas été constatée chez nos patients car on n'avait pas assez de recul pour juger de la possibilité de survenue de cette complication [190].

Sur le plan électrophysiologique, l'EEG de contrôle a été normal dans la majorité des encéphalites (100% pour l'anti LGI1, 91,7% pour l'anti NMDAr, et 80% pour l'anti CASPR2).

En résumé, l'amélioration clinique a été corrélée à l'amélioration des examens complémentaires qui témoignait de la bonne réponse de ces trois types d'encéphalite aux traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

En conclusion, l'intérêt de ce travail était celui d'un premier pas vers pour mieux connaître ces entités dans notre pays, récemment décrites et souvent sous diagnostiquées :

- Leur fréquence était faible et elle est due probablement au fait qu'elles soient sous-estimées et donc méconnues.
- Leurs définitions initiales cliniques ont évolué avec la description de certaines caractéristiques cliniques, de l'individualisation de tableaux assez stéréotypés selon le type d'anticorps et l'apport des examens paracliniques, en particulier l'EEG, l'IRM et la neuroimmunologie.
- Leur pronostic était variable et pouvait être fatal mais influençable par la prise en charge précoce et spécifique de ces pathologies.
- La présence d'une tumeur dans ces encéphalites dysimmunitaires était possible, d'où l'intérêt de son dépistage précoce afin de mettre en route un traitement plus adapté.

CHAPITRE VI

PERSPECTIVES

ET LIMITES

CHAPITRE VI : PERSPECTIVES ET LIMITES

VI.1. Les perspectives

Notre étude est assez intéressante puisqu'elle nous ouvre une porte vers le domaine de la neuroimmunologie avec une meilleure connaissance de cette encéphalite dysimmunitaire, qui est probablement sous diagnostiquée dans notre pays. Pour cela, d'autres études à plus grande échelle sont souhaitables, nécessitant de grands échantillons et un suivi de ces malades le plus long temps possible, afin de mieux de renforcer ces caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques, rapportées dans notre étude.

Ainsi, nous souhaitons :

- De réaliser une étude sur les autres anticorps responsable de ces encéphalites auto-immunes.
- De réaliser une étude sur les épilepsies temporales sans cause apparente, afin de déterminer la part de cette étiologie autoimmune dans les épilepsies focales.
- D'initier un travail sur les pathologies psychiatriques et les anticorps anti NMDAr.
- Une Collaboration multidisciplinaire qui est obligatoire (réanimation, psychiatre, maladies infectieuses, pédiatrie, oncologie, radiologie...etc.) pour élaborer un circuit spécialisé pour ces pathologies pour permettre un diagnostic précoce et instaurer une immunothérapie sans délai.
- La création d'un laboratoire d'étude immunologique avec le dosage de ces anticorps au CHU de Tizi-Ouzou, en collaboration avec l'Institut Pasteur d'Alger, pour développer le domaine la Neuroimmunologie.
- Un ouvrage a été réalisé par le Pr Daoudi pour les médecins afin de mieux connaitre cette pathologie (voir aux annexes).

VI.2. Les limites

Comme toute étude, notre travail a été confronté à un certain nombre de biais. En dépit de biais méthodologiques (biais d'information, biais de sélection...etc.), notre étude semble cependant nous avoir permis une certaine exhaustivité sans pouvoir la garantir. Un second biais concerne le faible effectif de la population (petit échantillon), à prendre en compte par rapport à la rareté de ces entités encéphalitiques et leur méconnaissance. Un troisième biais est celui du suivi, qui doit être la plus longue possible, car les récupérations sont parfois tardives, les rechutes peuvent survenir plusieurs années après le début de la maladie, pour juger aussi si un arrêt thérapeutique de l'AE est favorable, et si la recherche de néoplasie révèle d'autres tumeurs, voir même observer le devenir des lésions de l'imagerie cérébrale.

Enfin, nous tenons à souligner que nous n'avons pas utilisé les différentes échelles d'évaluation des fonctions cognitives des patients, pour mieux apprécier ce paramètre, surtout à long terme, et qui peut faire l'objet d'une étude spécialisée dans ce domaine.

CHAPITRE VII

CONCLUSIONS

CHAPITRE VII : CONCLUSIONS

Cette étude a eu pour intérêt principal de décrire les caractéristiques cliniques et para cliniques communes aux encéphalites dysimmunitaires les plus fréquentes (anti NMDAr, anti LGI1, anti CASPR2), longtemps confondues avec les autres étiologies des encéphalites limbiques. La majorité des études décrivaient les différents sous types de ces entités sans avoir recours à les regrouper dans un noyau clinique et para clinique commun afin de faciliter au clinicien le diagnostic positif sans attendre les examens spécialisés (dosage des anticorps, Imagerie fonctionnelle).

Il s'agit de pathologies nouvellement décrites, rares mais méconnues et sous-diagnostiquées. Cela expose les patients au risque de séquelles neuropsychologiques graves jusqu'au décès, pouvant toucher différentes tranches d'âge, à savoir les plus jeunes, et aussi les deux sexes.

Cette étude a permis alors de proposer une prise en charge diagnostique rapide en utilisant certains éléments cliniques discriminatifs (crises dystoniques brachio-faciales, dyskinésies, caractéristiques des manifestations psychiatriques, manifestations périphériques...etc.), variables en fonction de l'existence et de la prédominance d'un anticorps par rapport à un autre qui sont confortés par les examens para cliniques de routine, par la mise en évidence d'un hyper signal temporel souvent bilatéral, parfois des lésions extra limbiques à l'IRM cérébrale, de réaction inflammatoire à l'étude du LCR surtout à type de bandes oligo-clonales, d'anomalies électriques à l'EEG et une hyponatrémie au bilan biologique. Ceci nous permet de les distinguer des autres étiologies d'encéphalite limbique notamment d'origine herpétique et d'instaurer une immunothérapie précoce sans délai, parfois même agressive, en s'appuyant sur les schémas thérapeutiques proposés par certains experts.

Au cours de ces dernières années, le concept d'encéphalite limbique avait subi de profondes modifications. La fréquence des atteintes extra limbiques constatée dans notre étude (cliniques, électriques et radiologiques) prouve que cette entité n'était pas limitée à la région limbique et que certains tableaux cliniques associés à d'autres manifestations autres que celles observées dans l'encéphalite limbique peuvent exister (atteinte cérébelleuse, atteinte des noyaux gris centraux...) et doivent être recherchées afin de décrire peut être de nouveaux tableaux cliniques mimant d'autres pathologies neurologiques.

La détermination du type d'anticorps à rechercher, de son lieu de dosage et l'interprétation des résultats doivent être choisis en fonction du tableau clinique présenté et des résultats des examens para cliniques réalisés, nécessitant un centre d'immunologie spécialisé qui utilise des techniques adaptées.

La présence d'anticorps dirigés contre les tissus du SNC n'était pas nécessaire pour le diagnostic d'une encéphalite autoimmune et leur négativité (formes séronégatives) ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement précoce, si les manifestations cliniques et les données para cliniques étaient évocatrices, et que les autres étiologies sont écartées de manière raisonnable afin d'éviter les complications ou le risque de décès, d'autant plus qu'il s'agissait d'un moyen non accessible à tous les cliniciens et que les résultats ne sont pas présents tout au début de la maladie où il faut vite agir.

Cette démarche a été initiée dans notre travail mais malgré l'existence de formes séronégatives nous avons instauré une thérapeutique assez efficace, aidées par les caractéristiques cliniques et para cliniques de chaque type d'encéphalite.

Cependant, il s'agissait d'une preuve de confirmation qui nous a permis de classer ces encéphalites autoimmunes dans des sous-groupes hétérogènes en termes de pronostic, de risque de rechutes, et de la fréquence, ainsi que du type de la tumeur associée. Cela nous permet donc en cas de syndrome paranéoplasique associé, de cibler dans certains cas le type de la tumeur à rechercher pour la traiter le plus rapidement possible, c'était l'exemple des thymomes retrouvés surtout dans l'encéphalite à anti CASPR2 et les tératomes ovariens dans l'encéphalite à anti NMDAr.

Une collaboration multidisciplinaire (épidémiologie, réanimation, maladies infectieuses, psychiatrie, oncologie, pédiatrie, neurologie) nous paraissait indispensable afin de déterminer l'importance de ces pathologies dans notre pays et de pouvoir détecter les formes atypiques qui pouvaient mimer surtout les pathologies psychiatriques.

Enfin, une étude prospective avec un grand échantillon et un suivi beaucoup plus long, est indispensable pour conforter nos différentes constatations et de mieux en mieux connaître le devenir de ces pathologies dans le domaine de l'épilepsie, de la cognition, de l'imagerie, et même de la biologie (contrôle des auto-anticorps dans l'évolution).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Afshari. M, Afshari. ZS, Schuele. SU. Pearls & oysters: Hashimoto encephalopathy. *Neurology*. 2012; 78(22):e134–7.
- 2- Alamowitch. S, Graus. F, Uchuya. M, Reñé. R, Bescansa. E, Delattre. JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120 (Pt 6):923-8.
- 3- Anderson. NE, Barber. PA. Limbic encephalitis- A review. *J Clin Neurosci*. 2008; 15(9):961–71.
- 4- Antoine. J.C. Les encéphalites auto-immunes avec auto-anticorps. Tableau clinique et stratégie diagnostique et thérapeutique. *Pratique Neurologique- FMC*. 2018; 9:81-87.
- 5- Arlettaz. L, Bonvin. C, Dayer. E. Anticorps anti-neuronaux dans les atteintes du système nerveux central. *Caduceus Express*. Octobre 2015; Vol. 17 ; N° 9.
- 6- Armangue. T, Spatola. M, Vlagea. A et al. Autoimmunité Encéphalitis Post herpes-Simplex Encephalitis: frequency, syndromes, risk Factor, and Outcome. *Lancet Neurol*. 2018; 17:760-72.
- 7- Arnaud. I, Mackowiak. MA, Enderle. A, Pasquier. F. Encéphalite limbique à anticorps anti-Lgi1. *J. Neurol*. 2015.01.276.
- 8- Arnould. V, Dufournet. B, Boucraut. J, Boyer. L, Bou Ali. H, Gaillard Bigot. F, Pelletier. J, Mundler. O, Kaphan. E, Guedj. E. Corrélations des profils TEP au 18F-FDG, IRM et clinico-biologiques des encéphalites dysimmunitaires. *Médecine Nucléaire*. 2017 (41) 418–425.
- 9- Asaoka. K, Shoji. H, Nishizaka. S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Internal Medicine*. 2004; 43:42-8.
- 10- Aupy. J, Collongues. N, Blanc. F, Tranchant. C, Hirsch. E, De Seze. J. Autoimmune encephalitis, clinical, radiological and immunological data. *Rev Neurol*. 2013; 169:142-53.
- 11- 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). *Curr Opin Neurol*. 2017; 30: 302-9.

- 12- Bataller. L, Kleopa. KA, Wu. GF, Rossi. JE, Rosenfeld. MR, Dalmau. J. Auto-immune limbic encephalitis in 39 patients: Immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(4):381–5.
- 13- Beaudonnet. F, Garrec. N, Sfez. A, Arnaud, Demersay. C. L'encéphalite à anticorps anti-récepteur au NMDA : Une cause sous-estimée de psychose aiguë chez l'enfant et l'adulte jeune. *Adolescence & Médecine*. Juillet 2012; 41 (Issue3, Part 1):318-20.
- 14- Becquart. C, Ryckewaert. G, Desmedt. E, Defebvre. L, Le Rhun. E, Mortier. L. Encéphalite limbique : une nouvelle manifestation auto-immune paranéoplasique associée au mélanome métastatique ?. *J. Annder*. 2013.01.424.
- 15- Belbezier. A , Joubert. B, Haesebaert. J, Desestret. V, Fabien. N, Ducray. F, Picard. G, Rogemond. V, Psimaras. D, Delattre. J. Y, Antoine. J.C, Honnorat.J. Description des encéphalites associées aux anticorps anti-GAD. *La Revue de médecine interne*. 2016 (37) A62–A140.
- 16- Benkhadra. F et al. Encéphalites limbiques auto-immunes paranéoplasiques. *Bulletin de la société Luxembourgeoise de Biologie Clinique*. 2011.
- 17- Berets. O, Dutasta. F, Aletti. M, Mangouka. L, Gominet. M, Arnautou. P, Dubois. M. Les encéphalites à anticorps anti-VGKC. *J. Neurol*. 2012.01.390.
- 18- Bicilli. E, Chanson. E, Brotelle. T, Lauxerois. M, Chabanne. R, Clavelou. P, Rosenberg. S. D. Caractéristiques électro-encéphalo-graphiques des encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA : A propos de 4 cas. *J. Neurol*. 2014.01.328.
- 19- Bien. CG, Elger. CE. Limbic encephalitis: A cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav*. 2007; 10:529-38.
- 20- Blanke. ML, Van Dongen. AM. Activation mechanisms of the NMDA receptor. In : Van Dongen AM, editor. *Biology of the NMDA Receptor*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. 2009; Chapter 13.
- 21- Boronat. A, Sabater. L, Saiz. A, Dalmau. J, Graus. F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*. 2011; 76 (9):795–800.
- 22- Bost. C et al. Encéphalites à anticorps anti-NMDAR : Etude clinique et mécanistique. *Neurobiologie*. Université de Lyon. 2017.
- 23- Bost. C, Pascual. O, Jérôme Honnorat. J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 2775–2787.

- 24- Brierley. JB, Corsellis. JA, Hierons. R et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960; 83:357-70.
- 25- Brinet. A. Hauteclouque. G. Sellal. F. Ahle. G. Bastien. J. Honnorat. J. Encéphalite auto-immune : Une nouvelle cause de PRES. Illustration à partir de deux cas. *Revue Neurologique*. Avril 2019 ; Volume 175 ; Supplément 1 ; Page S140.
- 26- Byun. JI, Lee. ST, Moon. J, Jung. KH, Sunwoo. JS, Lim. JA, Kim. TJ, Shin. YW, Lee. KJ, Jun. JS, Lee. HS, Lee. WJ, Kim. YS, Kim. S, Jeon. D, Park. KI, Jung. KY, Kim. M, Chu. K, Lee. SK. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2016 Aug 15; 297:141-7
- 27- Cally. R , Magis. Q , Segulier. J , Lachaud. A , Brah. S , Belenotti. P , Benyamine. A , Ene. N.D , Swiader. L , Weiller. P.J , Serratrice. J. Syndrome opsoclonus-myoclonus avec anticorps anti-Sox1 révélant un carcinome neuroendocrine. *La Revue de médecine interne*. 2014 (35S); A86-A200.
- 28- Canini. F. Le récepteur glutamatergique NMDA : De la physiologie aux encéphalites. *Revue neurologique*. 2012 (168); A1-A4.
- 29- Caplan. JP, Binius. T, Lennon. VA, Pittock. SJ, Rao. MS. Pseudopseudoseizures: Conditions that may mimic psychogenic non-epileptic seizures. *Psychosomatics*. Décembre 2011; 52(6):501-506.
- 30- Cartalat-Carel. S, Leston. N, Ducray. F, Rogemond. V, Honnorat. J. Les encéphalites limbiques. Un concept mal connu et sous diagnostiqué. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008; 6 (3):209-18.
- 31- Carvajal-González. A et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: Characteristics, clinical features and outcomes. *Brain J Neurol*. 2014; 137 (Pt 8):2178-92.
- 32- Congcong. Ma, Chengze. W, Qiaoman. Z, Yajun. L. Emerging role of prodromal headache in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Journal of Pain Research*. 2019;12 519–526.
- 33- Corsellis. JA, Goldberg. GJ, Norton. AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968; 91:481-96.
- 34- Dalmau. J, Gleichman. AJ, Hughes. EG, Rossi. JE, Peng. X, Lai. M, et al. Anti NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. décembre 2008;7 (12):1091-1098.
- 35- Dalmau. J, Graus. F, Villarejo. A et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*. 2004; 127:1831-44.

- 36- Dalmau. J, Lancaster. E, Martinez-Hernandez. E, Rosenfeld. MR, Balice-Gordon. R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (1) :63–74.
- 37- Dalmau. J, Tüzün. E, Wu. H, Masjuan. J, Rossi. JE, Voloschin. A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007; 61(1):25- 36.
- 38- Davison. K. Autoimmunity in psychiatry. *Br J Psychiatry.* 2012; 200:353-5.
- 39- Deakin. J, Lennox. BR, Zandi. MS. Antibodies to the N-methyl-d-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biol Psychiatry.* 15 févr 2014; 75(4):284- 291.
- 40- De Broucker. T. Encéphalites aiguës infectieuses inhabituelles. *J. Praneu.* 2014.01.009.
- 41- De Broucker. T. Encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes : Quand y penser, comment en faire le diagnostic. *Réanimation.* 2011; 20:242-250.
- 42- De Broucker. T. Le Top des publications sur les encéphalites auto-immunes. *Neurologies.* Janvier 2015; vol. 18. numéro 174.
- 43- De Broucker. T, Martinez-Almoyna. L. Encéphalites avec anticorps anti-récepteur NMDA. *J. Médecine et maladies infectieuses.* 2010(40) 1-5.
- 44- De Bruijn. M et al.,. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology®* 2019;92:e1-e12.
- 45- Demont. M et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *AJRCCM.* 2016.
- 46- De Seze. J et al. Les atteintes de la substance blanche d'origine dysimmunitaires. *Pratique Neurologique-FMC.* 2013; 4:73–75.
- 47- Di Capua. D, García-Ptacek. S, García-García. ME, Abarategui. B, Porta Etessam. J, García-Morales. I. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* Décembre 2013; 15(4):461 - 464.
- 48- Didelot. A, Guilloton. L, Drouet. A, Honnorat. J. Diagnostic des encéphalites auto-immunes. *Revue neurologique.* 2012 (168), A1-A4.
- 49- Didelot. A, Honnorat. J. Les encéphalites limbiques. *La Lettre du Neurologue.* Décembre 2009; Vol. XIII - n° 11.
- 50- Dogan Onugoren. M et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 9 oct 2014; Epub ahead of print.

- 51- Do. LD, Chanson. E, Desestret. V, Joubert. B, Ducray. F, Brugiere. S, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology*. 2017; 88:514–24.
- 52- Escudero. D, Guasp. M, Ariño. H, Gaig. C, Martínez-Hernández. E, Dalmau. J, Graus. F. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology*. 2017;89:1–5.
- 53- Eté. M, Cally. R, Patient. M, Poullin. P, Boucraut. J, Bernit. E, Ebbo. M, Harlé. J.R, Kaphan. E, Schleinitz. N. Amélioration spectaculaire d’une encéphalite limbique à anti-contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) par des échanges plasmatiques. *La Revue de médecine interne*. 2015 (36S) A100-A211.
- 54- Fabien. N, Monier. J.-C. Autoanticorps antirécepteurs et autoanticorps anticanaux transmembranaires. *Pathologie Biologie*. 2006(54); 362-369.
- 55- Faivre. A, Wybrecht. D, Sahuc. P, Dagain. A, Bounolleau. P, Alla. P. Traitement des encéphalites auto-immunes. *J. Neurol*. 2012.01.389.
- 56- Faivre. G, Klapczynski. F, Ghanim. Z, Benmerad. M, Ameri. A. Découverte d’une encéphalite limbique à anticorps anti-VGKC lors d’une consultation mémoire. *Pratique Neurologique. FMC*. 2011; 2:28-33.
- 57- Faiz. F, Kamaoui. I, Souirti. Z, El machkour. M, messouak. O, belahsen. MF. etiologie particuliere de l’encephalite limbique : la neurosyphilis (a propos de deux cas). *African journal of neurological sciences*. 2009; vol. 28, numéro 01.
- 58- Ferrafiat. V, Raffin. M, Gianniteli. M, Laurent. C, Gerardin. P, Amoura. Z, Cohen. D, Consoli. A. Auto-immunité et psychiatrie de l’enfant et de l’adolescent. *Neuropsychiatrie de l’enfance et de l’adolescence*. 2017 (65); 99-109.
- 59- Finke. C, Kopp. UA, Prüss. H, et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(2):195-8.
- 60- Flanagan. EP, Kotsenas. AL, Britton. JW, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGII-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Décembre 2015; 2, e161.
- 61- Florance. NR, David. RL, Lam. C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescent. *Ann Neurol*. 2009; 66:11-8.
- 62- Freiherr von Seckendorff. A, Marois. C, Jaquet. P, Weiss. N, Demeret. S. Une encéphalite à LGII atypique dissimulée. *Revue neurologique*. 2019 (175); S103-S151.

- 63- Gable. M, Gavali. S, Radner. A, Tilley. D, Lee. B, Dyner. L, et al. Anti NMDA receptor encephalitis: Report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009.
- 64- Gable. MS, Sheriff. H, Dalmau. J, Tilley. DH, Glaser. CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012 Apr; 54 (7) : 899-904.
- 65- Gagnol. A, De Montaudouin. M. Description des caractéristiques EEG d'une série de 6 patients diagnostiqués pour une encéphalite dysimmunitaire. *J.Neucli.* 2018.06.026.
- 66- Geschwind. M. D, Tan. K. M, Lennon. V. A, Barajas. R. F, Haman. A, Klein. C. J, Josephson. S. A, Pittock. S. J. Voltage-Gated Potassium Channel Autoimmunity Mimicking Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol.* 2008 Oct; 65(10): 1341-1346.
- 67- Glaser. CA, Honarmand. S, Anderson. LJ, Schnurr. DP, Forghani. B, Cosen. CK, Schuster. FL, Christie. LJ, and Tureen. JH. Beyond viruses: Clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2016; 43(12):1565-77.
- 68- Goetz. J, Olsson. N. O, Humbel. R. L. Anti corps anti neuronaux. *EMC biologie médicale.* 2013; 90-30-008-A.
- 69- Granerod. J, Ambrose. HE, Davies. NW, Clewley. JP, Walsh. AL, Morgan. D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England : A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(12):835-44.
- 70- Graus. F, Cordon-Cardo. C, Posner. JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology.* 1985; 35:538-43.
- 71- Graus. F, Saiz. A, Lai. M, Bruna. J, López. F, Sabater. L, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: Clinical-immunologic associations. *Neurology.* 2008; 71(12):930-6.
- 72- 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; 15:391-404.
- 73- Gresa-Arribas. N, Planaguma. J, Petit-Pedrol. M, Kawachi. I, Katada. S, Glaser. CA, et al. Human neurexin-3alpha antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology.* 2016; 86:2235-42.
- 74- Gresa-Arribas. N, Titulaer. MJ, Torrents. A, Aguilar. E, McCracken. L, Leypoldt. F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* Févr 2014; 13(2):167-177.

- 75- Gultekin. SH, Rosenfeld. MR, Voltz. R, Eichen. J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain J Neurol.* 2000; 123(7):1481–94.
- 76- Hara. M, Arino. H, Petit-Pedrol. M, Sabater. L, Titulaer. MJ, Martinez-Hernandez. E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects. *Neurology.* 2017; 88:1340–8.
- 77- Hasni Bouraouia. I, Hmila. L, Arifa. N, Hassaoun. S, Gamaoun. W, Jemnia. H, Harbib. A, Tlili Graïess. K. Méningo-encéphalite herpétique et encéphalomyélite aiguë disséminée: Séquence en imagerie par résonance magnétique. *Archives de Pédiatrie.* 2011; 18:58-61.
- 78- Heine. J, Ly. L-T, Lieker. I, Slowinski. T, Finke. C, Pruss. H, Harms. L. Immunadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: A pilot study. *J. Neurol.* 2016.
- 79- Heine. J, Prüss. H, Bartsch. T, Ploner. CJ, Paul. F, Finke. C. Imaging of autoimmune encephalitis relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience.* 2015; 309:68-83.
- 80- Heine. J, Prüss. H, Kopp. UA, et al. Beyond the limbic system: Disruption and functional compensation of large-scale brain networks in patients with anti-LGI1 encephalitis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89:1191-9.
- 81- Henry. C, Husson. H, De Broucker. T. Encéphalite limbique auto-immune avec anticorps antirecepteur NMDA associée à un tératome de l’ovaire : Une forme curable d’encéphalite limbique paranéoplasique. *Revue Neurologique.* 2009; Vol 165:70-75.
- 82- Hirsch. E, Scholly. J, Valenti. M. P, Dentel. C, Benoïlid. A, De Sèze. J. Épilepsies auto-immunes, AMPA et NMDApathies : Plus que les encéphalites limbiques ?. *J.Praneu.* 2014.01.013.
- 83- Hoftberger. R, Titulaer. MJ, Sabater. L, Dome. B, Rozsas. A, Hegedus. B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 2013; 81:1500-6.
- 84- Honnorat. J. Actualités 2008 des syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Rev Neurol.* 2009; 165:s59-65.
- 85- Honnorat. J, Cartalat-Carel. S, Ricard. D et al. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or cv2/CRMP5 antibodies. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80:412-6.

- 86- Honnorat. J. Historique, nosologie et perspectives des encéphalites auto-immunes. *J. Neurol.* 2012.01.386.
- 87- Honnorat. J, Joubert. B. Movement disorders in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. *J.Neurol.*2018.07.006.
- 88- Honnorat. J. Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol.* 2014; 170:587-94.
- 89- Hughes. EG, Peng. X, Gleichman. AJ, Lai. M, Zhou. L, Tsou. R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010; 30(17):5866-75.
- 90- Humbel. R.L. Les synaptopathies auto-immunes. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2012; n°444 bis.
- 91- Hung. TY, Foo. NH, Lai. MC. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatr Neonatol.* 2011; 52:361-4.
- 92- Huy. P. Pham, Jennifer. A. D-J, Brie. A. S, Hannah. S, and Schwartz. J. Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Journal of Clinical Apheresis.* 2011; 26:320-325.
- 93- Ikeguchi. R, Shibuya. K, Akiyama. S, et al. Rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Intern med.* 2012; 51:1585-9.
- 94- Irani. SR, Alexander. S, Waters. P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex leucine-rich, glioma-inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010; 133: 2734-48.
- 95- Irani. SR, Bera. K, Waters. P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010; 133: 1655-67.
- 96- Irani. SR, Gelfand. JM, Al-Diwani. A, Vincent. A. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol.* 2014; 76:168-84.
- 97- Irani. SR, Gelfand. JM, Bettcher. BM, Singhal. NS, Geschwind. MD. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol.* Jul 1 2014; 71:896-900.
- 98- Irani. SR, Michell. AW, Lang. B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* May 2011; 69:892-900.

99- Irani. SR, Pettingill. P, Kleopa. KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. Aug 2012; 72: 241-55.

100- Irani. PF, Purohit. AV, Wadia. NH. The syndrome of continuous muscle fiber activity. Evidence to suggest proximal neurogenic causation. *Acta Neurol Scand*. 1977; 55:273-88.

101- Isaacs. H, Heffron. JJ. The syndrome of “continuous muscle-fibre activity” cured: Further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37:1231-5.

102- Ismail. FS, Popkirov. S, Wellmer. J, Gronheit. W. Faciobrachio-crural dystonic seizures in LGII limbic encephalitis: A treatable cause of falls. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Oct 2015; 2, e146.

103- Jarius. S, Steinmeyer. F, Knobel. A, Streitberger. K, Hotter. B, Horn. S, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol*. 2013; 256 (1-2):94-6.

104- Jeannin-Mayer. S, Rosenberg. S, Convers. P, Bicilli. E, Antoine. J.-C, Mazzola. L. Analyse électroencéphalographique intercritique des encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA: étude de 10 cas. *J.neucli*. 2016.05.016.

105- 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*. 2017; 4:e371.

106- Joubert. B, Kerschen. P, Zekeridou. A, Desestret. V, Rogemond. V, Chaffois. MO, et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature. *JAMA Neurol*. 2015; 72:1163-9.

107- 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; 73:1115-24.

108- Kashyape. P, Taylor. E, Ng. J, et al. Successful treatment of two pediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: The need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Pediatr Neurol*. 2012; 16:74-8.

109- Kayser. MS, Titulaer. MJ, Gresa-Arribas. N, Dalmau. J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol*. 1 sept 2013; 70(9):1133-1139.

110- Kleinig. TJ. Mesiotemporal neuroimaging abnormalities in neurosyphilis and other causes of limbic encephalitis. Intern Med J. 2013; 43(4):470.

111- Koide. R, Shimizu. T, Koike. k, Dalmau. J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. J Neurooncol. 2007; 81:71-4.

112- Kozora. E, West. SG, Maier. SF, Filley. CM, Arciniegas. DB, Brown. M, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. J Neurol Sci. 15 août 2010; 295(1-2):87-91.

113- Lagarde. S, Guedj. E. Apport de la tomographie par émission de positon (TEP) cérébrale dans les encéphalites dysimmunitaires. Med Nucl. 2015; 39:279-82.

114- Lai. M, Huijbers. MG, Lancaster. E, Graus. F, Bataller. L, Balice- Gordon. R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol. 2010; 9:776-85.

115- Lakeman. FD, Whitley. RJ. Diagnosis of Herpes Simplex Encéphalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid brain-biopsied patients and correlation with disease. J. Infect Dis. 1995; 171:857-63.

116- Lamarque. M, Psimaras. D, Ducray. F, Pelieu. I, Sonnevile. R, Demeret. S, Bolgert. F, Dehais. C, Camdessanche. J.-P, Antoine. J.-C, Honnorat. J, Delattre. J.Y , Weiss. N. Encéphalites auto-immunes à anticorps anti récepteurs-NMDA : Une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. Réanimation. 2011 20:397-407.

117- Lancaster. E, Dalmau. J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nature Reviews Neurology. 2012; 8(7):380-90.

118- Lancaster. E, Huijbers. MG, Bar. V, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. Ann Neurol. Feb 2011; 69:303-11.

119- Lancaster. E, Martinez-Hernandez. E, Titulaer. MJ, Boulos. M, Weaver. S, Antoine. JC, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology. 2011; 77:1698-701.

120- Lancaster. E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. J Clin Neurol. 2016 Jan;12(1):1-13.

121- Lang. P. O, Sellal. F .Une encéphalite limbique non paranéoplasique révélée par une amnésie antérograde. Presse Med. 2008; 37: 775-782.

122- Le Dault. E, Lagarde. S, Guedj. E, Dufournet. B, Rey. C, Kaphan. E, Tanguy. G, Bregigeon. M, Sagui. E, Brosset. C ; Troubles neuropsychiatriques inexplicés : penser aux encéphalites dysimmunitaires. À propos d'une observation d'encéphalite à anticorps anti-leucine rich glioma inactivated 1 (LGI-1). *La Revue de médecine interne*. 2015.

123- Le Guen. E. Anticorps anti-récepteur NMDA dans les premiers épisodes psychotiques. *Médecine humaine et pathologie*. 2014.

124- Lejuste. F, Thomas. L, Picard. G, Desestret. V, Ducray. F, Rogemond. V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3:e280.

125- Le Moigno. L, Ternant. D, Paintaud. G, Thibault. G, Cloarec. S, Tardieu. M, Lagrue. E, Castelnau. P ; Encéphalite à anticorps anti-récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R): place des immuno-modulateurs. *J. Arcped*. 2014.

126- Lesca. G, Rudolf. G, Bruneau. N, Lozovaya. N, Labalme. A, Boutry-Kryza. N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*. 2013; 45 (9):1061-6.

127- Leyboldt. F, Armangue. T, Dalmau. J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar; 1338(1): 94–114.

128- Lilleker. JB, Jones. MS, Mohanraj. R. VGKC complex antibodies in epilepsy: Diagnostic yield and therapeutic implications. *Seizure* Nov. 2013; 22:776-9.

129- Lisuka. T, Sakai. F. Anti-NMDA receptor encephalitis, clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve*. 2008; 60:1047-60.

130- Lizuka. T, Yoshii. S, Kan. S, Hamada. J, Dalmau. J, Sakai. F, et al. Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol*. Oct 2010; 257(10):1686-1691.

131- Lopez-Sublet. M, Bihan. H, Reach. G, Dupont. S, Didelot. A, Mourad. J.-J, Krivitzky. A, Dhote. R. Limbic encephalitis and type 1 diabetes with glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) autoimmunity: Improvement with high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Diabetes & Metabolism*. 2012 (38); 273-275.

132- Mackay. G, Ahmad. K, Stone. J, Sudlow. C, Summers. D, Knight. R, et al. NMDA receptor autoantibodies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. Sept 2012; 259(9):1979-1981.

- 133- Mailles. A, Stahl. J, Brouard. C, Vaillant. V. Epidemiology, improvement of etiological diagnosis, and outcome of infectious encephalitis in France in 2007: Preliminary results of a national prospective study. *Med Mal Infect.* 2008; 38(Suppl2):S37-38.
- 134- Mailles. A, Vaillant. V, Stahl. J. Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: The hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. *Med Mal Infect.* 2007; 37(2):95–102.
- 135- Maillet. J, Calvani. J, Signate. A, Cumurciuc. R, Psimaras. D, De Broucker. T. Encéphalite auto-immune avec auto-anticorps anti-récepteurs GABA-B1. *Pratique Neurologique-FMC.* 2013; 4:265–267.
- 136- Malter. MP, Elger. CE, Surges. R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR encephalitis. *Seizure.* 2013 Mar; 22(2):136-40.
- 137- Malter. MP, Frisch. C, Schoene-Bake. JC, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: Relation to antigenic specificity. *J. Neurol.* 2014; 261:1695-705.
- 138- Martinez-Hernandez. E, Arino. H, McKeon. A, Iizuka. T, Titulaer. MJ, Simabukuro. MM, et al. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2016; 73:714-20.
- 139- Metzger. A, Pisella. L, Vighetto. A, Joubert. B, Honnorat. J, Tilikete. C, Virginie. D. Syndrome de Balint et encéphalite à anticorps anti récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) : à propos de deux cas cliniques. *Revue neurologique.* 2019 (175) S45-S102.
- 140- Mirza. MK, Pogoriler. J, Paral. K, et al. Adjunct therapeutic plasma exchange for anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a case report and review of literature. *J Clin Apher.* 2011; 26:362-5.
- 141- Montiel. P, Sellal. F, Clerc. C, Richard. P, Bataillard. M. Encéphalite limbique avec anticorps anti canaux potassiques voltage dépendants et troubles sévères du sommeil. *Revue neurologique.* 2008 (164) ; 181-184.
- 142- Morland. D, Dejust. S, Lalire. P, El Farsaoui. K, Moubtakir. A, Godard. F, Messaoud. L, Papathanassiou. D. Encéphalite limbique à anti-NMDA-R : Aspect en TEP/TDM au 18F-FDG et implications autour d'un cas. *Médecine Nucléaire.* 2019 (2); 187-220.
- 143- Moscato. EH, Peng. X, Jain. A, Parsons. TD, Dalmau. J, Balice-Gordon. RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014; 76(1):108-19.

- 144- Naismith. R.T, MD reviewing Dubey D et al. Epidemiology of Autoimmune Encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; Jan 2.
- 145- Newcomer. JW, Farber. NB, Jevtovic-Todorovic. V, Selke. G, Melson. AK, Hershey. T, Craft. S, Olney. JW. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Feb;20(2):106-18.
- 146- Newman. M, Airey. C, Blum. S, Scott. J. G, Wong. R. C, Gillis. D. Autoimmune Encephalitis: Clinical Features, Pathophysiology, and Management. *Neuroinflammation*. 2018. Chapter 9.
- 147- Niehusmann. P, Dalmau. J, Rudlowski. C, Vincent. A, Elger. CE, Rossi. JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol*. 2009; 66(4):458-64.
- 148- Nunez-Enamorado. N, Camacho-Salas. A, Belda-Hofheinz. S, et al. Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Rev Neurol*. 2012; 54:420-4.
- 149- Ohshita. T, Kawakami. H, Maruyama. H, Kohriyama. T, Arimura. K, Matsumoto. M. Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurol Sci*. 2006; 250:167-9.
- 150- Okamoto. K, Yamazaki. T, Banno. H, Sobue. G, Yoshida. M, Takatama. M. Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. *Intern Med*. 2008; 47(4):231-6.
- 151- Ozelle. R, Doudard. A, Bodin. A.-L, Gueden. S, Duverger. P, Riquin. E. Troubles organiques à expression psychiatrique, quel soin pédiopsychiatrique ? Réflexions autour de cas d'encéphalites dysimmunitaires. *J. Arcped*. 2017.02.030.
- 152- Pandit. A.K, Ihtisham. K, Garg. A, Gulati. S, Vasantha Padma. M, Tripathi. M. Autoimmune encephalitis: A potentially reversible cause of status epilepticus, epilepsy, and cognitive decline. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 Oct-Dec; 16(4): 577–584.
- 153- Parenti. A, Delion. P, Geoffroy. P.A, Meurisse. C, Cuisset. J.M, Joriot. S, Nasser. H, Trauffer. A, Kechid. G, Goeb. J.L, Hagneré. L, Jardri. R, Vallée. L. Syndrome catatonique précoce et encéphalite à auto-anticorps anti récepteurs-NMDA : Une mise au point. *J. Neurenf*. 2014.12.003.
- 154- Petit-Pedrol. M et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014; 13 : 276-86.

- 155- Pharm. H.P, Daniel-Johnson. J. A, Stotler. B. A, Stephens. Hand Schwartz. J. Therapeutic Plasma Exchange for the treatment of Anti-NMDA receptor Encephalitis. Journal of Clinical Apheresis. 2011.
- 156- Pittock. SJ, Lucchinetti. CF, Parisi. JE et al. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol. 2005; 58:96-107.
- 157- Pruss. H, Dalmau. J, Harms. L, Holtje. M, Ahnert-Hilger. G, Borowski. K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. Neurology. 2010; 75:1735-9
- 158- Pruss. H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. Curr Opin Neurol. 2017; 30:327-33.
- 159- Richard-Mornas. A, Jousserand. G, Camdessanche. J.-P, Forestc. F, Paul. S, Antoine. J.-C ; Encéphalite à anticorps anti-récepteur du NMDA : Une entité traitable impliquant les lymphocytes B. Deux observations. La Revue de médecine interne. 33 (2012) 41–45.
- 160- Rimelin. A, Sellal. F, Morand. G, Quoix. E, Clouet. PL, Dietemann. JL. Imagerie de l'encéphalite limbique paranéoplasique. J. Radiol. 1997; 78:73-76.
- 161- Riquin. E, Malka. J, Dubas. F, Duvergera. P. Encéphalite limbique à expression psychiatrique chez une adolescente. Quelle place pour le sujet?. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 2013 ; 61,125-130.
- 162- Roberts. WK, Darnell. RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. Curr Opin Immunol 2004;16:616-22.
- 163- Romero. G, Giordana. C, Launay. M, Honnorat. J , Borg. M, Lebrun-Frénay. C,Thomas. P. La maladie à anticorps IgLON5 : Une entité clinique nouvelle, forme frontière entre auto-immunité et neuro-dégénérescence. Revue neurologique. 2017; 173S; S133-S181.
- 164- Rosenfeld. M. R, Titulaer. M.J, Dalmau. J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five news things. Neurology Clinical Practice. 2012 (September);2 (3).
- 165- Rozenberg. F. Données actuelles sur l'encéphalite herpétique. Revue Francophone des Laboratoires. Décembre 2012; n° 447.
- 166- Saint-Martin. M. Caractérisation des anticorps anti-CASPR2 de patients atteints d'encéphalite limbique auto-immune et impact sur le complexe CASPR2/TAG-1/Kv1.2. Neurosciences. Université de Lyon. 2018.
- 167- Saladini. O, et al. Syndrome dépressif et encéphalite limbique : A propos d'un cas. Ann Med Psychol. 2011; 169:312-4.

- 168- Sansing. LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3(5):291-6.
- 169- Schmitt. SE, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012; 79:1094-100.
- 170- Schutt-Ainé. K, t.e.p.m. L'encéphalite auto-immune à anticorps anti récepteurs NMDA N-Methyl- D-Aspartate. Un désordre paranéoplasique qui fait l'objet de recherche en cours. *EchoK. Mars 2017 ;Vol. 37 N°1*.
- 171- Seeck. M, Zacharia. A, Rossetti. A. O. Epilepsies d'origine auto-immune. *Revue Med Suisse*. 2010; 6 : 925-9.
- 172- Serratrice. G, Pellissier. J. F, Serratrice. J, Weiller. P. J. Potassium channelopathies and Morvan's syndromes. *Bull Acad Natl Med*. 2010 Feb; 194(2):391-406.
- 173- Shillito. P, Molenaar. PC, Vincent. A, Leys. K, Zheng. W, van den Berg. RJ, et al. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol*. 1995; 38:714-22.
- 174- Shimazaki. H, Ando. Y, Nakano. I, Dalmau. J. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(3):324-5.
- 175- Shin. YW, Lee. ST, Shin. JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: Clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*. 2013; 265:75-81.
- 176- Soeder. BM, Gleissner. U, Urbach. H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:894-9.
- 177- Spatola. M, Dalmau. J. Seizures and risk of epilepsy in auto-immune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30:345-53.
- 178- Spatola. M, Petit-Pedrol. M, Simabukuro. MM, Armangue. T, Castro. FJ, Barcelo Artigues. MI, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017; 88:1012-20.
- 179- Stahl. J.-P, Azaouvi. P, Bruneel. F et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. *Med Mal Infect*. 2017; 47:179-94.

180- Stahl. J.-P. Encéphalites à HSV : Actualisation de la prise en charge. *Neurologies*. Mai 2019; Vol 22; N°218.

181- Sunwoo. J.S, Lee. S.T, Byun. J-I, Moon. J, Shin. J-W, Jeong. D-E, Lee. G-H, Jeong. S.H, Shin. Y-W, Jung. K-H, Lee. D.Y, Jeon. D, Jung.K-Y, Kim. M, Lee.S.K, Chu.K .Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *Journal of Neuroimmunology*. 2015(281) 17–22.

182- Suppiej. A, Nosadini. M, Zuliani. L, Pelizza. MF, Toldo. I, Bertossi. C, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev*. 2016; 38(7):613-22.

183- Szabo. A, Pichit. P, Baulac. M, Dupont. S. Myoclonies atypiques sévères répondant rapidement à l'immunothérapie : L'encéphalite limbique à anticorps anti-LGI. *J. Praneu*. 2011.09.005.

184- Takahashi. Y, Mori. H, Mishina. M, Watanabe. M, Kondo. N, Shimomura. J, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl, 5:152-158.

185- Taylor. RB, Mason. W, Kong. K, Wennberg. R. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26:317-20.

186- Titulaer. MJ, Hoftberger. R, Iizuka. T, Leypoldt. F, McCracken. L, Cellucci. T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti- N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014; 75:411-28.

187- Titulaer. MJ, Mc Cracken. L, Gabilondo. I, Armangué. T, Glaser. C, Iizuka. T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2):157-165.

188- Valli. G, Barbieri. S, Cappa. S, Pellegrini. G, Scarlato. G. Syndromes of abnormal muscular activity: Overlap between continuous muscle fibre activity and the stiff man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46:241-7.

189- Van Sonderen. A, Thijs. RD, Coenders. EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *American Academy of Neurology*. 2016.

190- Van Sonderen. A, Schreurs. MWJ, De Bruijn. MAAM, et al. The relevance of VGKC-positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology*. 2016.

- 191- Van Sonderen. A, Schreurs. M. W. J, Wirtz. P. W, Sillevs Smitt. P. A. E, Titulaer. M. J. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmunity Reviews*. 2016.07.018.
- 192- Viaccoz. A, Desestret. V, Ducray. F, Picard. G, Cavillon. G, Rogemond. V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*. 2014; 82:556-63.
- 193- Vincent. A, Bien. CG, Irani. SR, Waters. P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: New developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011; 10:759-72.
- 194- Vincent. A, Buckley. C, Schott. JM, Baker. I, Dewar. B, Detert. N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004; 127(3):701-12.
- 195- Vitaliani. R, Mason. W, Ances. B, Zwerdling. T, Jiang. Z, Dalmau. J. Paraneoplastic encephalitis psychiatric symptoms and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005; 58 (4):594-604.
- 196- Wagner. J, Schoene-Bake. JC, Malter. MP, Urbach. H, Huppertz. HJ, Elger. CE, et al. Quantitative Flair analysis indicates pre-dominant affection of the amygdala in antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia*. 2013; 54(9):1679-87.
- 197- Wandinger. KP, Saschenbrecker. S, Stoecker. W, Dalmau. J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol*. 2011; 231:86-91.
- 198- Yang. P, Li. L, Xia. S, Zhou. B, Zhu. Y, Zhou. G, Tu. E, Huang. T, Huang. H and Li. F. Effect of Clozapine on Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis With Psychiatric Symptoms: A Series of Three Cases. *Front. Neurosci*. April 2019; vol 13 ; Article 315.
- 199- Zandi. MS, Irani. SR, Lang. B, Waters. P, Jones. PB, McKenna. P, et al. Disease relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 1 avr 2011; 258 (4):686-688.
- 200- Zekeridou. A, Karantoni. E, Viaccoz. A, Ducray. F, Gitiaux. C, Villega. F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*. 2015; 262:1859-66.

ANNEXES

SEVICE DE NEUROLOGIE CHU TIZI-OUZOU
FICHE TECHNIQUE ENCEPHALITE DYSIMMUNITAIRE

Date : /_____/_____/_____/_____

N° du dossier: I____I

Données générales du patient:

Nom : I_____I **Prénom :** I_____I

Age: I__I **Sexe:** H I__I F I__I

Situation familiale: Marié I__I Célibataire I__I Veuf (ve) I__I

Profession: I_____I

N° de telephone: I_____I

Antécédents personnels : I_____I

- **maladie auto-immune:** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Néoplasie:** Oui I__I Non I__I Type I_____I

Antécédents familiaux:

- **Maladie autoimmune :** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Néoplasie :** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- Histoire de la maladie :

Prodromes : Oui I__I Non I__I Type I_____I

Mode de Début : Aigu I__I Subaigu I__I

Troubles de la conscience : Oui I__I Non I__I Inauguraux I__I

- **Coma :** Oui I__I Non I__I - **Confusion mentale :** Oui I__I Non I__I

- **Obnubilation ou stupeur :** Oui I__I Non I__I - **Intubation :** Oui I__I Non I__I

Troubles psychiatriques : Oui I__I Non I__I Inauguraux I__I

- **Troubles du comportement :** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Hallucinations :** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Anxiété :** Oui I__I Non I__I

- Dépression : Oui I__I Non I__I
- Psychose aiguë : Oui I__I Non I__I
- Schizophrénie : Oui I__I Non I__I

Troubles cognitifs : Oui I__I Non I__I Inauguraux I__I

* Troubles mnésiques: Oui I__I Non I__I Type I_____I

* Autres: Oui I__I Non I__I Type I_____I

Crises d'épilepsie (oui ou non):

- Temporales : Oui I__I Non I__I Type I_____I

- Focales extra temporales: Oui I__I Non I__I

- TCG: Oui I__I Non I__I

- Etat de mal épileptique: Oui I__I Non I__I

- Myoclonies : Oui I__I Non I__I

- FBDS : Oui I__I Non I__I

- **Dysautonomie:** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Mouvements anormaux :** Oui I__I Non I__I Siège I_____I

 Type I_____I

- **Troubles du sommeil:** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Fièvre (oui ou non) :** Oui I__I Non I__I

- Examen neurologique:

Désorientation: Oui I__I Non I__I Type I_____I

Troubles de la conscience (oui ou non) : Oui I__I Non I__I degré I_____I

Troubles cognitifs : Oui I__I Non I__I Type I_____I

Signes focaux : Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **FBDS:** Oui I__I Non I__I Frèquence I_____I

- **Dyskinésies (oui ou non) :** Oro-faciales I__I Diffuses I__I Non I__I

- **Dysautonomie (oui ou non) :** Oui I__I Non I__I Type I_____I

- **Neuromyotonie (oui ou non) :** Oui I__I Non I__I

- **Autres :** I_____I

- Bilan para clinique :

- IRM cérébrale :

- Hyper signal temporal bilatéral : Oui I__I Non I__I

- Hyper signal temporal unilatéral : Oui I__I Non I__I

- Hyper signal temporal unilatéral : Oui I__I Non I__I

- Hyper signal extra temporal : Oui I__I Non I__I Siège I_____I

- Autres anomalies : Oui I__I Non I__I Type I_____I

- IRM normale : Oui I__I Non I__I

- Etude du LCR:

* Protéinorachie (g/l) : I_____I

* Cellularité (nombre de cellules/mm3) : I_____I

* BOC: Oui I__I Non I__I Rupture BHE: Oui I__I Non I__I

Bilan sanguin:

Hyponatrémie ou pas : Oui I__I Non I__I Type I_____I

Bilan inflammatoire (négatif ou positif) : Négatif I__I Positif I__I

Bilan biologique complet : Normal I__I Anormal I__I Type d'anomalie I_____I

EEG:

- Souffrance :

* Diffuse: Oui I__I Non I__I

* Temporale bilatérale: Oui I__I Non I__I

* Temporale unilatérale: Oui I__I Non I__I

- Anomalies épileptiques: Oui I__I Non I__I

- Delta brush : Oui I__I Non I__I

- Ondes lentes rythmiques : Oui I__I Non I__I

- Rythmes rapides : Oui I__I Non I__I

- Normal : Oui I__I Non I__I

Bilan neuropsychologique: MMSE (/30) : I__I

PCR: Négative I__I Positive I__I

Bilan d'auto-immunité sanguin: Négatif I__I Positif I__I

Dosage des Anti TPO : Normal I__I Elevé I__I

Dosage de la vit B12: Normal I__I Bas I__I Chiffre I____I

Sérologie (syphilis, HIV, Lyme....): Négative I__I Positive I__I Type I____I

ENMG (si neuromyotonie) : Oui I__I Non I__I Non indiqué I__I

Ac onco-neuronaux : Positif I__I Négatif I__I Type I____I

AC synaptiques : Positif I__I Négatif I__I Type I____I

Dosage des NMDA, CASPR2, LGI1: Négatif I__I Positif I__I Type I__I Lieu I__I

Diagnostic retenu: NMDA I__I CASPR2 I__I LGI1 I__I

- Syndrome paranéoplasique: Oui I__I Non I__I

* Tumeur au TAP : Oui I__I Non I__I type I____I

* Marqueurs tumoraux: Oui I__I Non I__I type I____I

* Type Anatomopathologique de la tumeur : I____I

* Autres examen set leur résultats : I_____I

- Traitements instaurés :

- Traitement de première ligne : Oui I__I Non I__I

- corticoïdes Iv (1g/j pendant 3-5j): Oui I__I Non I__I

- corticoïdes comme relais oral (1mg/kg/j): Oui I__I Non I__I

- Ig IV (0,4g/kg/j pendant 5j) : Oui I__I Non I__I Nombre I____I

- EP: Oui I__I Non I__I Nombre I____I

- Traitement de deuxième ligne : Oui I__I Non I__I

* Cyclophosphamide (oui ou non) : Oui I__I Non I__I

- * Rituximab (oui ou non) : Oui I__I Non I__I
- * Azathioprine (oui ou non) : Oui I__I Non I__I
- **Chimiothérapie (oui ou non) :** Oui I__I Non I__I
- **Radiothérapie (oui ou non) :** Oui I__I Non I__I
- **Ablation de la tumeur :** Oui I__I Non I__I
- **Anti épileptiques:** Oui I__I Non I__I Type I_____I
- **Autres traitements :** Oui I__I Non I__I Type I_____I
- **Evolution après traitement :**
- * Récupération complète: Oui I__I Non I__I
- * Récupération partielle : Oui I__I Non I__I signes améliorés I_____I
- * Séquelles (oui ou non et type) : Oui I__I Non I__I Type I_____I
- * Décès: Oui I__I Non I__I cause I_____I
- * Rechutes (oui ou non) : Oui I__I Non I__I Nombre I_____I
- **Traitement AE chronique:** Oui I__I Non I__I
- **IRM cérébrale de contrôle :** normale I_I signal I__I atrophie I__I Autre I_____I
- **EEG de contrôle:** normal I_I souffrance I__I paroxysmes I__I
- **MMSE de contrôle (/30) :** I_____I
- **Durée du suivi (nombre de mois) :** I_____I

Mini Mental State Examination (MMSE) : /30

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Langage / 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

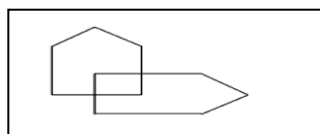
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »



INVENTAIRE DE BECK POUR LA DÉPRESSION

Nom : _____

Date : _____

Résultat : _____

Ceci est un questionnaire contenant plusieurs groupes de phrases. Pour chacun des groupes :

1. Lisez attentivement toutes les phrases.
2. Placez un «X» dans la parenthèse à côté de la phrase qui décrit le mieux comment vous vous sentez depuis une semaine et dans le moment présent.
3. Si plusieurs phrases vous conviennent, placez un «X» à chacune.

- | | | | | | |
|-----|--|--|-----|----------------------------------|---|
| 1. | 0 ()
1 ()
2 () | Je ne me sens pas triste.
Je me sens morose ou triste.
Je suis morose ou triste tout le temps et je ne peux pas me remettre d'aplomb. | 11. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant que je le suis d'habitude.
Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'en temps ordinaire.
Je me sens irrité(e) tout le temps.
Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement. |
| 2. | 0 ()
1 ()
2 ()
2 () | Je suis tellement triste ou malheureux(se) que cela me fait mal.
Je suis tellement triste ou malheureux(se) que je ne peux plus le supporter. | 12. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je n'ai pas perdu intérêt aux autres.
Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'auparavant.
J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiment pour eux.
J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres et je ne me soucie pas d'eux du tout. |
| 3. | 0 ()
1 ()
2 ()
2 () | Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) à propos du futur.
Je me sens découragé(e) à propos du futur.
Je sens que je n'ai rien à attendre du futur.
Je sens que je n'arriverai jamais à surmonter mes difficultés. | 13. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je sens que le futur est sans espoir et que les choses ne peuvent pas s'améliorer. |
| 4. | 0 ()
1 ()
2 ()
2 () | Je ne sens pas que je suis un échec.
Je sens que j'ai échoué plus que la moyenne des gens.
Je sens que j'ai accompli très peu de choses qui aient de la valeur ou une signification quelconque. | 14. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je prends des décisions aussi bien que d'habitude.
J'essaie de remettre à plus tard mes décisions.
J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions.
Je ne suis pas capable de prendre des décisions du tout. |
| 5. | 2 ()
3 () | Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs.
Je sens que je suis un échec complet en tant que personne (parent, mari, femme). | 15. | 0 ()
1 ()
2 () | Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant.
Je m'inquiète de paraître vieux(vieille) et sans attrait.
Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait.
Je me sens laid(e) et répugnant(e). |
| 6. | 0 ()
1 ()
2 ()
2 () | Je ne suis pas particulièrement mécontent(e).
Je me sens «tanné(e)» la plupart du temps.
Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant.
Je n'obtiens plus de satisfaction de quoi que ce soit. | 16. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'avant.
J'ai besoin de faire des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose.
Je ne travaille pas aussi bien qu'avant.
J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit. |
| 7. | 0 ()
1 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je suis mécontent(e) de tout.
Je ne me sens pas particulièrement coupable.
Je me sens souvent mauvais(e) ou indigne.
Je me sens plutôt coupable.
Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps.
Je sens que je suis très mauvais(e) ou très indigne. | 17. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je peux dormir aussi bien que d'habitude.
Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude.
Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir.
Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux dormir plus de cinq heures. |
| 8. | 0 ()
1 ()
2 ()
2 () | Je n'ai pas l'impression d'être puni(e).
J'ai l'impression que quelque chose de malheureux peut m'arriver.
Je sens que je suis ou serai puni(e).
Je sens que je mérite d'être puni(e).
Je veux être puni(e). | 18. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
Je me fatigue plus facilement qu'avant.
Je me fatigue à faire quoi que ce soit.
Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit. |
| 9. | 0 ()
1 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même.
Je suis déçu(e) de moi-même.
Je ne m'aime pas.
Je suis dégoûté(e) de moi-même.
Je me hais. | 19. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Mon appétit est aussi bon que d'habitude.
Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude.
Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.
Je n'ai plus d'appétit du tout. |
| 10. | 0 ()
1 ()
2 ()
2 ()
3 ()
3 () | Je ne sens pas que je suis pire que les autres.
Je me critique pour mes faiblesses et mes erreurs.
Je me blâme pour mes fautes.
Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal. | 20. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu demiement).
J'ai perdu plus de 5 livres.
J'ai perdu plus de 10 livres.
J'ai perdu plus de 15 livres. |
| 11. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je n'ai aucune idée de me faire du mal.
J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution.
Je sens que je serais mieux mort(e).
Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort(e).
J'ai des plans définis pour un acte suicidaire.
Je me tuerais si je le pouvais. | 21. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je ne suis pas plus préoccupé(e) de ma santé que d'habitude.
Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs, ou des problèmes de digestion ou de constipation.
Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose.
Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens. |
| 12. | 0 ()
1 ()
2 ()
3 () | Je ne pleure pas plus que d'habitude.
Je pleure plus maintenant qu'auparavant.
Je pleure tout le temps maintenant. Je ne peux plus m'arrêter.
Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout, même si je le veux. | | | Je n'ai noté aucun changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
Je suis moins intéressé(e) par le sexe qu'auparavant.
Je suis beaucoup moins intéressé(e) par le sexe maintenant.
J'ai complètement perdu mon intérêt pour le sexe. |

ENCEPHALITES AUTOIMMUNES

Résumé

Les encéphalites auto-immunes sont des affections inflammatoires rares du système nerveux central pouvant être déclenchées par une néoplasie, justifiant une approche diagnostique rigoureuse en raison des difficultés diagnostiques avec les causes infectieuses notamment l'herpès (HSV1).

On distingue deux groupes fonction du type d'anticorps qui leur sont associés. En présence d'un anticorps dit onco neuronal, le plus souvent dirigé contre un antigène intracellulaire, un cancer est fréquemment retrouvé. Pour l'anticorps dirigé contre une protéine de la surface synaptique, les cancers sont moins fréquents et le mécanisme est plutôt inflammatoire.

Les tableaux cliniques diffèrent selon l'anticorps retrouvé et associent sur un mode subaigu ou rapidement progressif des signes limbiques avec des troubles psychiatriques, des troubles cognitifs, des crises d'épilepsie mais aussi des manifestations dysautonomiques ou des mouvements anormaux.³

La présence d'hyper-signaux temporo- limbiques à l'IRM cérébrale et de stigmates inflammatoires à la ponction lombaire sont très évocateurs. La prise en charge thérapeutique fait appel aux immunosuppresseurs et ou immuno modulateurs sans omettre la nécessité de rechercher systématiquement et fonction de l'anticorps en cause une néoplasie sous jacente.

Préface :

Les urgences neurologiques peuvent être mortelles ou laisser des séquelles invalidantes tant sur le plan moteur que neuropsychologiques, pour cela une prise en charge codifiée et précoce est plus que nécessaire, justifiant une bonne connaissance de la pathologie en cause et de l'organigramme de sa prise en charge.

Les encéphalites auto-immunes sont des pathologies méconnues, variées et de description récente, pouvant mimer plusieurs maladies neurologiques et psychiatriques, voire retarder le diagnostic, source d'hospitalisation au long cours dans les unités de soins intensifs et de décès. A fin d'alerter les cliniciens pour mieux détecter et traiter ces différentes encéphalites et dépister la néoplasie sous-jacente, cet ouvrage résume les différents aspects cliniques et para cliniques de ses affections et l'approche utilisée en l'occurrence par notre équipe au CHU de Tizi-Ouzou.

Cet ouvrage est rédigé par le professeur Smail Daoudi sous la direction du Pr Elias Attal et l'aide du Dr Si-Ahmed Hakim en collaboration avec le professeur Nabila Attal (Institut Pasteur d'Alger).

I. INTRODUCTION

Les causes les plus fréquentes des encéphalites aiguës sont infectieuses et virales. Le paradigme clinico- pathologique des causes non identifiées des encéphalites aiguës est représenté par l'encéphalite limbique dont la première description d'encéphalite limbique revient à Brierley (1) en 1960 qui mis en évidence chez 3 patients qui arboraient :

- 1) Une installation subaiguë de troubles de la mémoire, de troubles psychiatriques et de crises épileptiques.
- 2) Leur cerveau montraient une atteinte inflammatoire des structures limbiques (hippocampes, amygdales, régions fronto-basales et insulaires).

C'est Corselis (2) en 1968 qui décrit l'association de l'encéphalite limbique avec une néoplasie (cancer du poumon à petites cellules). La mise en évidence d'auto-anticorps ciblant des antigènes intracellulaires (anticorps anti-HU) , (3) a fait le lien entre néoplasie et encéphalite limbique : le syndrome de syndrome neurologique paranéoplasique était né;

Ces auto-anticorps ciblant les cibles intracellulaires (4) sont pour la plupart liés à un cancer ; en revanche, d'autres auto-anticorps extracellulaires qui ont été découvert par la suite, sont parfois liés à un cancer. De plus, l'on constaté que ces encéphalites dites limbiques intéressent souvent les structures extra- limbiques, par conséquent il est logique de parler **d'encéphalite auto-immunes à auto- anticorps cellulaires et extracellulaires.**

II. Cas clinique.

Un homme de 33 ans, immunocompétent, a été vu aux urgences des maladies infectieuses en raison d'une fièvre à 40°C associée à une rigidité. Quinze jours plus tôt, il a consulté chez un psychiatre pour une irritabilité, insomnie et des accès de délire de jalousie ce qui a nécessité la prescription d'halopéridol ainsi que d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Un scanner cérébral, puis une IRM cérébrale étaient normaux, la PL retrouvait une discrète pleiocytose (12 lymphocytes/ mm³) et une protéinorachie à 0,50 g/l.

La PCR de l' HSV1 a été demandée et un traitement par Aciclovir était instauré.

Après 5 jours de traitement, le patient a présenté deux crises d'épilepsie tonico-cloniques généralisées et des dyskinésies oro-faciales intermittentes. A l'examen, il existait un manque du mot et des paraphrasies phonémiques; au 6^e jour le patient était désorienté et mutique.

Au 7^e jour, le patient a présenté un état de mal épileptique convulsif généralisé, accompagné d'accès d'hypopnée.

A la faveur de son hospitalisation en neurologie, le Clonazépam puis de la phospho-phénytoïne ont été administrés sans amélioration substantielle.

Le diagnostic différentiel à ce stade doit éliminer:

DIAGNOSTIC	ELEMENTS DISTINCTIFS
Encéphalites virales. Herpès++	Début + rapide, fièvre, céphalées IRM : lésions extensives tempore Interne/fronto-basale. Hémorragies+
Creutzfeldt-Jakob	Démence rapidement progressive, myoclonus , hallucinations visuelles, IRM : lésions du pluvinar mais possible tempore internes. EEG : périodicité à type EKG à 1.5c/s
Encéphalopathie (toxique/métabolique)	Syndrome de Wernicke-Korsakoff Avitaminose B1(alcoolique ou non alcoolique) ataxie, signes oculomoteurs (paralysie oculomotrice de fonction , nystagmus), oubli à mesure, confabulation, fausses reconnaissances. IRM : lésions T2 Flair des thalami, corps mamillaires et périaqueducule.
Tumeur	Gliome ou lymphome primitif Signes focaux++
Méningo-encéphalopathies a) Parenchymateuse	Neuro-Behçet, IRM : a) jonction méso – diencephalique > ponto- bulbaire, hypothalamo – thalamique> noyaux gris> télencéphale (substance blanche profonde et sous corticale)
	b) extraparenchymateuse Angio-IRM : thromboses veineuses et Anévrismes++
	LED : céphalées++ ,crises épilepsies,chorée , confusion++, dépression, psychose aigue. IRM cérébrale : 50% normale. DNA natifs et antiphospholipides++

	Sjogren : syndrome sec (xérostomie , xérophtalmie) et anticorps anti SSA et SSB positifs dans 50% des cas.
	IRM cérébrale ressemble à la SEP.
	Biopsie des glandes salivaires++
Neurosypilis	signe d' Argyll Robertson
	Hyporéflexie dans 50% des cas.
	Troubles de la personnalité (paranoia++)
	IRM : possible lésion temporale interne.
Encéphalopathie de Hashimoto ou SREAT (sensibilité aux corticoïdes)	signes variés : stroke – like, confusion , crise épilepsies , troubles cognitifs.
	taux des anti TPO peuvent être élevés après prise d'amiodarone , lithium, encéphalites auto immunes.
	Taux doit être > 100 la normale (< 4UI/mL)

La PCR à HSV1 était négative ; les anticorps anti TPO étaient à 11UI /ml, par contre les anticorps anti NMDAr étaient fortement positifs dans le LCR.

Une immunothérapie à base d'immunoglobulines (Ig Iv) a été engagée mais ne se traduit par aucun signe d'amendement au bout de 48h; l'instauration subséquente d'un bolus de méthylprednisolone (Iv) 1g/j pendant 5 jours voit son état s'améliorer de façon spectaculaire dès le premier jour du bolus.

Les points clés du diagnostic chez ce patient étaient les suivants :

- 1) Une installation subaigüe de troubles cognitifs (troubles de la mémoire et du langage) et du comportement (irritabilité, délire)
- 2) Hyperthermie de type centrale avec rigidité pouvant relever d'un syndrome malin des neuroleptiques.
- 3) Présence de crises d'épilepsie et de dyskinésies oro-faciales
- 4) Signes de dysautonomie.
- 5) Présence des anticorps (IgG) anti GluN1 dans le LCR.

III.ELEMENTS CLES DU DIAGNOSTIC D'ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE

Les signes indicateurs d'une encéphalite auto-immune sont un début subaigu, une évolution fluctuante, des modifications de l'humeur et du comportement, des troubles cognitifs, crises d'épilepsie, des dyskinésies et des tremblements.

A ces signes vont s'associer une hyper intensité en T2 (Flair) à l'IRM cérébrale le plus souvent dans les régions temporales internes, un LCS inflammatoire, un hypo-métabolisme à l'imagerie fonctionnelle.

La confirmation repose sur la mise en évidence des anticorps spécifiques, l'amélioration après immunothérapie peut servir d'argument du diagnostic.

Afin de guider efficacement le traitement de seconde ligne il est impératif d'avoir les résultats du dosage des anticorps.

Critères diagnostiques d'encéphalite autoimmune (5)

1. Début subaigu (déficit de la mémoire épisodique / de travail, encéphalopathie, troubles psychiatriques).

2. Au moins 1 des signes suivants :

- déficit neurologique focal.
- crises inexpliquées.
- LCS > 5 lym/mm³.
- IRM en faveur d'encéphalite.
- Exclusion autres causes.

IV. Quels sont les types et le rôle de ces anticorps ? (6)

1) Types d'anticorps :

Trois groupes d'anticorps sont décrits, dirigés contre des antigènes (fig1) :

- ✓ intracellulaires : anti Hu, anti CRMP5, anti Yo.
- ✓ intracellulaires liés à la synapse : anti-GAD, anti-amphiphysine.
- ✓ de surface : anti NMDAr, anti AMPAr, anti LGI1, anti CASPR2.

2) Rôle de ces anticorps :

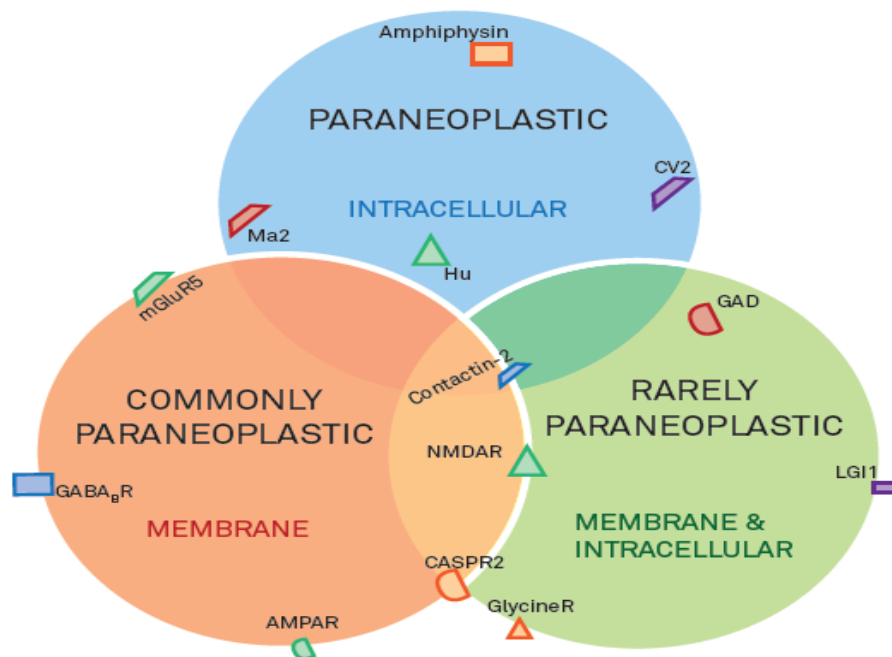
- a) Les anticorps dirigés contre les antigènes de surface altèrent la dynamique par exemple des NMDAr et provoquent leur internalisation et par conséquent réduisent la plasticité synaptique il existe ici une perte de la tolérance aux antigènes du soi.

Ce déficit fonctionnel est réversible au début et répond bien à l'immunothérapie.

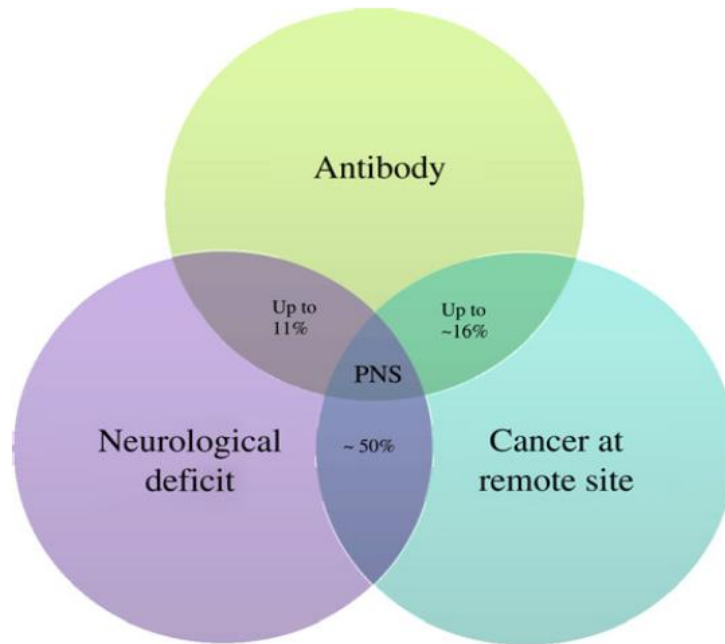
L'hétérogénéité clinique phénotypique est à mettre sur le compte la localisation géographique des épitopes (limbique surtout mais aussi extra-limbique). Ils ne sont généralement pas associés à un cancer mais certains antigènes le sont comme les NMDAr.

- b) Les anticorps intracellulaires sont non pathogènes et représentent une réponse secondaire faisant intervenir l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T) ; il existe une destruction neuronale et il n'y a pas de réponse à l'immunothérapie; l'association à un cancer, est habituelle à l'exception des anti GAD.

Par conséquent, comme le suggère cette hétérogénéité clinico- biologique (7), (8) devant toute suspicion d'encéphalite auto- immune un bilan oncologique doit être réalisé.



(7) : syndromes neurologiques paranéoplasiques et non paranéoplasiques et cibles antigéniques intracellulaires et extracellulaires.



(8) : relation entre cancer, auto- anticorps et signes neurologiques.

V. SEMIOLOGIE DES ENCEPHALITES AUTO-IMMUNES

V.1. Encéphalites à anticorps NMDAr (9)

C'est la plus fréquente des encéphalites auto-immunes. Elle est secondaire à la présence d'auto-anticorps NMDAr qui inhibent les récepteurs au niveau des inter neurones pré synaptiques Gabaergiques, ce qui va altérer la libération de GABA et par conséquent va diminuer l'inhibition post synaptique de Glutamate.

Toutes les tranches d'âge sont concernées mais prédominant chez l'enfant, l'adolescent et le sexe féminin.

L'évolution des signes cliniques se fait en 3 phases :

1. **phase prodromale** avec syndrome d'allure grippal, Fièvre, céphalées
2. **phase précoce** avec des troubles du comportement et des crises d'épilepsie, mouvements anormaux et du langage chez l'enfant de moins de 12 ans et des troubles du comportement (agitation, colère) et de la mémoire chez l'adulte.
3. **phase tardive (1 à 2 semaines) avec :**
 - mouvements choréo-athétoïdes, stéréotypies.
 - dysautonomie (hypotension, hypopnée...)
 - crises d'épilepsie
 - confusion, coma.
 - catatonie : mutisme, maintien des postures.

Cette évolution multiphasique classique n'est pas la règle et l'on peut observer des atypies :

a) formes frustes :

- épilepsie isolée pharmaco-résistante.
- symptomatologie évoquant une schizophrénie.
- dystonie isolée.

b) forme induites :

- post encéphalite herpétique **(10)**

c) formes associées :

- au spectre NMOSD (signes psychiatriques et ou mouvements anormaux prédominants) **(11)**

d) Formes simulatrices.

- simuler une ADEM (signes psychiatriques et dysautonomiques prédominants). **(12)**

Les tumeurs (tératome ovarien) sont présentes chez 40 à 50% des femmes âgées de plus de 18 ans ; les autres cancers sont le lymphome Hodgkinien, Le cancer du poumon à petites cellules, le carcinome du pancréas.

Si le cancer n'est pas retrouvé, un contrôle doit être fait 1 fois par an.

L'IRM cérébrale **(13)** est normale dans 50% des cas au début, par contre quand elle est anormale, elle montre des lésions hyper intenses en T2, Flair dans le cortex limbique, le tronc cérébral, les ganglions de la base et le cervelet.

Le LCR montre une légère lymphocytose qui représente la phase précoce, au cours de la phase tardive, les bandes oligoclonales apparaissent ; les AC anti NMDAr sont pratiquement toujours retrouvés dans le LCR, en revanche, ils peuvent être absents dans le sérum dans 15% des cas.

L'EEG montre une activité thêta delta diffuse et parfois un pattern particulier, c'est « l'extreme delta brush » caractérisé par des ondes lentes delta inter-mixées à une activité bêta de façon paroxystique.

Tableau 2. Encéphalite AC NMDAr

1. signes évolution rapidement progressive concernant :

- comportement et cognition
- conscience
- langage
- épilepsie
- mouvements anormaux : dyskinésies orales.
- dysautonomie

2. au moins 1 des examens suivants :

- **EEG** : anomalies épileptiques, ralentissement, extreme delta brush
- **LCS** : pleiocytose lymphocytaire / bandes oligoclonales (BOC).

3. Ig G anti Glu N1(LCS, Sérum)

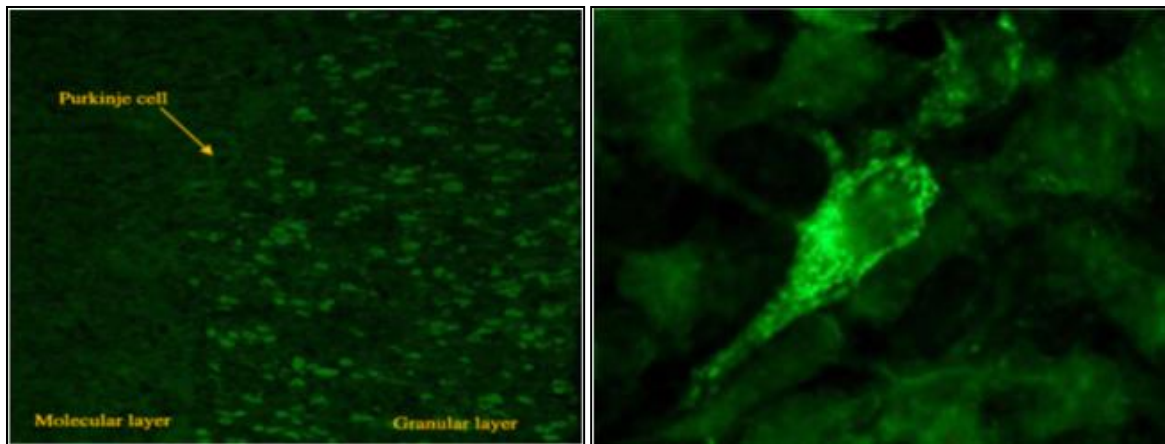
4. Exclusion autres diagnostics

5. Association à un tératome

Environ 50% des patients qui bénéficient d'un traitement de première ligne : IVIG, bolus de Méthylprednisolone, plasmaphérèse et associé à l'exérèse de la tumeur présentent une amélioration substantielle dès la 3^e-4^e semaine. Par contre, en cas d' une mauvaise réponse au traitement de première ligne, certains auteurs recommandent de la 2^{ème} ligne : Rituximab ou Cyclophosphamide.

Points forts des encéphalites NMDAr

- c) une psychose aigue récente chez une jeune femme devrait conduire à doser les IgG N1 dans le sérum et LCR.**
- d) Extreme delta brush est évocateur d'encéphalite à NMDA.**
 - **Rituximab peut être une chance pour les non répondeurs.**



**Fixation au niveau hippocampes
et cervelet de singe (neuropiles)**

**Cellules transfectées sur rein
(HEK293)**

V.2.Encéphalites associées aux anticorps anti-VGKC (5) (14)

Les syndromes neurologiques associés aux anticorps anti- VGKC complexe comprennent l'encéphalite limbique, l'épilepsie, la neuromyotonie / syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse périphérique, syndrome de Morvan.

Les encéphalites associées aux AC anti VGKC sont en fait liées aux protéines LGI1 et CASPR2.

V.2.a .Encéphalites à AC anti LGI1

Elles se caractérisent par :

- e) Un déficit mnésique.
- f) Une confusion.
- g) Des crises d'épilepsies temporales.
- h) Agitation ou autres symptômes psychiatriques évoluant sur plusieurs jours ou semaines.
- i) Atteint surtout le sujet âgé masculin.
- j) De brefs épisodes de crises toniques, ou pseudo-myocloniques appelées crises dystoniques facio-brachiales précèdent les troubles mnésiques et cognitifs chez certains patients.
- k) Une hyponatrémie est retrouvée dans 60% des cas.
- l) Des troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM)
- m) En IRM : hyperintensités en T2(Flair) en temporal interne, mais normal dans 40- 50% des cas.
- n) **A l'EEG** : activité épileptique inter ictale ou ralentissement focalisé région temporale interne ou moyenne.

- o) L'association aux tumeurs est rare et la réponse à l'immunothérapie est habituelle.
- p) L'évolution est monophasique grevée néanmoins de 20% de rechutes.

POINTS FORTS ENCEPHALITES AC anti LGI1

- q) **Précocité des crises facio-brachiales.**
- r) **Possibilité de rechutes nécessitant l'immunosuppression.**

V. 2.b. Encéphalites avec auto-anticorps anti-CASPR.

Le phénotype clinique réalise un syndrome de Morvan marqué par :

- **une neuromyotonie** ou excitabilité nerveuse périphérique.

C'est une activité musculaire spontanée continue d'origine nerveuse périphérique.

Contractions musculaires au repos, crampes déclenchées par l'effort, douleurs.

EMG : décharge de potentiels musculaires à haute fréquence de 15 à 300 hz qui dure plusieurs secondes et s'arrête de manière abrupte, différente du wax and wan des décharges myotoniques.

- **une dysautonomie :** hyper hydrose, arythmie cardiaque, et impuissance, constipation, hyper salivation, hyper lacrymation, hypo ou hypertension.

- **encéphalopathie :** confusion, amnésie, insomnie, hallucination.

- une association possible avec une myasthénie auto-immune.

- le thymome est la tumeur la plus fréquemment associée.

- il existe une bonne réponse à l'immunothérapie.

POINTS A RETENIR :

- s) **une atteinte du motoneurone inférieur, telle que crampes et dysautonomie ou une neuromyotonie sans franche encéphalopathie.**
- **le cancer est observé dans une faible proportion de patients.**

V.3. Encéphalites à auto- anticorps anti GABA

V.3.1 .Encéphalites à auto-anticorps anti -GABA –B.

Elles concernent également les 2 sexes et se caractérise par un tableau d'encéphalite limbique classique avec une prédominance de crises épileptiques.

Le cancer du poumon à petites cellules CPPC est le cancer le plus fréquemment retrouvé.

Une ataxie cérébelleuse et un syndrome opsoclonus-myoclonus peuvent coexister.

V3.2. Encéphalite à anticorps anti-GABA-A.

Il s'agit de tableaux d'épilepsies pharmaco-résistantes évoluant vers une encéphalopathie.

L'IRM cérébrale révèle des lésions hyperintenses multifocales cortico-sous-corticales en T2(FLAIR).

Il n'est pas décrit de cancer associé.

V3.3. Encéphalites à auto-anticorps anti-AMPA.

Elles concernent surtout le sexe féminin autour de 60 ans; les signes cliniques sont aussi variés que les encéphalites à AC anti-NMDAR avec un mode d'entrée psychotique. Elles sont paranéoplasiques dans 70% des cas (poumon, sein, thymome). Elles sont associées à d'autres AC ciblant les protéines intracellulaires et synaptiques dans 30% des cas, ce qui peut expliquer la fréquence élevée des rechutes.

V4. Encéphalites à auto-anticorps anti GlyR .

Elles se caractérisent par des tableaux d'encéphalomyélite avec rigidité et myoclonus ou PERM (progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus; un cancer est rarement associé).

V5. Encéphalites à auto-anticorps anti- DDPX.

L'atteinte de cette protéine régulatrice du canal potassium s'observe chez l'âge adulte (45 à 76ans); on retrouve une tétrade : diarrhée intense, perte de poids, troubles cognitivo-comportementaux, hyperexcitabilité (myoclonus, tremblement, crises); un thymome est souvent associé. Elle répond bien à l'immunothérapie.

V6. Encéphalites à auto-anticorps anti-IgLON5.

L'atteinte de cette cellule d'adhésion neuronale se manifeste par :

1. troubles du sommeil : insomnie, hypersomnie diurne, stridor.
2. dysphagie.
3. dysautonomie : hyper salivation, énurésie.
4. mouvements anormaux diurnes (myoclonies positives, négatives dystonie) et nocturnes.
5. troubles attentionnels.
6. troubles de l'équilibre.
7. HLA –BRB1 1001 et DQB1 0501 (100% des cas).
8. neuropathologie : tauopathie +++ (lien entre auto- immunité et neurodégénérescence).

V7. Encéphalites à anticorps- anti- GAD.

Il existe 2 isoformes , GAD 65 et 67 qui s'expriment en îlots ou en neurones GABAergiques.

L'isoforme 65 est le plus prévalent. Les patients avec anticorps anti- GAD présentent des phénotypes cliniques différents :

1) un Diabète de type 1.5 ou LAD (diabète tardif insulino-dépendant), dans ce situation, l'anti –GAD n'interfère pas avec l'activité Gabaergique.

2) une atteinte neurologique qui peut se traduire par :

- un syndrome cérébelleux.
- un Stiff Person syndrome.
- une épilepsie pharmaco-résistante.

L'effet toxique des anticorps anti-GAD sur le SNC est indirect et médié par les lymphocytes T, ce qui explique l'effet très modeste de l'immunothérapie de première ligne.

V.8. Encéphalites à anticorps anti –mGluR5.

Ce récepteur métabotrope du glutamate est fortement exprimé au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, ce qui explique les troubles du comportement et de la mémoire.

Le profil clinique est celui d'une ataxie cérébelleuse, d'une encéphalite limbique; l'association d'une encéphalite limbique et d'un lymphome de Hodgkin est dénommé syndrome d'Ophélie (15) illustrant le personnage de la pièce Hamlet de Shakespeare.

VI. Algorithme pratique du diagnostic d'encéphalite auto- immune. (16)(17).

Il se décline en 3 étapes :

1^{ère} étape :

Encéphalopathie aigue ou subaigüe non fébrile ou fébrile (50% des encéphalites auto-immunes présentent une fièvre au cours de l'évolution).

+

IRM cérébrale en faveur d'une encéphalite limbique classique à type d'hyper intensités en T2 / T2 Flair dans les régions temporales internes.



1. LCR : la pleiocytose est généralement inférieure à 100 de lymphocytes/mm³ au cours des encéphalites auto- immunes versus encéphalites infectieuses.

A ce stade, il est impératif d'éliminer :

a) une encéphalite herpétique parce que la cellularité du LCR peut être très variable voire normale (la PCR est la pierre angulaire, mais souvent retardée), de ce fait il faudra revenir sur le distingo radiologique entre l'adulte où existe une asymétrie des lobes temporaux internes,

du cingulum et insulaire, alors que chez l' enfant, les lésions sont plus extensives frontales, temporales, occipitales et le thalamus.

Par ailleurs, il faudra distinguer la rechute de l'encéphalite où le contrôle du LCR est toujours HSV1 positif, d'une encéphalite auto- immune post herpétique qui peut survenir dans les 2 mois et se manifeste chez l' enfant par une choréo- athétose et des crises «épileptiques et chez l' adulte par des troubles du comportement et cognitifs.

b) une syphilis peut mimer une encéphalite herpétique.(18)

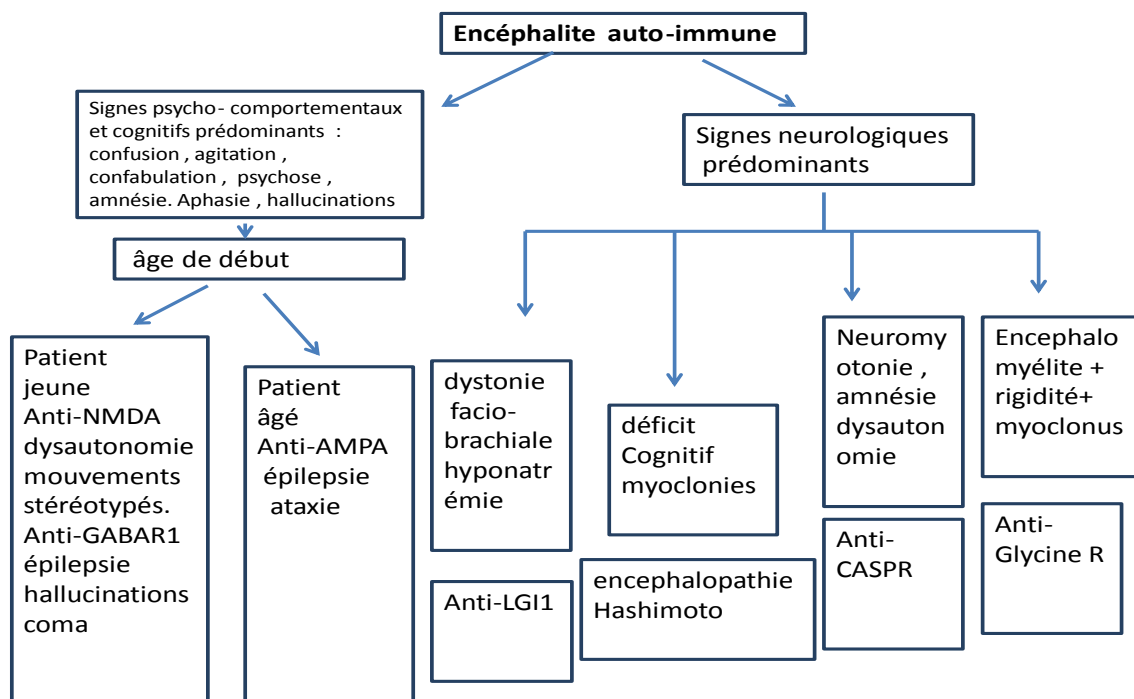
c) des hyper intensités hippocampiques transitoires et secondaires à l'œdème cytotoxique et vasogénique peuvent être observées après un état de mal épileptique (19).

2. EEG :

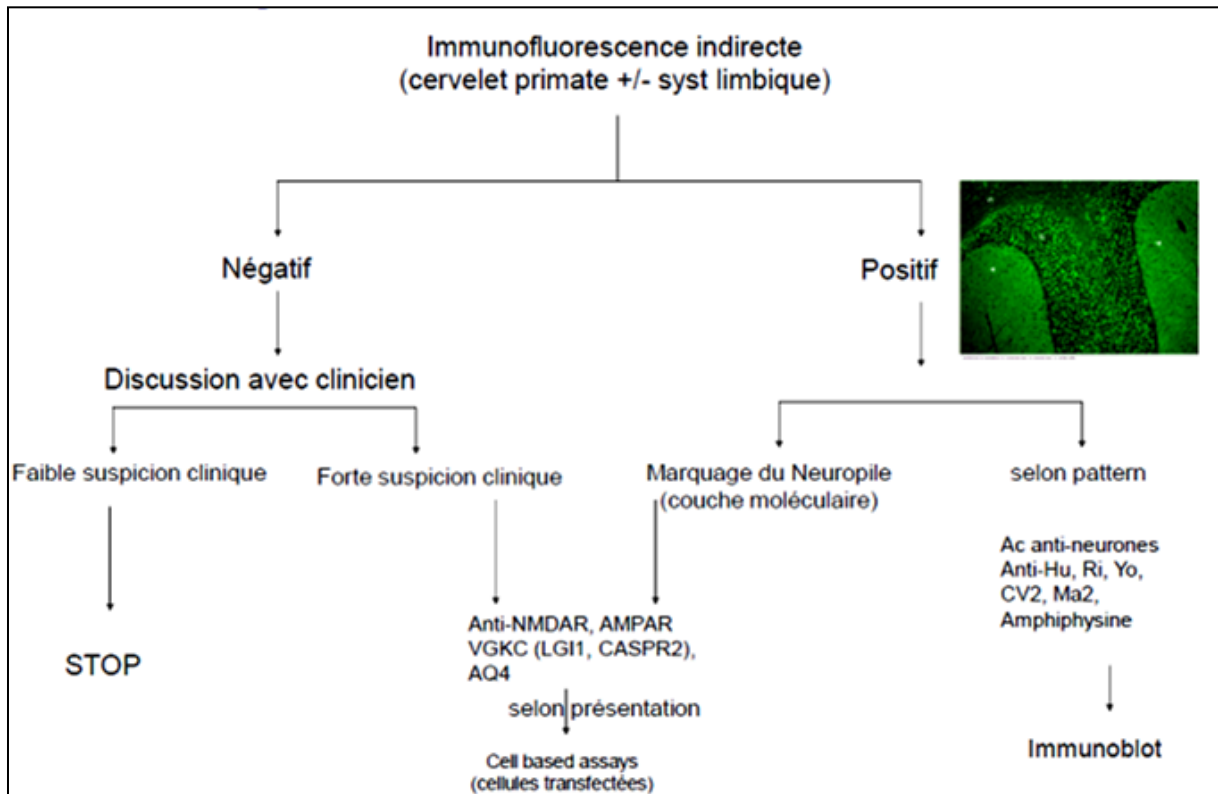
a) l' extrême delta brush (activité paroxystique bêta-delta), activité rapide focale avec shifting hémisphérique peut faire évoquer le FIRES (febrile infection related epilepsy syndrome) avec un état de mal épileptique. (20)

b) le TIRDA (temporal intermittent delta activity) peut faire évoquer une sclérose temporale méiale.

2^{ème} étape : (21)



Stratégie recherche Ac anti-Neurones



Diagnostic : algorithme 1
IRM C : hyperintensités T2 (Flair) / sous-corticales. EEG : ralentissement gen ou local / activité épileptique. LCS : pléiocytose lymph, BOC.
Dosage Anticorps sérum et LCS.



Traitement d'attaque
MPS : 1g / j pdt 5 js
ou
IVIG : 0.4mg/kg / J pdt 5 js
ou
PLEX si réponse incomplète



pas d'amélioration

amélioration



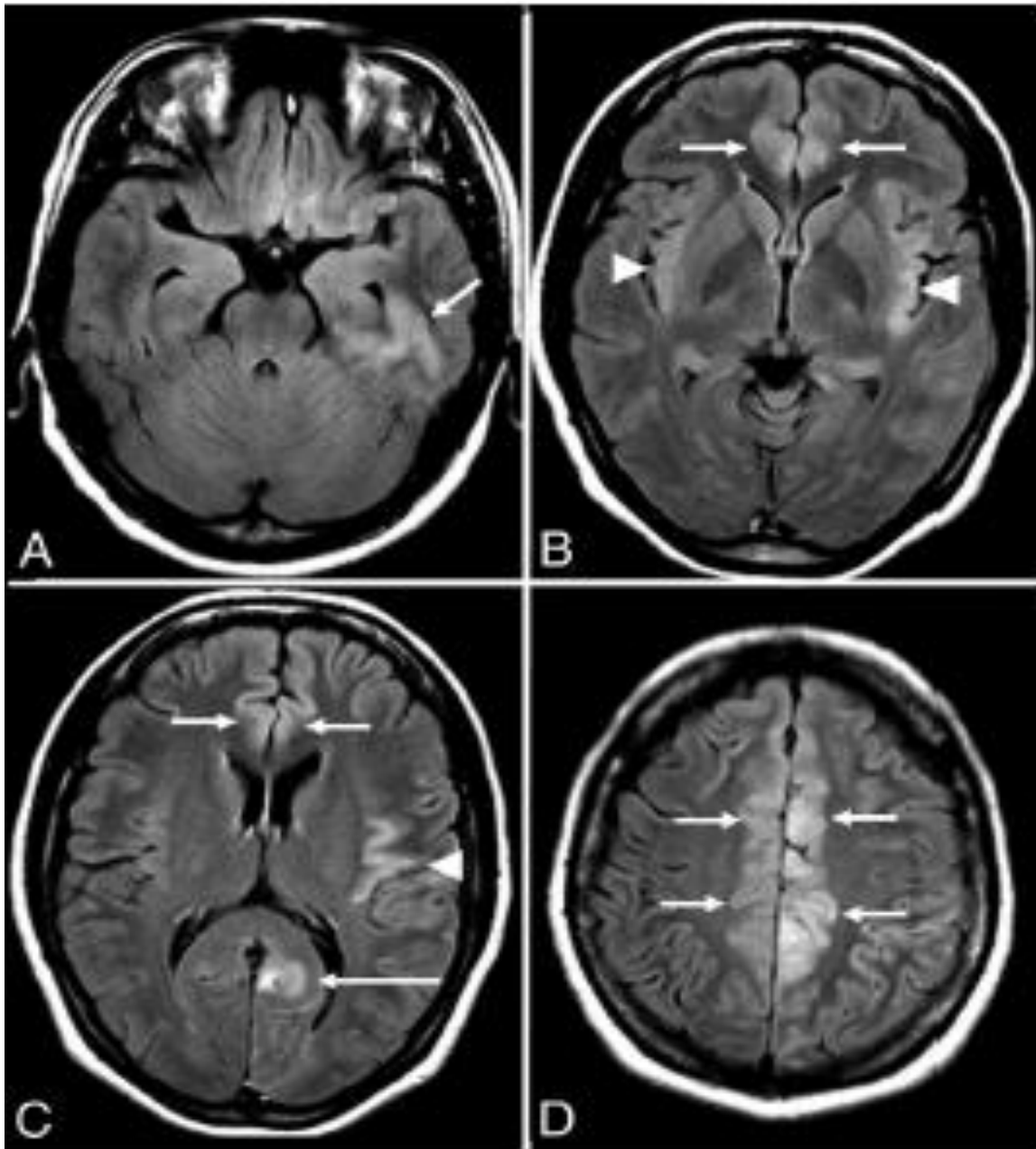
RITUXIMAB IV : 375 mg / m²
1 fois / semaine pdt 4 semaines.
ou
CYCLOPHOSPHAMIDE IV : 1g / mois pdt 6 mois.

Maintien prednisolone orale pdt 4 à 6 mois et considérer :
- azathioprine orale.
ou
- mycophénolate mofétil .
ou
- RITUXIMAB IV (monit CD19)

VI.CONCLUSION.

Plusieurs remarques méritent d'être posées :

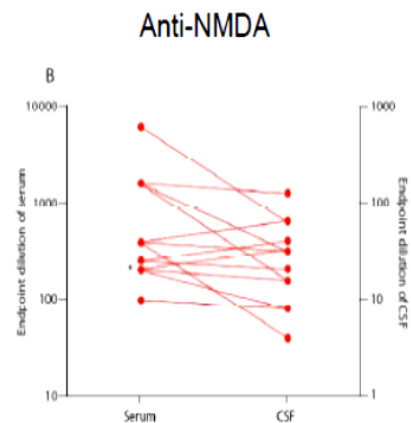
- 1) Le diagnostic d'encéphalite auto- immune est souvent difficile car les examens para-cliniques peuvent être normaux : le taux des faux négatifs en imagerie cérébrale et en analyse du LCR est élevé chez le sujet âgé avec les anticorps dirigés contre les protéines CASPR et LGI1.
- 2) L'un des diagnostics différentiel les plus difficiles chez le sujet jeune est l'ADEM qui peut être associé à des MOG IgG (dosé dans le sérum) au cours des encéphalites à anticorps anti NMDA et anti Glycine.
- 3) Il existe probablement des formes frustes ou modérées.
- 4) Il n'a pas de guidelines absolu de traitement.



Encéphalite à anticorps anti-NMDA: IRM en T2 Flair axial montrant des lésions hyperintenses dans le cortex temporal inférieur gauche, insulaires D et G et cingulaires D et G.

Serum ou LCR ?

- Serum:
 - Hu, Yo, Ma, CV2, Amphiphysine,
 - LG1, CASPR2
 - Recoverine
- LCR :
 - NMDAR
- Serum (et LCR):
 - VGKC, AMPAR, GABA_BR



Lancet Neurol 2011; 10: 759-72

Recommandations de prise en charge des Encéphalites Limbiques à anti-NMDAr

BILAN CARCINOLOGIQUE

Femme

Recherche d'une lésion ovarienne (58%)*

- TDM Thoraco-abdomino-pelvienne
- IRM pelvienne
- Echographie endo-vaginale

Toute lésion (y compris kyste bénin ou fonctionnel) doit être exploré chirurgicalement

Homme

Recherche d'un cancer (n= 2/9)*

- TDM Thoraco-abdomino-pelvienne
- Echographie testiculaire

Enfant

Recherche d'un cancer (25%)**

- tératome ovarien (9% des fillettes < 14 ans)
- Neuroblastome

TRAITEMENT IMMUNOLOGIQUE

! ATTENTION: Ces propositions thérapeutiques ne reposent à ce jour sur aucune étude validée mais uniquement sur l'expérience clinique du centre de référence.

Immuglobulines intraveineuses

- J0 : 0,4 g/kg/j pendant 5 jours
 - J15 : 0,4 g/kg/j pendant 5 jours
- (y compris en l'absence d'efficacité de la première cure)

Bolus de corticoïdes

+/- 1g /j, trois jours consécutifs
(efficace pour 2 des 13 cas traités par Solumédrol)

Efficacité des IgIV

- Cures mensuelles pendant 6 mois puis réévaluation (avec PL)

IgIV inefficaces : Echanges Plasmatiques

- Un échange plasmatique tous les deux jours pendant 10 jours.

Efficacité des EP

- EP hebdomadaires pendant un à deux mois puis réévaluation clinique

EP inefficaces: anti-CD20

- J0 : 1g de Rituximab
- J15 : 1g de Rituximab
- puis cure mensuelle pendant 6 mois à 375 mg/ m² de Rituximab puis réévaluation (avec PL)

*: Dalmau, et al. Lancet Neurol. 2008; 7 (12): 1091-8

** : Florance, et al. Ann Neurol. 2009; 66(1): 11-18

BIBLIOGRAPHIE

1. Brierley J, Corsellis J, Hierons R. Subacute encephalitis of late adult life mainly affecting limbic areas. *Brain* , 1960; :375-68.
2. Corsellis J, Golberg G. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* , 1968; 91 :481-96.
3. Dalmau J, Furneaux H, Posner JP. Detection of anti-Hu antibody in serum of patients with small lung cancer. *Ann neurol* ,1990; 27 :544-52.
4. Armangue T , Dalmau J. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of infectious encephalitis. *Current opinion in neurology*,2014 ; 27 (3) :361-68.
5. Graus and al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet neurology* , 2016; 15 : 391-404.
6. Lancaster E .The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* , 2016 ; 12(1) : 1-13.
7. Machado S, Pinto AN , Irani SK. What should you know about limbic encephalitis ?. *Arq Neuropsiquiatria* , 2012 ;70 (10) : 817- 22.
8. Karim AR , Jacob S. Immunological markers in neurological disorders. *Ann clin biochem* , 2012 ;49 :29- 43.
9. Bost C. Encéphalites à auto- anticorps anti NMDA. Thèse de doctorat en neurosciences et cognition , Lyon 2017.
10. Armangue T. Autoimmune post herpes simplex encephalitis. *Neurology* , 2015 ; 85(20) :1736 -43.
11. Titular M . Overlapping demyelinating syndrome and anti- NMDA receptors Encephalitis. *Ann Neurol* , 2014 ; 75 (3) : 411 -28.
12. Liu J. A case of anti- NMDA receptor encephalitis with ADEM- like clinical MR findings. *Neuroimmunol Neuroinflamm* , 2016 ; 3 : 357- 9
13. Kelley BP, Griffith B . Patterns of imaging in autoimmune encephalitis. *Am J neurorad* , 2007 : 1070-78 .
14. Dalmau J, Graus F. Antibodies mediating encephalitis. *NEJM* , 2018 ; 378 : 840- 51.
15. Mat A , Dalmau J P. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibody in csf. *Neurology* , 2013 ; 80 (14) :1349 – 50.
16. Shin YW , Chou K. Treatment strategies of autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord* , 2017 ; 11 : e 1756.

17. Honnorat J , PLazat LO. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders. *Revue Neurol* , 2018 ; 174 : 228 – 36.
18. Bash S , Hathout GM , Cohen S. Mesio temporal T2 hyperintensities in neurosyphilis mimicking HV1. *Am J Radiol* , 2001 ; (22) : 314 – 16.
19. Kim JA . Transient MR signal changes in patients with generalized status epilepticus. *Am J of Neuroradiology* , 2001 ; 22(6) : 1149- 60 .
20. Farias- Moeller MR . Early EEG ictal and interictal patterns in FIRES. *Epilepsia* , 2017 ; 58 (8) : 1310 -48.
21. Shadikhar S. Diagnosis and treatment of limbic encephalitis *J of The Association of physicians of India* , 2017 ; 65 : 62- 69.
22. Dalmau J , Lancaster E , Gordon RB. Clinical and laboratory experiences in diagnosis and treatment of anti- NMDA encephalitis. *Lancet Neurol* , 2011 ; 10(1) : 63- 74.

RESUME

Introduction

Les encéphalites autoimmunes sont des entités récentes et méconnues, ciblant les antigènes du SNC, réalisant souvent une encéphalite limbique inflammatoire, dont l'immunothérapie est souvent efficace.

Objectifs de l'étude

Déterminer les caractéristiques cliniques et para cliniques des encéphalites à anti NMDAr, à anti CASPR2 et à anti LGI1.

Matériels et méthodes

C'est une étude descriptive, prospective et rétrospective, de janvier 2016 à décembre 2018.

Résultats

Nous avons recensé 30 patients (âge moyen de $44 \pm 18,05$ ans). Le tableau clinique était souvent aigu (73,3%), avec des troubles psychiatriques, des troubles de la vigilance, de crises d'épilepsie, et des troubles mnésiques, voir de la dysautonomie. Un hyper signal temporal (\pm extra limbique) a été souvent retrouvé à l'IRM, des anomalies aspécifiques à l'EEG, et un LCR inflammatoire. Les FBDS, les dyskinésies, et la neuromyotonie étaient les signes discriminatifs. Une néoplasie a été retrouvée chez 16,7% des cas. L'immunothérapie a conduit à une bonne évolution.

Conclusion

Cette étude a pour objectif de savoir diagnostiquer ces entités dans notre pays et d'instaurer un traitement précoce et efficace. Une étude avec de grands échantillons serait plus bénéfique.

Mots clés : Encéphalite limbique auto-immunes; anti NMDAr ; anti CASPR2 ; anti LGI1.

ABSTRACT

Introduction

Autoimmune encephalitis is a new and little-known entity targeting CNS antigens, often producing inflammatory limbic encephalitis, where immunotherapy is often effective.

Aim of the study

The main objective of the study is to determine the clinical and paraclinical characteristics of encephalitis associated with NMDAr, CASPR2 and LGI1 antibodies.

Materials and methods

It is a descriptive, prospective and retrospective study, which started from January 2016 to December 2018.

Results

This is a cohort of 30 patients with a mean age of 44 ± 18.05 years. The limbic encephalitis was acute in 73.3%, mostly with a psychiatric disorders, disorders of vigilance, epileptic seizures, dysautonomia and memory disorders. A temporal hyper signal (\pm extra limbic) was often found on MRI, also with non-specific anomalies in the EEG and an inflammatory CSF. FBDS, dyskinesias, and neuromyotonia were the discriminating signs. Neoplasia was found in 16.7% of the cases. Immunotherapy has led to a good development.

Conclusion

The purpose of this study is to know how to diagnose autoimmune encephalitis, that are often unknown in our country, and establish an early and effective treatment. A study with large samples would be more beneficial.

Key words: limbic encephalitis; anti-NMDA; anti-CASPR2; anti-LGI1.