

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 169

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(NEUROLOGIE)

par

Maud Lepetit
Née le 29/07/1985 à Lannion

Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2014

A PROPOS DE 9 CAS D'ENCEPHALITE A ANTI-NMDA (N-Méthyl D-Aspartate)
RECEPTEUR

Président : Professeur Pascal Derkinderen

Directeur de thèse : Docteur Mathieu Sevin-Allouet

Remerciements

Je remercie le Dr Mathieu Sevin-Allouet d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de ses judicieux conseils tout au long de son élaboration.

Je remercie le Pr Pascal Derkinderen d'avoir eu la gentillesse de présider ce jury de thèse. Merci de la confiance que vous me portez et de la sympathie dont vous faites preuve à l'égard de tous.

Je remercie le Dr Sandrine Wiertlewski, de son aide bienveillante, de sa disponibilité, de son soutien... Je vous suis reconnaissante de toutes les décisions prises avec justesse concernant mon parcours professionnel. Merci pour tout.

Je remercie le Pr Mohamed Hamidou d'avoir accepté de participer au jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Je remercie le Pr Daniel Villers d'avoir accepté de participer au jury de thèse. Merci de votre amabilité.

Je remercie le Pr Pierre Tattevin et le Dr Paul Sauleau du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes qui m'ont aimablement permis d'accéder aux dossiers médicaux des patients inclus et qui se sont rendus disponibles rapidement pour me venir en aide.

Je remercie le Dr Laurène Leclair-Visonneau pour ses conseils concernant les EEG.

Je remercie tous les praticiens du service de neurologie de Nantes pour leur enseignement de la neurologie et la qualité des échanges au sein du service.

Je remercie mes co-internes qui ont amicalement partagé avec moi ces semestres de formation. Merci de votre entraide et de votre convivialité. Ce fut un plaisir de travailler en votre compagnie. J'adresse une pensée à mes co-externes de Brest éparpillés aux quatre coins de la France, qui m'ont apporté l'enthousiasme et l'émulation nécessaire à l'apprentissage.

Je remercie également les équipes soignantes (infirmiers et aides-soignants) qui ont appris à me connaître et ont guidés mes pas dans le service.

Je remercie Simon Martin, mon compagnon, qui me supporte chaque jour avec calme et humour. Au-delà de ces attentions que tu me portes au quotidien, tu m'as éveillée à tant de possibles dont je n'avais pas conscience. Ta présence dans ma vie est la raison de mon bonheur. Je t'aime.

Je remercie mes parents Yann et Christiane Lepetit, sans qui je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. Je vous remercie de tous les efforts que vous avez faits pour moi et de votre soutien. Merci de l'amour que vous m'avez donné.

Je remercie mes beaux-parents, Didier et Christiane Martin, pour leur accueil inconditionnellement chaleureux.

Je remercie mes amis, qui depuis toutes ces années sont fidèles, et dont les interminables discussions sont toujours source d'enrichissement et de joie.

Sommaire

Abréviations	7
I. Introduction	9
1. Historique	9
2. Le récepteur NMDA	9
3. Physiopathologie	10
4. Epidémiologie	12
5. Étiologie, facteurs déclenchants.....	13
6. Clinique, diagnostique, prise en charge.....	13
7. Problématiques.....	15
II. Patients et méthodes.....	16
A. Les patients.....	16
B. Les anticorps anti-NMDAr.....	16
III. Résultats	17
A. Données sociodémographiques	17
B. Symptomatologie clinique	17
1. Facteurs déclenchants et prodromes	17
2. Présentation psychiatrique.....	18
3. Éléments épileptiques	18
4. Troubles de la vigilance et hypoventilation.....	18
5. Dysautonomie.....	18
6. Mouvements anormaux	19
7. Troubles cognitifs.....	19
8. Autres symptômes.....	19
9. Chronologie.....	19
C. Examens complémentaires.....	21
1. Anticorps anti-NMDAr	21
2. Autres examens biologiques.....	22
3. Imagerie, électroencéphalographie, anatomopathologie.....	23
D. Traitements.....	25
1. Prise en charge en réanimation.....	25
2. Traitements étiologiques.....	25
3. Traitements symptomatiques.....	26
E. Evolution	26

IV.	Discussion	29
1.	Présentations cliniques.....	29
2.	Neuropsychologie	30
3.	Mouvements anormaux	31
4.	Epilepsie	32
5.	Examens complémentaires.....	35
6.	Dosages des anti-NMDAr.....	36
7.	Thérapeutique	37
8.	Evolution	38
9.	Conclusion.....	39
	Bibliographie.....	40
	Annexes	50

Abréviations

AMPA : Alpha-amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolePropionic Acid

ANCA : Anticorps Anti Cytoplasme Polynucléaires Neutrophiles

BREF : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale

CA : Carbohydrate Antigen

Caspr : Contactin associated protein

CBA : Cell Base Assay

CD : Cluster of Differentiation

CMV : Cytomegalovirus

CPG : Central Pattern Generator

CPK : Créatine Phospho Kinase

CRMP5 : Collapsin Response Mediator Protein 5

CRP : C Réactive Protéine

CV2 : Cross Veinless 2

DTP : Dyphterie Tetanus Poliomyélite

DO80 : Denomination Orale 80

EBV : Epstein Barr virus

ECT : Electroconvulsivothérapie

EEG : Electroencéphalogramme

EFA6-A : Exchange Factor for ADP-ribosilation factor 6

FAN : Facteurs Anti-Nucléaires

FDG : Fluoro-Deoxy Glucose

GABA : Gaba Amino Butyrique Acid

HCG : Hormone Gonadotrophine Chorionique

HLA : Human Leucocyte Antigen

HMPAO : Hexamethylpropylen Amine Oxime

HSV : Herpes Simplex Virus

H1N1 : Hemagglutinine 1 Neuraminidase 1

IgIV : Immunoglobuline Intra Veineuse

Il 10 : Interleukine 10

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KO : Knock Out

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LGII : Leucin-rich, Glioma Inactivated 1

LTP : Long Term Potentiation

MMS : Mini Mental State

mRS : modified Rankin Scale

NAA : N Acétyl Cystéine

NMDA : N-Méthyl D-Aspartate

NMO : Neuromyélie Optique

PLEDs : Periodic Lateralized Epileptiform Discharges

PVB19 : Parvovirus B19

SEEG : Stéréo Electro Encéphalographie

SPECT : Single-photon Emission Computed Tomography

TEP : Topographie par Emission de Positron

TMT : Trail Making Test

TPHA VDRL : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay Venereal Disease Research Laboratory

TPO : Thyroperoxydase

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

VGKC : Voltge Gated K Channel

VHB : Virus Hépatite B

VHC : Virus Hépatite C

VIH : Virus Immunodéficiencie Humaine

VZV : Varicelle Zona Virus

I. Introduction

Les encéphalites limbiques sont des affections neurologiques caractérisées par un tableau clinique encéphalitique associé à la présence d'anticorps dirigés contre le système nerveux central. Les encéphalites limbiques ont été initialement décrites dans les années 1960, elles étaient alors considérées comme exclusivement paranéoplasiques (Charatan et Brierley 1956; Corsellis, Goldberg, et Norton 1968). Au cours des dernières décennies, leur description s'est affinée avec la découverte de différents autoanticorps dirigés contre des antigènes neuronaux qui peuvent être intracellulaires (anti-Hu, Ma2, Yo, Ri, Amphiphysine, CV2, CRMP5) ou membranaires (anti-VGKC, LGI1, CASPR, GABA, mGlu, AMPA, et NMDA) (Lancaster et Dalmau 2012; Vincent et al. 2011; Graus et al. 2008). Ces tableaux encéphalitiques peuvent être associés à des cancers, notamment lorsque la cible antigénique est intracellulaire, mais ce n'est pas toujours le cas. Il existe en effet des encéphalites dysimmunitaires impliquant des autoanticorps qui peuvent alors répondre à un traitement immunosuppresseur (Honnorat 2010). Dans ce travail nous décrirons une affection particulièrement étudiée ces dernières années, l'encéphalite à anti-NMDAr (N-Méthyl D-Aspartate récepteur), qui constitue un archétype de l'encéphalite limbique.

1. Historique

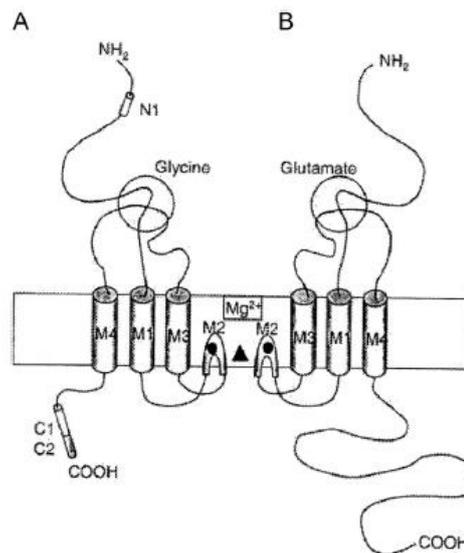
La première description clinique d'une encéphalite limbique à anticorps anti-récepteur NMDA est rapportée en 1997 (Nokura et al. 1997) à travers le cas d'une jeune femme présentant des troubles psychiatriques associés à des troubles cognitifs, puis une altération de la vigilance, une hypoventilation, des crises d'épilepsie partielles et des mouvements anormaux, résolutifs après ablation d'un tératome ovarien. En 2005, une étude (Ances et al. 2005) retrouve des anticorps se fixant au sein de la face interne de la couche moléculaire de l'hippocampe dans le LCR de 4 patientes présentant le tableau clinique d'encéphalite limbique. L'immunohistochimie permet de déterminer que ces anticorps sont membranaires, initialement décrits comme anti-EFA6A (Vitaliani et al. 2005). En 2007 (Dalmau et al. 2007) la cible antigénique de cet autoanticorps (IgG1) est enfin découverte, il s'agit de la sous unité NR1 de l'hétérodimère NR1 NR2b du récepteur NMDA. En effet, le sérum et le LCR de 12 patients analysés dans cette étude colocalisent le récepteur NMDA sur des coupes de cerveaux humains et murins, ainsi que sur des cellules nerveuses retrouvées au sein du tératome ovarien, et fixent les cellules Hek 293 transfectées avec l'hétérodimère.

2. Le récepteur NMDA

Le récepteur NMDA est l'un des principaux récepteurs du système nerveux central. Il s'agit d'un récepteur glutamatergique (excitateur) ionotropique. Le récepteur s'organise en tétramère ou pentamère, se composant de différentes sous unités. Il existe 7 sous unités (NR1, NR2 (A B C D), NR3 (A B)), la sous unité NR1 étant obligatoire. Les autres sous unités sont plus ou moins représentées selon les régions du cerveau. Ainsi, alors que la sous unité NR1 est ubiquitaire, la sous unité NR2b est fortement présente dans l'hippocampe, le cortex et le

thalamus. La sous unité NR1 comporte le site de liaison à la glycine et la sous unité NR2 le site de liaison au glutamate. Le récepteur est composé d'un domaine N terminal extracellulaire et de 4 domaines transmembranaires dont le 2^{ème} (M2) constitue le pore ; c'est également sur ce domaine que se situe le site d'ancrage du magnésium.

Le récepteur NMDA est un récepteur cationique non sélectif avec forte perméabilité au Calcium, et une cinétique lente. L'ouverture du canal ne s'effectue qu'après dépolarisation de la membrane (-40mV) nécessaire à la levée du bloc Magnésium, associée à la fixation du neurotransmetteur (glutamate) (Yamakura et Shimoji 1999; Chaffey et Chazot 2008). La figure 1 est un schéma représentant le récepteur NMDA.



Chaffey et al, Curr Anaesth Crit Care 2008

Figure 1. Schéma du récepteur NMDA.

3. Physiopathologie

La découverte d'un anticorps ne suffit pas à authentifier le caractère dysimmunitaire d'une maladie ni le caractère pathogène de l'autoanticorps. Il faut réunir différentes conditions afin de déclarer l'encéphalite limbique pathologie à autoanticorps. Elles sont énumérées dans la revue de Moscato (Moscato et al. 2010). Ces points semblent vérifiés dans les encéphalites à anti-NMDAr.

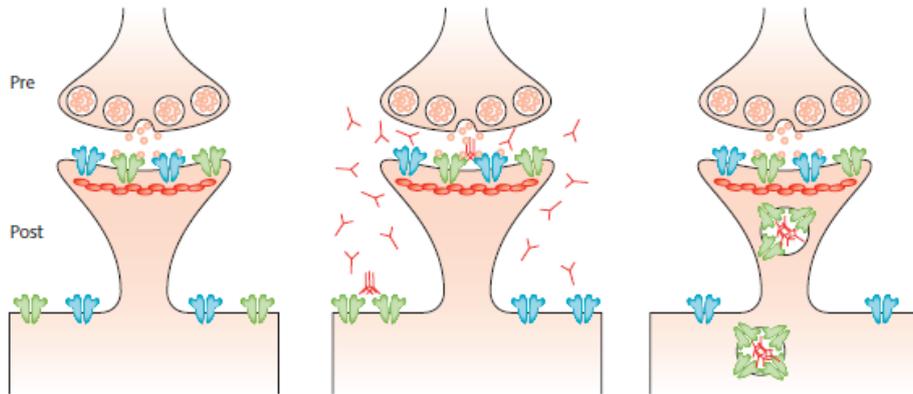
Bien que le mode d'action ne soit pas totalement élucidé, il a été montré que les anti-NMDAr réduisent le nombre de récepteurs NMDA à la surface de la synapse (Hughes et al. 2010), avec une limitation des courants NMDA (enregistrés en patch clamp), même si à la phase initiale, la durée d'ouverture pourrait être allongée (Gleichman et al. 2012). Une action mécanique des anticorps (par interaction des segments Fc) provoquant l'internalisation du récepteur a été montrée (Moscato et al. 2014) mais d'autres mécanismes pourraient être en jeu

(notamment via la voie ephrinB2R qui agit sur la localisation synaptique de la sous unité NR2A du récepteur) (Mikasova et al. 2012). La figure 2 illustre l'internalisation du récepteur NMDA secondaire à la fixation de l'anticorps. Cette disparition des récepteurs NMDA de la synapse a des conséquences au niveau de l'hippocampe sur la Long Term Potentiation (LTP) qui permet notamment les apprentissages (Mikasova et al. 2012; Q. Zhang et al. 2012) et sur la régulation extracellulaire de glutamate (Manto 2010).

Cliniquement, les effets psychiatriques de la diminution du récepteur NMDA ont été étudiés avant même que l'encéphalite à anti-NMDAr ne soit décrite. En effet, l'administration d'antagonistes NMDA comme la kétamine, la phencyclidine, le MK801, provoque des symptômes psychotiques. Les patients psychotiques auraient également moins de récepteurs NMDA que les sujets sains (Rosenthal-Simons, Durrant, et Heresco-Levy 2013). Chez l'animal, les souris KO pour le récepteur NMDA développent également des troubles du comportement et agitations motrices (Mohn et al. 1999). Des troubles psychiatriques similaires sont retrouvés chez les patients atteints d'encéphalite limbique, ce qui suggère un impact clinique de l'internalisation du récepteur bien que ce mécanisme n'explique pas les autres symptômes, notamment les mouvements anormaux. Le dernier fait qui achève de montrer l'implication des anticorps dans la pathogénèse, est l'association entre le taux des anticorps et l'évolution clinique. Il a été montré *in vitro* que le nombre de récepteurs dépendait du taux d'anticorps et que leur internalisation était réversible avec l'élimination des anticorps. Ces données sont confirmées cliniquement dans la plupart des études, avec une amélioration clinique corrélée au taux d'anticorps (Gresa-Arribas et al. 2014; Irani et al. 2010) et généralement une bonne réponse aux échanges plasmatiques et aux immunoglobulines intraveineuses.

Au-delà de ce cadre physiopathologique précis de maladie à autoanticorps, le caractère dysimmunitaire de l'encéphalite limbique est supporté par l'existence d'une réponse aux traitements immunosuppresseurs et est confirmé par les études histologiques qui retrouvent une inflammation, sous la forme d'un infiltrat macrophagique, lymphocytaire B, lymphocytaire T et plasmocytaire. En revanche, il n'est pas retrouvé de complément (Martinez-Hernandez et al. 2011; Tüzün et al. 2009; Camdessanché et al. 2011).

Les mécanismes à l'origine du déclenchement de la maladie sont mal compris. Dans les formes paranéoplasiques, une exposition antigénique s'effectue au niveau de la tumeur (il est en effet retrouvé des neurones au sein de tératomes ovariens) (Dalmau et al. 2007; Tüzün et al. 2009). Dans les formes dysimmunitaires, le contact avec un organisme étranger (virus par exemple) pourrait aboutir à la production d'autoanticorps par mimétisme moléculaire. Il semble que la rupture de la barrière hématoencéphalique soit ensuite une condition nécessaire au développement de la maladie. La sécrétion d'anticorps étant intrathécale, un second contact avec l'antigène dans le système nerveux central est envisageable. Les cellules impliquées ne sont pas identifiées, il est possible que les lymphocytes T Helper stimulent les lymphocytes B qui prolifèrent tout en subissant des mutations hypersomatiques à l'origine de l'autoanticorps (Peery et al. 2012). Cette physiopathologie demeure encore hypothétique.



Dalmau et al, Lancet neurol 2011

Figure 2. Schéma de l'action des anticorps anti-NMDAR avec internalisation du récepteur.

4. Epidémiologie

L'encéphalite à anti-NMDAR est donc une encéphalite liée à la présence d'un auto-anticorps anti-NMDAR IgG1 contre la sous unité NR1 du récepteur. Cette pathologie touche principalement la femme (ratio F:H 2/1) jeune et l'enfant, mais peut également survenir chez la personne plus âgée.

La prévalence exacte de la maladie n'est pas connue, mais elle est d'environ 10% des échantillons biologiques adressés pour cette recherche (Dalmau 7%, Irani 11%, Suh Lailam 9%) (Irani et al. 2010; Dalmau et al. 2011; Suh-Lailam et al. 2013).

Parmi les patients atteints d'encéphalite hospitalisés en réanimation, 1% sont des encéphalites limbiques à anti-NMDAR (H. Prüss et al. 2010). La cohorte Anglaise (Granerod et al. 2010) retrouve un taux de 11% d'encéphalites à anti-NMDAR et l'étude de Gable (Gable et al. 2012), à partir d'une cohorte d'encéphalites de cause indéterminées, en retrouve 40%. Parmi 108 cas d'encéphalites fébriles il est retrouvé 2 cas d'anti-NMDAR dans la cohorte française (L. Thomas et al. 2014). Les différences entre ces études sont dues aux modes de recrutement et aux critères d'inclusion.

Parmi 800 cas d'épilepsies temporales il est retrouvé 5 cas d'encéphalites limbiques dans l'étude de Niehusmann (Niehusmann et al. 2009).

Plusieurs études ont cherché à connaître la prévalence de l'encéphalite à anti-NMDAR au sein des pathologies psychiatriques comme la schizophrénie. L'équipe de Hammer (Hammer et al. 2013) retrouve une prévalence d'anticorps anti-NMDAR de 7/1080 patients schizophrènes mais les dosages n'ont pas été contrôlés en immunohistochimie. Dans l'étude de Steiner (Steiner et al. 2013) il est retrouvé 2 cas d'encéphalites à anti-NMDAR (avec une clinique compatible) sur 121 patients schizophrènes. Dans la cohorte de 61 patients psychiatriques de Tsutsui (Tsutsui et al. 2012), il est retrouvé 10 cas d'encéphalites à anti-NMDAR, dont 6 ont des symptômes atypiques de psychose évocateurs d'encéphalite. Dans la cohorte de Zandi (Michael S. Zandi et al. 2011) il est retrouvé 3 patients atteints d'encéphalites à anti-NMDAR sur 46 patients schizophrènes (dont 2 ont des troubles cognitifs), en revanche, aucun des 80 patients schizophrènes de la cohorte de Masdeu

(Masdeu et al. 2012) n'a de prélèvement positif. Il est donc difficile d'estimer la prévalence des encéphalites à anti-NMDAr parmi les troubles psychiatriques. Les patients reclassés dans le groupe des encéphalites avaient, soumis à un regard rétrospectif, d'autres symptômes compatibles avec cette affection.

L'évaluation des affections purement gynécologiques montre que parmi 20 cas de tératome ovarien et 11 cas de tumeur bénigne de l'ovaire (asymptomatique du point de vue neurologique), il n'est pas retrouvé d'anticorps anti-NMDAr sériques (Mangler et al. 2013).

5. Etiologie, facteurs déclenchants

Certaines ethnies sont particulièrement touchées (asiatiques et africaines) avec une association plus importante à des cancers. 40% à 60% d'encéphalites limbiques sont associées à des néoplasies, principalement des tératomes ovariens (notamment chez la femme entre 12 et 45 ans) dans la cohorte de Titulaer (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Armangué, et al. 2013), mais d'autres cancers doivent être recherchés comme les carcinomes ovariens, les tumeurs du testicule, les cancers pulmonaires à petites cellules, les cancers du sein, du thymus, du pancréas, les lymphomes, les schwannomes... (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Armangué, et al. 2013; Dalmau et al. 2011; Viaccoz et al. 2014; M. S. Zandi et al. 2009).

Lorsqu'il n'est pas retrouvé de néoplasie, l'encéphalite est dysimmunitaire. Certains facteurs déclenchants ont pu être suspectés, notamment l'encéphalite herpétique (Armangué et al. 2014; Mohammad et al. 2014; Hacoheh et al. 2014; Höftberger et al. 2013; Gilbert, Leypoldt, et Dalmau 2014; Leypoldt et al. 2013). Dans la cohorte de Gable (Gable et al. 2012) la sérologie *mycoplasma pneumoniae* est positive pour 4 patients et chez 8 patients dans la série de Florance (Florance et al. 2009). Il a été rapporté également de façon plus anecdotique des cas survenant après contagage avec la grippe aviaire H1N1 (Baltagi et al. 2010), l'infection à PVB19 (Grillo et da Silva 2013), les vaccinations (1 cas post DTP) (Hofmann, Baur, et Schrotten 2011).

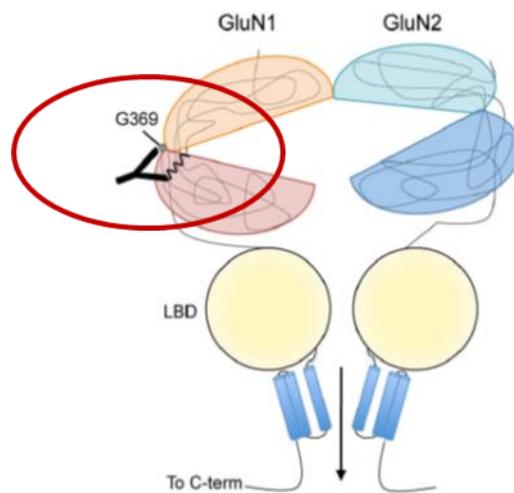
Les arguments pour une prédisposition génétique sont plus minces ; un cas de nouveau-né atteint d'encéphalite limbique présentant une mutation pour un gène en rapport avec l'HLA a été décrit (Verhelst et al. 2011).

6. Clinique, diagnostique, prise en charge

Les descriptions cliniques sont relativement stéréotypées, associant souvent après une phase prodromique de syndrome viral, des troubles psychiatriques et des crises comitiales généralisées ou partielles, des troubles de la vigilance avec hypoventilation pouvant nécessiter une intubation et parfois une dysautonomie, puis des mouvements anormaux et des troubles cognitifs.

L'imagerie cérébrale retrouve des anomalies dans environ 30% à 55% des cas (Dalmau et al. 2011). L'EEG est la plupart du temps pathologique (environ 90% des cas) ainsi que le LCR, comportant une pléiocytose lymphocytaire.

Le diagnostic repose sur la clinique et sur la présence d'anticorps anti-NMDAr dans le LCR et le sang. Pour détecter ces anticorps par une technique valide, il est nécessaire d'utiliser un récepteur conformationnel avec notamment les acides aminés N368/G369 intacts (Gresa-Arribas et al. 2014; Gleichman et al. 2012) qui font probablement partie de l'épitope antigénique (qui n'est pas connu à ce jour). Ces acides aminés sont situés au niveau du domaine amino-terminal extracellulaire. La figure 3 illustre le site de fixation supposé de l'anticorps anti-NMDA. En pratique, le diagnostic s'effectue à partir de cellules transfectées (CBA pour « Cell Base Assay » sur des cellules fixées) avec la sous unité NR1 ou l'hétérodimère NR1/NR2B, testées avec le sérum et le LCR. Ce dosage est confirmé en immunohistochimie, du fait du risque de faux positif de 3% (Gresa-Arribas et al. 2014).



Gleichman et al, J neuroscience 2012

Figure 3. Schéma du site de fixation de l'anticorps au récepteur NMDA.

L'évolution est favorable dans environ 80% des cas, nécessitant cependant la plupart du temps un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, Rituximab (anti-CD20), Cyclophosphamide puis Mycophénolate Mofetil).

Les facteurs associés à une moins bonne évolution sont la survenue d'une forme clinique grave de la maladie, le retard d'initiation du traitement (et l'absence de seconde ligne thérapeutique), et l'admission en secteur de réanimation.

A 1 an de suivi le taux de décès est d'environ 10%. Les décès surviennent au décours de sepsis, de complications thromboemboliques, de défaillances multiviscérales principalement, mais peuvent également être secondaires à des arrêts cardiaques (dysautonomie) (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Armangué, et al. 2013). Il a été rapporté un décès survenu à l'issue d'une évolution défavorable de l'encéphalite au bout de 24 mois de réanimation avec limitation des soins (A. Thomas et al. 2013).

Les rechutes sont possibles, dans 15 à 25% des cas, souvent moins sévères (Gabilondo et al. 2011), elles peuvent survenir plusieurs années après l'épisode initial (Ramanathan, Wong, et Fung 2013).

7. Problématiques

Les traitements symptomatiques, notamment des états de mal épileptiques et des mouvements anormaux, posent problème dans l'attente de la réponse aux immunosuppresseurs. Ces symptômes étant source de comorbidités et de complications conduisant parfois au décès, ils constituent une priorité thérapeutique. Il est parfois difficile d'authentifier des crises comitiales voir des états de mal épileptiques non convulsivants, les aspects EEG étant trompeurs avec peu de descriptions dans la littérature. Les symptômes cliniques, notamment les clonies, peuvent être secondaires uniquement au dysfonctionnement neuronal lié à la pathologie. L'attitude n'est donc pas univoque en ce qui concerne l'approche thérapeutique symptomatique et le monitoring de ces patients.

Les descriptions des troubles cognitifs impliqués dans le pronostic à long terme de cette affection ont été peu abordées dans la littérature. En effet, passé l'épisode aigu, les troubles cognitifs résiduels conditionnent le retour à domicile et l'autonomie des patients. Une description plus précise est nécessaire pour mieux accompagner les patients, éventuellement adapter la reprise professionnelle et mieux anticiper les difficultés.

Nous décrivons dans ce travail 9 cas français recueillis rétrospectivement à partir desquels nous tenterons d'aborder plus précisément ces aspects de la maladie.

II. Patients et méthodes

A. Les patients

Les patients ont été recrutés de manière rétrospective, provenant des consultations ou des hospitalisations dans les services de Neurologie, Infectiologie et Réanimation des Centres Hospitalo-Universitaires de Nantes et de Rennes entre 2003 et 2014. Les informations ont été recueillies par consultation des dossiers hospitaliers. Nous avons ainsi obtenu 9 cas dont le diagnostic est établi sur la présentation clinique et/ou la présence d'anticorps anti-NMDAr dans le sérum ou le LCR. Les anti-NMDAr n'ont pas été retrouvés chez l'une des patientes dont le diagnostic a été porté à posteriori mais dont la présentation clinique et l'évolution sont en faveur d'une encéphalite à anti-NMDAr.

Les informations recueillies à partir des dossiers comprennent les données socio-économiques, la présentation clinique, les bilans complémentaires biologiques et d'imagerie, les différents traitements reçus ainsi que la prise en charge en réanimation s'il y a lieu, et enfin les données de l'évolution. Certaines données n'ont pas pu être récupérées chez une patiente prise en charge en Hollande notamment en ce qui concerne les bilans complémentaires et les traitements.

B. Les anticorps anti-NMDAr

Les anticorps anti-NMDAr ont été dosés dans le LCR au laboratoire du CHU Lyon (J.Honorat), Biomnis (G.Chydériotis, Lyon, France), et au laboratoire LLIP (Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie, Pr R.L.Humbel, Luxembourg) en utilisant une technique d'immunofluorescence sur des cellules Hek293 transfectées pour la sous unité NR1 et l'hétérodimère NR1NR2b. Le sérum a été testé au laboratoire d'immunologie de l'hôpital Bicêtre (P. Chrétiens, Paris, France) également à partir de cellules Hek transfectées avec la sous unité NR1 et NR1NR2b.

Le diagnostic d'encéphalite à anti-NMDAr est principalement porté sur la présence des anticorps dans le LCR (dosage qualitatif), et le suivi évolutif comporte un suivi du taux sérique (quantitatif) et du LCR.

III. Résultats

A. Données sociodémographiques

Nous avons colligé 9 cas d'encéphalites à anti-NMDAr, exclusivement composés de femmes, d'une moyenne d'âge de 25.1 ans +/- 10.2 au moment du diagnostic. Les caractéristiques démographiques sont exposées dans le tableau 1. Tous les diagnostics ont été portés entre 2010 et 2013.

Le délai diagnostique (délai entre le début des symptômes et la confirmation du diagnostic) moyen était de 503+/- 1274 jours avec un délai médian de 19 jours.

Une des patientes a initialement été prise en charge comme mélancolie délirante ce qui a retardé le diagnostic de 9 mois. Cette même patiente avait déjà présenté un épisode similaire 23 ans auparavant, spontanément résolutif. Une patiente a présenté des symptômes cliniques en 2003 alors que le dosage des anticorps anti-NMDAr n'existait pas encore, le diagnostic a été porté rétrospectivement devant la présentation clinique typique, malgré l'absence d'anticorps anti-NMDAr recherchés 10 ans après l'évènement clinique. Enfin, le délai diagnostique n'a pas pu être obtenu pour l'une des patientes (prise en charge à l'étranger).

Patient	Age	Genre	Ethnie	Début des symptômes	Délai diagnostique
FM	19	F	Caucasienne	26/01/2003	10 ans (02/2013)
PS	48	F	Caucasienne	09/2010	9mois (24/05/2011)
WE	24	F	Caucasienne	05/2011	NR
NG	17	F	Guinée	20/06/2011	14 jours (04/07/2011)
RE	20	F	Caucasienne	10/07/2011	23 jours (02/08/2011)
CJ	19	F	Caucasienne	22/08/2011	21 jours (12/09/2011)
MV	33	F	Caucasienne	10/02/2012	17 jours (27/02/2012)
UF	29	F	Nouvelle Calédonie	26/06/2012	14 jours (10/07/2012)
TJ	16	F	Caucasienne	24/08/2013	13 jours (05/09/2013)

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et délai diagnostique. NR=non renseigné.

B. Symptomatologie clinique

1. Facteurs déclenchants et prodromes

Cinq patientes ont présenté des prodromes à type de syndrome viral (fièvre, céphalées, vomissements) les quelques jours qui ont précédés le début de l'affection. L'une des patientes

a été vaccinée par Gardasil ® avant de développer l'encéphalite. Le début de l'affection est survenu en été pour 7 patientes (mai à septembre).

2. Présentation psychiatrique

Toutes les patientes sauf une ont présenté initialement des symptômes psychiatriques à type de trouble du comportement, agitation, délire, hallucination, l'une d'entre elle affectant un tableau de mélancolie délirante avec catatonie.

3. Eléments épileptiques

Six patientes ont initialement présenté des crises d'épilepsie tonico-cloniques généralisées dont trois états de mal convulsivants. Une patiente a présenté uniquement des crises d'épilepsie généralisées inaugurales sans évènement épileptique par la suite.

Cinq patientes ont présenté des crises d'épilepsie partielles. Deux patientes ont présenté des crises partielles simples comportant des clonies de l'hémiface, l'une d'entre elle a présenté un état de mal partiel simple. Les symptômes cliniques tels que des clonies de la face ou des membres ont été attribués à des manifestations de crises partielles. Quatre patientes avec des troubles de la vigilance et des mouvements anormaux polymorphes ont présenté des crises partielles complexes dont la symptomatologie était intriquée avec les mouvements anormaux. Pour ces 4 patientes, il est difficile de statuer sur la nature épileptique des mouvements présentés du fait de l'absence de corrélation électroencéphalographique. L'une d'entre elles a été traitée comme un état de mal infraclinique à la vue des EEG (décrits ultérieurement) ; il s'agissait d'une patiente ayant présenté un état de mal convulsivant initialement. Les trois autres ont été traités par anti-épileptiques sans être considérées en état de mal.

Deux patientes n'ont pas présenté de manifestations épileptiques. La patiente ayant été prise en charge en Hollande a présenté des crises comitiales qui ne sont pas décrites dans les documents transmis.

4. Troubles de la vigilance et hypoventilation

Quatre patientes ont développé des troubles de la vigilance au décours des crises comitiales nécessitant une ventilation mécanique. L'hypoventilation concomitante est difficilement imputable à la pathologie seule chez des patientes présentant un état de mal convulsivant ou des crises répétées traitées par antiépileptiques. Les autres patientes n'ont pas présenté de troubles de ventilation.

5. Dysautonomie

La dysautonomie s'est manifestée par des troubles sphinctériens (incontinence urinaire chez 2 patientes et globe vésical chez 1 patiente), ainsi qu'une tachycardie chez 1 patiente.

6. Mouvements anormaux

Des mouvements anormaux semblant de nature non épileptique, sont survenus chez 4 patientes. Il a été décrit une activité de mâchonnement avec morsure de la lèvre inférieure chez une patiente. Trois patientes ont présenté un tableau plus bruyant, comprenant des mouvements rythmiques des membres supérieurs associés à des mouvements choréiques, des dystonies des membres et du tronc allant parfois jusqu'à des crises dystoniques en opisthotonos avec opposition et agitation. Il a également été noté des dyskinésies bucco-linguo-faciales avec activité de mâchonnement stéréotypé, parfois accompagnées de cri. L'une des patientes a présenté des activités rythmiques de la partie supérieure du visage avec écarquillement des yeux rythmiques.

Les EEG n'ont pas retrouvé de figures épileptiques corrélées à ces manifestations.

7. Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs, si évaluables, étaient constants. Les bilans ont été réalisés à distance des premiers symptômes, lorsque les patientes ont été capables de participer. Les troubles mnésiques ont été retrouvés chez 6 patientes, touchant principalement la mémoire épisodique et la mémoire de travail.

Les troubles des fonctions exécutives étaient présents chez 7 patientes comprenant des défauts de planification, de flexibilité mentale, un ralentissement psychomoteur, retrouvés aux bilans neuropsychologiques, avec un syndrome frontal clinique chez 2 patientes (comportant désinhibition, persévérations ou apathie marquée).

Les troubles attentionnels étaient généralement présents. Les troubles praxiques et visuo-constructifs étaient moins fréquents, retrouvés chez quatre patientes. Les bilans neuropsychologiques sont rapportés dans le Tableau 2.

Des troubles du langage associés aux troubles cognitifs ont été retrouvés chez 6 patientes. Le spectre clinique était varié, comprenant le mutisme, la jargonophasie, les paraphasies, les troubles de compréhension et de dénomination, jusqu'aux symptômes plus frustes de manque du mot, langage peu fluent, troubles de syntaxe et dysorthographe.

L'une des patientes n'a pas été évaluée du fait de troubles de la conscience persistants au moment du recueil de données.

8. Autres symptômes

D'autres symptômes cliniques moins typiques ont été relevés. Il s'agit de fièvre chronique chez 5 patientes, de céphalées chez 2 patientes, de troubles du sommeil (insomnie) chez une patiente, et dans un cas, une atteinte de la VI^{ème} paire crânienne associée à une hémiparésie droite.

9. Chronologie

La survenue des symptômes s'est établi pour toutes les patientes selon un ordre chronologique globalement similaire.

La séquence clinique a comporté :

- a. une phase prodromique (syndrome viral) ;
- b. suivie de troubles psychiatriques ;
- c. associés à des troubles cognitifs ;
- d. une ou plusieurs crises comitiales (généralisées ou partielles) sont survenus chez 7 patientes ;
- e. suivies chez 4 patientes de troubles de la vigilance, de dysautonomie et d'hypoventilation qui ont nécessité un passage en réanimation ;
- f. puis des mouvements anormaux chez ces 4 patientes, (qui ont pu poser des problèmes de diagnostic différentiel, avec des crises comitiales partielles complexes, voir des états de mal partiels complexes) qui ont régressé ;
- g. et laissé place aux troubles cognitifs et psychiatriques qui se sont progressivement amendés.

La fréquence des symptômes est détaillée dans la figure 4.

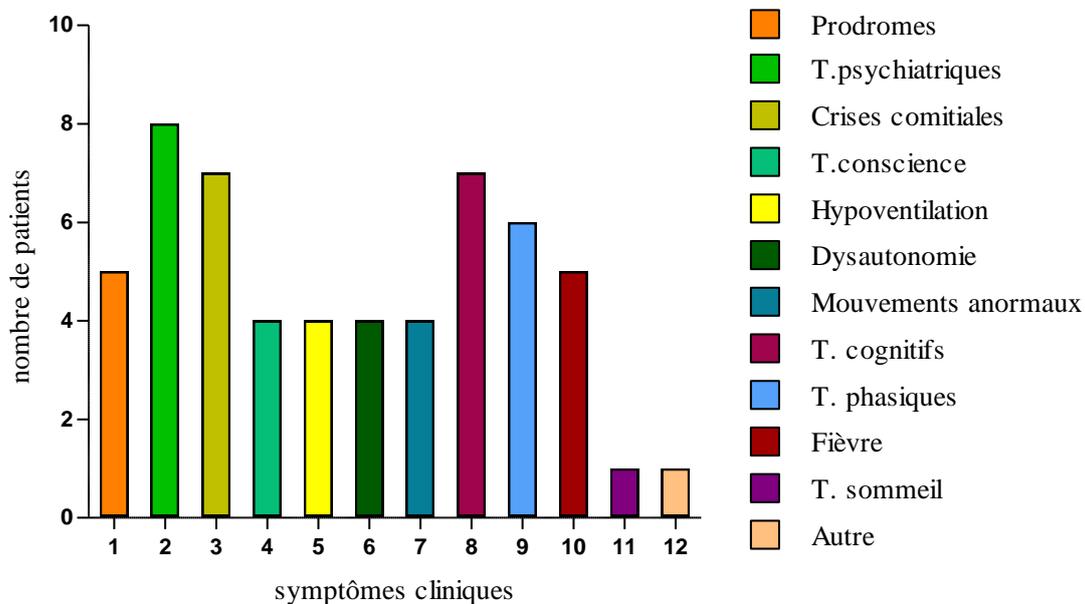


Figure 4. Symptômes cliniques. Nombre de patients présentant chaque symptôme.

BNP\patients	FM	PS	WE	NG	RE	CJ	MV
Délai du BNP	10 ans	9 mois	2ans	8 mois	3 mois (7mois M.C.S.T)	4 mois	(NR)
Niveau étude	BTS	CAP	BAC S	Troisième	Brevet professionnel	Terminale S	comptable
MMS	25/30	26/30	28/30	--	26/30	27/30	--
WAIS III							
Empan (endroit/envers)	4/3	5/3	--	4/2	5/4	--	--
RLRI16				(5 mots de Dubois)			
rappel libre	41/48	19/48	--	3/5	30/48	22/48	--
rappel indicé	48/48	48/48	47/48	4/5	48/48	43/48	--
Figure de REY							
copie	30/36	14/36	36/36	0/36	36/36	34/36	34/36
mémoire	16/36	8.5/36	--	0/36	23/36	15/36	15/36
BREF	16/18	9/18	17/18	8/18	--	15/18	
M.C.S.T							
catégories	6/6	1/6	6/6	--	3/6	2/6	--
erreurs	8	18	--	--	19	30	--
persévérations	2	18	--	--	4	5	--
Fluences verbales							
catégorielles	22	16	--	--	19	12	--
littérales	14	8	--	--	15	6	--
TMT							
A	30''2E	53''1E	--	112''	28''	40''1 E	--
B	49''	123''E	--	94 ''2^E	118''1E	arrêt	--
Stroop							
lecture	98	100	--	--	98	80	--
dénomination	52	60	--	--	65	50	--
interférence	39	23	--	--	34	32	--
score interférence	+5.03	-14	--	--	-5.08	-1.2	--
DO 80	77/80	--	--	28/50	75/100 (deno 100)	76/80	71(lexis)

Tableau 2. Bilans neuropsychologiques (BNP). (--) =non réalisé, E= erreur, NR=non renseigné. Les résultats notés en gras sont pathologiques.

C. Examens complémentaires

1. Anticorps anti-NMDAr

Les anticorps anti-NMDAr ont été dosés dans le LCR pour toutes les patientes et ont permis de poser le diagnostic. Le résultat était négatif pour une seule patiente qui ne présentait plus de symptômes au moment du prélèvement (10 ans après l'évènement).

La ponction lombaire a été contrôlée plusieurs mois après le début des symptômes chez 4 patientes (5 mois, 8 mois, 18 mois, 2 ans) et les résultats étaient alors négatifs, ceci étant corrélé avec l'amélioration clinique. Les anticorps sont toujours présents dans le LCR à 1/100 8 mois après le début de l'affection chez une patiente qui commence à peine à présenter une amélioration clinique.

Les anticorps anti-NMDAr ont été dosés dans le sérum de 4 patientes. Trois d'entre elles étaient asymptomatiques ou présentaient encore quelques troubles cognitifs au moment du

dosage. Celui-ci s'est avéré négatif chez une patiente, faiblement positif chez deux patientes (à 1/50 puis 1/10 et se sont négativés 2 ans 1/2 après le début de l'histoire clinique et à 1/50 presque 2 ans après l'épisode clinique, sur le seul dosage sérique réalisé). La dernière patiente a bénéficié d'un dosage sérique alors qu'elle se trouvait en cours de traitement et présentait une symptomatologie profuse, les taux étaient alors élevés (1/1000 puis 1/500). Les dosages sont présentés dans la figure 5.

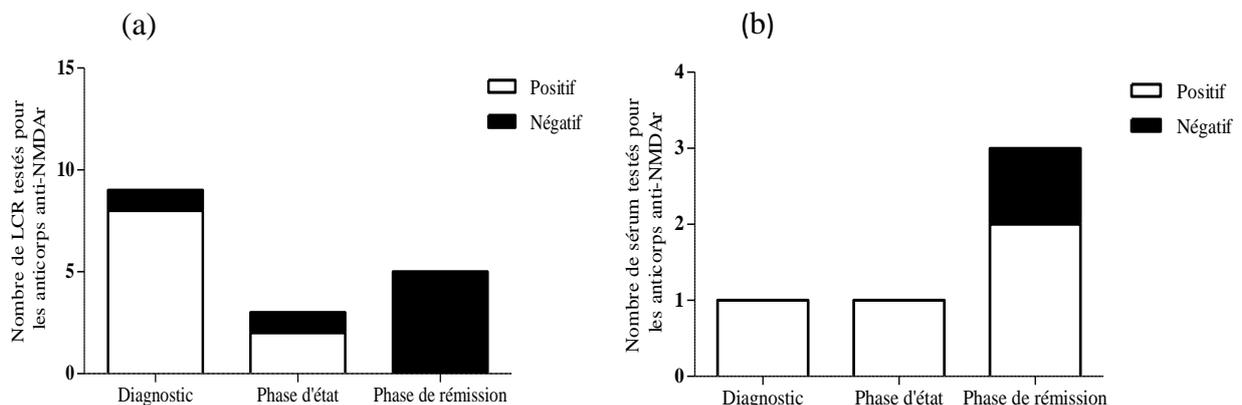


Figure 5. Résultats des dosages des anticorps anti-NMDAr dans le LCR (a) et le sérum (b) des patientes au cours des différentes phases de la maladie.

2. Autres examens biologiques

Les examens de biologie comprenant la numération formule sanguine, la fonction rénale, hépatique, l'hémostase, et l'électrophorèse des protéines plasmatiques, la CRP, pratiqués chez toutes les patientes ne présentent pas de particularité excepté pour une patiente qui a développé une insuffisance rénale, la TSH est basse chez une patiente. Les CPK sont élevés à 2 fois la normale pour 2 patientes et 25 fois la normale pour une patiente. Un bilan immunologique comprenant les anti-TPO, les FAN, ANCA, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les anticorps de la maladie coéliquaie, ainsi que la recherche des anticorps anti-neuronaux (intracellulaires et anti-VGKC) et le dosage des marqueurs tumoraux (CA19-9, CA15-3, CA125, alpha foeto-protéine, HCG) sont négatifs. Un bilan infectieux a été réalisé chez 7 patientes comprenant les sérologies VIH, VHB, VHC, VZV, HSV, EBV, CMV, recherche de maladie de Lyme et syphilis. Une recherche de mycobactérie a été réalisée chez 3 patientes, ainsi que le cryptocoque et la toxoplasmose. L'entérovirus a été recherché chez 3 patientes, le mycoplasma pneumoniae chez 2 patientes, ainsi que la maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*), la chlamydia pneumoniae, la rougeole, les oreillons et la rubéole, la maladie de Whipple. La rickettsiose et la légionellose ont fait l'objet de recherche chez une patiente, la fièvre Q (*Coxiella burnetii*), l'HHV6, le palu et la fièvre jaune chez une deuxième patiente, la leptospirose, l'adénovirus, le virus de la grippe et le parainfluenza virus chez une troisième patiente, le JC virus, le méningocoque et le pneumocoque chez une quatrième patiente. Les recherches les plus exhaustives ont été réalisées dans les services d'infectiologie alors que le diagnostic d'encéphalite à anti-NMDAr n'était pas envisagé.

Toutes ces recherches ont été négatives, excepté la rougeole (positive) pour 1 patiente. Le dosage des acides aminés plasmatiques et acides organiques urinaires a été réalisé chez 2 patientes, la recherche de protéine 14-3-3 dans la LCR chez une patiente ainsi que la recherche de maladie de Wilson chez une autre étaient négatifs.

L'analyse du LCR a retrouvé un contingent lymphocytaire de 20 à 370 éléments, excepté pour une patiente. Une patiente dont le liquide contenait 370 éléments présentait également une hyperprotéinorachie à 1.2g/l et une légère hypoglycorachie à 2.73mmol/l. Cette même patiente avait une présentation clinique grave. Toutes les patientes ont eu plusieurs ponctions lombaires. Le nombre d'éléments s'est trouvé augmenté à l'analyse de la seconde ponction lombaire chez 2 patientes, réalisée à 1 jour et à 10 jours d'intervalle de la première ponction, passant respectivement de 24 à 120 éléments et de 20 à 136 éléments. Les autres patientes ont présenté une diminution de la pléiocytose lors des ponctions lombaires successives. L'électrophorèse du LCR a été réalisée sur 5 prélèvements, il a été retrouvé un profil oligoclonal dans 3 cas et un index de Link élevé dans 1 cas.

3. Imagerie, électroencéphalographie, anatomopathologie

Les patientes ont toutes bénéficié d'IRM cérébrales dont les résultats sont décrits dans le tableau 3. L'IRM était normale chez 5 patientes dont 2 avec un tableau clinique grave nécessitant de la réanimation. Une patiente présentant des mouvements anormaux a présenté un hypersignal du noyau caudé. Un hypersignal temporal interne a été retrouvé chez une patiente.

L'imagerie pelvienne (IRM échographie ou scanner) a permis de mettre en évidence des lésions ovariennes dans 6 cas.

Trois patientes ont bénéficiées d'un PET scan qui s'est avéré normal.

Des EEG ont été réalisés (et ont été accessibles) chez 7 patientes. Les tracés ont pu être classés en plusieurs catégories selon les corrélations électro-cliniques.

- La première catégorie, qui regroupait les EEG avec une activité de fond normale et une surcharge lente diffuse, comprend 2 patientes. Ces patientes présentaient préférentiellement des symptômes cliniques psychiatriques et cognitifs.
- La deuxième catégorie comprenait les EEG dont l'activité de fond était normale, sur laquelle survenait des anomalies focales (surcharges lentes delta focales) de nature épileptique ou lésionnelle. Ce pattern était noté chez 2 patientes. Celles-ci présentaient alors plutôt des troubles cognitifs au premier plan avec des troubles phasiques et parfois des mouvements cloniques de la face ou mâchonnements lors des crises, mais pas de mouvements anormaux profus.
- La dernière catégorie de tracés regroupait des patterns différents qui pouvaient se succéder chez une même patiente. Les patientes concernées étaient au nombre de trois avec des formes sévères de la maladie, associant des troubles de la vigilance

et des mouvements anormaux profus. L'activité de fond était pathologique, parfois non retrouvée, le tracé étant alors constitué d'ondes lentes généralement peu ou pas réactives.

- Il a été retrouvé des aspects d' « extreme delta brush » (Schmitt et al. 2012) correspondant à des ondes lentes crénelées de rythmes rapides, qui survenaient à tout moment de cette phase clinique.
- Parmi tous ces tracés, il a été retrouvé des anomalies paroxystiques de nature épileptique représentées par des foyers de pointes, pointe-ondes, pointes lentes ou polypointes focales.
- Il est apparu également des activités delta et thêta de 1 à 6 Hz, rythmiques, focales ou généralisées fluctuantes, auxquelles pouvaient s'intriquer des éléments périodiques transitoires, diffus ou focaux.
- Il est également retrouvé d'autres activités lentes rythmiques delta et thêta en décharges monomorphes alors aréactives (Figure 6). Ces activités rythmiques ne correspondaient pas aux mouvements anormaux. Les décharges monomorphes pouvaient répondre aux traitements antiépileptiques (injection de Clonazepam, Propofol, Phénobarbital) sur le plan électroencéphalographique, bien qu'il n'ait pas été noté d'amélioration clinique. Chez une patiente, ces anomalies ont été considérées comme épileptiques et le tracé s'est amélioré trois semaines après régime cétogène alors que l'amélioration clinique a été plus tardive.

Toutes les patientes ont été traitées par antiépileptiques en association avec le traitement immunosuppresseur. Elles ont présenté une amélioration clinique à distance de l'introduction des traitements antiépileptiques. Un tableau résumant les différents aspects EEG en fonction des phases cliniques est présenté en annexe (tableau supplémentaire 1).

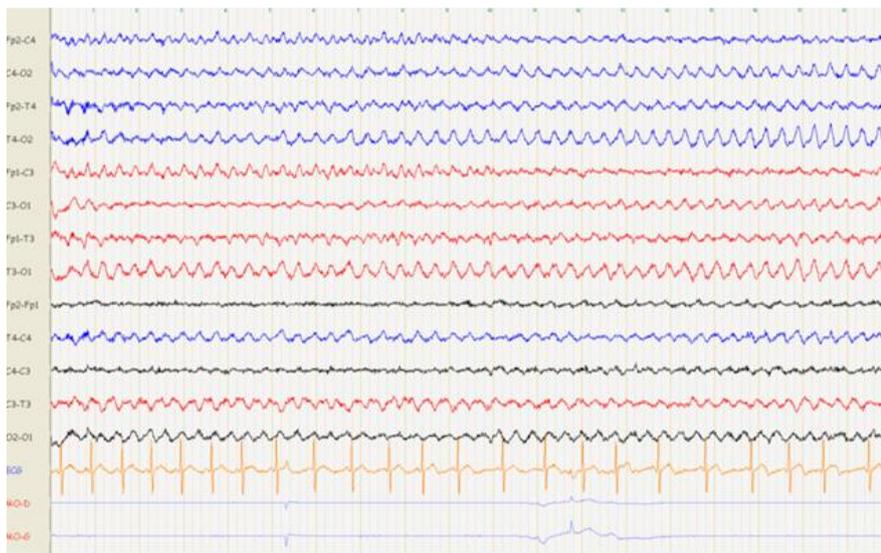


Figure 6. Ondes delta rythmiques 3 Hz diffuses, aréactives.

Deux patientes ont bénéficié de biopsies cérébrales corticales sans anomalies, sans infiltrat lymphocytaire.

Un tératome ovarien a été confirmé en anatomopathologie chez 4 patientes.

sujet	IRM cérébrale	TDM TAP	IRM pelvienne
FM	Normale	--	Kyste dermoïde G
PS	Séquelle corticale Stigmate hémorragique operculaire et frontale G Malrotation hippocampique G Atrophie cérébelleuse	Lésion ovarienne droite	Normale après chirurgie
WE	Normale	NR	Normale (après chirurgie)
NG	Normale	Normal	Normale
RE	Hypersignal T2 temporal Hypotension intracrânienne avec décollement sous dural Thrombose des petites veines corticales Shunt artérioveineux temporal G	--	Normale
CJ	Normale	Normal	Normale
MV	Hypersignal leptoméningé prise de contraste diffuse	Kyste ovarien droit	Kyste ovarien droit
UF	Normale (x6)	Goitre thyroïdien Plages hypodenses rénales	Kyste ovarien droit
TJ	Hypersignal T2 des noyaux caudés Signe d'hypertension intracrânienne bénigne	Atélectasie	Tératome ovarien

Tableau 3. Examens complémentaires imagerie. (--)=non réalisé. NR= non renseigné.

D. Traitements

1. Prise en charge en réanimation

Cinq patientes ont nécessité une prise en charge en réanimation d'une durée de 1 jour à 9 mois. La durée moyenne de séjour en réanimation était de 115+/-112 jours avec une médiane de 91 jours. Quatre patientes ont été intubées et ont bénéficié d'une trachéotomie, la ventilation mécanique a duré de 8 à 45 jours. Ces patientes présentaient des crises comitiales ou des états de mal et ont développé des mouvements anormaux profus (l'une d'entre elles en 1987).

2. Traitements étiologiques

Les traitements étiologiques, ainsi que les effets indésirables, sont détaillés en annexe (tableau supplémentaire 2). Quatre patientes ont bénéficié d'une ablation d'un tératome ovarien et 2 patientes une ovariectomie pour kyste.

Les traitements de première ligne, tels que les immunoglobulines intraveineuses (2g/kg sur 5 jours, répété si besoin) et les corticoïdes (bolus intraveineux 1g/ jour pendant 3 à 5 jours), ont été administrés, excepté dans un cas (le diagnostic n'avait pas été posé à l'époque). Une patiente a subi des échanges plasmatiques.

Une patiente a été traitée par électroconvulsivothérapie avant d'établir le diagnostic, elle a présenté une forme psychiatrique initiale puis cognitive de la maladie.

Chez cinq de nos patientes, un traitement de deuxième ligne a été introduit :

- Rituximab (anti-CD20), 2 cures à la dose de 375mg/m²

- et/ou Endoxan® (Cyclophosphamide) 700mg/m², une cure par mois pendant 6 à 12 mois.

Trois patientes ont été traitées par l'association des deux molécules, avec poursuite de l'Endoxan® prolongée pour deux patientes (la troisième a refusé la suite de la prise en charge). Deux patientes ont été traitées par Rituximab sans Endoxan®. Il a été noté un cas d'agranulocytose, une neutropénie fébrile et un choc anaphylactique suite au Rituximab (Mabthera®). Les autres complications ont été d'ordre infectieux principalement, notamment chez les patientes hospitalisées en réanimation.

Le Cellcept® (Mycophénolate Mofétil) a été administré en traitement d'entretien, à raison de 1 à 2 grammes par jours en deux prises, chez 4 patientes (pour une durée de 1 an chez 3 patientes et de 3 ans chez la quatrième). Deux patientes étaient encore en cours de traitement d'attaque au moment du recueil et une patiente a refusé le traitement d'entretien.

Le schéma thérapeutique proposé par Dalmau (Dalmau et al. 2011) est cité en annexe (annexe 3).

3. Traitements symptomatiques

Les différents traitements symptomatiques sont détaillés en annexe (tableau supplémentaire 3). Il a été administré des neuroleptiques ou antidépresseurs dans le cadre des troubles psychiatriques. Des sédatifs et des antiépileptiques ont été administrés à visée antiépileptique (et parfois contre les mouvements anormaux pour ces derniers). Aucun traitement ne s'est avéré efficace contre les mouvements anormaux, y compris la Tétrabenzazine, essayée chez deux patientes. En revanche les crises épileptiques ou les états de mal épileptiques ont répondu sur le plan électroencéphalographique, parfois partiellement au renforcement du traitement, nécessitant dans certains cas l'utilisation d'antiépileptiques puissants, voire une sédation. Les traitements antibiotiques ont été administrés selon les infections développées, le traitement par Acyclovir a souvent été instauré avant de connaître le diagnostic.

E. Evolution

Au décours de l'affection, 3 patientes ont effectué un séjour en rééducation (de 1 mois ½ à 6 mois) et 1 patiente a refusé cette prise en charge. Le début de l'amélioration est survenu entre 2 et 9 mois, et la stabilisation (guérison ou séquelles) et a été obtenue entre 4 mois et plus d'un an. Toutes les patientes sont parvenues à retrouver une autonomie compatible avec un retour à domicile, excepté une patiente toujours en cours de récupération. Il a persisté quelques séquelles cognitives plus ou moins marquées chez 4 patientes, principalement des troubles attentionnels. Une anxiété et des troubles phobiques n'existant pas auparavant ont été notés chez trois patientes. Des troubles du sommeil (sommolence) ont été retrouvés chez une patiente.

Toutes ont repris une activité professionnelle, sauf une patiente en demande d'Allocation Adulte Handicapé. Une autre a bénéficié d'une formation en centre adapté.

Le modified Rankin Score (mRS) (annexe 5) établi rétrospectivement en moyenne à 7.8 +/- 5.4 mois avec une médiane de 8 mois, est représenté sur la figure 7.

Il n'a pas été constaté de rechute, excepté pour une patiente qui avait présenté un épisode 23 ans auparavant.

Une patiente a développé, plusieurs mois après l'affection, un purpura thrombopénique idiopathique qui ne semble pas en lien avec l'encéphalite ni les traitements utilisés.

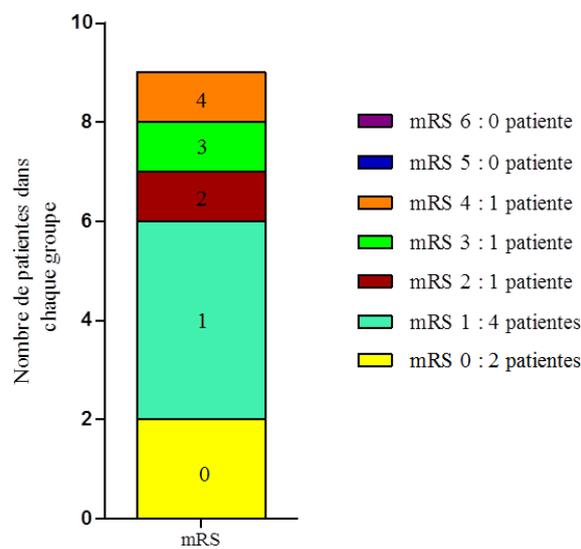


Figure 7. Répartition des patientes selon le mRS

Sujet	MPR	Délai amélioration initial	Délai guérison ou séquelle	Rechutes	Séquelles	Situation professionnelle avant l'épisode	Reprise professionnelle
FM	Refus	Progressif	4 mois	Non	Anxiété émotivité Troubles cognitifs légers Prise de poids (antidépresseurs)	BTS assistante de direction	Bac STT Faculté d'histoire Recherche d'emploi
PS	Non	Entre 3 et 9 mois	2 ans	Oui (délai de 23 ans)	Prise de poids	CAP photographe	1987 : Ostréiculture 2011 : Reprise professionnelle envisagée
WE	NR	NR	4 mois	Non	Anxiété Phobie des insectes	Bac S	Ambulancière
NG	Oui	1 mois ½	1 an	Non	Troubles cognitifs Lenteur	Troisième	CAP vente
RE	Non	1 mois	2 mois	Non	Irritabilité Attaque de panique Troubles du langage légers Trouble de l'attention Trouble du sommeil	Brevet coiffure	Reprise brevet coiffure
CJ	Oui	2 mois	1 an+6mois	Non	Troubles attentionnels	Terminale S	Bac S Ecole IDE
MV	Non	2 mois	8 mois	Non	Non	Comptable	Reprise travail plein temps
UF	Oui	9 mois	En cours	Non	Cognitive	secrétaire	Demande AAH Pas de reprise professionnelle
TJ	--	6 mois	--	--	--	Lycée	--

Tableau 4. Evolution clinique, délai d'amélioration, séquelles, reprise professionnelle. (--)= non disponible, NR=non renseigné.

IV. Discussion

1. Présentations cliniques

Les descriptions rapportées dans cette étude sont cohérentes avec celles de la littérature, tant sur la présentation clinique que sur la réponse au traitement et l'évolution.

Le Gardasil® pourrait être un facteur déclenchant. L'une de nos patientes a été vaccinée avant de développer l'encéphalite. Cependant, il se peut que l'association soit fortuite, la pharmacovigilance n'ayant pas fait mention de cas similaires jusqu'à présent.

La présentation clinique comporte globalement le même cortège de symptômes avec des degrés d'atteinte divers, allant d'une présentation principalement psychiatrique, à des troubles de vigilance sévères nécessitant une réanimation prolongée (jusqu'à plusieurs mois). La cause de cette disparité n'est pas connue mais il est observé une relation entre le taux d'anticorps et la sévérité de l'atteinte. La présence d'une tumeur est également associée à des formes plus graves de la maladie (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Armangué, et al. 2013).

D'autres présentations cliniques moins typiques sont décrites, comme des myélites ou des syndromes cliniques s'apparentant au spectre NMO (Titulaer et al. 2014; Kruer et al. 2010; Bauer, Stammel, et Urban 2013).

Il est retrouvé 5% de présentations purement psychiatriques (la plupart étant des rechutes) (Kayser et al. 2013). Des cas initialement étiquetés psychoses associés à une narcolepsie se sont finalement avérés être des encéphalites limbiques (Tsutsui et al. 2012). Ces formes cliniques peuvent aboutir à des errances diagnostiques comme cela est le cas pour l'une de nos patientes. Il est recommandé d'effectuer une recherche d'encéphalite limbique chez les patients présentant des troubles psychiatriques pharmaco-résistants, associés à des troubles cognitifs marqués ou d'autres symptômes neurologiques.

A l'inverse, les troubles psychiatriques et cognitifs peuvent passer inaperçus s'ils sont discrets ; il faut alors savoir les rechercher.

Les patients présentant exclusivement des mouvements anormaux sont plus rares (Tzoulis et al. 2013). La profusion des mouvements anormaux de différents types laisse généralement peu de doute sur le diagnostic bien qu'il faille rechercher les autres maladies paranéoplasiques ou dysimmunitaires associées à des auto-anticorps (Vigliani et al. 2011). Nous reviendrons sur ces symptômes ultérieurement.

Les présentations uniquement épileptiques sont rares (Greiner et al. 2011; Niehusmann et al. 2009), en revanche les crises comitiales sont fréquemment un mode d'entrée dans la maladie, a fortiori chez l'homme (Viaccoz et al. 2014). Quatre de nos patientes sont diagnostiquées à l'occasion de crises épileptiques tonico-cloniques généralisées initiales. Les crises d'épilepsie partielles peuvent également se manifester au début de la maladie. La

survenue ultérieure de ce type de symptômes est sujette à controverse et sera développée plus loin.

2. Neuropsychologie

Le profil neuropsychologique des patients atteints d'encéphalites à anti-NMDAr est peu décrit dans la littérature. Les troubles cognitifs présentés par ces patients semblent pourtant grever l'évolution à long terme ; il est important de bien dépister et suivre ces patients qui peuvent présenter des difficultés notamment dans le cadre professionnel (Finke et al. 2012; Iadisernia et al. 2012).

Les atteintes cognitives présentées par nos patientes touchent souvent les mêmes items à des degrés divers.

Les troubles dysexécutifs constituent la principale plainte cognitive. Ils comportent des troubles attentionnels majeurs et un ralentissement psychomoteur, source de difficulté dans la vie quotidienne à distance de l'épisode aigu. Il est souvent mis en évidence des **difficultés de planification, de flexibilité mentale, des persévérations**.

Il est rapporté **des troubles mnésiques** affectant notamment la mémoire de travail et la mémoire épisodique, mais peu d'atteintes de la mémoire sémantique ou procédurale. Les troubles mnésiques sont fréquents mais ne semblent pas être au premier plan, bien que le récepteur NMDA joue un rôle clé dans les phénomènes d'apprentissage notamment par la voie de la LTP. Les patients âgés de plus de 45 ans présenteraient plus de troubles mnésiques (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Iizuka, et al. 2013).

Il n'est pas retrouvé de **troubles praxiques** parmi les patientes décrites dans cette étude. Ils peuvent cependant être parfois au premier plan, comme c'est le cas pour une patiente récemment admise dans notre centre (non incluse dans ce recueil) qui présente une apraxie à tous les modes, associée à un syndrome de Balint.

Les troubles phasiques sont fréquents et polymorphes, les tests neuropsychologiques sont à adapter selon le degré d'atteinte phasique.

La description réalisée dans cette étude est limitée par le caractère rétrospectif du recueil d'information. Il manque également une évaluation thymique qui peut influencer les résultats des tests et la qualité de vie.

A l'avenir, il serait intéressant de développer des épreuves standardisées pour tenter d'établir un profil cognitif, comprenant au minimum :

- le MMS (Mini Mental State) ;
- la BREF (Batterie Rapide d'Evaluation Frontale) ;
- des épreuves des fonctions mnésiques (Grober et Buschke) ;
- des épreuves évaluant les fonctions exécutives (Wisconsin, test des fluences, Trail Making Test (TMT A et B), Stroop et éventuellement la Mattis) ;
- une figure de Rey pour les praxies visuoconstructives ;
- un test de dénomination orale (DO80) pour évaluer la participation phasique ;

- couplée à une évaluation thymique.

Il serait également souhaitable de prévoir un bilan orthophonique systématique. Il pourrait également être envisagé de poursuivre le suivi avec des tests plus sensibles afin de dépister de légers troubles et de pouvoir adapter au mieux l'environnement social et professionnel des patients.

Les patients atteints de schizophrénie peuvent présenter des troubles cognitifs à type de syndrome dysexécutif et de troubles de la mémoire épisodique, identique au tableau neuropsychologique des patients souffrant d'encéphalite à anti-NMDAr. Il serait intéressant de comparer les bilans neuropsychologiques de patients schizophrènes et encéphalitiques. Le rapprochement sémiologique de ces deux affections pourrait trouver sa source dans une physiopathologie commune, par un hypofonctionnement des récepteurs NMDA également décrit dans la schizophrénie (Coyle 2006; Rosenthal-Simons, Durrant, et Heresco-Levy 2013; Corti et al. 2011). Les antagonistes NMDA comme la kétamine entraînent des états psychotiques et des troubles cognitifs notamment dysexécutifs qui rappellent à la fois les symptômes de patients schizophréniques, mais également les symptômes présentés par les patients atteints d'encéphalite à anti-NMDAr (Krystal et al. 2005). En ce qui concerne les symptômes dépressifs, la kétamine aurait en revanche un effet bénéfique (Murrough et al. 2013). Plusieurs de nos patientes ont présenté des syndromes dépressifs et une anxiété importante. Les mécanismes qui sous-tendent les symptômes psychiatriques chez les patients atteints d'encéphalites à anti-NMDAr semblent donc plus complexes que ceux produit par les antagonistes.

3. Mouvements anormaux

Les encéphalites à anti-NMDAr sont pourvoyeuses de mouvements anormaux extrêmement polymorphes et souvent sévères. Les mouvements des patientes décrites dans notre étude représentent bien cette diversité. L'une d'entre elles, atteinte d'une forme sévère de la maladie avec profusion de mouvements anormaux (dystoniques axiaux ou segmentaires, choréiques athétosiques, rythmiques de la face...), a également un hypersignal du noyau caudé en IRM. Toutefois, il est généralement difficile de rattacher ces mouvements à une topographie lésionnelle particulière.

La physiopathologie de ces mouvements anormaux reste mal comprise. Certains mouvements ne font pas partie de la sémiologie comitiale comme les mouvements choréo-athétosiques, mais d'autres posent la question d'une origine épileptique comme les mouvements dystoniques ou rythmiques (décrits au cours de crises d'épilepsie frontale) (Lee et Worrell 2012; Unnwongse, Wehner, et Foldvary-Schaefer 2012; Kriegel, Roberts, et Jobst 2012), les automatismes oro-alimentaires, gestuels et les mâchonnements (possibles dans les crises d'épilepsie temporales) (Maillard et al. 2004). L'action des anticorps anti-NMDAr peut se localiser sur les ganglions de la base mais aussi au niveau mésencéphalique et au niveau des « Central Pattern Generator » (CPG) du tronc cérébral, ce qui pourrait expliquer l'origine des mouvements stéréotypés (Kleinig et al. 2008).

Plusieurs hypothèses ont été formulées concernant la survenue de ces mouvements anormaux.

Une première hypothèse, qui semble la plus largement admise, invoque la levée d'inhibition motrice sur les ganglions de la base par dysfonctionnement des neurones gabaergiques (suite à l'internalisation des récepteurs NMDA post synaptiques des neurones gabaergiques) (Manto et al. 2010; Moscato et al. 2014). Une étude fondamentale est en faveur d'une hyperexcitabilité motrice après injection d'anticorps anti-NMDAR à des rats (Manto et al. 2011), ce qui corrobore la levée d'inhibition motrice. Plus généralement il est évoqué une dysfonction ou des modifications des circuits des ganglions de la base.

Une seconde hypothèse peu répandue s'appuie sur leur survenue retardée dans la chronologie de l'affection pour imaginer la production d'un second anticorps contre les noyaux de la base (Irani et al. 2010).

Finke et al. supposent un mécanisme de dysconnexion entre les différents ganglions de la base, d'autant qu'il a été retrouvé des récepteurs NMDA sur les oligodendrocytes et que des dysconnexions ont été mises en évidence dans d'autres régions cérébrales (notamment entre le lobe frontal et l'hippocampe) (Finke et al. 2013).

Une étude suggère un status dissociatus (dissociation éveil, sommeil lent, sommeil paradoxal) (Stamelou et al. 2012).

L'imagerie pourrait nous apporter des arguments en faveur de l'une ou de l'autre de ces hypothèses. Deux études relatent un pic de NAA (N-Acétyl Cystéine) diminué en spectroscopie au niveau des ganglions de la base (Baizabal-Carvalho et al. 2013; Kataoka et al. 2009). Des études d'imagerie fonctionnelle avec PET-FDG, réalisées chez des patients atteints d'encéphalite à anti-NMDAR présentant des mouvements anormaux, ont montré des hyper ou hypo-métabolismes des ganglions de la base (Maeder-Ingvar et al. 2011), un hypermétabolisme des régions antérieures (frontale, cingulaire antérieure) avec un hypométabolisme postérieur (Chanson et al. 2012; Mohr et Minoshima 2010; Tzoulis et al. 2013), ou un hypométabolisme cortical diffus (Pillai et al. 2010). Les études comportant une SPECT retrouvent une hyperfixation frontale et des ganglions de la base (Llorens et al. 2010; Igarashi et al. 2013) ou une hypoperfusion frontale (Iizuka et al. 2010). Toutes ces études d'imagerie fonctionnelle sont le fait de cas cliniques dont il est difficile d'extrapoler les résultats, mais les atteintes observées peuvent rendre compte de modifications des circuits moteurs. A l'IRM, il a également été rapporté des cas d'hypersignaux des noyaux gris centraux, cérébelleux et du tronc cérébral (Armangue et al. 2013; Florance et al. 2009; Dalmau et al. 2011; Dalmau et al. 2008; Ferioli et al. 2010).

A ce jour aucun traitement symptomatique ne s'est avéré efficace bien que des améliorations ont été rapportées, de façon anecdotique, avec la Tétrabénazine (Baizabal-Carvalho et al. 2013), le Diazepam (Seki et al. 2008), le Dantrolène (Alexopoulos et al. 2011), l'Isoflurane (Gumbinger et al. 2013).

4. Epilepsie

L'un des principaux problèmes posé au cours de la prise en charge des patients atteints d'encéphalites limbiques concerne le diagnostic et la prise en charge des crises comitiales, et/ou des états de mal épileptiques. En effet, alors que les crises tonico-cloniques inaugurales

ne font pas de doute clinique et entraînent une prise en charge adaptée, la survenue d'états de mal infra-cliniques ou de crises épileptiques à distance de ces premiers symptômes, étant plus compliqués à dépister et souvent pharmaco-résistants, est sujette à débats.

Les mouvements anormaux sont-ils de nature épileptique ?

Les mouvements anormaux polymorphes (athétosiques, choréiques ou extrapyramidaux...) constatés au cours des encéphalites à anti-NMDAr ne semblent pour la plupart, pas liés à des crises comitiales dans la mesure où les enregistrements EEG concomitants ne retrouvent pas d'arguments électroencéphalographiques pour des activités épileptiques et qu'ils ne répondent pas au traitement antiépileptique.

Certaines manifestations cliniques sont pourtant compatibles avec des symptômes rencontrés au cours de crises d'épilepsie localisées au niveau du lobe frontale médial (cingulaire antérieur, aire motrice supplémentaire (prémoteur médian), cortex moteur primaire, préfrontal...) comme les mouvements cloniques mais aussi les versions de la tête et des yeux, les dystonies, les mouvements complexes, les états d'agitation motrice (crises hypermotrices), les vocalisations, les états d'agressivité. De plus, des crises comitiales comportant des manifestations motrices ne sont pas toujours détectées par l'EEG de surface si leur foyer est profond (Unnwongse, Wehner, et Foldvary-Schaefer 2012). Le raisonnement est le même pour les automatismes gestuels et oro-alimentaires, les activités rythmiques du visage et les mâchonnements qui pourraient être le fait de crises temporales (Maillard et al. 2004). Enfin, la réponse au traitement peut faire défaut dans le cas de crises pharmaco-résistantes, l'absence de réponse ne constituant pas une preuve absolue de l'origine non épileptique des anomalies.

D'autres manifestations cliniques sont-elles de nature épileptique ?

En admettant que la majorité des mouvements anormaux ne sont pas des manifestations comitiales, les autres symptômes cliniques, notamment les troubles de la vigilance ainsi que les symptômes psychiatriques et cognitifs, pourraient être la traduction de crises d'épilepsie partielles, mais ils peuvent tout aussi bien être imputés à l'encéphalite elle-même. Selon Kaplan (Kaplan et al. 2012) les symptômes psychiatriques initiaux et les troubles cognitifs peuvent être en lien avec une activité épileptique temporale mésiale qui n'a pas de traduction électroencéphalographique, étant de localisation profonde. Cette hypothèse est discutable (Pollak et al. 2014; Kandratavicius, Hallak, et Leite 2014).

Les différents patterns EEG rencontrés correspondent-ils à des paroxysmes épileptiques ?

Le diagnostic est rendu d'autant plus difficile que les aspects EEG ne sont pas typiques, posant véritablement la question de la nature épileptique des anomalies.

Nous décrivons plusieurs patterns qui varient avec le degré d'atteinte clinique.

Les patientes atteintes au premier plan de troubles psychiatriques (et à un degré moindre de troubles cognitifs) ne présentent pas d'anomalies focales, mais seulement des ondes lentes diffuses.

Des ondes lentes focales sont retrouvées chez les patientes présentant des troubles cognitifs et notamment phasiques, associés aux troubles psychiatriques, qui peuvent correspondre à des crises partielles ou des activités lésionnelles.

Enfin les patientes gravement atteintes qui cumulent des troubles de la vigilance et des mouvements anormaux complexes, ont des tracés variés, où se succèdent différentes activités rythmiques delta ou thêta. Des éléments paroxystiques épileptiques comme les pointes sont rarement présents. La survenue d'activités périodiques est possible, l'interprétation en est difficile (PLEDs (Periodic Lateralized Epileptiform Discharges), origine médicamenteuse, lésionnelle).

Les activités rythmiques delta ou thêta peuvent être associées à des symptômes cliniques ou non, et peuvent se modifier après traitement ou non. Dans ce cas, il est difficile de faire la part des choses entre une activité épileptique et un aspect lié à l'encéphalite. Ces activités delta rythmiques ont été rapportées dans d'autres études. Pour certains (Bayreuther et al. 2009; Johnson et al. 2010; Kirkpatrick et al. 2011) ces activités peuvent être épileptiques, pour d'autres (Tan 2013; da Silva-Júnior et al. 2014; Gataullina et al. 2011; Labate et al. 2009; Gitiaux et al. 2013; Schmitt et al. 2012) cela est douteux.

Concernant nos patientes, il semble que les aspects en rapport avec une activité comitiale soient plus rythmiques, monomorphes et plutôt dans la bande de fréquence delta-thêta, mais dans cette situation il est difficile de s'affranchir d'un contexte clinique et thérapeutique. L'absence de réactivité du tracé peut constituer un argument supplémentaire pour déterminer la nature des anomalies.

D'un point de vue physiopathologique, il a été montré que l'administration d'un antagoniste NMDA (kétamine) pouvait générer des ondes delta par l'intermédiaire de son action sur les boucles thalamo-hippocampiques (Zhang et al. 2012; Zhang, Llinas, et Lisman 2009). Cette donnée n'exclue pas la possibilité de crises surajoutées. Les théories classiques des épilepsies temporales font part de modifications du fonctionnement GABAergique (GABA excitateur) qui n'ont jamais été explorées dans les encéphalites limbiques (Huberfeld et al. 2007). Le mécanisme supposé de la genèse des crises épileptiques dans les encéphalites à anti-NMDAr est encore mal connu. Un hypofonctionnement des récepteurs NMDA semble contradictoire avec la survenue de crises comitiales, néanmoins l'implication du récepteur NMDA dans une activité épileptique n'est pas exclue dans la mesure où son activation varie en fonction de sa composition, sa localisation, etc. (Szczurowska et Mareš 2013). Dans l'encéphalite à anti-NMDAr, il est supposé une levée d'inhibition GABAergique comme le montre l'étude de Moscato (Moscato et al. 2014) qui retrouve une diminution de la densité des synapses inhibitrices. Il est également suggéré une intervention du glutamate dont la concentration extracellulaire est augmentée dans l'encéphalite à anti-NMDAr (Manto et al. 2010).

Existe-il d'autres activités électroencéphalographiques non épileptiques ?

L'EEG est pathologique dans environ 90% des cas d'encéphalites à anti-NMDAr, sans toutefois présenter systématiquement d'éléments spécifiques (Dalmau et al. 2008). Un pattern dénommé « extreme delta brush » a été décrit (Schmitt et al. 2012) ; il serait spécifiquement associé aux encéphalites à anti-NMDAr. Cet aspect semble plus particulièrement retrouvé chez les patients présentant une forme sévère, ce qui est le cas pour nos patientes.

Quel suivi proposer à ces patients ?

Il pourrait être envisagé de suivre les patients en SEEG (stéréo-électroencéphalographie) pour mieux dépister les crises et mieux les traiter. Cette attitude est à discuter, dans la mesure où elle n'a pas encore été testée. Elle pourrait apporter un bénéfice à la prise en charge comme le suggère Kaplan (Kaplan et al. 2012). Par ailleurs, il semble raisonnable de proposer une surveillance régulière des EEG afin de dépister des crises infra-cliniques.

Quelle attitude thérapeutique ?

En ce qui concerne l'attitude thérapeutique, il semble difficile d'apprécier le bénéfice d'un traitement antiépileptique agressif, puisque les symptômes peuvent être non épileptiques ou pharmaco-résistants. Par ailleurs, les traitements antiépileptiques sédatifs puissants sont à utiliser avec parcimonie chez des patients fragiles, présentant des symptômes dysautonomiques.

Nos patientes se sont toutes améliorées à distance de l'instauration des traitements antiépileptiques, il est donc difficile de juger la part d'efficacité que ces traitements ont pu avoir. L'une des patientes présentant un état de mal infra-clinique semble s'être améliorée après régime cétogène au moins sur le plan électrique mais elle bénéficiait alors de thérapie immunosuppressive. Dans la mesure où l'encéphalite à anti-NMDAR est une entité rare il ne sera probablement pas possible d'évaluer l'impact des traitements via une étude clinique prospective. Il semble néanmoins légitime de proposer une prise en charge à visée antiépileptique à adapter selon le contexte et les résultats de l'électroencéphalogramme, afin d'agir sur une composante épileptique.

5. Examens complémentaires

Concernant les examens biologiques pratiqués, notons une élévation des CPK chez 3 patientes, ce qui est décrit dans la littérature pouvant égarer le diagnostic vers un syndrome malin des neuroleptiques (Punja et al. 2013; H. Prüss et al. 2010). Une sérologie rubéole est positive chez une patiente témoignant d'une infection récente. Le reste des examens étaient normaux.

Les encéphalites à anti-NMDAR peuvent se traduire par des lésions à l'IRM encéphalique dans 30 à 55% des cas. Il s'agit alors majoritairement d'hypersignaux des hippocampes, mais les hypersignaux peuvent se retrouver dans d'autres régions (frontale, cingulum, temporale, insulaire, pariétale, ganglions de la base, cervelet, occipitale, parfois même le tronc cérébral, le corps calleux, la moelle épinière) (Dalmau et al. 2011; Armangue et al. 2013; Dalmau et al. 2008). Il est également décrit des prises de contrastes méningés (Florance et al. 2009; Sansing et al. 2007; Kayser et al. 2013; Seki et al. 2008). Il peut survenir une atrophie qui dans un cas s'est avérée réversible au bout de plusieurs années (Iizuka et al. 2010).

Chez nos patientes, excepté pour l'hypersignal temporel et du noyau caudé, l'IRM encéphalique retrouve des lésions inhabituelles dans cette pathologie, qui n'ont peut-être pas de lien direct avec la présence d'anticorps mais qui pourraient dans certains cas (thromboses veineuses corticales, stigmates hémorragiques...) être des complications d'un état clinico-

biologique précaire. Il semble raisonnable de proposer des contrôles de l'IRM cérébrale aux patients à présentation clinique sévère pour surveiller l'absence de complications qui pourraient nécessiter une adaptation thérapeutique, notamment si l'évolution clinique est défavorable et l'examen clinique non contributif (patients ventilés et sédatisés).

Le LCR comporte une pléiocytose dans 90% des cas, une hyperprotéinorachie dans 30%, des bandes oligoclonales dans 25% des cas (Wandinger et al. 2011). Ces données sont comparables à celles retrouvées chez nos patientes, dont 8/9 ont une pléiocytose, 1 seule a une hyperprotéinorachie et 4/5 ont des bandes oligoclonales.

6. Dosages des anti-NMDAr

Dans notre étude, les taux d'anticorps anti-NMDAr dans le LCR sont corrélés à l'évolution clinique bien que nous ne disposions pas toujours d'une titration. Les taux sériques peuvent être faiblement positifs (à la limite de la significativité) alors que les patientes sont asymptomatiques. Les dosages dans le LCR semblent mieux corrélés à la clinique.

In vitro, la spécificité de la liaison de l'anticorps à l'antigène a pu être vérifiée par des méthodes d'immunoprécipitation (Irani et al. 2010). Dans la mesure où il existe une synthèse intrathécale d'anticorps (Irani et al. 2010; H. Prüss et al. 2010; Vincent et al. 2011) dans les encéphalites à anti-NMDAr, le dosage dans le LCR pourrait être plus sensible, bien que les taux sériques soient plus importants.

Dans la cohorte de Gresa-Arribas (Gresa-Arribas et al. 2014), sur 250 patients et 100 contrôles, la spécificité est de 100% tant sur le sérum que le LCR, et la sensibilité de 100% pour le LCR mais 86% pour le sérum (contre l'hétérodimère NR1/NR2). De rares cas sont rapportés d'encéphalites diagnostiquées par un dosage sérique alors que le LCR est négatif, d'autres études retrouvent une faible proportion d'anticorps IgG contre la sous unité NR1 dans le sérum de témoins (0.5%). L'équipe de Hammer (Hammer et al. 2013) retrouve ainsi 7 prélèvements positifs pour 1081 schizophrènes et 5 pour 1272 sujets sains positif pour la sous unité NR1, mais pas l'hétérodimère et sans contrôle immunohistologique. L'équipe de Suh-Lailam (Suh-Lailam et al. 2013) retrouve 123 prélèvements positifs sur 1389 sujets, mais d'une part ils ne disposent pas de contrôle immunohistologique, d'autre part le test a été effectué sur la sous-unité NR1 uniquement, et enfin ils ne disposent pas de renseignements cliniques concernant les patients avec prélèvements positifs. Ces données parfois divergentes mettent l'accent sur l'importance de la calibration technique, en particulier en vérifiant la conformation des sous unités transfectées, l'homogénéité des seuils de détection et, durant la mise au point, en utilisant des contrôles immunohistologiques sur coupes de cerveau, ce qui n'est pas le cas de toutes les études.

Cela pose également la question de la valeur pathologique d'autoanticorps circulants chez des sujets ne présentant pas d'effraction de la barrière hémato-encéphalique.

Certains patients atteints d'encéphalites à anti-NMDAr peuvent présenter d'autres anticorps (anti-VGKC, anti-TPO) (Irani et al. 2010; H. Prüss et al. 2010) et d'autres maladies

auto-immunes concomitantes (NMO, myasthénie) (Titulaer et al. 2014). Le neurolupus (Lauvsnes et Omdal 2012) ainsi que l'encéphalite de Rasmussen (Takahashi et al. 2005) semblent associés à des anticorps anti-NR2

Sur le plan évolutif, le dosage sérique est moins invasif, plus facilement accessible mais il semble moins bien corrélé à l'évolution clinique, d'autant que les immunoglobulines et les échanges plasmatiques modifient les taux périphériques de façon mécanique, sans forcément de rapport avec une amélioration clinique. La pertinence du suivi sérique à long terme n'est pas définie. Le taux détecté peut varier selon les laboratoires (comme c'est probablement le cas pour l'une de nos patientes asymptomatique dont l'analyse, effectuée à Rotterdam, est négative et se trouve faiblement positive une fois dosée en France). Il existe peut-être un seuil pathologique pour le dosage sérique qui serait alors à considérer pour le suivi et l'adaptation thérapeutique. Des taux faibles d'anticorps pourraient être tolérés. En pratique, il n'est pas recommandé de suivi systématique du taux d'anticorps sérique mais de surveiller l'apparition de symptômes cliniques, éventuellement à l'aide de bilan neuropsychologiques, afin de détecter les rechutes. Un contrôle à 12 mois comprenant un dosage des anticorps dans le LCR et le sérum est néanmoins préconisé.

7. Thérapeutique

La conduite à tenir concernant la prise en charge thérapeutique est bien codifiée (Dalmau et al. 2011).

La première ligne de traitement comporte des cures d'Immunoglobulines intraveineuses (2g/kg pendant 5 jours) et corticothérapie (1 g par jour pendant 5 jours). Il est également possible d'effectuer des échanges plasmatiques (Pham et al. 2011; Batra, Pang, et Friedman 2012).

La seconde ligne est administrée au bout de 10 jours, comportant un traitement par Rituximab et Endoxan® (1 cure par mois). Il a été montré sur un patient que le Rituximab agissait sur les lymphocytes B (LB) et également secondairement sur les plasmocytes, mais le patient avait reçu d'autres traitements (Hachiya et al. 2013). Le mécanisme d'action du Rituximab est potentiellement plus complexe, il a été montré une modification des LB avec une orientation vers une sécrétion d'IL10 (interleukine 10) régulatrice au décours de traitements par Rituximab (Kamburova et al. 2012; Kamburova et al. 2013). Un cas grave a été traité par Alemtuzumab (Liba et al. 2013). L'utilisation d'une seconde ligne de traitement immunosuppresseur est préconisée en cas de réponse défavorable après la première ligne, car elle est associée à un meilleur pronostic et diminue le risque de survenue de rechute.

Les patients présentant une tumeur opérée nécessitent moins souvent le recours à la seconde ligne immunosuppressive (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Armangué, et al. 2013).

Pour nos patientes, la prise en charge thérapeutique immunosuppressive entraîne une réponse globalement favorable, bien que parfois différée de plusieurs mois. Une seule patiente a bénéficié d'échanges plasmatiques sans différence d'efficacité par rapport aux autres

premières lignes. Sept patientes ont reçu des immunoglobulines intraveineuses et 8 patientes des corticoïdes. Les trois patientes présentant les formes cliniques les plus graves ont bénéficié de traitement par Rituximab et Endoxan®, l'une d'entre elle a fait un choc anaphylactique au décours du Rituximab. Deux patientes aux symptômes moins sévères ont bénéficié de perfusions de Rituximab sans adjonction d'Endoxan®, avec une bonne évolution.

L'ablation de tumeur ovarienne n'a pas été systématiquement associée à une amélioration clinique (2 patientes dans ce cas, de forme grave avec hospitalisation prolongée de plusieurs mois en réanimation). Cela pose la question de l'autonomisation d'un processus initialement paranéoplasique. De ce fait, il a été suggéré de traiter rapidement de façon agressive par immunosuppresseurs les patients à présentation clinique d'emblée sévère qui ont une tumeur, sans attendre l'amélioration après l'ablation de la tumeur.

A l'opposé, certaines patientes ont pu regagner leur état antérieur sans thérapeutique agressive, ce qui est notamment le cas de deux patientes évoluant spontanément favorablement à l'époque où cette entité n'était pas décrite. L'une d'entre elles a bénéficié d'électro-convulsivothérapie (ECT) lors du second épisode, alors que le diagnostic n'était pas établi. Elle a présenté une forme psychiatrique et cognitive ne nécessitant pas de réanimation (alors que le premier épisode s'était traduit par un état de mal, hospitalisé en réanimation), ce qui pourrait être en faveur d'un effet bénéfique de l'ECT qui est suggéré dans la littérature (Braakman et al. 2010; Q. Zhang et al. 2012).

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes, le problème ne s'est pas posé pour nos patientes, mais cette situation est susceptible de survenir dans une population de femmes jeunes, en âge de procréer. Peu de cas sont décrits dans la littérature, les nouveaux nés des quelques cas décrits se portent bien excepté dans 2 cas (Kumar et al. 2010; McCarthy et al. 2012; Magley et al. 2012). Il est retrouvé un strabisme et un torticolis chez le premier, et une dysplasie corticale chez le second. Le mécanisme supposé chez ce dernier est un passage transplacentaire des anticorps anti-NMDAR maternels (Jagota, Vincent, et Bhidayasiri 2014).

8. Evolution

Aucun décès n'est survenu, mais la prise en charge des patientes présentant des formes graves de la maladie s'est émaillée de nombreuses complications infectieuses. Aucune de nos patientes n'a présenté de complication thromboembolique. Celles-ci-peuvent être difficiles à dépister chez des patients tachycardes, fébriles et hypoxiques du fait de l'encéphalite. Ces complications sont importantes dans la mesure où elles grèvent le pronostic et peuvent entraîner le décès des patients.

A terme, toutes les patientes ont pu regagner le domicile, parfois après une longue prise en charge en réanimation, excepté l'une d'entre elles, toujours hospitalisée. La majorité des patientes gardent des séquelles cognitives ou psychiatriques à des degrés divers. Deux patientes sur 9 gardent des séquelles modérément sévères, 1 patiente est en cours de récupération. La reprise professionnelle est la plupart du temps possible nécessitant parfois une réorientation.

Une patiente sur 9 n'a pas pu reprendre son travail et est en demande d'allocation adulte handicapé. Une patiente a présenté une rechute au bout de 23 ans, un tel délai n'avait pas été décrit auparavant, les rechutes surviennent généralement entre 2 et 6 ans après l'épisode initial (Gabilondo et al. 2011). Il avait été rapporté néanmoins des cas de rechutes tardives à 15 ans (Hansen et al. 2013; Ramanathan, Wong, et Fung 2013). Le taux de rechute est estimé à 15-25% dans la littérature (Gabilondo et al. 2011), et 12% dans la cohorte de Titulaer (Titulaer, McCracken, Gabilondo, Armangué, et al. 2013).

9. Conclusion

L'encéphalite à anti-NMDAr exposée dans ce travail est une entité de découverte récente. Elle a suscité et suscite toujours l'intérêt de la communauté scientifique non seulement par l'importance de pouvoir prendre en charge et traiter des patients en améliorant ainsi leur pronostic, mais également en ouvrant la perspective de découvrir et comprendre des maladies neurologiques non étiquetées jusqu'à présent.

Notre étude, comme les cohortes de la littérature, montre :

- a) Des difficultés diagnostiques auxquelles il faut être sensibilisé pour améliorer le délai et donc la prise en charge. En ce qui concerne les formes à débuts psychiatriques, le dosage des anti-NMDAr est recommandé devant les troubles psychiatriques sévères pharmaco-résistants et/ou comportant des signes neurologiques associés. Par ailleurs, le diagnostic de crises épileptiques partielles complexes durant la phase de mouvements anormaux est délicat et sujet à caution. Les anomalies électroencéphalographiques rythmiques monomorphes aréactives sont probablement en faveur de crises épileptiques. Il est préconisé de surveiller régulièrement les EEG afin de dépister ces crises infra-cliniques.
- b) Des difficultés thérapeutiques concernant les traitements symptomatiques. L'efficacité des traitements immunosuppresseurs n'est pas immédiate, les patients peuvent être hospitalisés plusieurs mois en réanimation avant d'amorcer une amélioration. Le pronostic étant globalement favorable à long terme, il ne faut pas hésiter à utiliser des traitements symptomatiques parfois lourds, en les manipulant avec précaution, afin de limiter les séquelles ultérieures ou les comorbidités. Bien que le bénéfice des traitements antiépileptiques ne puisse être démontré, il semble légitime d'instaurer un traitement devant les crises comitiales, mais également lors de suspicions de crises infra-cliniques à l'EEG.
- c) Les séquelles neuropsychologiques. Ce sont les principales séquelles observées au décours de l'affection. Elles sont généralement peu invalidantes mais peuvent parfois limiter l'autonomie ou la reprise professionnelle. Il faut donc pouvoir les dépister et si besoin effectuer une prise en charge rééducative afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Bibliographie

- Alexopoulos, Harry, Michalis L Kosmidis, Josep Dalmau, and Marinos C Dalakas. 2011. "Paraneoplastic Anti-NMDAR Encephalitis: Long Term Follow-up Reveals Persistent Serum Antibodies." *Journal of Neurology* 258 (8): 1568–70. doi:10.1007/s00415-011-5982-4.
- Ances, Beau M., Roberta Vitaliani, Robert A. Taylor, David S. Liebeskind, Alfredo Voloschin, David J. Houghton, Steven L. Galetta, et al. 2005. "Treatment-Responsive Limbic Encephalitis Identified by Neuropil Antibodies: MRI and PET Correlates." *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 8): 1764–77. doi:10.1093/brain/awh526.
- Armangue, Thaís, Frank Leypoldt, Ignacio Málaga, Miquel Raspall-Chaure, Itxaso Marti, Charles Nichter, John Pugh, et al. 2014. "Herpes Simplex Virus Encephalitis Is a Trigger of Brain Autoimmunity." *Annals of Neurology* 75 (2): 317–23. doi:10.1002/ana.24083.
- Armangue, Thaís, Maarten J Titulaer, Ignacio Málaga, Luis Bataller, Iñigo Gabilondo, Francesc Graus, Josep Dalmau, and Spanish Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis Work Group. 2013. "Pediatric Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis-Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients." *The Journal of Pediatrics* 162 (4): 850–856.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2012.10.011.
- Baizabal-Carvalho, José Fidel, Amber Stocco, Eyal Muscal, and Joseph Jankovic. 2013. "The Spectrum of Movement Disorders in Children with Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (4): 543–47. doi:10.1002/mds.25354.
- Baltagi, Sirine A., Michael Shoykhet, Kathryn Felmet, Patrick M. Kochanek, and Michael J. Bell. 2010. "Neurological Sequelae of 2009 Influenza A (H1N1) in Children: A Case Series Observed during a Pandemic." *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 11 (2): 179–84. doi:10.1097/PCC.0b013e3181cf4652.
- Batra, Rashmi, Yinghua Pang, and Mark T Friedman. 2012. "Therapeutic Plasma Exchange in Anti-N-Methyl-D-Aspartate-Receptor (anti-NMDA-R) Encephalitis Associated with Benign Ovarian Teratoma." *Journal of Clinical Apheresis* 27 (4): 227–28. doi:10.1002/jca.21212.
- Bauer, S, O Stammel, and P P Urban. 2013. "[Spinal prodromal phase of anti-NMDA receptor encephalitis]." *Der Nervenarzt* 84 (4): 508–10. doi:10.1007/s00115-013-3750-7.
- Bayreuther, Caroline, Véronique Bourg, Jean Dellamonica, Michel Borg, Gilles Bernardin, and Pierre Thomas. 2009. "Complex Partial Status Epilepticus Revealing Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 11 (3): 261–65. doi:10.1684/epd.2009.0266.
- Braakman, H. M. H., V. M. P. Moers-Hornikx, B. M. G. Arts, R. M. M. Hupperts, and J. Nicolai. 2010. "Pearls & Oy-Sters: Electroconvulsive Therapy in Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Neurology* 75 (10): e44–46. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11dc1.
- Busse, Stefan, Britta Brix, Ralf Kunschmann, Bernhard Bogerts, Winfried Stoecker, and Mandy Busse. 2014. "N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor (NMDA-R) Antibodies in Mild Cognitive Impairment and Dementias." *Neuroscience Research*, June. doi:10.1016/j.neures.2014.06.002.
- Camdessanché, J.-P., N. Streichenberger, G. Cavillon, V. Rogemond, G. Jousserand, J. Honnorat, P. Convers, and J.-C. Antoine. 2011. "Brain Immunohistopathological Study in a Patient with Anti-NMDAR Encephalitis." *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 18 (6): 929–31. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03180.x.
- Chaffey, Heather, and Paul L. Chazot. 2008. "NMDA Receptor Subtypes: Structure, Function and Therapeutics." *Current Anaesthesia & Critical Care* 19 (4): 183–201. doi:10.1016/j.cacc.2008.05.004.
- Chanson, Jean-Baptiste, Mihaela Diaconu, Jérôme Honnorat, Thierry Martin, Jérôme De Seze, Izzie-Jacques Namer, and Edouard Hirsch. 2012. "PET Follow-up in a Case of Anti-NMDAR

- Encephalitis: Arguments for Cingulate Limbic Encephalitis." *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 14 (1): 90–93. doi:10.1684/epd.2012.0486.
- Charatan, F. B., and J. B. Brierley. 1956. "Mental Disorder Associated with Primary Lung Carcinoma." *British Medical Journal* 1 (4970): 765–68.
- Corsellis, J. A., G. J. Goldberg, and A. R. Norton. 1968. "'Limbic Encephalitis' and Its Association with Carcinoma." *Brain: A Journal of Neurology* 91 (3): 481–96.
- Corti, Corrado, John Henry Xuereb, Luca Crepaldi, Mauro Corsi, Francesca Michielin, and Francesco Ferraguti. 2011. "Altered Levels of Glutamatergic Receptors and Na⁺/K⁺ ATPase- α 1 in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 128 (1-3): 7–14. doi:10.1016/j.schres.2011.01.021.
- Coyle, Joseph T. 2006. "Glutamate and Schizophrenia: Beyond the Dopamine Hypothesis." *Cellular and Molecular Neurobiology* 26 (4-6): 365–84. doi:10.1007/s10571-006-9062-8.
- Da Silva-Júnior, Francisco Pereira, Luiz Henrique Martins Castro, Joaquina Queiroz Andrade, Carla Guimarães Bastos, Camila Hobi Moreira, Rosa Maria Figueiredo Valério, Carmen Lisa Jorge, Paulo Eurípedes Marchiori, Ricardo Nitrini, and Eliana Garzon. 2014. "Serial and Prolonged EEG Monitoring in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, January. doi:10.1016/j.clinph.2014.01.001.
- Dalmau, Josep, Amy J Gleichman, Ethan G Hughes, Jeffrey E Rossi, Xiaoyu Peng, Meizan Lai, Scott K Dessain, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, and David R Lynch. 2008. "Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Series and Analysis of the Effects of Antibodies." *Lancet Neurology* 7 (12): 1091–98. doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- Dalmau, Josep, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, Myrna R Rosenfeld, and Rita Balice-Gordon. 2011. "Clinical Experience and Laboratory Investigations in Patients with Anti-NMDAR Encephalitis." *Lancet Neurology* 10 (1): 63–74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- Dalmau, Josep, Erdem Tüzün, Hai-yan Wu, Jaime Masjuan, Jeffrey E Rossi, Alfredo Voloschin, Joachim M Baehring, et al. 2007. "Paraneoplastic Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma." *Annals of Neurology* 61 (1): 25–36. doi:10.1002/ana.21050.
- Feroli, Simona, Josep Dalmau, Christopher A. Kobet, Qihui Jim Zhai, Joseph P. Broderick, and Alberto J. Espay. 2010. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: Characteristic Behavioral and Movement Disorder." *Archives of Neurology* 67 (2): 250–51. doi:10.1001/archneurol.2009.317.
- Finke, Carsten, Ute A Kopp, Harald Prüss, Josep Dalmau, Klaus-Peter Wandinger, and Christoph J Ploner. 2012. "Cognitive Deficits Following Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83 (2): 195–98. doi:10.1136/jnnp-2011-300411.
- Finke, Carsten, Ute A. Kopp, Michael Scheel, Luisa-Maria Pech, Carina Soemmer, Jeremias Schlichting, Frank Leypoldt, et al. 2013. "Functional and Structural Brain Changes in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *Annals of Neurology* 74 (2): 284–96. doi:10.1002/ana.23932.
- Florange, Nicole R., Rebecca L. Davis, Christopher Lam, Christina Szperka, Lei Zhou, Saba Ahmad, Cynthia J. Campen, et al. 2009. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents." *Annals of Neurology* 66 (1): 11–18. doi:10.1002/ana.21756.
- Gabilondo, I., A. Saiz, L. Galán, V. González, R. Jadraque, L. Sabater, A. Sans, et al. 2011. "Analysis of Relapses in Anti-NMDAR Encephalitis." *Neurology* 77 (10): 996–99. doi:10.1212/WNL.0b013e31822cfc6b.
- Gable, Mary S., Heather Sheriff, Josep Dalmau, Drake H. Tilley, and Carol A. Glaser. 2012. "The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses that of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 54 (7): 899–904. doi:10.1093/cid/cir1038.

- Gataullina, Svetlana, Perrine Plouin, Angela Vincent, Emmanuel Scalais, Christian Nuttin, and Olivier Dulac. 2011. "Paroxysmal EEG Pattern in a Child with N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis." *Developmental Medicine and Child Neurology* 53 (8): 764–67. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03956.x.
- Gilbert, Gordon J., Frank Leypoldt, and Josep Dalmau. 2014. "Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis Can Trigger Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Case Report." *Neurology* 82 (22): 2041. doi:10.1212/01.wnl.0000450946.75616.32.
- Gitiaux, Cyril, Hina Simonnet, Monika Eisermann, Dorothee Leunen, Olivier Dulac, Rima Nabbout, Mathilde Chevignard, et al. 2013. "Early Electro-Clinical Features May Contribute to Diagnosis of the Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Children." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 124 (12): 2354–61. doi:10.1016/j.clinph.2013.05.023.
- Gleichman, Amy J, Lynn A Spruce, Josep Dalmau, Steven H Seeholzer, and David R Lynch. 2012. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis Antibody Binding Is Dependent on Amino Acid Identity of a Small Region within the GluN1 Amino Terminal Domain." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (32): 11082–94. doi:10.1523/JNEUROSCI.0064-12.2012.
- Granerod, Julia, Helen E. Ambrose, Nicholas Ws Davies, Jonathan P. Clewley, Amanda L. Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, et al. 2010. "Causes of Encephalitis and Differences in Their Clinical Presentations in England: A Multicentre, Population-Based Prospective Study." *The Lancet Infectious Diseases* 10 (12): 835–44. doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X.
- Grau-Rivera, Oriol, Raquel Sánchez-Valle, Albert Saiz, José Luis Molinuevo, Reyes Bernabé, Elvira Munteis, Francesc Pujadas, et al. 2014. "Determination of Neuronal Antibodies in Suspected and Definite Creutzfeldt-Jakob Disease." *JAMA Neurology* 71 (1): 74–78. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4857.
- Graus, F., A. Saiz, M. Lai, J. Bruna, F. López, L. Sabater, Y. Blanco, M. J. Rey, T. Ribalta, and J. Dalmau. 2008. "Neuronal Surface Antigen Antibodies in Limbic Encephalitis: Clinical-Immunologic Associations." *Neurology* 71 (12): 930–36. doi:10.1212/01.wnl.0000325917.48466.55.
- Greiner, Hansel, James L. Leach, Ki-Hyeong Lee, and Darcy A. Krueger. 2011. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis Presenting with Imaging Findings and Clinical Features Mimicking Rasmussen Syndrome." *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association* 20 (3): 266–70. doi:10.1016/j.seizure.2010.11.013.
- Gresa-Arribas, Nuria, Maarten J Titulaer, Abiguel Torrents, Esther Aguilar, Lindsey McCracken, Frank Leypoldt, Amy J Gleichman, et al. 2014. "Antibody Titres at Diagnosis and during Follow-up of Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Retrospective Study." *Lancet Neurology* 13 (2): 167–77. doi:10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
- Grillo, Eugenio, and Ronaldo Jose M. da Silva. 2013. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Parvovirus B19: A Possible Link?" *The Journal of Pediatrics* 163 (4): 1233–34. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.079.
- Gumbinger, Christoph, Christian Hametner, Brigitte Wildemann, Roland Veltkamp, and Julian Bösel. 2013. "Administration of Isoflurane-Controlled Dyskinetic Movements Caused by Anti-NMDAR Encephalitis." *Neurology* 80 (21): 1997–98. doi:10.1212/WNL.0b013e318293e334.
- Hachiya, Yasuo, Akinori Uruha, Emi Kasai-Yoshida, Konomi Shimoda, Ikuko Satoh-Shirai, Satoko Kumada, Eiji Kurihara, et al. 2013. "Rituximab Ameliorates Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis by Removal of Short-Lived Plasmablasts." *Journal of Neuroimmunology* 265 (1-2): 128–30. doi:10.1016/j.jneuroim.2013.09.017.
- Hacohen, Yael, Kumaran Deiva, Phillipa Pettingill, Patrick Waters, Ata Siddiqui, Pascale Chretien, Esse Menson, et al. 2014. "N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Post-Herpes Simplex Virus Encephalitis Neurological Relapse." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (1): 90–96. doi:10.1002/mds.25626.
- Hammer, C., B. Stepniak, A. Schneider, S. Papiol, M. Tantra, M. Begemann, A.-L. Sirén, et al. 2013. "Neuropsychiatric Disease Relevance of Circulating Anti-NMDA Receptor Autoantibodies

- Depends on Blood-Brain Barrier Integrity." *Molecular Psychiatry*, September. doi:10.1038/mp.2013.110.
- Hansen, Hans-Christian, Christine Klingbeil, Josep Dalmau, Wenhan Li, Benedikt Weissbrich, and Klaus-Peter Wandinger. 2013. "Persistent Intrathecal Antibody Synthesis 15 Years after Recovering from Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *JAMA Neurology* 70 (1): 117–19. doi:10.1001/jamaneurol.2013.585.
- Hofmann, Caroline, Marc-Oliver Baur, and Horst Schrotten. 2011. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis after Tdap-IPV Booster Vaccination: Cause or Coincidence?" *Journal of Neurology* 258 (3): 500–501. doi:10.1007/s00415-010-5757-3.
- Höftberger, Romana, Thaís Armangue, Frank Leypoldt, Francesc Graus, and Josep Dalmau. 2013. "Clinical Neuropathology Practice Guide 4-2013: Post-Herpes Simplex Encephalitis: N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies Are Part of the Problem." *Clinical Neuropathology* 32 (4): 251–54.
- Honorat, Jérôme. 2010. "Autoimmune Limbic Encephalitis: An Expanding Concept." *Lancet Neurology* 9 (1): 24–25. doi:10.1016/S1474-4422(09)70333-3.
- Huberfeld, Gilles, Lucia Wittner, Stéphane Clemenceau, Michel Baulac, Kai Kaila, Richard Miles, and Claudio Rivera. 2007. "Perturbed Chloride Homeostasis and GABAergic Signaling in Human Temporal Lobe Epilepsy." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (37): 9866–73. doi:10.1523/JNEUROSCI.2761-07.2007.
- Hughes, Ethan G., Xiaoyu Peng, Amy J. Gleichman, Meizan Lai, Lei Zhou, Ryan Tsou, Thomas D. Parsons, David R. Lynch, Josep Dalmau, and Rita J. Balice-Gordon. 2010. "Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (17): 5866–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010.
- Iadisernia, Enzo, Francesca Maria Battaglia, Elena Vanadia, Emanuele Trapolino, Angela Vincent, and Roberta Biancheri. 2012. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate-Receptor Encephalitis: Cognitive Profile in Two Children." *European Journal of Paediatric Neurology: EJPEN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 16 (1): 79–82. doi:10.1016/j.ejpn.2011.09.004.
- Igarashi, Ayuko, Akihisa Okumura, Yuri Kitamura, Keisuke Jinbo, Sei Akatsuka, Naoyuki Tanuma, Toshiaki Shimizu, and Masaharu Hayashi. 2013. "Acute Limbic Encephalitis with Focal Hyperperfusion on Single Photon Emission Computed Tomography." *Brain & Development* 35 (2): 181–84. doi:10.1016/j.braindev.2012.03.014.
- Iizuka, Takahiro, Shintaro Yoshii, Shinichi Kan, Junichi Hamada, Josep Dalmau, Fumihiko Sakai, and Hideki Mochizuki. 2010. "Reversible Brain Atrophy in Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Long-Term Observational Study." *Journal of Neurology* 257 (10): 1686–91. doi:10.1007/s00415-010-5604-6.
- Irani, Sarosh R., Katarzyna Bera, Patrick Waters, Luigi Zuliani, Susan Maxwell, Michael S. Zandi, Manuel A. Friese, et al. 2010. "N-Methyl-D-Aspartate Antibody Encephalitis: Temporal Progression of Clinical and Paraclinical Observations in a Predominantly Non-Paraneoplastic Disorder of Both Sexes." *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 6): 1655–67. doi:10.1093/brain/awq113.
- Jagota, Priya, Angela Vincent, and Roongroj Bhidayasiri. 2014. "Transplacental Transfer of NMDA Receptor Antibodies in an Infant with Cortical Dysplasia." *Neurology* 82 (18): 1662–63. doi:10.1212/WNL.0000000000000384.
- Johnson, Nicholas, Craig Henry, A James Fessler, and Josep Dalmau. 2010. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis Causing Prolonged Nonconvulsive Status Epilepticus." *Neurology* 75 (16): 1480–82. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f8831a.
- Kamburova, E. G., H. J. P. M. Koenen, L. Boon, L. B. Hilbrands, and I. Joosten. 2012. "In Vitro Effects of Rituximab on the Proliferation, Activation and Differentiation of Human B Cells." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 12 (2): 341–50. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03833.x.

- Kamburova, E. G., H. J. P. M. Koenen, K. J. E. Borgman, I. J. ten Berge, I. Joosten, and L. B. Hilbrands. 2013. "A Single Dose of Rituximab Does Not Deplete B Cells in Secondary Lymphoid Organs but Alters Phenotype and Function." *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13 (6): 1503–11. doi:10.1111/ajt.12220.
- Kandratavicius, Ludmyla, Jaime Eduardo Hallak, and Joao Pereira Leite. 2014. "What Are the Similarities and Differences between Schizophrenia and Schizophrenia-like Psychosis of Epilepsy? A Neuropathological Approach to the Understanding of Schizophrenia Spectrum and Epilepsy." *Epilepsy & Behavior: E&B*, February. doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.005.
- Kaplan, Peter W, Andrea O Rossetti, Emma H Kaplan, and Heinz-Gregor Wieser. 2012. "Proposition: Limbic Encephalitis May Represent Limbic Status Epilepticus. A Review of Clinical and EEG Characteristics." *Epilepsy & Behavior: E&B* 24 (1): 1–6. doi:10.1016/j.yebeh.2011.11.029.
- Kataoka, Hiroshi, Josep Dalmau, Toshiaki Taoka, and Satoshi Ueno. 2009. "Reduced N-Acetylaspartate in the Basal Ganglia of a Patient with Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24 (5): 784–86. doi:10.1002/mds.22167.
- Kayser, Matthew S, Maarten J Titulaer, Núria Gresa-Arribas, and Josep Dalmau. 2013. "Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *JAMA Neurology* 70 (9): 1133–39. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3216.
- Kirkpatrick, McNeill P, Charles D Clarke, Hasan H Sonmezturk, and Bassel Abou-Khalil. 2011. "Rhythmic Delta Activity Represents a Form of Nonconvulsive Status Epilepticus in Anti-NMDA Receptor Antibody Encephalitis." *Epilepsy & Behavior: E&B* 20 (2): 392–94. doi:10.1016/j.yebeh.2010.11.020.
- Kleinig, Timothy J., Philip D. Thompson, Walid Matar, Andrew Duggins, Thomas E. Kimber, John G. Morris, Christopher S. Kneebone, and Peter C. Blumbergs. 2008. "The Distinctive Movement Disorder of Ovarian Teratoma-Associated Encephalitis." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (9): 1256–61. doi:10.1002/mds.22073.
- Kriegel, Matthias F., David W. Roberts, and Barbara C. Jobst. 2012. "Orbitofrontal and Insular Epilepsy." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 29 (5): 385–91. doi:10.1097/WNP.0b013e31826bd82e.
- Kruer, M. C., T. K. Koch, D. N. Bourdette, D. Chabas, E. Waubant, S. Mueller, M. A. Moscarello, J. Dalmau, R. L. Woltjer, and G. Adamus. 2010. "NMDA Receptor Encephalitis Mimicking Seronegative Neuromyelitis Optica." *Neurology* 74 (18): 1473–75. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d1a7f.
- Krystal, John H., Edward B. Perry, Ralitzia Gueorguieva, Aysenil Belger, Steven H. Madonick, Anissa Abi-Dargham, Thomas B. Cooper, Lisa Macdougall, Walid Abi-Saab, and D. Cyril D'Souza. 2005. "Comparative and Interactive Human Psychopharmacologic Effects of Ketamine and Amphetamine: Implications for Glutamatergic and Dopaminergic Model Psychoses and Cognitive Function." *Archives of General Psychiatry* 62 (9): 985–94. doi:10.1001/archpsyc.62.9.985.
- Kumar, Monisha A., Ankit Jain, Valerie E. Dechant, Tsukasa Saito, Timothy Rafael, Hitoshi Aizawa, Kevin C. Dysart, et al. 2010. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis during Pregnancy." *Archives of Neurology* 67 (7): 884–87. doi:10.1001/archneurol.2010.133.
- Labate, Angelo, Sarosh R Irani, Angela Vincent, Antonio Gambardella, Emilio Le Piane, Vittoria Cianci, and Umberto Aguglia. 2009. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Video Case Report." *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 11 (3): 267–69. doi:10.1684/epd.2009.0268.
- Lancaster, Eric, and Josep Dalmau. 2012. "Neuronal Autoantigens--Pathogenesis, Associated Disorders and Antibody Testing." *Nature Reviews. Neurology* 8 (7): 380–90. doi:10.1038/nrneurol.2012.99.
- Lauvsnes, Maria B., and Roald Omdal. 2012. "Systemic Lupus Erythematosus, the Brain, and Anti-NR2 Antibodies." *Journal of Neurology* 259 (4): 622–29. doi:10.1007/s00415-011-6232-5.

- Lee, Ricky W., and Greg A. Worrell. 2012. "Dorsolateral Frontal Lobe Epilepsy." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 29 (5): 379–84. doi:10.1097/WNP.0b013e31826b3c7c.
- Leyppoldt, Frank, Maarten J Titulaer, Esther Aguilar, Janine Walther, Marlene Bönstrup, Stefanie Havemeister, Bianca Teegen, et al. 2013. "Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis Can Trigger Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Case Report." *Neurology* 81 (18): 1637–39. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9f531.
- Liba, Zuzana, Vera Sebronova, Vladimir Komarek, Anna Sediva, and Petr Sedlacek. 2013. "Prevalence and Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Lancet Neurology* 12 (5): 424–25. doi:10.1016/S1474-4422(13)70070-X.
- Llorens, Verónica, Iñigo Gabilondo, Juan Carlos Gómez-Esteban, Marta Agundez, Mar Mendibe, Juan Carlos Bergara, Roberto Ciordia, Albert Saiz, and Juan J. Zarranz. 2010. "Abnormal Multifocal Cerebral Blood Flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a Patient with Anti-NMDA-Receptor Encephalitis." *Journal of Neurology* 257 (9): 1568–69. doi:10.1007/s00415-010-5546-z.
- Ma, Jingyi, Siew Kian Tai, and L. Stan Leung. 2012. "Septohippocampal GABAergic Neurons Mediate the Altered Behaviors Induced by N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists." *Hippocampus* 22 (12): 2208–18. doi:10.1002/hipo.22039.
- Mackay, Graham, Kate Ahmad, Jon Stone, Cathie Sudlow, David Summers, Richard Knight, Robert Will, Sarosh R. Irani, Angela Vincent, and Paul Maddison. 2012. "NMDA Receptor Autoantibodies in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease." *Journal of Neurology* 259 (9): 1979–81. doi:10.1007/s00415-012-6489-3.
- Maeder-Ingvar, M., J. O. Prior, S. R. Irani, V. Rey, A. Vincent, and A. O. Rossetti. 2011. "FDG-PET Hyperactivity in Basal Ganglia Correlating with Clinical Course in Anti-NMDA-R Antibodies Encephalitis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 82 (2): 235–36. doi:10.1136/jnnp.2009.198697.
- Magley, Joseph, Dena Towner, Véronique Taché, and Michelle L Apperson. 2012. "Pregnancy Outcome in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *Obstetrics and Gynecology* 120 (2 Pt 2): 480–83. doi:10.1097/AOG.0b013e31825935d4.
- Maillard, Louis, Jean-Pierre Vignal, Martine Gavaret, Maxime Guye, Arnaud Biraben, Aileen McGonigal, Patrick Chauvel, and Fabrice Bartolomei. 2004. "Semiologic and Electrophysiologic Correlations in Temporal Lobe Seizure Subtypes." *Epilepsia* 45 (12): 1590–99. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.09704.x.
- Mangler, Mandy, Isabel Trebesch de Perez, Bianca Teegen, Winfried Stöcker, Harald Prüss, Andreas Meisel, Achim Schneider, Jekaterina Vasiljeva, and Dorothee Speiser. 2013. "Seroprevalence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Women with Ovarian Teratoma." *Journal of Neurology* 260 (11): 2831–35. doi:10.1007/s00415-013-7074-0.
- Manto, Mario, Josep Dalmau, Adrien Didelot, Véronique Rogemond, and Jérôme Honnorat. 2010. "In Vivo Effects of Antibodies from Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Further Evidence of Synaptic Glutamatergic Dysfunction." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5: 31. doi:10.1186/1750-1172-5-31.
- Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. 2011. "Afferent Facilitation of Corticomotor Responses Is Increased by IgGs of Patients with NMDA-Receptor Antibodies." *Journal of Neurology* 258 (1): 27–33. doi:10.1007/s00415-010-5674-5.
- Martinez-Hernandez, E., J. Horvath, Y. Shiloh-Malawsky, N. Sangha, M. Martinez-Lage, and J. Dalmau. 2011. "Analysis of Complement and Plasma Cells in the Brain of Patients with Anti-NMDAR Encephalitis." *Neurology* 77 (6): 589–93. doi:10.1212/WNL.0b013e318228c136.
- Masdeu, Joseph C., Ana González-Pinto, Carlos Matute, Sonia Ruiz De Azúa, A. Palomino, Jose De Leon, Karen F. Berman, and Josep Dalmau. 2012. "Serum IgG Antibodies against the NR1 Subunit of the NMDA Receptor Not Detected in Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 169 (10): 1120–21. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12050646.

- McCarthy, A, J Dineen, P McKenna, M Keogan, J Sheehan, T Lynch, and K O'Rourke. 2012. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis with Associated Catatonia during Pregnancy." *Journal of Neurology* 259 (12): 2632–35. doi:10.1007/s00415-012-6561-z.
- Mikasova, Lenka, Pierre De Rossi, Delphine Bouchet, François Georges, Véronique Rogemond, Adrien Didelot, Claire Meissirel, Jérôme Honnorat, and Laurent Groc. 2012. "Disrupted Surface Cross-Talk between NMDA and Ephrin-B2 Receptors in Anti-NMDA Encephalitis." *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 5): 1606–21. doi:10.1093/brain/aws092.
- Mohammad, Shekeeb S., Kate Sinclair, Sekhar Pillai, Vera Merheb, Tim D. Aumann, Deepak Gill, Russell C. Dale, and Fabienne Brilot. 2014. "Herpes Simplex Encephalitis Relapse with Chorea Is Associated with Autoantibodies to N-Methyl-D-Aspartate Receptor or Dopamine-2 Receptor." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (1): 117–22. doi:10.1002/mds.25623.
- Mohn, A. R., R. R. Gainetdinov, M. G. Caron, and B. H. Koller. 1999. "Mice with Reduced NMDA Receptor Expression Display Behaviors Related to Schizophrenia." *Cell* 98 (4): 427–36.
- Mohr, Brandt C., and Satoshi Minoshima. 2010. "F-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT Findings in a Case of Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Clinical Nuclear Medicine* 35 (6): 461–63. doi:10.1097/RLU.0b013e3181db4d4a.
- Moscato, Emilia H., Ankit Jain, Xiaoyu Peng, Ethan G. Hughes, Josep Dalmau, and Rita J. Balice-Gordon. 2010. "Mechanisms Underlying Autoimmune Synaptic Encephalitis Leading to Disorders of Memory, Behavior and Cognition: Insights from Molecular, Cellular and Synaptic Studies." *The European Journal of Neuroscience* 32 (2): 298–309. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07349.x.
- Moscato, Emilia H., Xiaoyu Peng, Ankit Jain, Thomas D. Parsons, Josep Dalmau, and Rita J. Balice-Gordon. 2014. "Acute Mechanisms Underlying Antibody Effects in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *Annals of Neurology*, June. doi:10.1002/ana.24195.
- Murrough, James W., Dan V. Iosifescu, Lee C. Chang, Rayan K. Al Jurdi, Charles E. Green, Andrew M. Perez, Syed Iqbal, et al. 2013. "Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial." *The American Journal of Psychiatry* 170 (10): 1134–42. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
- Niehusmann, Pitt, Josep Dalmau, Christian Rudlowski, Angela Vincent, Christian E. Elger, Jeffrey E. Rossi, and Christian G. Bien. 2009. "Diagnostic Value of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Women with New-Onset Epilepsy." *Archives of Neurology* 66 (4): 458–64. doi:10.1001/archneurol.2009.5.
- Nokura, K., H. Yamamoto, Y. Okawara, H. Koga, H. Osawa, and K. Sakai. 1997. "Reversible Limbic Encephalitis Caused by Ovarian Teratoma." *Acta Neurologica Scandinavica* 95 (6): 367–73.
- Peery, Harry E, Gregory S Day, Shannon Dunn, Marvin J Fritzier, Harald Prüss, Claire De Souza, Asif Doja, et al. 2012. "Anti-NMDA Receptor Encephalitis. The Disorder, the Diagnosis and the Immunobiology." *Autoimmunity Reviews* 11 (12): 863–72. doi:10.1016/j.autrev.2012.03.001.
- Pham, Huy P., Jennifer A. Daniel-Johnson, Brie A. Stotler, Hannah Stephens, and Joseph Schwartz. 2011. "Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Journal of Clinical Apheresis* 26 (6): 320–25. doi:10.1002/jca.20311.
- Pillai, Sekhar C., Deepak Gill, Richard Webster, Robert Howman-Giles, and Russell C. Dale. 2010. "Cortical Hypometabolism Demonstrated by PET in Relapsing NMDA Receptor Encephalitis." *Pediatric Neurology* 43 (3): 217–20. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.019.
- Pollak, T. A., T. R. Nicholson, J. D. C. Mellers, A. Vincent, and A. S. David. 2014. "Epilepsy-Related Psychosis: A Role for Autoimmunity?" *Epilepsy & Behavior: E&B* 36C (May): 33–38. doi:10.1016/j.yebeh.2014.04.022.
- Prüss, H., J. Dalmau, L. Harms, M. Höltje, G. Ahnert-Hilger, K. Borowski, W. Stoecker, and K. P. Wandinger. 2010. "Retrospective Analysis of NMDA Receptor Antibodies in Encephalitis of Unknown Origin." *Neurology* 75 (19): 1735–39. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f2a06.

- Prüss, H., M. Hölting, N. Maier, A. Gomez, R. Buchert, L. Harms, G. Ahnert-Hilger, et al. 2012. "IgA NMDA Receptor Antibodies Are Markers of Synaptic Immunity in Slow Cognitive Impairment." *Neurology* 78 (22): 1743–53. doi:10.1212/WNL.0b013e318258300d.
- Prüss, Harald. 2013. "Comment: Infection Antedating Autoimmunity-- Shared Mechanisms in the Brain?" *Neurology* 81 (18): 1639. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9f58b.
- Prüss, Harald, Carsten Finke, Markus Hölting, Joerg Hofmann, Christine Klingbeil, Christian Probst, Kathrin Borowski, et al. 2012. "N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Herpes Simplex Encephalitis." *Annals of Neurology* 72 (6): 902–11. doi:10.1002/ana.23689.
- Punja, M, A C Pomerleau, J J Devlin, B W Morgan, J G Schier, and M D Schwartz. 2013. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (anti-NMDAR) Encephalitis: An Etiology Worth Considering in the Differential Diagnosis of Delirium." *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* 51 (8): 794–97. doi:10.3109/15563650.2013.829235.
- Ramanathan, Sudarshini, Chong H Wong, and Victor S C Fung. 2013. "Long Duration between Presentation of Probable Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Either Clinical Relapse or Positive Serum Autoantibodies." *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 20 (9): 1322–23. doi:10.1016/j.jocn.2012.10.023.
- Rosenthal-Simons, Ayelet, Andrea R. Durrant, and Uriel Heresco-Levy. 2013. "Autoimmune-Induced Glutamatergic Receptor Dysfunctions: Conceptual and Psychiatric Practice Implications." *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23 (12): 1659–71. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.008.
- Sansing, Lauren H., Erdem Tüzün, Melissa W. Ko, Jennifer Baccon, David R. Lynch, and Josep Dalmau. 2007. "A Patient with Encephalitis Associated with NMDA Receptor Antibodies." *Nature Clinical Practice. Neurology* 3 (5): 291–96. doi:10.1038/ncpneuro0493.
- Schmitt, Sarah E, Kimberly Pargeon, Eric S Frechette, Lawrence J Hirsch, Josep Dalmau, and Daniel Friedman. 2012. "Extreme Delta Brush: A Unique EEG Pattern in Adults with Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Neurology* 79 (11): 1094–1100. doi:10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.
- Seki, M., S. Suzuki, T. Iizuka, T. Shimizu, Y. Nihei, N. Suzuki, and J. Dalmau. 2008. "Neurological Response to Early Removal of Ovarian Teratoma in Anti-NMDAR Encephalitis." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (3): 324–26. doi:10.1136/jnnp.2007.136473.
- Stamelou, Maria, Giuseppe Plazzi, Elio Lugaresi, Mark J Edwards, and Kailash P Bhatia. 2012. "The Distinct Movement Disorder in Anti-NMDA Receptor Encephalitis May Be Related to Status Dissociatus: A Hypothesis." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (11): 1360–63. doi:10.1002/mds.25072.
- Steiner, Johann, Martin Walter, Wenzel Glanz, Zoltán Sarnyai, Hans-Gert Bernstein, Stefan Vielhaber, Andrea Kästner, et al. 2013. "Increased Prevalence of Diverse N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Antibodies in Patients with an Initial Diagnosis of Schizophrenia: Specific Relevance of IgG NR1a Antibodies for Distinction from N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Encephalitis." *JAMA Psychiatry* 70 (3): 271–78. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.86.
- Suh-Lailam, Brenda B, Thomas R Haven, Susan S Copple, Diana Knapp, Troy D Jaskowski, and Anne E Tebo. 2013. "Anti-NMDA-Receptor Antibody Encephalitis: Performance Evaluation and Laboratory Experience with the Anti-NMDA-Receptor IgG Assay." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 421 (June): 1–6. doi:10.1016/j.cca.2013.02.010.
- Szczurowska, E., and P. Mareš. 2013. "NMDA and AMPA Receptors: Development and Status Epilepticus." *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 62 Suppl 1 (December): S21–38.
- Takahashi, Yukitoshi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, et al. 2005. "Autoantibodies and Cell-Mediated Autoimmunity to NMDA-Type GluRepsilon2 in Patients with Rasmussen's Encephalitis and Chronic Progressive Epilepsia Partialis Continua." *Epilepsia* 46 Suppl 5: 152–58. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.01024.x.

- Tan, Yee-Leng, Kevin Tan, and Nigel C K Tan. 2013. "Antiepileptic Treatment for Anti-NMDA Receptor Encephalitis: The Need for Video-EEG Monitoring." *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 15 (4): 468. doi:10.1684/epd.2013.0620.
- Thomas, Alissa, Paula Rauschkolb, Núria Gresa-Arribas, Alan Schned, Josep O Dalmau, and Camilo E Fadul. 2013. "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Patient with Refractory Illness after 25 Months of Intensive Immunotherapy." *JAMA Neurology* 70 (12): 1566–68. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3205.
- Thomas, Laure, Alexandra Mailles, Virginie Desestret, François Ducray, Elodie Mathias, Veronique Rogemond, Adrien Didelot, et al. 2014. "Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Is a Differential Diagnosis of Infectious Encephalitis." *The Journal of Infection* 68 (5): 419–25. doi:10.1016/j.jinf.2013.12.001.
- Titulaer, Maarten J, Lindsey McCracken, Iñigo Gabilondo, Thaís Armangué, Carol Glaser, Takahiro Iizuka, Lawrence S Honig, et al. 2013. "Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study." *Lancet Neurology* 12 (2): 157–65. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- Titulaer, Maarten J, Lindsey McCracken, Iñigo Gabilondo, Takahiro Iizuka, Izumi Kawachi, L Bataller, A Torrents, et al. 2013. "Late-Onset Anti-NMDA Receptor Encephalitis." *Neurology* 81 (12): 1058–63. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.
- Titulaer, Maarten J., Romana Höftberger, Takahiro Iizuka, Frank Leypoldt, Lindsey McCracken, Tania Cellucci, Leslie A. Benson, et al. 2014. "Overlapping Demyelinating Syndromes and anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *Annals of Neurology* 75 (3): 411–28. doi:10.1002/ana.24117.
- Tsutsui, Ko, Takashi Kanbayashi, Keiko Tanaka, Shuken Boku, Wakako Ito, Jun Tokunaga, Akane Mori, Yasuo Hishikawa, Tetsuo Shimizu, and Seiji Nishino. 2012. "Anti-NMDA-Receptor Antibody Detected in Encephalitis, Schizophrenia, and Narcolepsy with Psychotic Features." *BMC Psychiatry* 12: 37. doi:10.1186/1471-244X-12-37.
- Tüzün, Erdem, Lei Zhou, Joachim M. Baehring, Serguei Bannykh, Myrna R. Rosenfeld, and Josep Dalmau. 2009. "Evidence for Antibody-Mediated Pathogenesis in Anti-NMDAR Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma." *Acta Neuropathologica* 118 (6): 737–43. doi:10.1007/s00401-009-0582-4.
- Tzoulis, Charalampos, Christian Vedeler, Mette Haugen, Anette Storstein, Gia Tuong Tran, Ivar Otto Gjerde, Martin Biermann, Thomas Schwarzlmüller, and Laurence A. Bindoff. 2013. "Progressive Striatal Necrosis Associated with Anti-NMDA Receptor Antibodies." *BMC Neurology* 13: 55. doi:10.1186/1471-2377-13-55.
- Unnwongse, Kanjana, Tim Wehner, and Nancy Foldvary-Schaefer. 2012. "Mesial Frontal Lobe Epilepsy." *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 29 (5): 371–78. doi:10.1097/WNP.0b013e31826b3c60.
- Verhelst, Helene, Patrick Verloo, Karlien Dhondt, Boel De Paepe, Björn Menten, Josep Dalmau, and Rudy Van Coster. 2011. "Anti-NMDA-Receptor Encephalitis in a 3 Year Old Patient with Chromosome 6p21.32 Microdeletion Including the HLA Cluster." *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 15 (2): 163–66. doi:10.1016/j.ejpn.2010.07.004.
- Viaccoz, Aurélien, Virginie Desestret, François Ducray, Géraldine Picard, Gaëlle Cavillon, Véronique Rogemond, Jean-Christophe Antoine, Jean-Yves Delattre, and Jérôme Honnorat. 2014. "Clinical Specificities of Adult Male Patients with NMDA Receptor Antibodies Encephalitis." *Neurology* 82 (7): 556–63. doi:10.1212/WNL.000000000000126.
- Vigliani, Maria Claudia, Jerome Honnorat, Jean-Christophe Antoine, Roberta Vitaliani, Bruno Giometto, Dimitri Psimaras, Federica Franchino, Carlotta Rossi, Francesc Graus, and PNS EuroNetwork. 2011. "Chorea and Related Movement Disorders of Paraneoplastic Origin: The PNS EuroNetwork Experience." *Journal of Neurology* 258 (11): 2058–68. doi:10.1007/s00415-011-6074-1.

- Vincent, Angela, Christian G. Bien, Sarosh R. Irani, and Patrick Waters. 2011. "Autoantibodies Associated with Diseases of the CNS: New Developments and Future Challenges." *Lancet Neurology* 10 (8): 759–72. doi:10.1016/S1474-4422(11)70096-5.
- Vitaliani, Roberta, Warren Mason, Beau Ances, Theodore Zwerdling, Zhilong Jiang, and Josep Dalmau. 2005. "Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma." *Annals of Neurology* 58 (4): 594–604. doi:10.1002/ana.20614.
- Wandinger, Klaus-Peter, Sandra Saschenbrecker, Winfried Stoecker, and Josep Dalmau. 2011. "Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: A Severe, Multistage, Treatable Disorder Presenting with Psychosis." *Journal of Neuroimmunology* 231 (1-2): 86–91. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.09.012.
- Yamakura, T., and K. Shimoji. 1999. "Subunit- and Site-Specific Pharmacology of the NMDA Receptor Channel." *Progress in Neurobiology* 59 (3): 279–98.
- Zandi, M. S., S. R. Irani, G. Follows, A. M. Moody, P. Molyneux, and A. Vincent. 2009. "Limbic Encephalitis Associated with Antibodies to the NMDA Receptor in Hodgkin Lymphoma." *Neurology* 73 (23): 2039–40. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c55e9b.
- Zandi, Michael S., Sarosh R. Irani, Bethan Lang, Patrick Waters, Peter B. Jones, Peter McKenna, Alasdair J. Coles, Angela Vincent, and Belinda R. Lennox. 2011. "Disease-Relevant Autoantibodies in First Episode Schizophrenia." *Journal of Neurology* 258 (4): 686–88. doi:10.1007/s00415-010-5788-9.
- Zhang, Qing, Keiko Tanaka, Peng Sun, Michiyo Nakata, Ryo Yamamoto, Kenji Sakimura, Makoto Matsui, and Nobuo Kato. 2012. "Suppression of Synaptic Plasticity by Cerebrospinal Fluid from Anti-NMDA Receptor Encephalitis Patients." *Neurobiology of Disease* 45 (1): 610–15. doi:10.1016/j.nbd.2011.09.019.
- Zhang, Yuchun, Rodolfo R. Llinas, and John E. Lisman. 2009. "Inhibition of NMDARs in the Nucleus Reticularis of the Thalamus Produces Delta Frequency Bursting." *Frontiers in Neural Circuits* 3: 20. doi:10.3389/neuro.04.020.2009.
- Zhang, Yuchun, Takashi Yoshida, Donald B Katz, and John E Lisman. 2012. "NMDAR Antagonist Action in Thalamus Imposes Δ Oscillations on the Hippocampus." *Journal of Neurophysiology* 107 (11): 3181–89. doi:10.1152/jn.00072.2012.

Annexes

Annexe 1 : tableau résumant les caractéristiques EEG en fonction de la clinique

Patients	Présentation clinique	Phase initiale (psychiatrique parfois crises comitiales)	Phase d'état 1 (psychiatrique et cognitive)	Phase d'état 2 (psychiatrique, crises comitiales et troubles de la vigilance)	Phase d'état 3 (troubles de la vigilance, mouvements anormaux, état de mal ?)	Phase de résolution (troubles cognitifs)
MV	Troubles psychiatriques	Rythme de fond normal	--	--	--	NR
PS (épisode 2011)	Troubles psychiatriques et troubles cognitifs	Rythme de fond normal	Rythme de fond normal et ondes lentes polymorphes diffuses	--	--	NR
CJ	Crises généralisées inaugurales puis clonies de la face Troubles psychiatriques Troubles cognitifs	NR	Rythme de fond normal et ondes lentes focales	--	--	NR
RE	Crise généralisée inaugurale puis clonies de la face Troubles psychiatriques Troubles cognitifs	Rythme de fond normal et anomalies focales ou crises partielles	Rythme de fond normal ondes lentes focales	--	--	NR
NG	Troubles psychiatriques Coma Mouvements anormaux Troubles cognitifs	--	ondes lentes polymorphes	Ondes lentes et anomalies paroxystiques Extreme delta brush	Ondes lentes rythmiques monomorphes Et ondes lentes rythmiques fluctuantes	Rythme de fond normal ondes lentes diffuses
TJ	Troubles psychiatriques Crises comitiales Coma Mouvements anormaux Troubles cognitifs	NR	--	--	Extreme delta brush Ondes lentes rythmiques fluctuantes Ondes lentes rythmiques monomorphes	Rythme de fond ralenti ondes lentes diffuses
UF	Troubles psychiatriques Crises comitiales Coma Mouvements anormaux Troubles cognitifs	Rythme de fond normal Surcharge lente antérieure	--	Ondes lentes rythmiques fluctuantes Ondes lentes intriquées de pointes	Ondes lentes rythmiques monomorphes Et ondes lentes rythmiques fluctuantes Extreme delta brush	NR

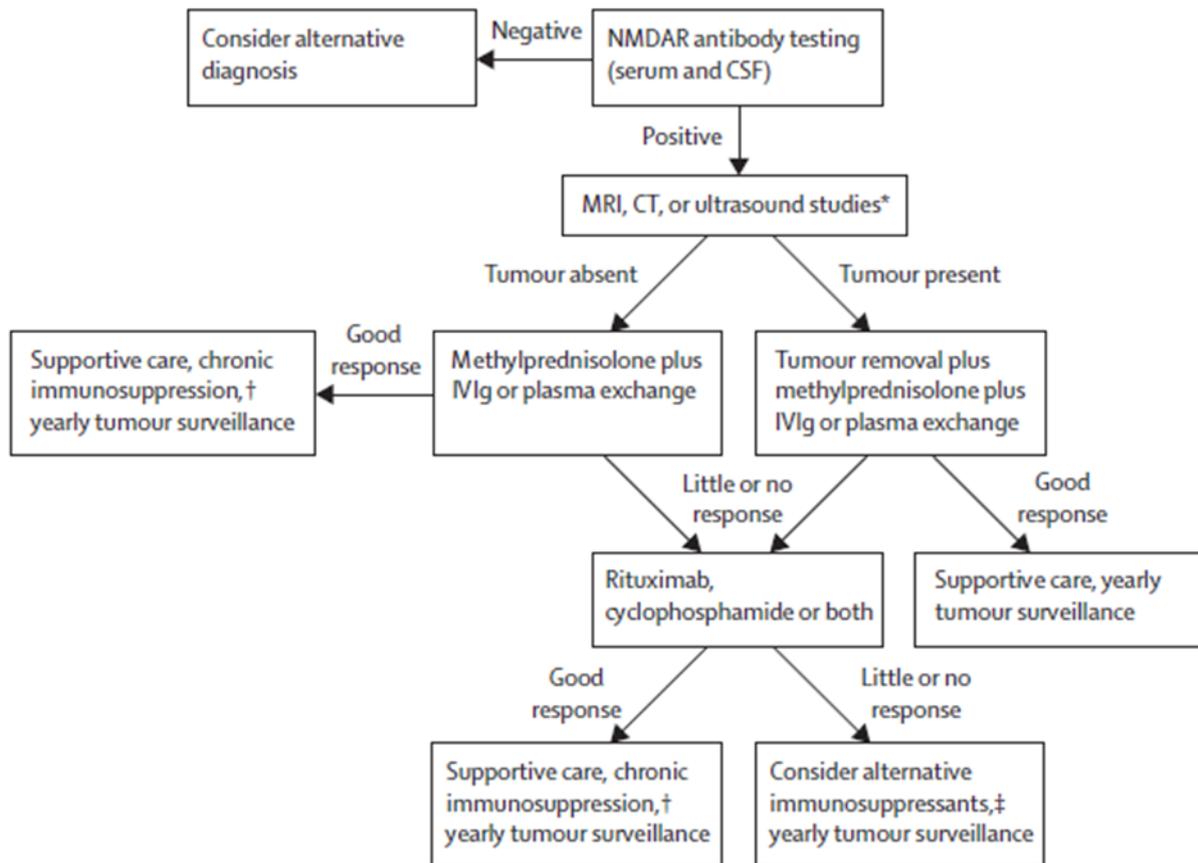
Tableau supplémentaire 1. Description EEG, corrélation électro-clinique. (--)=n'as pas présenté. (NR)=non renseigné.

Annexe 2 : tableau descriptif des traitements curatifs

Sujet	Tumeur	Délai ablation	Première ligne	Deuxième ligne	Effets indésirables	Entretien
FM	Kyste ovarien	9 ans	--	--	--	--
PS	Kyste ovarien	10 mois	1987: Corticoïdes 100mg/j puis 1g/j pendant 3j puis décroissance 2011: IgIV 2g/kg sur 5j	--	--	Cellcept 2g/j pendant 2 ans
WE	Tératome ovarien	NR	Corticoïdes	Rituximab ?	NR	Cellcept 500mg matin et soir
NG	Non	--	IgIV 2g/kg sur 5jx2 Corticoïdes IV 1g/j pendant 5j x2 puis PO 1mg/kg/j décroissance	Rituximab 375mg/m2, 1cure Endoxan 700mg/m2 1/mois 2cures	Choc anaphylactique au Rituximab	Non (refus patient)
RE	Non	--	IgIV 2g/kg sur 5 j Corticoïdes IV 1g/j pendant 5 j puis PO 1mg/kg/j 6mois	--	--	Cellcept 1g matin et soir pendant 1 an
CJ	Non	--	Corticoïdes IV 1g/j sur 5j IgIV 20g 1j	Rituximab 375mg/m2, 2cures	Neutropénie fébrile	Corticoïdes 5mg (décroissance)
MV	Tératome ovarien	1 mois	Corticoïdes 1g/j 5 jours IgIV 2g/kg sur 5j, 1/mois 8 cures	--	Hyperéosinophilie à sérologie toxocarose +	Cellcept 1g5/j pendant 1an
UF	Tératome ovarien	3 semaines	Corticoïdes 1g/j 5 jours IgIV 2g/kg sur 5j, 2 cures puis reprise au bout de 5 mois 1/mois	Rituximab 6 cures Endoxan 12 cures (1/mois)	Agranulocytose	En cours de traitement d'attaque
TJ	Tératome ovarien	8 jours	IgIV 2g/kg sur 5 j x3 (1semaine intervalle) Corticoïdes 1g x1 Echanges plasmatiques x5	Rituximab 375mg/m2, 2cures Endoxan 1/mois	Infections multiples	En cours de traitement d'attaque

Tableau supplémentaire 2. Description des traitements. (--)= non administré, NR= non renseigné, IgIV=immunoglobulines intraveineuses.

Annexe 3 : Algorithme proposé pour le traitement des encéphalites à anti-NMDAr



Dalmau et al, Lancet Neurol 2011

Annexe 4 : tableau descriptif des traitements symptomatiques

Sujet	Sédation curare, BZD autres	Antidépresseur	Neuroleptiques	Antiépileptiques	Antibiotiques, antiviral
FM	-	Mirtazapine	Cyamémazine	--	--
PS	Thiopental Clorzépate	Clomipramine Escitalopram Electro-convulsivo-thérapie	Halopéridol Loxapine Clozapine	Phénytoïne Valproate de sodium Clonazépam Phénobarbital en 1987	Acyclovir
WE	NR	NR	Neuroleptiques	NR	NR
NG	Propofol Meprobamate	Topiramate Paroxétine	--	Lévétiracétam Clonazépam Topiramate Carbamazépine	Acyclovir Ceftriaxone Triméthoprim Sulfaméthoxazole
RE	Hydroxyzine	--	Olanzapine	Clonazépam Fosphénytoïne Phénytoïne Clobazam Lévétiracétam	Acyclovir
CJ	--	--	Cyamémazine Olanzapine	Carbamazépine	--
MV	Zolpidem Alprazolam	--	Risperidone (1an ½) Cyamémazine	--	Ciprofloxacine Amoxicilline Acyclovir Albendazole(anaphylaxie)
UF	Succinylcholine Midazolam Oxazépam Propofol Cisatracurium Piracétam Tétrabenzazine Toxine botulique	--	Risperidone	Lévétiracétam Penobarbital Clonazépam	Acyclovir Amoxicilline Céfotaxim Vancomycine Céphalosporine 3 ^{ème} Génération Triméthoprim Sulfaméthoxazole
TJ	Midazolam Diazépam Propofol Chlorazépate Dipotassique Oxazépam Clonidine Xenazine Baclofen	--	Dropéridol	Clonazépam Lévétiracétam Fosphénytoïne Lacosamide Phénobarbital Carbamazépine Régime cétoène	Amoxicilline acide clavulanique Ceftazidim Triméthoprim Sulfaméthoxazole Cloxacilline

Tableau supplémentaire 3. Traitements symptomatiques reçus. (--)=non administré, NR=non renseigné.

Annexe 5 : Modified Rankin Scale

Modified Rankin Scale

0 : pas de symptômes

1 : absence de handicap malgré les symptômes, patient autonome pour les activités de la vie quotidienne

2 : léger handicap, autonome pour les activités de la vie quotidienne mais n'est plus capable d'effectuer les activités antérieures

3 : handicap modéré, nécessite de l'aide mais peut marcher sans assistance

4 : handicap modérément sévère, incapable de marcher et de répondre à ses besoins sans aide

5 : handicap sévère, alitement, nécessite des soins infirmiers constants

6 : décès

NOM : LEPETIT

PRENOM : MAUD

Titre de Thèse : A propos de 9 cas d'encéphalite à anti-NMDA (N-méthyl D-Aspartate) récepteur

RESUME

Nous rapportons 9 cas de femmes atteintes d'encéphalites à anti-NMDAr. Elles ont toutes manifesté des troubles psychiatriques et cognitifs. Sept patientes ont présenté des crises d'épilepsie, quatre patientes des troubles de la vigilance, une hypoventilation, puis des mouvements anormaux. Le diagnostic a été porté sur la présence d'anticorps anti-NMDAr dans le sérum et/ou le LCR. Les patientes ont présenté une amélioration clinique après traitement immunosuppresseur et ablation de tératomes ovariens (chez 4 patientes) mais 2 patientes gardent des séquelles importantes. Nous discutons deux points problématiques : d'une part le profil neuropsychologique des patientes et d'autre part, le diagnostic et la prise en charge de crises comitiales associées aux mouvements anormaux, sujets à controverse.

MOTS-CLES

ENCEPHALITE ; ANTI-NMDA RECEPTEUR ; EPILEPSIE ; TERATOME OVARIEN ; ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE