

Reçu le :
 10 août 2013
 Accepté le :
 13 mars 2014
 Disponible en ligne
 13 mai 2014



Encéphalite à anticorps anti-récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R) : place des immunomodulateurs[☆]

*N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis:
 Value of immunomodulatory therapy*

L. Le Moigno^a, D. Ternant^b, G. Paintaud^{b,c}, G. Thibault^b,
 S. Cloarec^d, M. Tardieu^e, E. Lagrue^a, P. Castelnau^{a,*,c,f}

^a Service de neuropédiatrie, unité Inserm U930, hôpital d'Enfants Gatien de Clocheville, université de Tours, CHU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 01, France

^b Laboratoire d'immunologie, Labex Mab Improve, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

^c Université François-Rabelais de Tours, 37044 Tours, France

^d Unité de néphrologie pédiatrique, hôpital Clocheville, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

^e Service de neuropédiatrie, Centre de référence des maladies inflammatoires du cerveau, AP-HP, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^f UMR Inserm U930, CNRS FRE 2448, 37044 Tours, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Introduction. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) encephalitis is little known to pediatricians and likely underdiagnosed. The child's vital and cognitive prognosis is at stake. The use of immunomodulatory drugs, such as rituximab has led to spectacular results, but many questions remain about its mode of action in this type of pathology.

Case report. We report the case of a 6-year-old girl with no medical history, admitted for status epilepticus preceded by behavior symptoms and sleep disorders. Gradually, the child became bedridden, mute, and animated by predominantly orofacial dyskinesia. Examinations were normal (cerebrospinal fluid [CSF] analysis, brain MRI). The diagnosis was established by the presence of NMDA-R antibodies in the CSF. After exclusion of a tumor-associated syndrome, treatment was started initially by intravenous immunoglobulins, then by plasma exchange, and finally rituximab. The patient was cured with rituximab despite an unusually early recovery of the B-cell pool.

Discussion. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) encephalitis is a severe but potentially reversible neurologic disorder only recently described, even in childhood. It may be reversible without sequelae if diagnosed and treated early. The use of immunomodulatory therapy, such as rituximab seemingly improves the outcome.

Résumé

Introduction. L'encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (Ac anti-NMDA-R) est une entité encore peu connue des pédiatres et vraisemblablement sous-diagnostiquée alors que le pronostic vital et cognitif est en jeu. L'utilisation d'immunomodulateurs comme le rituximab a permis des guérisons spectaculaires, mais plusieurs questions demeurent quant à son mode d'action dans ce type d'affection.

Cas clinique. Une enfant de 6 ans sans antécédent a été hospitalisée pour un état de mal épileptique. Des troubles du sommeil et du comportement avaient précédé celui-ci de quelques semaines. Progressivement, l'enfant était devenue grabataire et mutique avec des dyskinésies à prédominance bucco-faciales. La ponction lombaire et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale étaient normales et le diagnostic a été établi par la mise en évidence d'Ac anti-NMDA-R dans le liquide céphalorachidien. Après élimination d'une origine paranéoplasique, l'enfant a initialement été traitée par immunoglobulines intraveineuses puis par échanges plasmatiques et enfin par rituximab. La guérison a été obtenue sous rituximab malgré une récupération anormalement précoce du nombre de lymphocytes B.

Discussion. L'encéphalite à Ac anti-NMDA-R est une entité de description récente, y compris chez l'enfant. Elle peut être réversible

[☆] Cet article a fait l'objet d'une communication orale lors du 20^e congrès de la Société française de neuropédiatrie en 2009. Titre : Encéphalite à anticorps anti-Rc NMDA, vers un protocole nationale de surveillance. Pr. P. Castelnau.

* Auteur correspondant.

e-mail : castelnau@med.univ-tours.fr (P. Castelnau).

Immunological monitoring is needed to better understand its mechanism of action in autoimmune diseases of the nervous system in childhood.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

et sans séquelles si elle est diagnostiquée et traitée précocement. L'utilisation d'immunomodulateurs comme le rituximab semble bénéfique. Un monitoring immunologique accru serait utile pour mieux appréhender les mécanismes d'action dans les affections auto-immunes du système nerveux chez l'enfant.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) sont des récepteurs du glutamate impliqués dans les processus mnésiques et comportementaux [1]. L'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA (Ac anti-NMDA-R) est une affection de description récente. Sa fréquence est mal connue mais probablement sous-évaluée au vu du nombre de nouveaux cas rapportés depuis quelques années [2]. Dans une série de 81 patients, 40 % avaient moins de 18 ans avec un âge médian de 14 ans [3]. Cette encéphalite débute souvent par une phase prodromique pseudo-grippale, suivie rapidement d'un tableau neuropsychiatrique associant des troubles du comportement, des hallucinations, une agitation, une épilepsie ou des mouvements anormaux (dyskinésies, notamment bucco-faciales). Les examens complémentaires usuels aident peu au diagnostic. L'électroencéphalogramme (EEG) est altéré dans 80 % des cas mais de manière non spécifique sous forme d'ondes lentes plus ou moins diffuses [4]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre dans 55 % des cas, des hyper-s signaux T2 ou FLAIR dans les régions temporales ou fronto-basales mais peut être aussi d'apparence normale [5]. Une pléiocytose à prédominance lymphocytaire est fréquemment retrouvée dans le liquide céphalorachidien (LCR) [5]. En réalité, le diagnostic de cette encéphalite auto-immune est établi par la détection d'Ac anti-NMDA-R dans le sérum et surtout le LCR [2]. Ces anticorps peuvent être associés à la présence d'une tumeur [6]. Pour ces formes paranéoplasiques particulières, plus volontiers observées chez l'adulte, le traitement revient au traitement de la tumeur. Pour tous les autres cas, les recommandations thérapeutiques demeurent relativement controversées suivant les équipes. L'utilisation d'immunomodulateurs permet des guérisons spectaculaires mais leurs places respectives restent à préciser, notamment chez l'enfant, au regard de leur efficacité mais aussi de leurs effets indésirables.

Nous rapportons un cas pédiatrique permettant de discuter les différentes stratégies thérapeutiques et leur rôle probable dans la guérison obtenue.

2. Observation

Cette enfant âgée de 6 ans, sans antécédent, a été hospitalisée pour état de mal épileptique. Deux mois auparavant, des

troubles du sommeil étaient progressivement apparus suivis de troubles du comportement. Au décours de cet état de mal sans fièvre, l'enfant a présenté une désorientation temporo-spatiale, des hallucinations visuelles et une anxiété diffuse. L'étude du LCR était normale et les recherches bactériologiques et virologiques étaient négatives. L'IRM cérébrale était normale. L'EEG initial avait montré un ralentissement diffus associé à quelques bouffées de pointes-ondes généralisées. Huit jours après l'apparition de l'état de mal épileptique, l'état neurologique s'était dégradé. L'enfant était grabataire, mutique et animée de dyskinésies à prédominance bucco-faciales. Le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA-R a été établi 3 mois après l'apparition des premiers signes cliniques par la positivité des Ac anti-NMDA-R dans le LCR. Au terme d'un bilan extensif, la recherche d'une origine paranéoplasique de cette encéphalite était demeurée négative. Une fois le diagnostic établi (correspondant à jo), un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IV) a été instauré (0,4 g/kg/j pendant 5 jours). En l'absence d'efficacité clinique évidente, des échanges plasmatiques ont été mis en route deux semaines plus tard, au rythme de 3 séances/semaine pendant 3 semaines puis 1 séance/semaine pendant 3 mois. En l'absence à nouveau d'amélioration franche et en concertation avec le Centre de référence maladies rares correspondant, 3 injections de rituximab (Mabthera®) ont été administrées à j29, j37 et j76. Un suivi de la numération en lymphocytes B (LB) a été instauré (fig. 1) : les deux premières injections de rituximab ont permis une diminution du nombre de LB circulants de 99,6 % (de 302/mm³ à 2/mm³) sans modification clinique. Après la troisième injection, une réelle amélioration clinique est apparue (diminution du syndrome confusionnel, autonomisation alimentaire et sphinctérienne, reprise des interactions sociales, du langage, récupération de la motricité fine) pour aboutir à une guérison complète 4 semaines après cette dernière injection. Les Ac anti-NMDA-R avaient alors disparu du LCR. Curieusement, deux mois après la troisième injection de rituximab, alors que l'amélioration de l'état clinique était évidente, le nombre de LB s'était normalisé (360/mm³). L'enfant a réintégré l'école neuf mois après le début de l'encéphalite. Trois ans après la guérison et alors que l'enfant ne prenait plus aucun traitement, il persistait un léger déficit de l'attention et de la mémoire à court terme auditivo-verbale mais l'enfant avait repris une scolarité et une vie quotidienne normales.

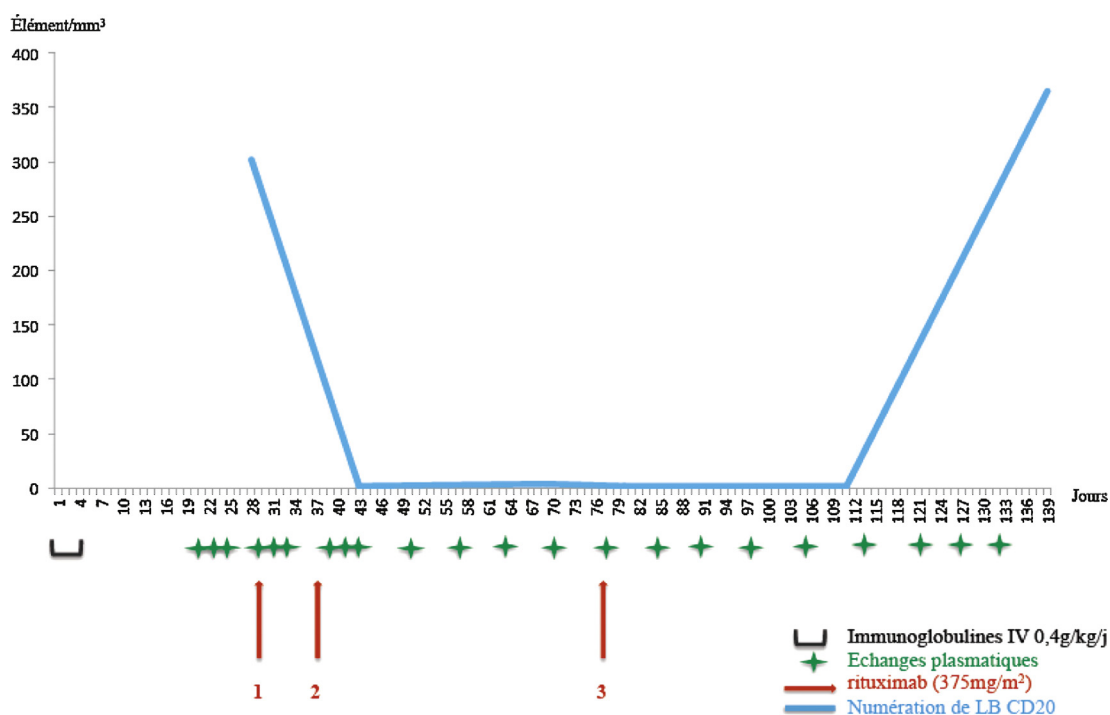


Figure 1. Cinétique du nombre de LB CD20 circulants (reflet des LB circulants). LB : lymphocytes B ; IV : intraveineuse.

3. Discussion

L'encéphalite à Ac anti-NMDA-R a déjà été décrite chez l'enfant [3]. L'utilisation d'immunomodulateurs semble favoriser la guérison. La guérison que nous avons observée sous échanges plasmatiques et rituximab combinés permet de discuter le bénéfice des différentes options thérapeutiques utilisées. Quatre cas de guérisons spontanées sans séquelles ont été décrits. Celles-ci avaient pris plus de 3 ans au prix de longues hospitalisations [7]. Dans notre observation, l'hypothèse d'une guérison spontanée semble peu probable car l'amélioration avait été rapide en 4 semaines. Les échanges plasmatiques ont pu jouer un rôle. Ils ont été efficaces dans plusieurs cas d'encéphalite à Ac anti-NMDA-R [8]. Cependant, dans notre observation, l'amélioration clinique n'était pas apparue après plusieurs semaines d'échanges plasmatiques. Aussi, nous pensons que le rituximab a joué un rôle prépondérant.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, marqueur spécifique des lymphocytes B. Par différents mécanismes partiellement connus, l'administration du rituximab provoque une déplétion profonde et durable des lymphocytes B. Actuellement il est de plus en plus utilisé dans des pathologies auto-immunes, y compris chez l'enfant [9]. Après son administration, la récupération d'un pool lymphocytaire B normal survient classiquement 9 à 12 mois après la fin du traitement [10]. Une récupération plus précoce précède parfois une rechute clinique [11]. Dans le cas de notre observation, l'amélioration clinique était apparue après la troisième injection de rituximab, or deux mois après, le taux de LB était

redevenu normal (360/mm³) sans rechute clinique. Cette récupération précoce du pool de LB suggère l'existence d'un autre mécanisme d'action thérapeutique du rituximab que l'inactivation des lymphocytes B. Dans des travaux récents sur la cryoglobulinémie [12] ou le lupus [13], il a été évoqué que le rituximab pouvait atténuer la pathogénicité des auto-anticorps indépendamment du taux de LB. Dans le cas de notre observation, la recherche des Ac anti-NMDA-R s'est avérée négative après les cures de rituximab, malgré la normalisation du taux de LB. L'amélioration clinique des patients semble être inversement proportionnelle à la diminution du taux d'Ac anti-NMDA-R [14].

Du fait de la découverte récente de cette affection, il n'y a actuellement pas encore de consensus thérapeutique. Même si la plupart des cas cliniques rapportés semblent avoir une symptomatologie comparable, il en va autrement de la réponse au traitement. Dans la plupart des cas, on retrouve en première ligne de traitement les corticoïdes à fortes doses associés aux immunoglobulines IV ou aux échanges plasmatiques. Les immunoglobulines peuvent suffire à obtenir une guérison, même si celle-ci apparaît plusieurs semaines après le début du traitement [15]. Il reste à définir la durée de cette immunothérapie. Les échanges plasmatiques ont eux aussi montré leur efficacité en première intention, même si leur rythme d'administration varie [8-16]. En cas d'échec thérapeutique, d'autres traitements ont été proposés comme le cyclophosphamide [17] ou le rituximab [18]. Une stratégie thérapeutique a été récemment proposée par Dalmau et al. [19]. Ces auteurs ont préconisé le recours en première ligne de

traitement à l'association d'immunoglobulines (0,4 g/kg/j) et de corticoïdes (1 g/j) pendant 5 jours puis, en l'absence d'amélioration clinique après 10 jours, à une deuxième ligne de traitement par rituximab (375 mg/m²) une fois par semaine pendant 4 semaines. Ils n'ont pas recommandé les échanges plasmatiques chez l'enfant compte tenu de la difficulté de leur réalisation et du risque d'instabilité hémodynamique qu'ils entraînent.

4. Conclusion

Notre observation confirme l'intérêt du rituximab comme traitement de deuxième intention après un échec des corticoïdes et des immunoglobulines dans le traitement des encéphalites à Ac anti-NMDA-R chez l'enfant. Un monitoring immunologique est primordial lors de son utilisation de façon à mieux appréhender ses mécanismes d'action. Il est également important d'établir un consensus dans le traitement des enfants atteints d'encéphalite à d'Ac anti-NMDA-R, de façon à harmoniser la prise en charge, tant sur le plan thérapeutique, mais pour le suivi cognitif.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions pour la recherche d'Ac anti-NMDA-R l'équipe du Pr. Honnorat, Centre de référence maladies rares « Syndromes neurologiques paranéoplasiques », Hospices civils de Lyon, 69394 Lyon, France.

Références

- [1] Jay TM, Burette F, Laroche S. Plasticity of the hippocampal-prefrontal cortex synapses. *J Physiol Paris* 1996;90:361–6.
- [2] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
- [3] Florance NR, David RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescent. *Ann Neurol* 2009;66:11–8.
- [4] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655–67.
- [5] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
- [6] Koide R, Shimizu T, Koike K, et al. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurol Oncol* 2007;81:71–4.
- [7] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008;70:504–11.
- [8] Nunez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Belda-Hofheinz S, et al. Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Rev Neurol* 2012;54:420–4.
- [9] Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011;30:87–97.
- [10] Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003;14:520–35.
- [11] Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2146–54.
- [12] Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003;101:3827–34.
- [13] Anolik JH, Barnard J, Cappione A, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3580–90.
- [14] Jones KC, Benseler SM, Moharir M. Anti-NMDA receptor encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23:309–20.
- [15] Hung TY, Foo NH, Lai MC. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pediatr Neonatol* 2011;52:361–4.
- [16] Mirza MK, Pogoriler J, Paral K, et al. Adjunct therapeutic plasma exchange for anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a case report and review of literature. *J Clin Apher* 2011;26:362–5.
- [17] Kashyape P, Taylor E, Ng J, et al. Successful treatment of two paediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: the need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:74–8.
- [18] Ikeguchi R, Shibuya K, Akiyama S, et al. Rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Intern med* 2012;51:1585–9.
- [19] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDA encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63–74.