



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Communication brève

Encéphalite à anticorps anti-récepteur du NMDA : une entité traitable impliquant les lymphocytes B. Deux observations

N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A treatable disorder involving B-lymphocytes. A report of two patients

A. Richard-Mornas^{a,b}, G. Jousserand^{a,b}, J.-P. Camdessanche^{a,b}, F. Forest^c, S. Paul^{a,d}, J.-C. Antoine^{a,b,*}

^a Centre de référence maladies rares syndromes paranéoplasiques, CHU de Lyon, hôpital neurologique, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

^b Service de neurologie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 02, France

^c Service d'anatomopathologie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 02, France

^d Laboratoire d'immunologie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 02, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
 Disponible sur Internet le 30 juin 2011

Mots clés :
 Épilepsie
 Dystonie
 Troubles psychiatriques
 Encéphalite
 Anticorps anti-récepteur du NMDA

R É S U M É

Introduction. – L'encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate (Ac anti-NMDA-r) est de description récente. Nous rapportons deux observations illustrant sa présentation clinique, sa curabilité et l'implication de l'immunité B.

Observations. – Ces deux observations retrouvent les caractéristiques cliniques des encéphalites à Ac anti-NMDA-r : prédominance féminine, âge jeune, tableau sévère comportant troubles psychiatriques, confusion, épilepsie, mutisme, hypovigilance, mouvements anormaux et liquide céphalo-rachidien inflammatoire. Les deux patientes s'améliorèrent avec un traitement immunomodulateur. Dans l'observation 1, l'encéphalite était associée à un tératome de l'ovaire qui comportait un contingent neuronal. Dans l'observation 2, il n'y avait pas de tumeur. Une biopsie cérébrale montrait de nombreux infiltrats de lymphocytes B périvasculaires et quelques lymphocytes T parenchymateux.

Conclusion. – L'encéphalite à Ac anti-NMDA-r n'est sans doute pas rare ; elle peut être réversible si elle est diagnostiquée et traitée précocement. Elle n'est pas toujours paranéoplasique et implique l'immunité humorale.

© 2011 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – N-methyl-D-aspartate receptor antibody (anti-NMDA-r AB) encephalitis has been recently identified. We report two cases illustrating the clinical features, response to immunomodulatory treatment and involvement of B-lymphocytes that characterizes this disorder.

Case reports. – These patients illustrated the classic clinical features of anti-NMDA-r AB encephalitis including occurrence in young female, presence of severe neurological and psychiatric manifestations with confusion, seizures, mutism, hypovigilance and involuntary movements, and inflammatory cerebrospinal fluid. Both patients improved after immunotherapy. In case 1, the encephalitis was associated with an ovarian teratoma containing neuronal elements. In case 2, there was no tumor identified. A brain biopsy showed prominent perivascular B-cells infiltrates with some T-cells distributed in the brain parenchyma.

Conclusion. – Anti-NMDA-r AB encephalitis is certainly not rare and needs to be promptly recognized and treated. An associated neoplasia is inconstant and the pathophysiology involves humoral immunity.

© 2011 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:
 Epilepsy
 Dystonia
 Psychiatric disorders
 Encephalitis
 N-methyl-D-aspartate

1. Introduction

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont des maladies auto-immunes déclenchées par une réaction immune croisée impliquant des antigènes communs au cancer et au système

* Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : j.christophe.antoine@chu-st-etienne.fr (J.-C. Antoine).

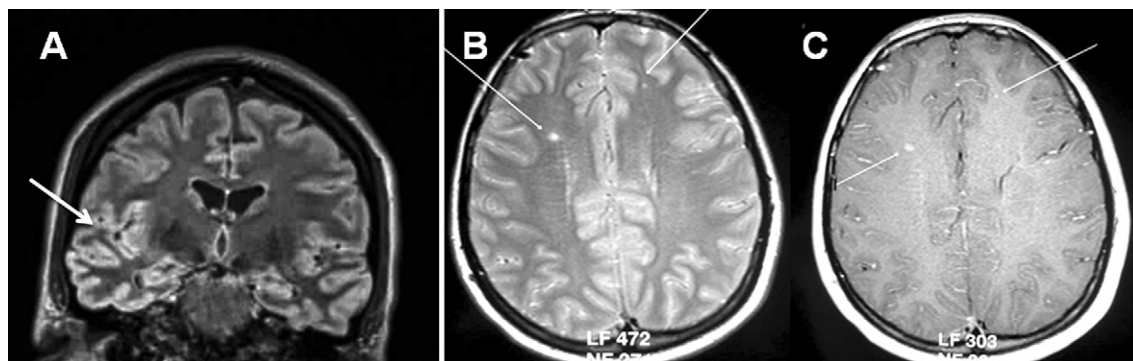


Fig. 1. IRM encéphalique de la patiente 1 (A) et 2 (B et C). A : coupe coronale en séquence FLAIR montrant un hypersignal du ruban cortical temporopariétal droit (flèche). Séquence pondérée T2 montrant plusieurs petits hypersignaux de substance blanche sous-corticale (flèche) (B), prenant le gadolinium sur les séquences pondérées en T1 (C).

nerveux. Plusieurs autoanticorps témoignant de cette réaction ont été identifiés [1,2]. En 2007 Dalmau et al. [3] ont rapporté les premiers cas d'encéphalite avec des anticorps dirigés contre le récepteur ionotrope du N-méthyl-D-aspartate (Ac anti-NMDA-r) associée à des tératomes de l'ovaire. Cette maladie grave et parfois mortelle qui touche souvent des sujets jeunes, voire des enfants, est certainement sous-diagnostiquée. Sa connaissance est cependant importante car elle est potentiellement curable. Nous rapportons deux observations illustrant la présentation clinique, la curabilité et l'implication de l'immunité humorale.

2. Observations

2.1. Observation 1

Une patiente de 41 ans, traitée par tétrazépam puis paroxétine depuis cinq ans pour un état anxieux chronique, était hospitalisée en mai 2009 pour l'apparition subaiguë d'une agitation anxieuse. Ces symptômes avaient été précédés pendant quelques semaines d'une anosmie avec agueusie permanente. Des plaintes somatiques multiples dont des céphalées accompagnaient le tableau.

À l'admission, il existait un état confusionnel avec alternance d'agitation et de mutisme. Les propos étaient incohérents et discordants. La patiente était hospitalisée aux urgences psychiatriques. Devant l'apparition d'une hyperthermie à 39 °C elle était transférée au service d'urgences organiques.

Le scanner cérébral était normal. La correction d'une hypernatrémie à 157 mmol/L et le traitement d'une infection urinaire à *Klebsiella pneumoniae* ne permettaient aucune amélioration des troubles. La ponction lombaire montrait une protéinorachie à 0,38 g/L avec 20 éléments nucléés/mm³ de type lymphocytaire et une synthèse intrathécale d'IgG avec un index à 0,87 % (N < 0,7 %). La protéine 14.3.3 était normale et la néoptérine était à 37,8 nmol/L (N < 5,0). Les sérologies ou PCR VIH, VHC, HSV, Lyme, syphilis, CMV, EBV étaient négatives dans le sang ou le LCR. La TSH était normale de même que le dosage des anticorps antinucléaires, anti-SSA et -SSB, anti-cardiolipines et anti-thyroperoxydase. Un traitement par antibiothérapie probabiliste et aciclovir dans l'hypothèse d'une méningoencéphalite était introduit.

L'état clinique de la patiente continuait cependant à se dégrader. Elle présentait des troubles de vigilance alternant avec des phases d'agitation, avec des cris et des vocalisations incompréhensibles et des phases de mutisme. Il existait des mouvements anormaux incessants notamment de pédalage des pieds. L'IRM encéphalique était normale sur les séquences T2 et T1, avec et sans injection de gadolinium. Sur les séquences FLAIR, il existait un hypersignal du ruban cortical temporopariétal droit (Fig. 1). Les électroencéphalogrammes (EEG) successifs mettaient en évidence

des surcharges d'ondes lentes diffuses sans éléments paroxysmiques.

Devant ce tableau, une encéphalite auto-immune éventuellement paranéoplasique était évoquée. Les anticorps antineuronaux et les différents marqueurs tumoraux (CA15-3, CA19-9, CA125, ACE, α -foetoprotéine et β -HCG) étaient négatifs. Un dosage des Ac anti-NMDA-r dans le LCR était réalisé et se révéla positif (Ac anti-sous-unité NR1 et NR2b du NMDA-r). Un scanner thoraco-abdominopelvien (TAP) mettait alors en évidence une lésion ovarienne gauche évocatrice d'un tératome (Fig. 2).

Un traitement par bolus de corticoïdes intraveineux (500 mg/j pendant trois jours) suivi d'une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg par jour était instauré. L'amélioration clinique était rapide et spectaculaire. Initialement, la patiente était confinée au lit, mutique, agitée nécessitant une contention. En une dizaine de jours, elle était calme et capable de communiquer. Elle restait cependant anxieuse avec une amnésie lacunaire de toute la période précédant la mise en route du traitement. L'expertise neuropsychologique 15 jours plus tard ne montrait que de légers troubles cognitifs (MMSE à 24/30, BREF à 14/18 et troubles de la mémoire verbale). Une exérèse chirurgicale de la tumeur ovarienne était réalisée trois mois après le début des symptômes confirmant la présence d'un tératome bénin de l'ovaire. La lésion comportait des contingents tissulaires de type cérébral, respiratoire, digestif et osseux (Fig. 3). La corticothérapie était progressivement arrêtée sur six mois. L'état clinique et le bilan neuropsychologiques se normalisaient mais la patiente gardait son tempérament anxieux.

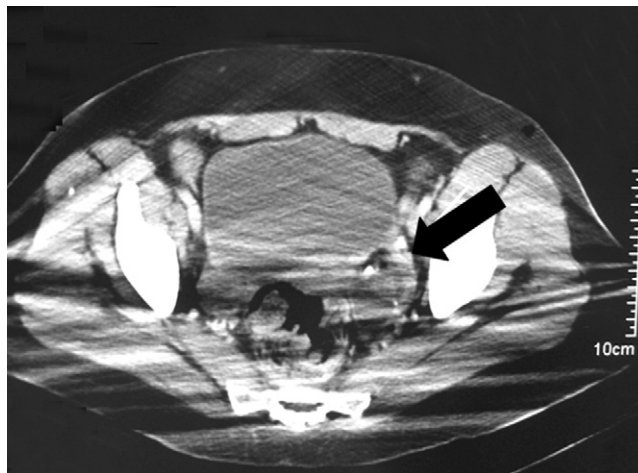


Fig. 2. TDM thoraco-abdominopelvienne, coupe axiale montrant le tératome de l'ovaire gauche (flèche).

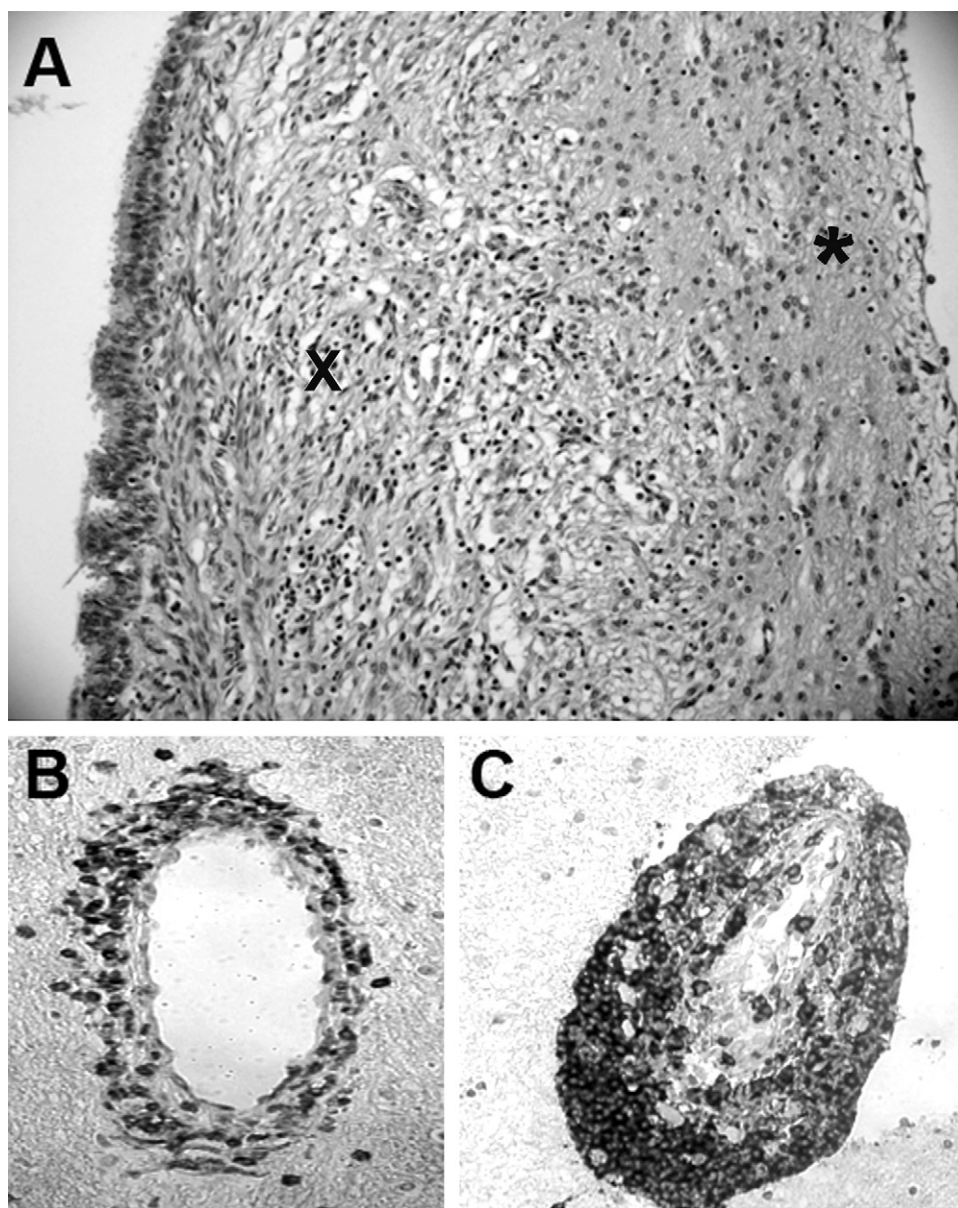


Fig. 3. A : HES (grossissement $\times 20$). Tératome de la patiente 1 comportant un composant du type cérébral (*) et un composant de type épithélium respiratoire (X) ; B et C : biopsie cérébrale de la patiente 2. Étude en immuno-histochimie au moyen d'un anticorps anti-CD3 (B) et CD20 (C) (grossissement $\times 40$) révélé en immunoperoxydase. Il existe une accumulation de lymphocytes B autour des vaisseaux cérébraux accompagnée de quelques lymphocytes T.

2.2. Observation 2

Une patiente de 16 ans aux antécédents de toxicomanie au cannabis depuis 2004 et une intoxication alcoolique chronique sevrée depuis deux ans était hospitalisée en novembre 2007 pour un tableau associant une diplopie, une asthénie, des céphalées et des crises d'épilepsie. À l'examen, il existait une atteinte du nerf abducens droit et un syndrome pyramidal des membres inférieurs avec signe de Babinski bilatéral. On ne notait pas de syndrome méningé ni de syndrome cérébelleux statocinétique. Plusieurs crises d'épilepsie partielles motrices orofaciales droites ou gauches secondairement généralisées avec troubles de vigilance et hyporéactivité motivaient son transfert en réanimation. Les crises cédaient sous antiépileptiques mais plusieurs épisodes de désaturation avec hypoventilation nécessitaient une intubation avec difficultés du sevrage ventilatoire. Lorsque la patiente pouvait être extubée, on constatait des mouvements anormaux d'allure dystoniques des quatre membres, du tronc, de la face et des yeux à type

de mouvements oculaires saccadés anarchiques sans opsoclonus ni nystagmus. Il existait une alternance de phase de mutisme et d'agitation.

L'IRM cérébrale montrait sur les séquences T2 des hypersignaux sous-corticaux dans les régions frontales et du noyau caudé gauche prenant pour certain le gadolinium (Fig. 1). L'EEG retrouvait des foyers de pointes frontotemporales à bascule. Le liquide céphalo-rachidien montrait trois éléments nucléés/mm³, 0,57 g/L de protéine, un index IgG à 0,90 % (N < 0,70 %) indiquant une production intrathéciale d'immunoglobulines. Les recherches d'anticorps antinucléaires, des ANCA, des anticorps spécifiques d'organes, anti-SSA et -SSB, cardiolipines et $\beta 2$ GP1, thyroperoxydase, et des anticorps antineuronaux étaient négatifs ainsi que les sérologies VIH, HTLV, VHB, VHC, Lyme et la recherche dans le LCR des virus neurotropes (HSV, VZV, entérovirus, EBV, CMV et rougeole). Néanmoins, initialement dans l'hypothèse d'une méningoencéphalite, une antibiothérapie probabiliste et un traitement par aciclovir étaient entrepris. Devant l'absence d'amélioration, une biopsie

cérébrale chirurgicale frontale droite était décidée. L'examen histopathologique mettait en évidence de nombreux infiltrats de lymphocytes B périvasculaires accompagnés de quelques plasmocytes ainsi que des lymphocytes T CD3 peu nombreux (Fig. 3).

Un traitement par bolus de corticoïdes intraveineux (1 g/j pendant cinq jours) était réalisé, poursuivi par une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg par jour. Dès le deuxième gramme de corticoïde, une amélioration spectaculaire était notée et un retour à domicile était possible après huit jours.

Un mois plus tard, la patiente rechutait et une recherche des Ac anti-NMDA-r dans le LCR était positive (Ac anti-sous-unité NR1 et NR2b du NMDA-r). Le scanner TAP ne retrouvait pas d'image ovarienne suspecte. La patiente recevait un bolus de corticoïdes intraveineux complété par six cures mensuelles de cyclophosphamide. L'amélioration neurologique se poursuivait et un an plus tard la patiente était totalement guérie.

3. Discussion

Ces deux observations sont illustratives de l'encéphalite à Ac anti-NMDA-r. Cette entité décrite pour la première fois en 2007 par Dalmau et al. [3] est de fréquence inconnue mais certainement sous-évaluée. Il est néanmoins important de la connaître compte tenu de sa présentation initiale souvent trompeuse, de son évolution potentiellement mortelle et de possibilités thérapeutiques efficaces [4]. Cette encéphalite touche le plus souvent la femme jeune (20 à 50 ans) [5], mais s'observe aussi chez l'enfant [6] et le sujet âgé. Comme chez nos patientes, des antécédents psychiatriques dont une toxicomanie sont fréquents. Une phase prodromale avec syndrome pseudogrippal est souvent retrouvée. Une sémiologie d'allure psychiatrique initiale brutale et bruyante entraîne souvent l'hospitalisation en milieu spécialisé comme dans notre première observation [7]. Les symptômes incluent : changement de personnalité, du comportement, irritabilité, anxiété, agressivité, idées noires, paranoïa, hallucinations et mutisme. Des crises d'épilepsie apparaissent secondairement, associées à une altération progressive de la conscience, parfois à une dysautonomie avec fluctuation de la pression artérielle, du rythme cardiaque et de la température [8]. Des mouvements anormaux de la face à type de dyskinésie ou de dystonie, de choréoathétose des membres ou des mouvements oculaires anarchiques sont fréquents et caractéristiques comme chez nos patientes. Une insuffisance respiratoire peut également survenir et engager le pronostic vital. Selon l'équipe d'Irani et al. [9], les manifestations psychiatriques et l'épilepsie précèdent d'une dizaine à une vingtaine de jours l'apparition des mouvements anormaux et de la dysautonomie et traduisent une progression du trouble depuis les aires corticales vers les structures sous-corticales.

L'IRM montre dans environ 75 % des cas des hypersignaux T2 ou FLAIR dans les régions temporales internes ou frontobasales et parfois une prise de contraste méningée. Le PET-FDG peut montrer précocement une hyperperfusion frontotemporale et plus tard une hypoperfusion pré-frontale. Le LCR montre dans 80 % des cas une réaction inflammatoire avec une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéinorachie. Une production intrathécale d'IgG est fréquente mais souvent retardée [9].

Dans les publications initiales, 65 % des cas d'encéphalite à Ac anti-NMDA-r étaient associés à une tumeur [3,10]. Cette proportion tend actuellement à diminuer avec l'augmentation du nombre de cas publiés. Parmi les tumeurs, 79 % sont pelviennes, majoritairement des tératomes matures ou immatures de l'ovaire [10], parfois microscopiques. Des cas de tératome médiastinal, testiculaire, de tumeur du cordon sexuel, du stroma gonadique ou de cancer du poumon à petites cellules ont aussi été rapportés [11]. Le tératome comporte souvent un contingent neuronal comme chez notre

première patiente et exprime le récepteur du NMDA ce qui serait la source de l'auto-immunisation, selon un mécanisme d'immunité croisée [12,13]. Le mécanisme en cause dans les formes sans tumeur reste, en revanche, inconnu.

Les Ac anti-NMDA-r sont présents dans le sérum et le LCR. Leur taux diminue ou se négative habituellement après traitement et cela plus rapidement dans le sérum que le LCR [9,14]. Les récepteurs du NMDA sont un des sous-types ionotropiques des récepteurs du glutamate. Ils sont exprimés dans tout l'encéphale mais majoritairement dans l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex pré-frontal et l'hippocampe. In vitro, les anticorps sont capables de moduler l'expression des récepteurs du NMDA, ce qui suggère qu'ils auraient un rôle pathogène direct contrairement aux autres anticorps onco-neuraux. Ils sont de type IgG1 et peuvent activer le complément [9]. La présence de dépôts d'immunoglobulines, de lymphocytes B et de plasmocytes dans deux cas autopsiés [15] et dans la biopsie de notre seconde patiente renforce l'hypothèse que l'immunité B joue un rôle prépondérant dans ce syndrome.

Le traitement repose sur l'immunothérapie associée, dès que l'état clinique le permet, au traitement du tératome. Bolus de corticoïdes, échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses, le cyclophosphamide ou les anticorps anti-CD20 peuvent être utilisés. On ne connaît pas leur efficacité respective mais il est certains que le traitement doit être débuté le plus rapidement possible et être réévalué et adapté en fonction de la sévérité du tableau et de la réponse thérapeutique. L'évolution avec un traitement précoce peut être favorable comme chez nos deux patientes. Un certain nombre de patients apparaît, cependant, réfractaire aux thérapeutiques classiques et nécessite une réanimation prolongée. Des séquelles sont possibles et des rechutes parfois à distance peuvent survenir dans 15 % des cas surtout si la tumeur n'a pas été traitée ou le traitement initial trop court comme dans notre seconde observation.

Les Ac anti-NMDA-r sont les plus fréquents d'un groupe d'anticorps récemment identifiés et qui reconnaissent des récepteurs synaptiques du système nerveux central et incluant les anticorps anti-récepteur de l'AMPA, du GABA, de la glycine et le complexe VGKC [16,17]. Ils sont associés à des tableaux d'encéphalite limbique, d'épilepsie, de troubles psychiatriques, de perturbations du sommeil ou de la vigilance, ou d'hypertonie. Contrairement aux anticorps paranéoplasiques classiques, la fréquence des tumeurs y est plus faible et les traitements immuno-modulateurs plus efficaces. Du fait de la localisation membranaire de leurs antigènes, ils sont probablement directement responsables du syndrome neurologique.

Déclarations d'intérêts

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

Références

- [1] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481–94.
- [2] Didelot A, Honnorat J. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Rev Med Interne*. DOI: 10.1016/j.revmed.2010.09.007.
- [3] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
- [4] Henry C, Husson H, De Broucker T. Auto-immune limbic encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies and ovarian teratoma: a treatable form of paraneoplastic limbic encephalitis. *Rev Neurol* 2009;165:70–5.
- [5] Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:291–6.
- [6] Florance NR, David RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11–8.

- [7] Masson E, Bernit E, Bensa P, Chiche L, Maccario J, Gravis G, et al. Confusional state in a 32-year-old soldier. *Rev Med Interne* 2009;30:820–3.
- [8] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594–604.
- [9] Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, 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.
- [10] Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol* 2007;81:71–4.
- [11] Taylor RB, Mason W, Kong K, Wennberg R. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma. *Can J Neurol Sci* 1999;26:317–20.
- [12] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
- [13] Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Curr Opin Immunol* 2004;16:616–22.
- [14] Seki M, Suzuki S, Lizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDA encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:324–6.
- [15] Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009;118:737–43.
- [16] Honnorat J. Is auto-immune limbic encephalitis a channelopathy? *Lancet Neurol* 2010;9:753–5.
- [17] Michaud M, Delrieu J, Astudillo L. Canalopathies auto-immunes. *Rev Med Interne*. doi:10.1016/j.revmed.2011.04.003.