



Elsevier-Masson SAS
ELSEVIER
MASSON

Reçu le :
22 octobre 2013
Accepté le :
12 août 2014
Disponible en ligne
2 octobre 2014



CrossMark

Deux cas pédiatriques d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-récepteur NMDA

Two pediatric cases of anti-NMDA receptor antibody encephalitis

M. Ben Azoun^a, S. Tatencloux^b, K. Deiva^b, P. Blanc^{a,*}

^a Service de pédiatrie générale, centre hospitalier intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

^b Service de neuropédiatrie, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

Although less frequent than viral encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is a frequent form of acute pediatric encephalitis. After a prodromal phase of flu-like symptoms, psychiatric symptoms predominate – agitation, anxiety, hallucinations – and can make correct diagnosis more difficult. Also noted are abnormal dyskinesia and dystonia-like movements, partial seizures, difficulties talking or memorizing, and autonomic manifestations. The presentation of two cases of anti-NMDAR encephalitis illustrates the symptoms of this disease. Although the CSF abnormalities are not highly specific of this disease, and MRI most often normal, EEG shows more specific signs. These observations enable us to discuss different treatment options and understand the progression of this disease.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Après les encéphalites virales, l'encéphalite limbique auto-immune à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (anti-NMDAR) est une cause fréquente d'encéphalite aiguë de l'enfant. Après une phase prodromale d'allure pseudo-grippale, elle se manifeste par une symptomatologie psychiatrique prédominante qui peut égarer le diagnostic : agitation, anxiété, et hallucinations. Il s'y associe des mouvements anormaux à type de dyskinésie ou de dystonie, des crises convulsives partielles ou complexes, des troubles du langage et de la mémoire, des signes de dysautonomie. La présentation de deux cas d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR nous permet de préciser la symptomatologie de cette affection. Si les anomalies du liquide céphalo-rachidien ne sont pas spécifiques et l'imagerie par résonance magnétique le plus souvent normale, l'électro-encéphalogramme semble montrer des anomalies plus spécifiques. Ces observations permettent de discuter les différents choix thérapeutiques et de préciser l'évolution de cette maladie.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Une présentation clinique des encéphalites limbiques chez 3 adultes a été décrite pour la première fois par Brierley en 1960 [1]. Le concept a évolué en 2004 avec la description d'anticorps anticanaux potassiques voltage-dépendants (VGKC-Ac) [2]. En 2007, la première description d'encéphalites limbiques avec anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (anti-NMDAR) a été

rapportée [3]. La mise en évidence de ces auto-anticorps a permis une meilleure approche du mécanisme physiopathologique en autonomisant 2 familles d'encéphalites limbiques selon que l'auto-anticorps qui lui était associé prenait pour cible un épitope membranaire ou un épitope intra-neuronal. L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR doit être individualisée du fait d'une réponse aux traitements et d'un pronostic nettement meilleurs que ceux des encéphalites auto-immunes classiques. Chez l'adulte, elle est considérée comme paranéoplasique puisque chez les femmes jeunes un tératome de l'ovaire est souvent associé. Dalmau et al. ont publié une étude portant sur 100

* Auteur correspondant.
e-mail : pblanc@chi-poissy-st-germain.fr (P. Blanc).

patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR associée ou non à une tumeur [4]. L'année suivante, la même équipe a isolé 32 cas d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR chez l'enfant et l'adolescent, ce qui a permis de décrire, par rapport aux formes de l'adulte, des particularités qui se traduisent par la triade clinique typique associant des troubles du comportement et du langage, des mouvements anormaux, et des convulsions [5]. Nous rapportons deux cas pédiatriques d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDAR.

2. Observations

2.1. Observation n° 1

Cette jeune fille âgée de 12 ans avait consulté en urgence pour une crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée. Depuis 8 jours, elle avait une fièvre suivie de céphalées frontales insomniantes et de périodes de désorientation. À l'examen clinique, elle présentait une désorientation avec agitation, des propos incohérents, des mouvements désordonnés et violents. La numération-formule sanguine (NFS), l'ionogramme sanguin et la protéine C réactive (CRP) étaient normaux. La recherche de toxiques était négative dans le sang et les urines et la tomodensitométrie (TDM) cérébrale était normale. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) a révélé une méningite avec 129 éléments nucléés dont 97 % de lymphocytes et une protéinorachie de 0,32 g/L. La glycorachie et le taux de lactates étaient normaux, ce qui faisait évoquer une encéphalite virale. Le tracé de l'électro-encéphalogramme (EEG) était globalement ralenti, surchargé de rythmes rapides. Un traitement par aciclovir par voie intraveineuse (IV) et phénobarbital a alors été instauré. L'évolution a été marquée par la persistance d'un contact fluctuant, la survenue de mouvements choréïques, une dyskinésie buccale avec à l'examen des réflexes ostéo-tendineux vifs et une rigidité des membres supérieurs. La culture du LCR s'est avérée stérile et les recherches virales par amplification génique (PCR) ont été négatives pour les *herpes simplex virus* (HSV) 1 et 2, le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein Barr (EBV) et le virus varicelle-zona (VZV). De même, la recherche de *Mycoplasma pneumoniae* par PCR dans le LCR et les sérologies pour la maladie de Lyme et la toxoplasmose ont été négatives. Celles pour le CMV et l'EBV étaient en faveur d'une infection ancienne. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale s'est avérée normale. Le diagnostic d'encéphalite auto-immune a donc été évoqué devant les manifestations cliniques et la négativité de l'enquête virologique. Après son transfert en neuropédiatrie, le dosage d'anticorps anti-NMDAR s'est avéré positif dans le sang et le LCR. Le bilan étiologique, notamment la recherche d'une cause tumorale, est restée négative. Trois bolus de méthylprednisolone n'ont pas entraîné d'amélioration notable et ont été suivis de 5 séances de plasmaphérèse qui ont permis une nette régression des troubles du comportement et de la spasticité permettant un retour au domicile. En raison de la persistance de signes neurologiques

(déficit à la marche, aphasie avec des difficultés à la lecture) et d'un taux sérique élevé des anticorps anti-NMDAR, un traitement par rituximab suivi de deux perfusions d'immunoglobulines polyvalentes a été entrepris. La jeune fille a alors retrouvé une autonomie pour les gestes de la vie quotidienne, sans trouble du comportement ni récurrence de mouvements anormaux. Huit mois après le début de la maladie, elle poursuivait une scolarité normale sans soutien scolaire et son examen neurologique était normal.

2.2. Observation n° 2

Ce garçon âgé de 4 ans et demi, né d'une grossesse gémellaire, avait comme antécédent une pyélonéphrite sans uropathie associée et une anomalie de fermeture des arcs cervicaux postérieurs. Il a consulté au service d'accueil des urgences pour une brève perte de contact survenue au domicile. Depuis 10 jours, il présentait un tableau associant de la fièvre, des vomissements, des douleurs abdominales et une asthénie marquée. Peu après son admission aux urgences, il a présenté un état de mal épileptique nécessitant un transfert en réanimation. Il existait une hyperleucocytose isolée à la NFS mais l'ionogramme sanguin et le dosage de la CRP étaient normaux ainsi que le scanner cérébral. L'analyse du LCR a révélé une pléiocytose (80 éléments dont 34 % de lymphocytes) et une protéinorachie à 0,37 g/L faisant évoquer initialement une encéphalite virale. L'enfant a alors été traité par aciclovir et phénobarbital. La culture du LCR s'est avérée stérile et les recherches virales par PCR ont été négatives pour HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, herpès virus humain 6, entérovirus et parvovirus B19, de même que les sérologies pour la maladie de Lyme, la toxoplasmose et *Mycoplasma pneumoniae*. L'évolution initiale a été rapidement favorable, puis sont apparus une altération progressive du contact accompagnée d'hallucinations visuelles, de troubles du comportement, de la mémoire et du langage avec écholalie, une agitation nocturne et une dyskinésie bucco-faciale. Une nouvelle analyse du LCR a montré la persistance de la pléiocytose (139 éléments dont 87 % de lymphocytes) et de l'hyperprotéinorachie à 0,61 g/L. Le tracé EEG était lent, mal spatialisé sans élément en faveur de crises convulsives infracliniques. L'IRM cérébrale a montré un hypersignal T2 et FLAIR à la face interne du lobe temporal gauche, au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébelleux. Après transfert en neuropédiatrie, le dosage d'anticorps anti-NMDAR s'est avéré positif dans le sang et le LCR. Le bilan à la recherche d'une tumeur est resté négatif. L'enfant a rapidement bénéficié de 3 bolus de méthylprednisolone suivie de 3 perfusions d'immunoglobulines intraveineuses. Par la suite, une perfusion de rituximab a permis une amélioration du contact et une régression des troubles du comportement. À 8 mois de suivi, une labilité émotionnelle et quelques difficultés phonologiques persistaient. Le traitement anti-comitial a pu être interrompu. Le bilan neuro-psychologique à 3 ans de suivi a montré un niveau scolaire adapté à son âge et à sa classe, et l'examen neurologique était normal.

3. Discussion

De description récente et de fréquence inconnue mais probablement élevée parmi les encéphalites aiguës de cause indéterminée qui représentent 63 % des cas dans l'étude de Glaser et al. [6], l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est encore peu évoquée, ce qui est à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique. Selon l'étude épidémiologique du California Encephalitis Project, la fréquence de ces encéphalites est plus élevée que celle des encéphalites à entérovirus, principale cause des encéphalites virales de l'enfant [7]. Nos deux observations sont illustratives de l'encéphalite limbique chez l'enfant : après une phase prodromique avec syndrome pseudo-grippal, apparaissent des troubles du comportement d'allure psychiatrique (anxiété, agitation, hallucinations visuelles), des troubles du sommeil, des mouvements anormaux et des convulsions. Florance et al. ont rapporté une série de 32 cas pédiatriques (23 mois à 18 ans ; médiane 14 ans) avec une forte prédominance féminine (26/32) [5]. Une phase prodromique avec de la fièvre, des céphalées, des signes respiratoires ou digestifs était présente dans 48 % des cas. Au cours de l'évolution, 88 % de ces enfants avaient présenté des troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité, 77 % des convulsions à prédominance partielle ou complexe, 84 % des mouvements anormaux (dyskinésies orofaciales, mouvements choréo-athétosiques, dystonie) et 86 % des signes de dysautonomie (tachycardie, hyper- ou hypothermie, hypertension artérielle). Enfin, chez 8 enfants, des troubles du sommeil et une énurésie avaient été constatés. Lorsqu'elle avait été réalisée, l'étude du LCR montrait une pléiocytose dans 87 % des cas. L'IRM cérébrale était anormale dans 31 % des cas [5]. Il s'agissait dans la moitié des cas (comme dans notre deuxième observation), d'un hypersignal FLAIR temporal. L'EEG était toujours anormal, révélant le plus souvent des ondes thêta et delta focales ou diffuses ou une activité désorganisée ; parfois, des signes de comitialité. Cet aspect d'ondes lentes focales ou hémisphériques de meilleur pronostic qu'un ralentissement diffus a été retrouvé par Gitiaux et al. Ces derniers ont décrit un aspect plus spécifique de l'EEG avec, durant les premières phases de sommeil, une diminution des ondes lentes et des rythmes thêta-alpha [8]. Chez l'enfant, l'origine paranéoplasique est plus rare que chez l'adulte et concerne presque exclusivement les filles. Dans l'étude de Florance et al., le risque de tumeur associée était inversement proportionnel à l'âge de l'enfant : 25 % avant 18 ans et 9 % avant 14 ans [5]. En raison de la découverte possible d'un tératome plusieurs mois après l'épisode d'encéphalite, une surveillance semestrielle par échographie ou en IRM paraît prudente chez les jeunes filles âgées de plus de 12 ans, durant au moins les 2 années qui suivent le diagnostic de l'encéphalite [9,10].

Le mécanisme auto-immun vise un antigène membranaire : le segment extra-cellulaire de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA du glutamate. Ce récepteur joue un rôle essentiel dans

les processus mnésiques et est particulièrement concentré dans la région hippocampique mais aussi dans l'amygdale, le cingulum et l'hypothalamus. L'anticorps anti-NMDAR a une cible membranaire qui le rend accessible aux différentes thérapeutiques. On le retrouve dans le LCR ou le sérum. Le traitement repose sur l'immunothérapie : corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses ou échanges plasmatiques en première ligne, cyclophosphamide ou rituximab en seconde ligne. La guérison est longue, sur plusieurs mois, les premiers signes apparaissant en moyenne 6 semaines après le début des symptômes [5]. Dans l'étude de Titulaer et al. portant sur 577 patients dont 211 enfants, une amélioration franche (échelle de Rankin modifiée ≤ 2) avait été notée dans près de la moitié des cas après un traitement de première ligne et dans deux tiers des cas après cyclophosphamide ou rituximab [10]. Une ou plusieurs rechutes étaient survenues dans 12 % des cas. Les deux facteurs indépendants de bon pronostic sont le caractère modéré de l'atteinte initiale et la précocité de la mise en route du traitement [10]. Dans tous les cas, le traitement requiert une prise en charge multidisciplinaire qui associe le neurologue, le psycho-motricien, l'orthophoniste et le kinésithérapeute.

4. Conclusion

L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR doit être évoquée chez tout enfant présentant un tableau associant des troubles aigus du comportement, des convulsions et des mouvements anormaux, une inflammation du LCR, une IRM cérébrale souvent normale et un EEG altéré. La détection des anticorps anti-NMDAR dans le LCR confirme le diagnostic. La prise en charge thérapeutique précoce repose sur l'immunothérapie et doit être multidisciplinaire. Le pronostic est favorable dans près de 70 % des cas.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357-68.
- [2] Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
- [3] 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.
- [4] 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.

- [5] Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11–8.
- [6] Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565–77.
- [7] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of auto-immune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899–904.
- [8] Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clin Neurophysiol* 2013;124:2354–61.
- [9] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135–40.
- [10] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–65.