



L'encéphalite à anticorps antirécepteur au NMDA : une cause sous estimée de psychose aiguë chez l'enfant et l'adulte jeune

Anti-NMDA receptor encephalitis: An underestimated cause of acute psychiatric syndrome in children and young adults

L'encéphalite à anticorps antirécepteur au N-Methyl-D-Aspartate (NMDA-R) est une entité récemment décrite, associée à la présence d'anticorps dirigés contre les hétéromères NR1 et NR2 des récepteurs au NMDA et dont le tableau clinique est essentiellement neuropsychiatrique. Initialement rapportée en association à des tératomes matures de l'ovaire, plusieurs cas (notamment pédiatriques) ont ensuite été décrits de façon isolée. Nous rapportons ici deux cas survenus la même année dans le centre hospitalier de Lagny-Marne-la-Vallée (Seine et Marne).

Observations

Cas n° 1

Une adolescente de 14 ans était admise en janvier 2010 pour des troubles du sommeil et du comportement avec hallucinations. Issue de parents d'origine marocaine non consanguins, l'adolescente n'avait pas d'antécédent médical et menait une scolarité normale. L'histoire débutait en novembre 2009 par des troubles du sommeil et une attitude de la jeune fille décrite comme « renfermée ». Fin décembre, elle avait une crise convulsive tonico-clonique généralisée sans fièvre suivie 24 heures après d'hallucinations visuelles et auditives. La jeune fille était hospitalisée en psychiatrie pendant deux semaines, avec persistance d'hallucinations et de troubles du comportement (jusqu'à ingestion de ses matières fécales et refus alimentaire avec perte de 6 kg en trois semaines) malgré un traitement neuroleptique. Après récurrence d'une seconde crise convulsive généralisée, un traitement par valproate de sodium était débuté et la jeune fille était transférée en pédiatrie. Elle avait un tableau de confusion avec une alternance de phases calmes et agitées, une insomnie avec inversion du rythme nyctéméral, une écholalie. Du point de vue cognitif, un tableau de régression avec perte de la lecture et de l'écriture. L'examen

clinique trouvait des dyskinésies orofaciales sans autre anomalie. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) était strictement normale. La recherche d'infection virale et de maladie métabolique était infructueuse. On retrouvait des anticorps antinucléaires faiblement positifs à 1/160, sans spécificité. **La recherche d'anticorps antirécepteurs au NMDA s'avérait positive dans le LCR et le sang** (taux non quantifié). L'IRM cérébrale était normale et l'EEG trouvait une activité lente delta diffuse, prédominant à droite, sans anomalie paroxysmique. La recherche de tumeur primitive par échographie et tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelviennes était négative. Un traitement par anticorps anti-CD20 (rituximab) était débuté après huit semaines d'évolution (deux injections à 14 jours d'intervalle, à la dose de 375 mg/m²). Les dyskinésies orofaciales avaient disparu lors de la seconde injection. Les hallucinations commençaient à régresser 15 jours après la seconde injection pour disparaître complètement par la suite. Elle recommençait à écrire quelques phrases simples après trois semaines et pouvait reprendre sa scolarité après cinq semaines. Il persistait à un an d'évolution une amnésie lacunaire. L'EEG contrôlé deux mois après la fin du traitement était normal ainsi que l'IRM à quatre mois. À six mois d'évolution, aucune tumeur n'avait pu être identifiée. À un an de l'épisode, elle avait repris une scolarité normale. À 18 mois, la recherche d'anticorps anti-NMDAR était toujours positive dans le sang, sans avoir pu être contrôlée dans le LCR (refus de la patiente).

Cas n° 2

Une jeune femme de 24 ans sans antécédents, était hospitalisée en janvier 2010 pour un tableau psychiatrique évoluant depuis cinq jours et associant : insomnie, anxiété, désorientation temporo-spatiale, troubles mnésiques et syndrome délirant enrichi d'hallucinations auditives. Après une semaine, devant la survenue, en contexte fébrile d'une hémiparésie droite et d'un syndrome méningé avec altération de la conscience (score de Glasgow à 7), la jeune femme était admise en réanimation. L'analyse du LCR retrouvait 54 éléments/mm³ (90 % de lymphocytes). La recherche d'HSV 1 et 2 était négative. L'EEG montrait de grandes ondes lentes diffuses, prédominant dans la région temporale gauche. Le scanner cérébral avec injection était normal. Son évolution en réanimation était marquée par une aggravation rapide des troubles de la conscience et une nécessité d'assistance respiratoire, puis la survenue de troubles hémodynamiques avec hypotension

artérielle et bradycardie (BAV III). Le diagnostic d'encéphalite limbique était évoqué après un mois d'évolution. Un tératome mature de l'ovaire gauche était trouvé sur une TDM abdomino-pelvienne, puis retiré chirurgicalement. Les anticorps anti-NMDAR étaient positifs dans le sang et le LCR (taux non quantifié).

Lors du début du traitement, elle avait toujours un état de mal convulsif à l'EEG. Le traitement étiologique a consisté en deux injections d'immunoglobulines (Ig) et deux injections d'anticorps anti-CD20 (rituximab). L'évolution après traitement était marquée par la reprise d'une communication par le regard dix jours après la seconde injection d'Ig, une autonomie respiratoire et reprise de la marche après six semaines. Il persistait à deux mois du traitement une aphasie, des dyskinésies faciales et un ralentissement psychomoteur. À quatre mois persistaient des troubles de l'attention, des troubles mnésiques et un déficit moteur proximal du membre supérieur droit. À dix mois d'évolution, l'examen clinique était normal et elle pouvait reprendre son activité professionnelle. Les anticorps anti-NMDAR étaient négatifs dans le sang et n'ont pas pu être contrôlés dans le LCR (refus de la patiente).

Discussion

En 1994, ont été décrits quatre cas d'« encéphalite limbique non herpétique », entité ainsi nommée en raison de sa ressemblance (clinique et radiologique) avec l'encéphalite herpétique malgré un pronostic plus favorable que cette dernière [1]. En 1997, son association à un tératome mature de l'ovaire et sa régression après exérèse tumorale ont été rapportées chez deux patientes jeunes [2]. La prévalence de l'encéphalite limbique à anticorps anti-NMDAR est faible mais en augmentation, et vraisemblablement sous estimée, certains auteurs ayant en effet trouvé ces anticorps chez de jeunes patientes présentant une épilepsie sévère isolée [1,3]. Elle touche essentiellement le sujet jeune avec une nette prédominance féminine (80 %) [4-6]. Identifiés pour la première fois en 2007 [7], les anti-NMDAR sont dirigés contre des canaux ioniques ayant un rôle dans la transmission synaptique et la plasticité cérébrale. Ces canaux sont particulièrement abondants dans la partie interne des lobes temporaux, l'hippocampe, l'hypothalamus et sont parfois retrouvés au sein du contingent de tissu nerveux des tératomes matures. Reconnus alors comme étrangers, ils induisent la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B. Le passage de la barrière hémato-méningée par ces anticorps aurait lieu au décours d'une infection virale (on retrouve parfois un syndrome pseudogrippal dans les 15 jours précédents, ce qui n'était pas trouvé dans les deux observations présentées) [5,6,8]. Le mode de révélation de l'encéphalite est psychiatrique dans 77 % des cas (troubles de l'humeur, troubles mnésiques, hallucinations visuelles et auditives, délire paranoïde) et neurologique dans 23 % des cas (convulsions) [5]. Les deux observations rapportées ici illustrent

bien ces deux aspects initiaux différents. **À la phase d'état, la présence de dyskinésies orofaciales est très évocatrice du diagnostic** et celles-ci étaient trouvées chez les deux patientes. On trouve souvent une écholalie et une dysarthrie, des mouvements choréo-athétosiques, des anomalies des paires crâniennes, une ataxie [6,9]. Les convulsions sont présentes dans 75 % des cas. Une atteinte du système nerveux autonome est plus fréquente chez l'adulte (66 %) que chez l'enfant (23 %). Chez l'adulte, une évolution vers un état catatonique, alternant avec des phases d'agitation a été rapportée jusque dans 88 % des cas [5,6], avec parfois l'existence d'un état « dissociatif » caractérisé par des réactions paradoxales à certains stimuli [6]. Les manifestations cliniques sont le reflet d'une encéphalopathie diffuse et dans les cas les plus sévères (décès ou épilepsie réfractaire), on retrouve une atrophie cérébrale marquée [6]. Les deux observations rapportées ici étaient donc très évocatrices du diagnostic. Elles illustrent bien par ailleurs les différences de présentation entre enfants et adultes (évolution plus sévère vers un état catatonique avec dysautonomie chez la patiente de 24 ans). L'analyse du LCR est anormale dans 80 à 95 % des cas avec surtout une pléiocytose, parfois une hyperprotéinorachie modérée et présence de bandes oligoclonales [5,6]. Des deux cas rapportés ici, seule la patiente adulte avait ces anomalies. Les IRM des deux patientes étaient restées normales, ce qui est rapporté dans 50 à 60 % des cas [6,9]. Sur les enregistrements EEG on retrouve dans trois quart des cas un ralentissement delta diffus, prédominant dans les régions frontotemporales [5,6], avec des anomalies focales dans seulement 10 % des cas [2,9] malgré des convulsions cliniques. Nos deux patientes avaient des anomalies similaires. La patiente adulte avait néanmoins un tableau plus sévère d'état de mal, moins souvent rapporté dans la littérature. Une tumeur primitive est retrouvée dans environ deux tiers des cas chez l'adulte, mais chez moins de 10 % des enfants avant 14 ans [4,5]. Des deux observations rapportées, seule la patiente adulte avait une tumeur. Il s'agit le plus souvent d'un tératome mature de l'ovaire, d'autres tumeurs étant rapportées de façon exceptionnelle [10]. Dalmau et al. [6] recommandent de chercher en priorité un tératome de l'ovaire par IRM, TDM et échographie endovaginale. Chez les patients avec tératome, le traitement consiste en une résection tumorale et l'administration intraveineuse d'immunoglobulines. Les patients sans tumeur retrouvée nécessitent souvent un traitement immunosuppresseur de seconde ligne (rituximab ou cyclophosphamide) [6]. Les deux patientes avaient reçu un double traitement par Ig et anticorps anti-CD20 avec une bonne efficacité. Le taux de décès est de 4 à 7 % [5,6]. Une guérison complète est obtenue dans 30 à 47 % des cas selon les séries [4,5], ce qui est le cas des deux patientes. Vingt-cinq pour cent des patients ont de lourdes séquelles [6]. L'amélioration est généralement attendue dans les six semaines suivant le début du traitement et est corrélée à la diminution des

anticorps [5]. L'observation rapportée ici de la jeune fille de 14 ans est en contradiction avec cette notion car malgré une guérison clinique complète, les anticorps sériques étaient toujours présents. Nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité de doser ces anticorps dans le LCR pour aucune des deux patientes. L'amnésie lacunaire est constante dans la littérature, ce qui est le cas des deux patientes. Les séquelles les plus souvent rapportées sont un syndrome frontal modéré et des troubles du sommeil. Le risque de rechute est compris entre 20 et 25 % des cas dans les deux ans [6]. Une évolution favorable est corrélée à la précocité de mise en route du traitement. En l'absence de tumeur trouvée initialement, une surveillance par imagerie abdomino-pelvienne est nécessaire pendant deux ans [6].

Conclusion

L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est une entité rare mais dont la prévalence est probablement sous estimée. Sa présentation initiale est essentiellement psychiatrique ou comitiale. Son évolution est favorable dans la majorité des cas après traitement. Le diagnostic devrait être évoqué devant tout patient jeune ayant des troubles du comportement d'apparition brutale associés à des mouvements anormaux, des convulsions, ou des symptômes dysautonomiques.

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

Remerciements : remerciements particuliers au Pr M. Tardieu, CHU de Bicêtre.

Références

- [1] Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S *et al.* Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004;43(1):42-8.
- [2] Iisuka T, Sakai F. Anti-NMDA receptor encephalitis, clinical manifestations and pathophysiology. *Brain Nerve* 2008;60(9):1047-60.
- [3] Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C *et al.* Diagnostic value of NMDA receptor antibodies in women with new onset epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66(4):458-64.
- [4] Florance NR, Davis RL, Lam C *et al.* Anti-NMDAR encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-8.
- [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(12):1091-8.
- [6] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E *et al.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- [7] Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-71.
- [8] Takahashi Y, Yamazaki E, Nishimura S *et al.* Acute limbic encephalitis and NMDA type-glutamate receptor. *Rinsho Shinkeigaku* 2008;48(11):926-9.
- [9] Gable MS, Gavali S, Radner A *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis: report of 10 cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1421-9.
- [10] Lebas A, Husson B, Didelot A *et al.* Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J Child Neurol* 2010; 25(6):742-5.

Frédérique Beaudonnet¹, Nathalie Garrec¹, Annie Sfez¹,
Véronique Epain², Isabelle Secret², François Angenard³,
Estelle Wafo⁴, Kumaran Deiva⁵, Arnaud Chalvon-Demersay¹

¹Centre hospitalier de Lagny-Marne-La-Vallée, service de pédiatrie, 77400 Lagny-sur-Marne, France

²Centre hospitalier de Lagny-Marne-La-Vallée, service de psychiatrie, 77400 Lagny-sur-Marne, France

³Centre hospitalier de Lagny-Marne-La-Vallée, service de réanimation, 77400 Lagny-sur-Marne, France

⁴Centre hospitalier de Lagny-Marne-La-Vallée, service de gynécologie-obstétrique, 77400 Lagny-sur-Marne, France

⁵CHU Bicêtre, service de neurologie pédiatrique, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Correspondance : Frédérique Beaudonnet,
centre hospitalier de Lagny-Marne-La-Vallée,
77400 Lagny-sur-Marne, France.
fbaudonnet@ch-lagny77.fr

Reçu le 30 mars 2011

Accepté le 29 juillet 2011

Disponible sur internet le 17 octobre 2011

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.014

Ostéoarthropathie syphilitique : à propos d'un cas avec PCR positive

Syphilitic arthropathy: A case report with positive PCR

L'infection syphilitique avait quasiment disparu au cours des années 1990 en partie grâce à l'amélioration de la prévention des maladies sexuellement transmissibles. Depuis quelques années, les cas de syphilis se multiplient touchant principalement les homosexuels masculins. L'aspect clinique de cette infection, « grande simulatrice », est polymorphe et les phases primaires et secondaires peuvent régresser spontanément ou passer inaperçues. Cela explique le retard diagnostique fréquent et le risque de contamination de nouveaux partenaires. La plupart des grandes villes ont ainsi vu réémerger la maladie y compris sous ses formes tertiaires historiques [1]. C'est dans ce contexte que nous rapportons l'observation d'une ostéoarthropathie syphilitique survenue chez un patient de 57 ans sans co-infection par le VIH. Cette observation illustre les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de ces syphilis tardives.

Observation

Un patient de 57 ans, d'origine marocaine, consultait en janvier 2006 pour une monoarthropathie du genou gauche évoluant depuis 2004. Il s'agissait d'un patient sans facteur de