

# Encéphalites auto-immunes

# Encéphalite infectieuse aiguë

## définition de cas

- **critère majeur: patient présentant une diminution ou une altération de l'état de vigilance, une léthargie ou une modification de la personnalité durant plus de 24 h sans autre cause identifiée ;**
- **critères mineurs** (2 critères pour une encéphalite possible, 3 ou plus pour une encéphalite probable ou confirmée :
  - **fièvre** (> 38°C) documentée dans les 72 h avant ou après la présentation,
  - **crises épileptiques partielles ou généralisées** non attribuables à une épilepsie préexistante,
  - **anomalies neurologiques focales** nouvelles,
  - **leucocytes du LCR > 5/mm<sup>3</sup>,**
  - **anomalies neuroradiologiques évocatrices d'encéphalite** d'aspect aigu récent ou n'existant pas sur un examen antérieur,
  - **anomalies de l'EEG compatibles avec une encéphalite** et non expliquées par une autre cause.

# Encéphalite infectieuse aiguë

## définition de cas

- **critère majeur: patient présentant une diminution ou une altération de l'état de vigilance, une léthargie ou une modification de la personnalité durant plus de 24 h sans autre cause identifiée ;**
- **critères mineurs** (2 critères pour une encéphalite possible, 3 ou plus pour une encéphalite probable ou confirmée :
  - **fièvre (> 38°C)** documentée dans les 72 h avant ou après la présentation,
  - **crises épileptiques partielles ou généralisées** non attribuables à une épilepsie préexistante,
  - **anomalies neurologiques focales** nouvelles,
  - **leucocytes du LCR > 5/mm<sup>3</sup>,**
  - **anomalies neuroradiologiques évocatrices d'encéphalite** d'aspect aigu récent ou n'existant pas sur un examen antérieur,
  - **anomalies de l'EEG compatibles avec une encéphalite** et non expliquées par une autre cause.

Définition large : sensibilité élevée et spécificité faible

# Causes des encéphalites aiguës en population générale en Europe de l'Ouest

## Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study

Clinical Infectious Diseases 2009;49:000–000

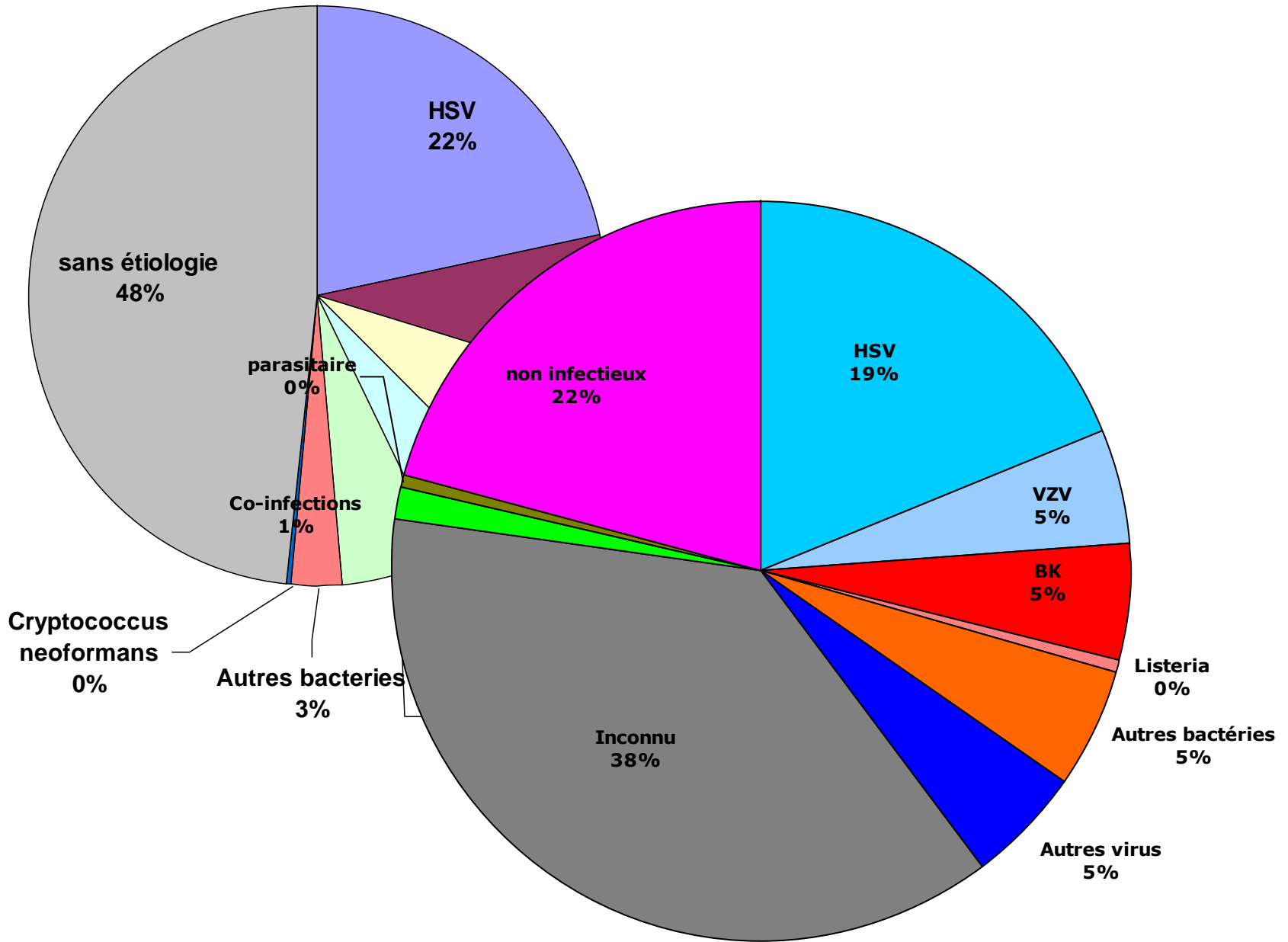
Alexandra Mailles<sup>1</sup> and Jean-Paul Stahl,<sup>2</sup> on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, and <sup>2</sup>Infectious Diseases Unit, University Hospital of Grenoble, Grenoble, France

## Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study

Published Online October 18, 2010 DOI:10.1016/S1473-3099(10)70222-X

*Julia Granerod, Helen E Ambrose, Nicholas W S Davies, Jonathan P Clewley, Amanda L Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, Mark Zuckerman, Ken J Mutton, Tom Solomon, Katherine N Ward, Michael P T Lunn, Sarosh R Irani, Angela Vincent, David W G Brown, Natasha S Crowcroft, on behalf of the UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group*



non infectieux  
22%

Immune-mediated cause (n=42 [21%; 95% CI 15-27%])

|                                      |    |    |         |
|--------------------------------------|----|----|---------|
| Acute disseminated encephalomyelitis | 23 | .. | 23 (11) |
| NMDA receptor antibodies             | 9  | .. | 9 (4)   |
| VGKC antibodies                      | 7  | .. | 7 (3)   |
| Secondary to systemic vasculitis     | 1  | .. | 1 (0.5) |
| Multiple sclerosis                   | 1  | .. | 1 (0.5) |
| Paraneoplastic                       | 1  | .. | 1 (0.5) |

ENCEPHALOMYELITE  
AIGUE DEMYELINISANTE

ENCEPHALITE DE  
BICKERSTAFF

ENCEPHALITES  
AUTOIMMUNE

auto-anticorps  
dirigé contre le  
système nerveux

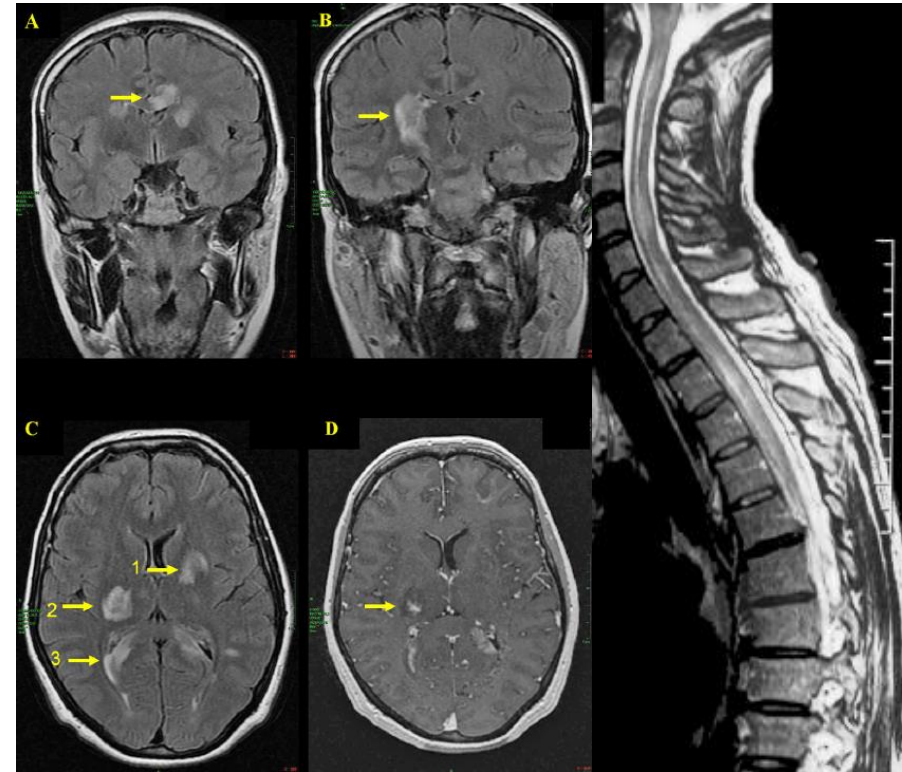
auto-anticorps  
systémiques

Antigène de  
membrane  
cellulaire,  
(synaptique)

Antigène  
neuronal  
intracellulaire

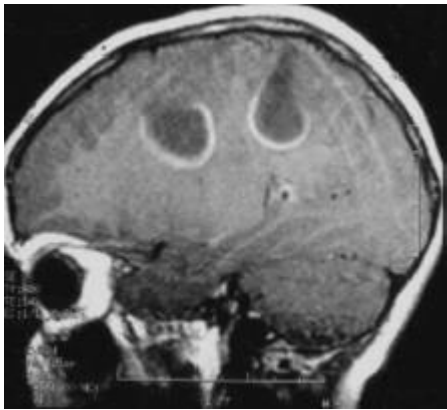
# ENCEPHALOMYELITE AIGUE DISSEMINEE (ADEM)

- Synonymes : encéphalite post-infectieuse, encéphalite post-vaccinale, encéphalite périveineuse, etc
- Encéphalopathie aiguë avec
  - Signes neurologiques multifocaux
  - Fièvre éventuelle
  - Antécédent d'infection/vaccination
  - Infection éliminée
  - PL inflammatoire, BOC<0
- L'IRM fait le diagnostic
- Immunité anti-MOG\* + dans 50% des cas pédiatriques

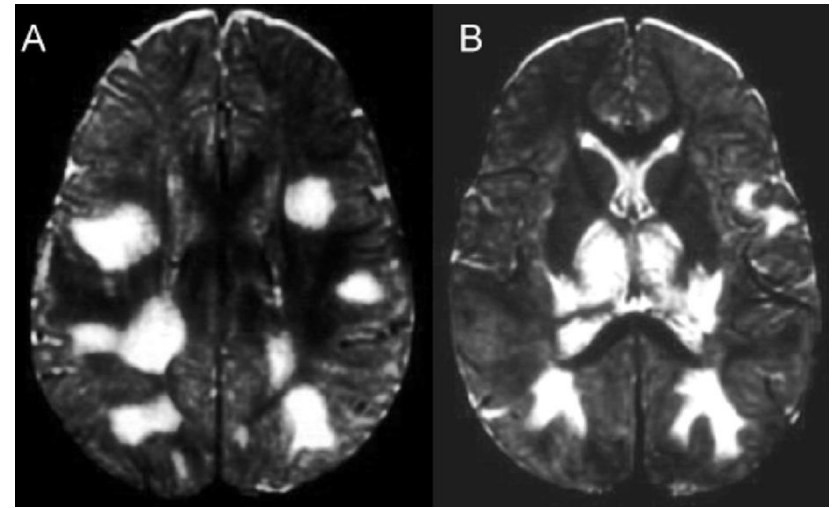


- Formes graves : Leucoencéphalite aiguë hémorragique de Hurst

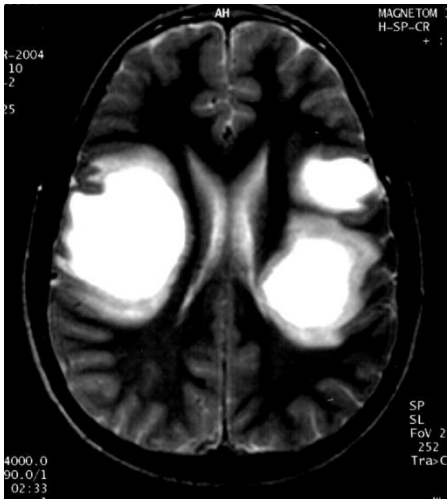
Traitement : MP 1g/j iv jusqu'à 10 jours  $\pm$  IgIV/EP ?



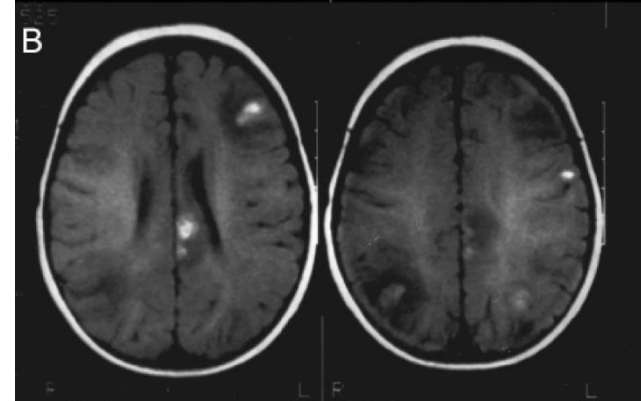
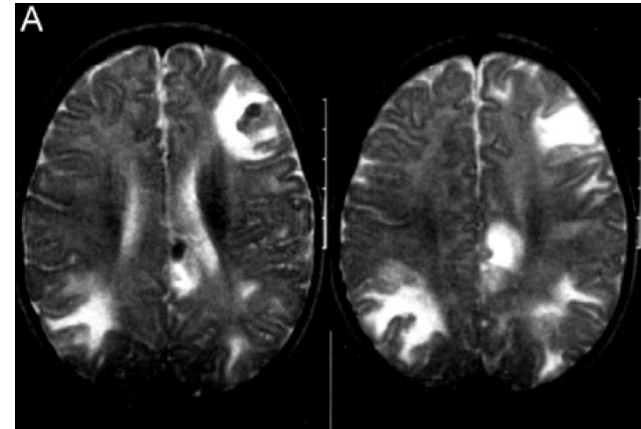
Prise de contraste en anneau ouvert



Lésions inflammatoires de la substance blanche et de la substance grise



ADEM pseudotumorale



Leucoencéphalopathie aiguë hémorragique de Hurst



## Agents infectieux associés avec l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)

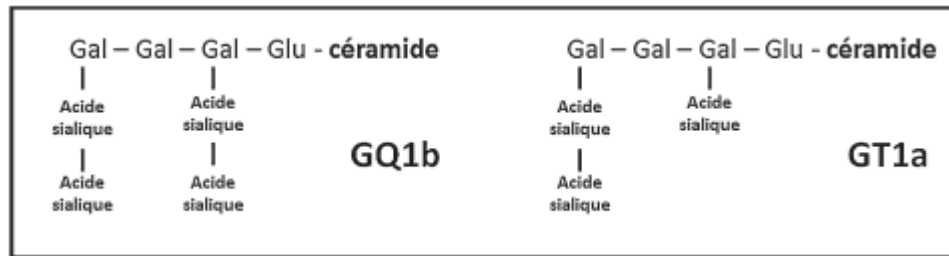
| Virus             | Vaccinations          | Bactéries                    |
|-------------------|-----------------------|------------------------------|
| Rougeole          | Rougeole              | <i>Streptococcus</i>         |
| Oreillons         | Oreillons             | <i>Borrelia burgdorferi</i>  |
| Rubéole           | Rubéole               | <i>Legionella</i>            |
| Coxsackie         | Rage (Semple)         | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| Coronavirus       | Tétanos               | <i>Salmonella</i>            |
| Herpes*           | Polio oral            | <i>Rickettsia rickettsii</i> |
| Influenza A and B | Grippe                | <i>Chlamydia</i>             |
| Hépatite A and B  | Coqueluche            | <i>Campylobacter</i>         |
| HTLV-1            | Hépatite B            | <i>Leptospira</i>            |
| HIV               | Encéphalite japonaise |                              |
| Dengue            | Encéphalite à tiques  |                              |
| Variole           | Fièvre jaune          |                              |

\*HSV, HHV-6, VZV, EBV, CMV

# ENCEPHALITE DE BICKERSTAFF

- Fait partie des syndromes des antigangliosides
- Chevauchement avec les syndromes de Guillain-Barré et surtout de Miller-Fisher (ophtalmoplégie-ataxie-aréflexie)
- Positivité des anticorps anti-GQ1b ou GT1a
- Rhombencéphalite :
  - Atteintes des voies longues ascendantes/descendantes
  - Paralysies oculomotrices/diplopie
  - Trouble de la vigilance/ralentissement
  - Hypo/aréflexie
  - Évolution régressive sous traitement à visée immunologique
    - Corticoïdes/échanges plasmatiques/IGIv

# Tableaux neurologiques associés aux anticorps anti-gangliosides



| Anticorps anti-gangliosides  | Symptômes neurologiques                           | Syndrome clinique                              |
|------------------------------|---|--|
| GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a | Paralysie des membres                             | Guillain-Barré axonal moteur (AMAN)            |
| GM1, GM1b, GD1a              | Atteinte sensitive-motrice des membres            | Guillain-Barré axonal sensitivo-moteur (AMSAN) |
| GD1b                         | Atteinte sensitive des membres                    | Guillain-Barré sensitif aigu                   |
| GQ1b et GT1a                 | Ophtalmoplégie<br>Ataxie                          | Miller-Fisher<br>Bickerstaff                   |
| GQ1b et GT1a                 | Ophtalmoplégie                                    | Ophtalmoplégie sans ataxie                     |
| GQ1b et GT1a                 | Ataxie  | Neuropathie ataxique aiguë                     |
| GT1a isolé ou GT1a et GQ1b   | Paralysie oropharyngée<br>Déficit cervicobrachial | Guillain-Barré pharyngo-cervico-brachial       |
| GQ1b et GT1a                 | Paralysie oropharyngée                            | Guillain-Barré oropharyngée                    |

M, D, T, Q = nombre de résidus sialiques

1, 2, 3 = ordre de migration en chromatographie

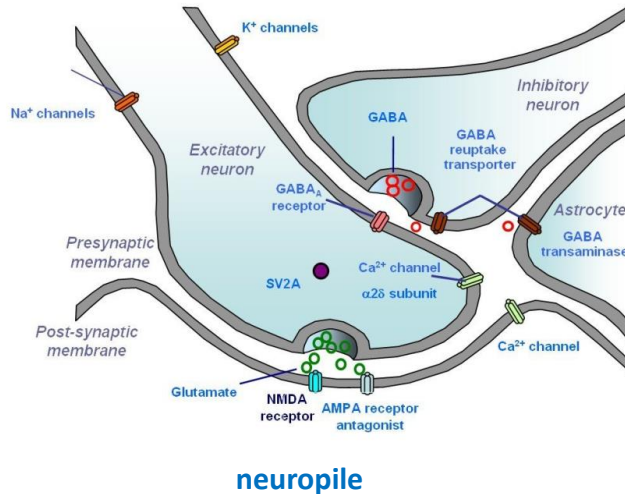
a b, c = nombre d'acides sialiques branchés sur le Gal en position 2

# Encéphalites autoimmunes avec anticorps anti-neuronaux

- Épidémiologie : environ 0,5-2cas /M/an (par déduction dérivée de la fréquence de l'HSE)
- Tableaux neurologiques stéréotypés mais non spécifiques
- De causes paranéoplasiques et/ou autoimmunes
- De manifestations variées
  - Encéphalites limbiques
  - Encéphalomyélites progressives avec myoclonies et rigidité (PERM)
  - Épilepsies / NORSE (new onset refractory status epilepticus)
  - Encéphalomyélites paranéoplasiques progressives (avec neuropathie périphérique)
  - Opsoclonus myoclonus (avec ataxie et trouble caractériel)
  - Ataxies cérébelleuses
  - Dysautonomies (dont syndrome de pseudoocclusion colique)

# Physiopathologie encore incertaine

- Immunité humorale :
  - Mimétisme moléculaire avec anticorps à pathogénicité directe ou rôle pathogène incertain des anticorps
  - Antigènes neuronaux synaptiques et de surface membranaire
  - Lésions réversibles (au moins initialement)



**NMDAR**  
**VGKC**  
**(LGI1-CASPR2)**  
**AMPA**  
**GABAaR**  
**GABA bR**  
**GlycineR**  
**mGluR1-5**  
**D2R**  
**GAD**  
**DPPX**  
**IgLON5**

- Immunité cellulaire :
  - Anticorps dirigés contre des cibles cellulaires de pathogénicité incertaine
  - Syndromes paranéoplasiques :
    - spécificité 99%, sensibilité 50%
  - Lésions irréversibles (mort neuronale)

**Hu (ANNA-1)**  
**Yo**  
**CV2**  
**Ri**  
**Amphipysin**  
**Tr**  
**Ma2**  
**CMP5**

# Affirmer le diagnostic d'encéphalite auto-immune

- La mise en évidence d'un auto-anticorps n'est :
  - Ni une preuve suffisante
  - **Ni surtout une preuve nécessaire à la mise en place d'un traitement urgent**
    - Manifestations d'aggravation progressive souvent sévères voire réanimatoires
    - La précocité du traitement est un élément pronostique
- Algorithme diagnostique clinique/paraclinique
  - Critères diagnostiques positifs
  - Pathologies devant être éliminées
    - Infectieuses et autres pathologies non-auto-immunes
    - Autoimmunes systémiques
    - Autres inflammatoires (Behcet)

# Critères diagnostiques d'encéphalite autoimmune possible

- Le diagnostic peut être porté quand les trois critères suivants sont remplis :
  - Début subaigu (<3mois) de troubles mnésiques, de troubles mentaux ou de troubles psychiatriques
  - Au moins l'un des éléments suivants :
    - Anomalie neurologique focale nouvelle
    - Crise épileptique non expliquée par une épilepsie antérieure
    - Pléiocytose du LCS
    - Anomalies IRM évocatrices d'encéphalite
  - Élimination raisonnable d'une autre cause

# Éliminer les pathologies non autoimmunes

- Infections du système nerveux
- Encéphalopathies septiques
- Encéphalopathies métaboliques
- Encéphalopathies toxiques, médicamenteuses, sevrages
- Pathologies cérébrovasculaires
- Pathologies néoplasiques
- Maladie de Creutzfeldt Jakob
- Épilepsies
- Sarcoïdose
- Syndrome de Kleine-Levin
- Syndrome de Reye (enfant)
- Mitochondriopathies
- Erreurs innées du métabolisme

## et autoimmunes systémiques

- Lupus systémique
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Maladie de Behcet

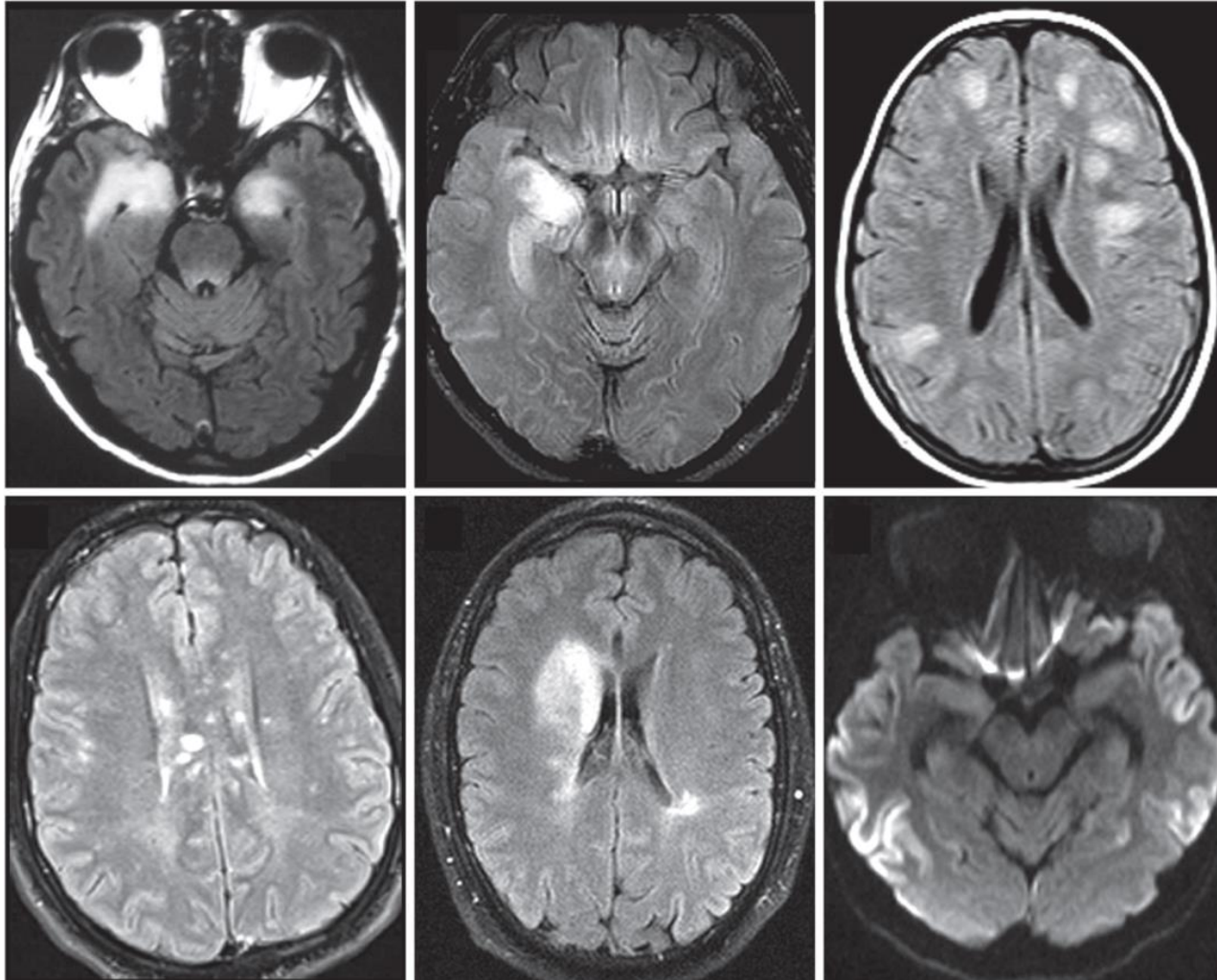


# Critères diagnostiques d'encéphalite limbique auto-immune définie

Les 4 critères suivants sont nécessaires

- Des troubles de la mémoire, psychiatriques ou des crises épileptiques suggérant une atteinte limbique sont apparus de manière subaiguë depuis moins de trois mois
- L'IRM montre des anomalies FLAIR temporales internes bilatérales
- Avec au moins :
  - Une pléiocytose du LCS
  - Des anomalies lentes ou épileptiques temporales à l'EEG (extreme delta-brush)
- Les causes alternatives ont été raisonnablement écartées

# La sémiologie IRM est d'importance majeure



Encéphalite limbique séronégative, gliome, ADEM,  
Syndrome de Susac, chevauchement MOG+NMDAr, CJD

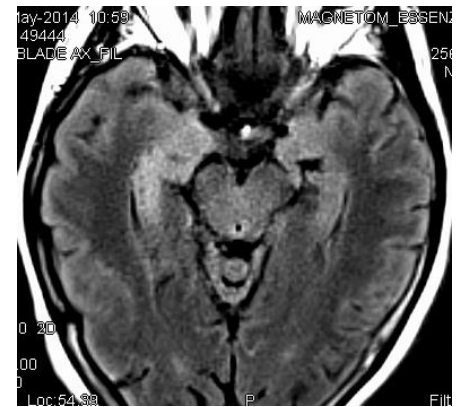
# Mme B. 67 ans

- Psychothérapeute
- Pas d'antécédent pertinent pour l'histoire
- Asthénique depuis un syndrome grippal (février 2014)
- Mai 2014 :
  - Troubles comportementaux +
  - Propos délirants +
  - Troubles de la vigilance avec confusion mentale
  - Installés sur 5-6 jours

# Mme B. 67 ans

- Urgences Montreuil

- Agitée, désorientée, apyrétique, examen somatique normal
  - Bilan biologique standard normal
  - Scanner crâne normal
  - PL 90 éléments, 88% lymphocytes, Pr 0,73g/l, Gl normale
  - Traitement amoxicilline et aciclovir
  - USC : clonies de l'hémiface et pauses respiratoires
  - Amélioration partielle sous LVT, EEG = pas de crises
  - Bilan microbiologique négatif
- => IRM



- Transfert en neurologie le 19/05/2014
  - Anticorps anti NMDAR + dans le sang et le LCR : diagnostic d'encéphalite auto-immune.
  - Troubles de la vigilance persistants et mouvements anormaux :



- Aggravation du tableau clinique le 22/05/2014
  - détresse respiratoire due à une pneumopathie d'inhalation nécessitant intubation puis trachéotomie.
  - Enquête étiologique tumorale négative (TDM TAP, Pet-Scan, IRM pelvienne et fibroscopie bronchique normaux), Annexectomie bilatérale le 05.06.2014 : anapath négative.

- Mise sous méthyl-prednisolone 1 gr pendant 5 jours et relais par prednisone 60 mg/j, sans amélioration clinique.
- Echanges plasmatiques du 25.05 au 06.06.2014. Amélioration inconstante de l'état de conscience et persistance des mouvements anormaux.
- Mise sous rituximab, poursuite de la corticothérapie
- Amélioration franche sur le plan neurologique dès la 2ème injection de rituximab avec disparition des mouvements anormaux, reprise d'un contact, communication orale possible, reprise d'une alimentation mixée.
- Retour dans le service le 03/07/2014
  - Persistance de troubles cognitifs sévères et de troubles comportementaux intermittents : agitation et anxiété majeure
  - Amélioration progressive, retour au domicile. Persistance de troubles cognitifs mnésiques empêchant la reprise de son activité professionnelle
- Un an plus tard
  - altération de l'état général conduisant au diagnostic de carcinome bronchique à petites cellules, sans rechute de l'encéphalite

# Critères diagnostiques d'encéphalite anti NMDAr

- **Probable** : Les trois critères suivants doivent être remplis
  - **Début rapide (<3mois) d'au moins 4 des 6 groupes majeurs de symptômes** suivants :
    - Troubles du comportement ou trouble cognitif (mnésique+++)
    - Trouble de la parole ou du langage
    - Crises épileptiques
    - Mouvements anormaux, dyskinésies, dystonies
    - Troubles de la vigilance
    - Dysautonomie ou hypoventilation centrale
  - **Au moins un des résultats anormaux suivants**
    - EEG anormal (dont extreme delta brush)
    - Pléiocytose du LCS ou BOC
  - **Exclusion raisonnable d'une autre cause**
  - Le diagnostic peut être fait avec 3 groupes de symptômes s'il existe un tératome systémique
- **Définie** : Symptomatologie associée à des anticorps IgG anti GluN1 positifs dans le LCS

GluN1 : sous unité 1 du récepteur NMDA du glutamate

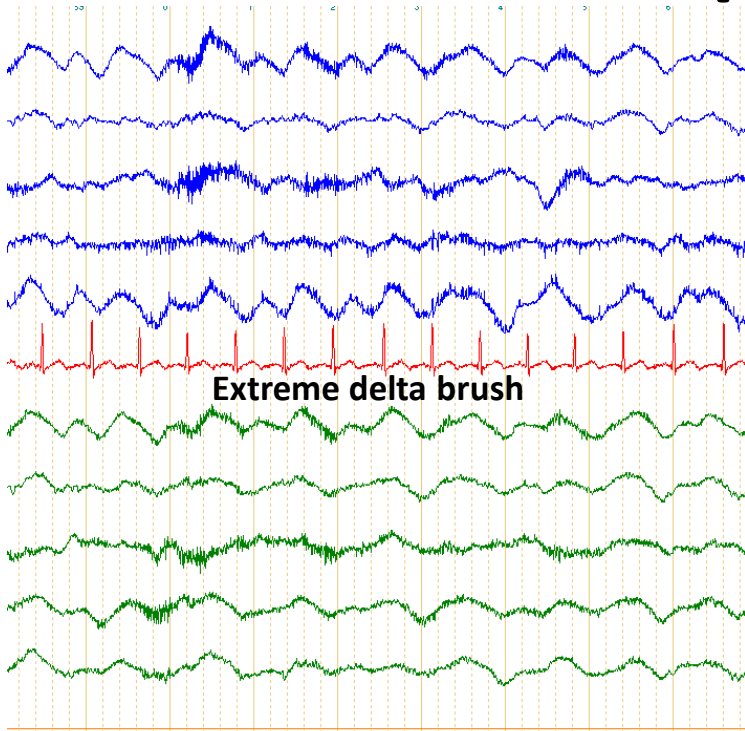
Installation des troubles



aggravation



# vidéos



Phase d'état



# Traitements de l'encéphalite NMDAr

- Traitements symptomatiques
  - Anxiolytiques
  - Sédation en cas de mouvements anormaux sévères
  - Contrôles des dysautonomies –thermique, ventilatoire, tensionnelle-
- Traitements étiologiques
  - Ablation d'une tumeur associée (tératome ovarien +++)
  - Immunothérapie
    1. Méthylprednisolone iv, IgIV ou échanges plasmatiques
    2. Rituximab (antiCD20)
    3. Tocilizumab (anti-IL6), bortezomib (inhibiteur du protéasome)
- Évolution lente, séquelles nulles ou légères fréquentes

# Encéphalite avec anticorps anti LGI1

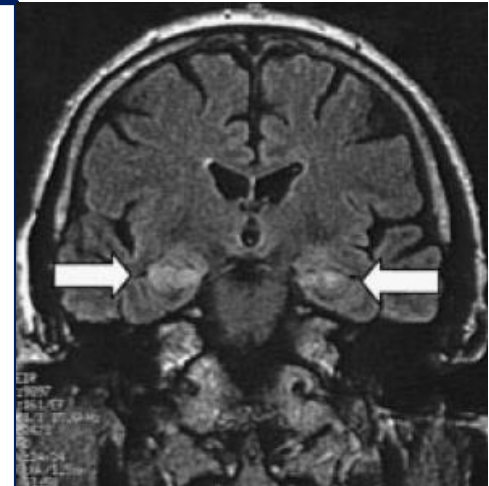
DOI: 10.1093/brain/awh077

*Brain* (2004), 127, 701–712

## Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis

Angela Vincent,<sup>1,2</sup> Camilla Buckley,<sup>1,2</sup> Jonathan M. Schott,<sup>3</sup> Ian Baker,<sup>4</sup> Bonnie-Kate Dewar,<sup>5</sup> Niels Detert,<sup>4</sup> Linda Clover,<sup>1,2</sup> Abigail Parkinson,<sup>1</sup> Christian G. Bien,<sup>6</sup> Salah Omer,<sup>7</sup> Bethan Lang,<sup>1,2</sup> Martin N. Rossor<sup>3</sup> and Jackie Palace<sup>2</sup>

- 10 patients, 44-79 ans
- Troubles mnésiques, confusion mentale, crises convulsives
- Crises dystoniques brachiofaciales
- IRM pathologique dans 8/10 cas
- Hyponatrémie (8/10)
- Ac anti VGKC + dans le sérum (taux <10% dans le LCR)
- Amélioration sous traitement immunologique : marquée dans 6 cas et modeste dans 3 cas



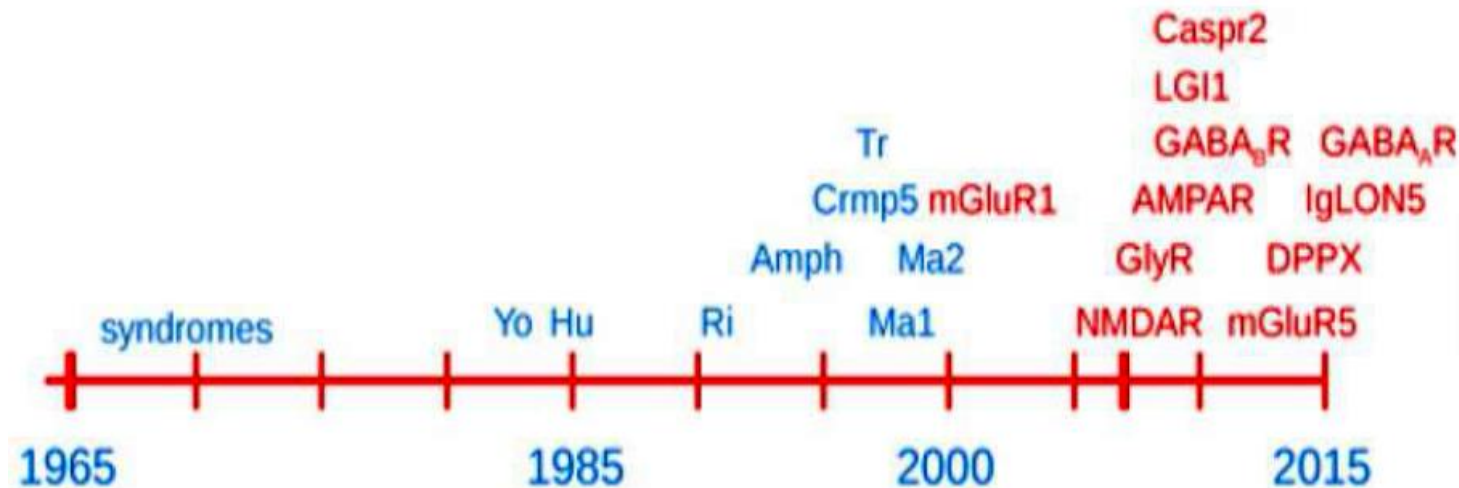
Anti-LGI1 (Leucine-rich, glioma inactivated 1) ou anti-CASPR2 (Contactin Associated Protein 2)

# vidéo



# Encéphalites associées à d'autres cibles antigéniques et séronégatives

- La recherche d'autoanticorps se fait sur un panel de cibles décrites (sur le sérum et/ou le LCS)
- En cas de séronégativité contact centre de référence (Paris-Lyon-St-Etienne)



# Autres antigènes membranaires cibles des encéphalites limbiques

## • AMPAr

- 10 cas, 9 femmes
- 60 ans (38-87)
- 7 tumeurs
  - Poumon
  - Sein
  - Thymome
- Immunothérapie efficace  
(+ traitement de la tumeur)
- Récidives fréquentes

## • GABABr

- 15 cas, 7 femmes
- 62 ans (24-75)
- Épilepsie constante
- 7 tumeurs
  - 6 poumon + 1 médiastin
- Immunothérapie efficace
  - (+ traitement de la tumeur)
- Anticorps associés : 7/15

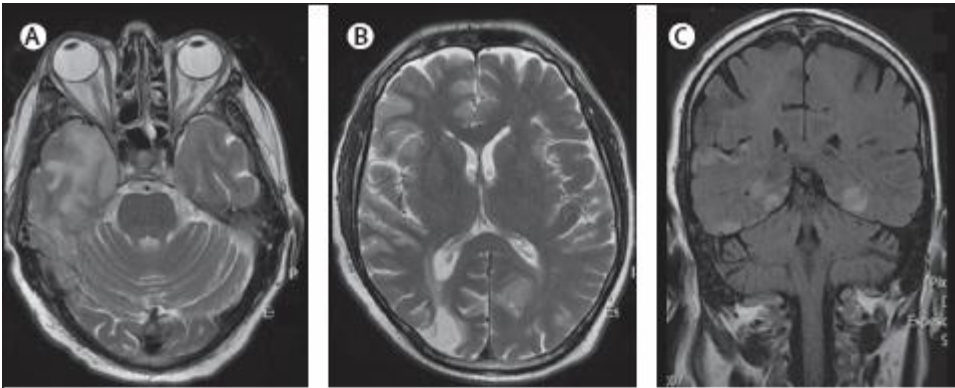
# Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA<sub>A</sub> receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies

Mar Petit-Pedrol\*, Thaïs Armangue\*, Xiaoyu Peng\*, Luis Bataller, Tania Cellucci, Rebecca Davis, Lindsey McCracken, Eugenia Martinez-Hernandez, Warren P Mason, Michael C Krueger, David G Ritacco, Wolfgang Grisold, Brandon F Meaney, Carmen Alcalá, Peter Sillevis-Smitt, Maarten J Titulaer, Rita Balice-Gordon, Francesc Graus, Josep Dalmau

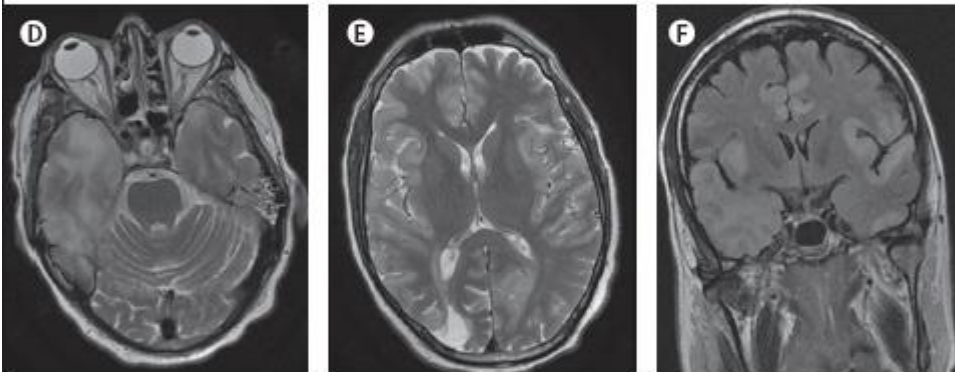
- 140 sérums + LCR de patients présentant :
  - une encéphalite avec épilepsie
  - et des anticorps antiAg indéterminés du neuropile
- 6 patients positifs (sérum & LCR) ; 22 ans (3-63) ; 5h/1f
  - **Anticorps dirigé contre les sous unités  $\alpha 1/\beta 3$  du récepteur GABA<sub>A</sub>**
  - État de mal réfractaire ou épilepsie partielle continue
  - Anomalies IRM extensives cortico-souscorticales
- 12 patients sérum positif faible, LCR négatif ; 26 ans (2-74) ; 7h/5f ;
  - 5 GAD65 +
  - 6 cas d'encéphalites avec crises épileptiques (1EdM, 1 EPC)
  - 4 stiff-man syndrome dont 1 avec encéphalite limbique
  - 2 opsoclonus-myoclonus
- Traitement par immunothérapie
  - 3 récupérations complètes, 9 partielles, 3 décès, 3 perdus de vue

# Encéphalite avec autoanticorps anti GABAaR

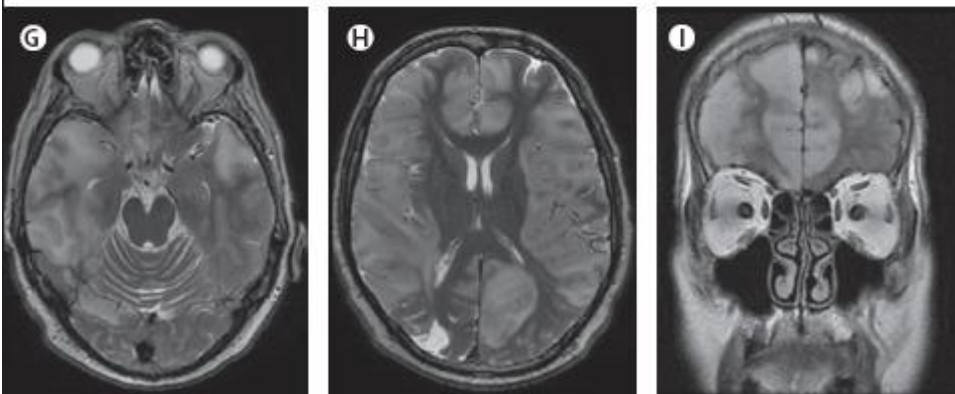
J2



J14



plus  
tard



## Anomalies associées

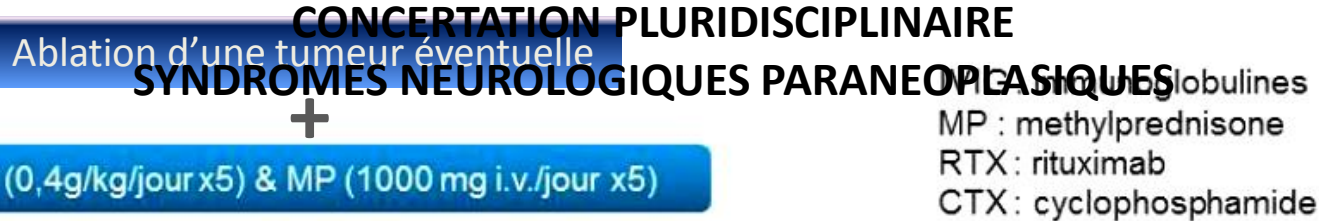
### Autoimmunité

- anti TPO 3/6 (+ 1/12)
- anti TBG 2/6
- anti GAD65 1/6 (+ 5/12)
- anti GABbR 2/6
- anti NMDAR (+1/12)
- ac antinucléaires (+2/12)

### Tumeurs

- Hodgkin 1/6
- Ovaire (antécédent) (1/12)

# Encéphalites autoimmunes : proposition d'algorithme thérapeutique



Centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques et encéphalites auto-immunes - Site coordonnateur

Reference centre for paraneoplastic neurological syndromes - Coordinator site

## Service de Neuro-Oncologie

CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Neurologique P. Wertheimer

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Service de Neurologie 2 (Mazarin) : Unité d'Onco-Neurologie

CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix - Hôpital Pitié-Salpêtrière

47-83 boulevard de l'Hôpital

75013 PARIS

Responsable de la consultation : [Pr Jérôme HONNORAT](#)

Téléphone : 33 (0)4 72 35 78 06

Autre Téléphone : 33 (0)4 72 35 58 42

Fax :-

Responsable de la consultation : [Pr Jean-Yves DELATTRE](#)

Téléphone : 33 (0)1 42 16 04 35

Autre Téléphone : 33 (0)1 42 16 03 85

Fax :-



# Y a-t-il d'autres causes que paranéoplasiques à ces encéphalites autoimmunes ?



Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis

*Thaïs Armangué, Marianna Spatola, Alexandru Vlăgea, Simone Mattozzi, Marc Cárceles-Cordon, Eloy Martínez-Heras, Sara Llufríu, Jordi Muchart, María Elena Erro, Laura Abraira, German Moris, Luis Monros-Giménez, Íñigo Corral-Corral, Carmen Montejo, Manuel Toledo, Luis Bataller, Gabriela Secondi, Helena Ariño, Eugenia Martínez-Hernández, Manel Juan, María Angeles Marcos, Laia Alsina, Albert Saiz, Myrna R Rosenfeld, Francesc Graus, Josep Dalmau, on behalf of the Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group\**

## Summary

Lancet Neurol 2018; 17: 760-72

Published Online  
July 23, 2018

**Background** Herpes simplex encephalitis can trigger autoimmune encephalitis that leads to neurological worsening. We aimed to assess the frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of this complication.

Suivi prospectif de 54 HSE

- 14 encéphalites autoimmunes (27%) dont 9 antiNMDAR et 5 autres Ac
- 3 antiNMDAR et 8 autres Ac n'ont pas développé de manifestations neurologiques

Délai de l'aggravation neurologique : 7 à 63 jours après l'HSE

Symptomatologie

- choréoathétose, épilepsie, troubles de la déglutition chez l'enfant <4 ans
- troubles de l'humeur ou de la personnalité

Prise en charge thérapeutique id. formes primitives

# À conserver en mémoire

- Trois catégories d'encéphalites autoimmunes :
  - ADEM (diagnostic IRM)
  - Bickerstaff (atteinte du tronc cérébral, anticorps antiGQ1b)
  - Encéphalites limbiques (troubles mnésiques + psychiatriques + crises)
    - NMDA (stéréotypies orofaciales, trouble majeur de la personnalité)
    - LGI1 (dystonie paroxystique brachiofaciale)
    - GABA (épilepsies réfractaires)
    - Dans tous les cas : recherche des cibles antigéniques par panel sang et LCS (CNR)
- Traitements à visée immunologique
  - Ablation d'une tumeur
  - Escalade thérapeutique rapide
- Pronostic fonction de la précocité diagnostique et thérapeutique