

# Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Encéphalites à anticorps anti-NMDAr

Décembre 2021

Centre de Référence des Syndromes neurologiques paranéoplasiques et  
encéphalites auto-immunes



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central  
BRAIN-TEAM

filière de santé  
  
maladies rares

  
BRAIN-TEAM  
Filière Nationale de Santé  
Maladies rares du système nerveux central

L'encéphalite à anticorps anti N-Méthyl-D-Aspartate récepteur (anti-NMDAR) est une maladie neurologique auto-immune rare touchant principalement les femmes jeunes et les enfants. Son incidence, estimée à moins de 0.6 cas pour 1 million d'habitants/an, est probablement sous-estimée car tous les cas ne sont pas notifiés au Centre de Référence et il est probable qu'une proportion des patients ne soit pas correctement identifiée. Le Centre de Référence français recense 40 à 50 nouveaux cas par an.

Cette maladie touche principalement les femmes jeunes et les adolescentes, qui représentent deux tiers des patients. La présentation clinique est classiquement stéréotypée avec l'apparition d'un tableau psychotique aigu avec idées délirantes et agitation. L'anamnèse permet parfois d'identifier des prodromes infectieux et/ou des céphalées dans les jours précédents.

**L'évolution** se fait ensuite en quelques semaines vers l'apparition de crises d'épilepsie généralisées, de troubles de mémoire, de dyskinésies oro-faciales et segmentaires, et de signes dysautonomiques. Une prise en charge en réanimation est souvent nécessaire du fait d'un état de mal, d'une instabilité végétative ou d'une hypoventilation centrale. Des formes plus frustes sont possibles, limitées par exemple à une bizarrerie comportementale et à des troubles mnésiques. Les présentations purement psychiatriques sont rarissimes. Chez l'enfant, la présentation initiale est un peu différente, avec une prépondérance des crises d'épilepsies focales et des mouvements anormaux, mais la phase d'état est similaire aux patients adultes. Chez les adultes masculins, la présentation initiale est en général dominée par les crises temporales internes et moins par les signes psychiatriques.

**Le diagnostic** repose sur la mise en évidence des autoanticorps anti-NMDAR dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Une confirmation par le centre de référence est importante car les tests commerciaux ont une sensibilité et une spécificité correcte, mais nécessite une habitude d'interprétation. Il est à noter que des anticorps anti-NMDAR sont retrouvés à titres faibles dans le sérum chez environ 5 % des sujets sains, sans valeur pathologique et il peut y avoir des patients négatifs dans le sérum avec une authentique encéphalite à anti-NMDAR. Ce risque de faux positifs et négatifs par l'analyse du sérum rend l'analyse du LCR indispensable. L'IRM est normale dans deux tiers des cas, tandis qu'à l'inverse la cytochimie du LCR et l'EEG montrent des anomalies chez respectivement 80 % et 90 % des patients. Un tératome est retrouvé chez 40 % des patientes de moins de 45 ans, et chez moins de 10 % des petites filles de moins de 12 ans. En revanche, chez les patients de plus de 45 ans, qui ne constituent que 5 % des malades, une tumeur maligne (poumon, sein, testicule, thymus, lymphome, ou autre) est retrouvée dans environ 20% des cas. Ceci justifie un scanner TAP et un PET scanner systématiques dans cette population. Si négatif, ce bilan est à reconstruire une fois six à douze mois plus tard.

**La prise en charge médicale initiale** nécessite une hospitalisation dans une structure pluridisciplinaire comportant une unité de réanimation, idéalement d'orientation neurologique.

**Le traitement des symptômes psychiatriques** doit privilégier les benzodiazépines, qui peuvent d'ailleurs aider à contrôler les mouvements anormaux et la catatonie. Les neuroleptiques doivent être évités autant que possible car il existe un risque majoré de syndrome malin aux neuroleptiques.

**Les traitements immunomodulateurs** visent à améliorer le pronostic et à diminuer le risque de rechute. En première intention, dès la suspicion diagnostique, les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuses et/ou les corticoïdes peuvent être utilisés. En cas de forme plus sévère (épilepsie mal contrôlée, troubles cognitifs majeurs, hospitalisation en réanimation), ou d'aggravation secondaire, le rituximab est préconisé. Le traitement des formes réfractaires au rituximab n'est pas codifié ; les immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, le tocilizumab ou le bortezomib peuvent être utilisés après discussion collégiale. En cas de tumeur associée, sa résection doit être réalisée le plus tôt possible et la prise en charge de la tumeur doit être considérée comme partie intégrante du traitement étiologique de l'encéphalite.

La mortalité est évaluée à 9% à la phase aiguë en raison des complications dysautonomiques et de décubitus. Cependant dans la majorité des cas, une fois la phase aiguë passée, on observe une récupération. Celle-ci est retardée et progressive ; les premiers signes d'amélioration sont visibles avec une médiane de 3 mois après le début des signes, et la médiane de guérison est d'un an. A deux ans, 80 % des patients ont retrouvé leur état initial. Rarement, il peut persister des troubles comportementaux avec comportement inadapté, érotomanie, hyperphagie et prise de poids. L'impact à long terme sur les fonctions cognitives reste en fait mal évalué. Une prise en charge rééducative intensive est indispensable, dont le but est de minimiser les séquelles cognitives et orthophoniques, et de favoriser la réinsertion sociale, familiale et professionnelle.

Les rechutes sont possibles, parfois plusieurs années après le premier épisode. Le risque de rechutes, estimé à 10 à 12 % dans les séries historiques, est diminué par l'usage des immunosuppresseurs à la phase initiale.

L'efficacité du traitement immunomodulateur doit être réévaluée tous les 3 mois par un bilan clinique et paraclinique, et poursuivi jusqu'à l'obtention d'une franche amélioration clinique, puis doit être arrêté. Il n'y a pas d'élément suggérant un bénéfice à poursuivre un traitement immunosuppresseur ou par corticoïdes au long cours.

**Le rôle du médecin traitant** est en premier lieu d'orienter le patient vers un service hospitalier de neurologie devant un tableau clinique neuropsychiatrique évocateur. Dans un second temps, à l'issue de la phase hospitalière et rééducative, le médecin traitant aura pour rôle de favoriser la réadaptation du patient dans son environnement familial, social et professionnel, et d'assurer un suivi régulier afin de s'assurer de l'absence de rechute. Il devra être particulièrement attentif à la possibilité de troubles cognitifs résiduels interférant avec la reprise des activités scolaires ou professionnelles.

#### Contacts et informations utiles

- Centre de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques et Encéphalites Auto-immunes : <https://www.chu-lyon.fr/fr/centre-de-referance-des-syndromes-neurologiques-paraneoplasiques-et-encephalites-auto-immunes>
- Filière de Santé Maladies Rares du Système Nerveux Central BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/>
- Orphanet : <https://orpha.net/>, fiche Encéphalite limbique avec anticorps anti-récepteur NMDA : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=217253](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=217253)
- Association de patients : <https://www.antinmdafoundation.org/fr/the-illness/what-is-anti-nmda-receptor-encephalitis/>