

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Encéphalites à anticorps anti-NMDAr

Texte du PNDS

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



# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Physiopathologie.....</b>	<b>9</b>
2.1 Mécanismes neurobiologiques	9
2.2 Mécanismes immunologiques	9
2.3 Mécanismes à l'origine de la rupture de tolérance	10
2.3.1 Formes paranéoplasiques	10
2.3.2 Rôles des agents infectieux	10
2.3.3 Facteurs de prédisposition génétiques	10
<b>3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....</b>	<b>11</b>
<b>4 Prise en charge initiale.....</b>	<b>12</b>
4.1 Objectifs	12
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	12
4.3 Identification et orientation des patients	12
4.4 Confirmation du diagnostic	13
4.4.1 Tableau clinique	13
4.4.2 Explorations paracliniques	14
4.4.3 Critères diagnostiques de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAr	15
4.4.4 Bilan préthérapeutique	16
4.5 Diagnostic différentiel	16
4.5.1 Maladies psychiatriques	16
4.5.2 Encéphalites infectieuses	17
4.5.3 Encéphalopathies métaboliques et/ou toxiques	17
4.5.4 Gliomes	17
4.5.5 Maladies de système à expression neurologique	17
4.6 Annonce du diagnostic et information du patient	17
<b>5 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>18</b>
5.1 Objectifs	18
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
5.3 Critères de transfert en réanimation	18
5.4 Traitement symptomatique	18
5.4.1 Traitement de l'atteinte psychiatrique et comportementale	18
5.4.2 Traitement de la catatonie	19
5.4.3 Traitement de l'épilepsie	19
5.4.4 Traitement de la dysautonomie	19
5.4.5 Traitement des complications du décubitus	19
5.5 Traitement étiologique	19
5.5.1 Au stade de la suspicion clinique	20
5.5.2 Au stade du diagnostic confirmé	21
5.6 Rééducation	22
5.7 Autre	23
<b>6 Suivi.....</b>	<b>23</b>
6.1 Objectifs	23
6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	23

6.3	Prise en charge	24
6.3.1	Evaluation des comorbidités	24
6.3.2	Traquer la rechute	24
6.3.3	Rechercher une tumeur	24
<b>7</b>	<b>Situations particulières</b> .....	<b>24</b>
7.1	Cas particulier de l'enfant	25
7.1.1	Epidémiologie	25
7.1.2	Manifestations cliniques	25
7.1.3	Etiologie	25
7.1.4	Diagnostic différentiel	25
7.1.5	Evolution clinique	26
7.1.6	Traitements symptomatiques	26
7.1.7	Traitements étiologiques	28
7.1.8	Rééducation	30
7.2	Cas particulier de la grossesse	30
<b>8</b>	<b>Accompagnement médico-social</b> .....	<b>32</b>
8.1	Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte d'encéphalite à anti-NMDAr et des aidants proches	32
8.2	Contacts et autres informations utiles	32
	<b>Annexe 1. Liste des participants</b> .....	<b>34</b>
	<b>Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients</b> .....	<b>35</b>
	<b>Annexe 3. Score NEOS (anti-NMDAr encéphalitis One-Year Functional Status)</b> .....	<b>36</b>
	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>37</b>

## Liste des abréviations

ADEM	Acute Disseminated Encephalomyelitis
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQP4	Anticorps anti-aquaporine 4
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BREF	Batterie Rapide d'Efficienc Frontale
EA	Encéphalites Autoimmunes
EBA	Excessive Beta Activity
ECG	Electrocardiogramme
EDB	Extreme Delta Brush
EEG	Electroencéphalogramme
ELO	Evaluation du Langage Oral
EPP	Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
FDG	Fluridesixyglucose
FIRES	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome
GRDA	Generalized Rhythmic Delta Activity
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leucocyte Antigènes
HSV	Herpes Simplex Virus
IgIV	Immunoglobulines Intraveineuse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
mRS	modified Rankin Score
NFS	Numération Formule Sanguine
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NREM	Non-Rapid Eye Movement
MDPH	Maisons Départementales de Personnes Handicapées
PANDAS	Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome
PCPC	Pediatric Cerebral Performance Category
PLED	Periodic Lateralized Epileptiform Discharges
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
r	Récepteur
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Syndrome Neurologique Paranéoplasique
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien

TEP	Tomographie par Emission de Positons
VHB	Virus Hépatite B
VHC	Virus Hépatite C
VIH	Virus Immunodeficiency Humaine
VZV	Virus Zona Varicelle

## Synthèse à destination du médecin traitant

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 Paraneoplasiques 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/>

## 1 Introduction

L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est une maladie auto-immune d'expression neuropsychiatrique liée à la présence d'anticorps anti-NMDAR (Code ORPHA : 217253). L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est une maladie rare dont l'incidence est estimée en France à environ 0.6 cas/million d'habitants/an. Il existe d'importantes variations régionales des taux d'incidence, suggérant qu'elle est largement sous-diagnostiquée et/ou sous-rapportée. Le Centre National de Référence français recense en moyenne 40 à 50 nouveaux cas par an, avec un âge moyen de 22 ans. Plus de 80 % des sujets sont de sexe féminin, et les deux tiers des patients sont des femmes jeunes ou des adolescentes(1). Vingt pour cent sont des enfants de moins de 12 ans et seulement 5 % ont plus de 45 ans. La très nette prédominance féminine (81 %) s'estompe dans la population pédiatrique (61 %) et chez les patients de plus de 45 ans (57 %)(2). La présentation clinique est similaire dans les différentes ethnies, cependant la fréquence de teratomes associés semble un peu plus élevée chez les patients d'origine asiatique et afro-américaine que chez les caucasiens et les hispano-américains(2).

La présentation clinique chez le jeune adulte 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 observées dans moins de 5% de l'ensemble des cas. 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.

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. 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 réduit par l'usage des immunosuppresseurs à la phase initiale.

Il existe deux formes cliniques particulières, rares, qui ne font pas l'objet de ce PNDS : les formes de chevauchement entre l'encéphalite auto-immune à NMDAR survenant après une infection virale cérébrale herpétique et les formes survenant chez des patients atteints d'affection démyélinisante du système nerveux central. Ces formes avec démyélinisation représentent moins de 5% des encéphalites anti-NMDAR, peuvent être associées à des anticorps anti-AQP4 ou anti-

MOG et semblent de moins bon pronostic(3). Enfin, les encéphalites auto-immunes post-herpétiques correspondent à des exacerbations neurologiques à distance d'une encéphalite herpétique et supposées de mécanisme auto-immun(4). Ces encéphalites post-infectieuses particulières peuvent s'accompagner d'anticorps anti-NMDAr mais il s'agit sans doute d'une maladie différente de l'encéphalite anti-NMDAr classique(5).

## 2 Physiopathologie

### 2.1 Mécanismes neurobiologiques

L'encéphalite à anti-NMDAr est considérée comme une maladie auto-immune médiée par les auto-anticorps. Les auto-anticorps ciblent la sous-unité NR1 du récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDAr), sur sa portion extra-cellulaire. Il s'agit d'un récepteur membranaire post-synaptique du système glutamatergique, impliqué dans le phénomène de potentiation à long terme, un mécanisme majeur de la plasticité synaptique au sein du système nerveux central. De nombreux travaux expérimentaux basés sur des modèles in vitro ont montré que les anticorps des patients, en se fixant sur le NMDAR perturbent sa liaison à l'ephrin-B2 récepteur sur le versant post-synaptique des synapses glutamatergiques. Cette altération perturbe l'adressage à la synapse du NMDAr et tend à le maintenir dans les régions péri-synaptiques, ce qui provoque son internalisation. Ainsi chez le rat, l'injection intra-ventriculaire d'anticorps de patients entraîne un excès de glutamate extracellulaire à l'origine d'une hyperexcitabilité. De plus, l'infusion chronique de LCR de patients dans les ventricules cérébraux de souris reproduit certains aspects cliniques de la maladie (troubles de mémoire, perte de l'inhibition pré-pulse considérée comme un équivalent psychotique, anhédonie), avec sur le plan moléculaire une réduction de l'expression hippocampique du NMDAR, et sur le plan électrophysiologique une altération de la potentiation à long terme au sein des hippocampes. Ces effets sont réversibles et s'épuisent une fois que les animaux ont éliminé les anticorps des patients. L'ensemble de ces travaux montre que la physiopathologie des encéphalites à anticorps anti-NMDAR repose sur les altérations moléculaires neuronales directement induites par la fixation des anticorps des patients sur le NMDAr.

### 2.2 Mécanismes immunologiques

Les mécanismes immunologiques à l'origine de la rupture de tolérance immune et de la production d'anticorps anti-NMDAr restent mal connus. De rares biopsies cérébrales de patients ont mis en évidence l'accumulation de lymphocytes B et de plasmocytes dans les espaces péri-vasculaires du cerveau, où ils pourraient sécréter des anticorps anti-NMDAr, présenter l'antigène NMDAr aux lymphocytes T, et sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes B semblent peu infiltrer le parenchyme cérébral, où sont observés surtout des infiltrats dispersés de lymphocytes T CD4. Les lymphocytes B semblent activement recrutés dans le compartiment intrathécal grâce à la sécrétion de la chémokine CXCL-13 par la microglie et des monocytes non-résidents présents dans le parenchyme cérébral. Dans le LCR, on observe une très importante expansion des cellules B, tandis que les lymphocytes T sont surtout représentés par des CD4 mémoires exprimant l'interleukine-17A.

## **2.3 Mécanismes à l'origine de la rupture de tolérance**

L'origine de la rupture de tolérance et du développement d'une immunisation contre le NMDAr, un antigène du soi, n'est pas élucidée. Différents mécanismes pourraient entrer en jeu, selon qu'il s'agisse de formes paranéoplasiques ou primitives. Le rôle du terrain génétique, et celui de facteurs environnementaux comme les infections, sont suspectés.

### **2.3.1 Formes paranéoplasiques**

Environ 40 % des encéphalites à anticorps anti-NMDAr sont associées à un tératome ovarien contenant un contingent de tissu nerveux, au sein duquel s'exprime le NMDAr(6). De plus, les tératomes associés aux encéphalites auto-immunes comportent un infiltrat inflammatoire particulièrement important, composé de cellules B, T et de cellules dendritiques matures, et des structures lymphoïdes tertiaires, qui n'est pas observé dans les tératomes de patients sans syndrome neurologique(6). Il existe par ailleurs une très forte production intra-tumorale d'IgG et d'IgA. Cette importante inflammation intra-tumorale, conjointe à l'expression de tissu nerveux, pourrait être à l'origine de la rupture de tolérance contre des antigènes neuronaux ; les promoteurs de cette inflammation ne sont toutefois pas connus.

### **2.3.2 Rôles des agents infectieux**

Les encéphalites à anticorps anti-NMDAr sont fréquemment précédées de prodromes infectieux tels que fièvre ou syndrome pseudo-grippal. De plus, un lien entre encéphalite auto-immune et infection du parenchyme cérébral a été bien identifié pour les encéphalites auto-immunes post-herpétiques(4). Ces observations ont fait suggérer que des agents infectieux peuvent jouer un rôle dans la rupture de tolérance immune à l'origine de la maladie.

### **2.3.3 Facteurs de prédisposition génétiques**

À ce jour, il n'a pas pu être mis en évidence de facteurs génétiques associés aux encéphalites à anticorps anti-NMDAr(7). Ces recherches sont rendues difficiles par la rareté de la maladie, qui empêche la constitution des larges cohortes, mais des études sont en cours dans des consortiums internationaux.

### 3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'encéphalite auto-immune avec anticorps anti-NMDA récepteur. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il doit également permettre d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'encéphalite auto-immune avec anticorps anti-NMDA récepteur. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://www.chu-lyon.fr/fr/centre-de-referance-des-syndromes-neurologiques-paraneoplasiques-et-encephalites-auto-immunes>) et sur le site internet de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM ([www.brain-team.fr](http://www.brain-team.fr)).

## 4 Prise en charge initiale

### 4.1 Objectifs

L'objectif de la prise en charge initiale est d'identifier et d'orienter le patient dans la filière de soin.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Devant un tableau clinique évocateur, le médecin traitant, l'urgentiste ou le psychiatre devront orienter le patient en milieu hospitalier pour établir le diagnostic. Face à des signes de gravité (crises d'épilepsie récidivantes, dysautonomie, trouble de vigilance, hypoventilation), le patient doit être adressé vers une unité de soins intensifs. Devant toute suspicion d'encéphalite auto-immune, il est préférable que les spécialistes qui prendront en charge le patient à son arrivée (réanimateurs, neurologues, psychiatres...) contactent le centre de référence ou un centre de compétence des syndromes neurologiques paranéoplasiques et encéphalites auto-immunes, afin d'envoyer les prélèvements diagnostiques dans les meilleures conditions et si nécessaire de discuter la prise en charge. Il faudra surtout bien veiller à la bonne prise en charge des patients présentant des troubles psychiatriques sévères nécessitant une prise en charge spécialisée et qui pour autant doivent avoir un bilan organique complet et notamment une ponction lombaire pour permettre le diagnostic.

### 4.3 Identification et orientation des patients

La présentation clinique chez l'adulte est stéréotypée, avec dans la majorité des cas un début psychiatrique consistant en des modifications comportementales, une agitation, et des idées délirantes, très similaire à une bouffée délirante aiguë. De ce fait, un diagnostic initial erroné de trouble psychotique aigu conduisant à une hospitalisation en psychiatrie est fréquent. L'évaluation psychiatrique à la phase initiale est en général difficile en raison de l'intrication avec les troubles de mémoire et le syndrome dysexécutif. Les anti-psychotiques semblent plus mal tolérés que dans les psychoses primaires, et la pharmacorésistance et l'intolérance aux neuroleptiques font partie des signes d'alerte qui doivent orienter vers la possibilité d'une encéphalite auto-immune chez un patient développant un tableau psychotique *de novo*(8). Le tableau s'aggrave secondairement, en moyenne une dizaine de jours après le début des manifestations psychiatriques, par l'apparition des signes neurologiques(9). Une majorité de patients présentent alors des crises d'épilepsie, qui peuvent être focalisées à la région temporale interne ou bien généralisées, et aboutir à un état de mal. Des troubles comportementaux, des troubles du langage, des troubles de la mémoire antérograde et fréquemment un mutisme complètent le tableau. Des mouvements anormaux sont également fréquemment retrouvés à ce stade. Il s'agit classiquement de dyskinésies bucco-faciales, mais des dyskinésies de la distalité des membres sont aussi possibles. Dans les formes les plus sévères, des troubles de conscience ou une hypoventilation d'origine centrale, nécessitant le recours à une ventilation mécanique, s'installent ensuite. Une prise en charge en réanimation est ainsi nécessaire dans 65 à 77 % des cas(2,10). Pour ces formes réanimatoires, les signes dysautonomiques sont généralement patents, sous la forme d'accès de troubles du rythme cardiaque, d'instabilité tensionnelle, d'hyperthermie ou d'hypothermie, d'hyperpersudation, d'hyperpersialorrhée ou encore de pseudo-occlusion intestinale.

Lorsque tous les symptômes sont présents, le tableau est quasiment pathognomonique de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAr.

## 4.4 Confirmation du diagnostic

La suspicion diagnostique repose sur un tableau clinique et paraclinique compatible, mais le diagnostic de certitude n'est obtenu que par l'identification d'anticorps anti-NMDAr dans le LCR des patients. Les anticorps doivent être détectés par deux techniques complémentaires (immunohistofluorescence et cell-based assay). Ces tests commerciaux ont une sensibilité et une spécificité correcte mais nécessite une expertise des immunologistes. Une confirmation par le centre de référence est recommandée étant donné les risques de faux positifs et faux négatifs qui peuvent être observés dans un laboratoire non spécialisé(11).

### 4.4.1 Tableau clinique

Il s'agit d'une maladie stéréotypée qui évolue en plusieurs phases.

#### ► Prodomes

Dans plus de 70% des cas, les symptômes initiaux sont précédés par des prodromes d'allures virales (troubles digestifs, syndrome grippal, céphalées)(9).

#### ► Tableau psychiatrique

Les symptômes psychiatriques sont présents chez 95 % des patients(10) et prédominent typiquement à la phase initiale. Ils sont variés et non spécifiques, les signes les plus caractéristiques étant la bizarrerie du contact, et des épisodes d'agitation psychomotrice alternant avec des phases de catatonie. Dans l'étude de Wang et al, parmi les 103 patients ayant développé une atteinte psychiatrique, 40 % développaient une agressivité, 26 % une dépression, 14 % une catatonie, 24 % une anxiété, 50 % une psychose, 62 % un épisode maniaque, 26 % une insomnie et 10 % un comportement suicidaire. Les hallucinations complexes, visuelles et auditives sont également rapportées(12). Il peut exister un tableau délirant, souvent à thématique mystique et/ou de persécution, très semblable à une bouffée délirante aiguë. Des comportements auto agressifs (tentative de suicide, mutilations) et hétéro-agressifs peuvent survenir dans ce contexte. Les patients sont fréquemment pris en charge en psychiatrie au début de la maladie du fait de cette présentation psychiatrique floride caractérisant la phase initiale.

#### ► Atteinte cognitive

Les troubles cognitifs sont polymorphes et souvent difficiles à mettre en évidence à la phase initiale compte tenu de l'intrication avec les symptômes psychiatriques. Ils sont par contre au premier plan pendant la phase de récupération. L'atteinte cognitive est polymorphe, mais prédominant des troubles de mémoire antérograde et autobiographique dans 74 % des cas, des troubles du langage dans 79 % des cas, et des troubles visuo-constructifs et praxiques(10). Les troubles cognitifs sont les symptômes qui persistent le plus longtemps, et sont une raison fréquente de désinsertion scolaire ou professionnelle.

#### ► Epilepsie

A la phase initiale, 80 % des patients présentent des crises d'épilepsie. Elles sont isolées dans 19% des cas, itératives dans 30% des cas, et responsables d'un état de mal dans 50 % des cas, qui est réfractaire pour la moitié d'entre eux(13). Les crises sont généralisées à la phase initiale chez la plupart des patients, sauf chez l'enfant et chez l'homme adulte, où la maladie débute préférentiellement par des crises focales temporales internes ou motrices. La présence

d'anomalies à l'EEG est un facteur prédictif de la survenue de crises(14), notamment une activité delta dans les régions frontotemporales. A la phase d'état, il peut exister une intrication entre crises généralisées et crises focales, dont la sémiologie est extrêmement polymorphe et reste, à ce jour, mal caractérisée. Malgré cette fréquente activité épileptique initiale, les crises d'épilepsie tendent à disparaître dès le début de la phase d'amélioration et dans l'immense majorité des cas les anti-épileptiques peuvent être arrêtés au bout de quelques mois.

#### ► **Mouvements anormaux**

Ils sont présents chez 90 % des patients, le plus souvent sous la forme de dyskinésies péri-buccales ou de dyskinésies segmentaires(15). Il est parfois difficile de les distinguer de crises d'épilepsie ou d'une complication des neuroleptiques.

La triade dystonie, chorée et stéréotypies est particulièrement évocatrice de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAr(16). Chez l'enfant, les mouvements anormaux peuvent être l'unique symptôme pendant les premières semaines de la maladie. Ils ne doivent pas être confondus avec des crises motrices focales qui sont un autre mode de présentation fréquent chez l'enfant.

#### ► **Dysautonomie**

Des modifications du rythme cardiaque et une hypoventilation centrale sont rapportés chez 40 % des patients, et menacent le pronostic vital(17). Ils sont une indication de transfert urgent en réanimation. Les crises végétatives sont fréquentes dans les formes sévères, réalisant des épisodes paroxystiques associant flushs généralisés, tachycardie sinusale et instabilité tensionnelle.

### **4.4.2 Explorations paracliniques**

#### ► **Liquide céphalo-rachidien (LCR)**

Il est inflammatoire chez environ 80 % des patients(2), avec une pléiocytose modérée d'environ, en moyenne, 19 éléments blancs par mm<sup>3</sup> (10) et des bandes oligoclonales à l'isoélectrofocalisation. La protéinorachie est peu ou pas augmentée. La présence de l'anticorps anti-NMDAr permet de poser le diagnostic avec certitude.

#### ► **Electroencéphalogramme (EEG)**

L'électroencéphalogramme (EEG) est pathologique dans 90 % des cas(18). Dans les formes les plus sévères, en particulier en réanimation, trois patterns d'EEG sont décrits :

- Des rythmes rapides dans la bande de fréquence Beta (14-20Hz) (Excessive Beta Activity ou EBA) chez 71% des patients
- Des rythme Extreme Delta Brush (EDB) rapportés chez plus de 50% des patients dans certaines séries. Ils doivent leur nom à leur ressemblance avec le pattern observé chez les enfants prématurés, connu comme le complexe « bêta-delta » et consiste en une combinaison presque continue d'activité delta et d'activités rapides ou ondes bêta superposées, le plus souvent symétrique et synchrone, généralement observées dans toutes les régions du cerveau. Il ne varie pas en fonction des cycles sommeil-éveil ni en fonction de la stimulation ou du niveau d'éveil(19).
- Une activité delta diffuse rythmique (Generalized Rhythmic Delta Activity ou GRDA) chez 50% des patients.

Ces rythmes suivent une apparition chronologique dans l'évolution de la maladie, les EBA apparaissent en premier en moyenne 10 jours après le début de la maladie suivis par les EDB à deux semaines environ, puis les GRDA à trois semaines du début. La présence de GRDA est fortement associée à des mouvements anormaux concomitants(20). Les EDB sont associées à des crises d'épilepsies et les états de mal épileptiques.

Dans les formes moins sévères, les modifications peuvent se limiter à une simple désorganisation du tracé, ou à un ralentissement diffus ou focalisé aux régions temporales.

#### ► Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale fait partie des examens indispensables même si elle est normale dans 65 % des cas(2). En pratique elle permet essentiellement d'écartier des diagnostics différentiels (encéphalopathie infectieuse, vitaminique, lésion focale, etc.). Elle montre des lésions temporales internes en hypersignal T2 évocatrices d'encéphalite limbique dans environ un tiers des cas.

La tomодensitométrie par émission de positrons au 14-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG), quand elle est réalisée, peut mettre en évidence un hyper métabolisme fronto temporal et un hypométabolisme occipito pariétal(21). La valeur diagnostique et pronostique de cet examen n'est pas documentée.

#### ► Imagerie extra cérébrale

Un tératome ovarien est retrouvé chez environ 40 % des patientes adultes et doit être dépisté chez les sujets féminins quel que soit leur âge par échographie pelvienne et IRM pelvienne(22). Les tératomes extra-ovariens (en particulier testiculaires) sont rares. Chez les patients masculins, ainsi que les patients de plus de 45 ans quel que soit leur sexe, les tumeurs non-ovariennes sont plus fréquentes. Dans cette population, un bilan néoplasique plus large incluant un scanner TAP est nécessaire dès la phase initiale, et doit être répété 6 mois plus tard s'il est négatif.

#### ► Bilan neuropsychologique

Dès la phase post-réanimatoire, et le plus tôt possible dans les formes non réanimatoires, une évaluation des fonctions cognitives doit être réalisée, au minimum par des tests standardisés (Mini-Mental State Examination, test de Dubois, Batterie Rapide d'Efficiency Frontale), au mieux par un bilan cognitif réalisé par un neuropsychologue.

### 4.4.3 Critères diagnostiques de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAr

Ces critères reposent sur un consensus d'experts, et n'ont pas fait l'objet d'une étude de validation prospective(23).

#### ► Encéphalite à anticorps anti-NMDAr probable

- 1- Installation rapide (moins de 3 mois) de tous les symptômes
- 2- ET au moins 4 symptômes parmi les 6 suivants (le diagnostic peut aussi être fait en présence de seulement trois des symptômes sus-cité si un tératome est présent) :
  - a. Troubles psychiatriques ou comportemental
  - b. Troubles phasiques (manque du mot, diminution des fluences verbales, mutisme)
  - c. Crises d'épilepsie
  - d. Mouvements anormaux, dyskinésies, rigidité, dystonie, catatonie
  - e. Atteinte de la vigilance
  - f. Dysautonomie ou hyperventilation centrale

- 3- ET au moins 1 anomalie paraclinique parmi les suivantes : Anomalie de l'EEG évocatrice, Pléiocytose ou bandes oligoclonales à l'analyse du LCR
- 4- ET exclusion des autres diagnostics

#### ► Encéphalite à anticorps anti-NMDAr définie

Le diagnostic peut être fait en présence d'au moins un des symptômes cités et d'anticorps anti-NMDAr confirmés par deux méthodes (immunohistochimie, cell-based binding assay). Il est recommandé de ne pas se contenter des tests commerciaux disponibles et de faire confirmer le résultat par un troisième test (sur cellules transfectées, au centre de référence).

#### 4.4.4 Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique est indispensable avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. Il comporte :

- NFS et typage lymphocytaire
- Biologie hépatique et rénale
- EPP et dosage pondéral des Ig
- Serologies VHB, VHC, VIH, VZV
- Quantiféron
- ECG

Puis, dans un deuxième temps :

- Mise à jour des vaccinations selon le schéma vaccinal
- Vaccination contre le pneumocoque (Prevenar 13), puis, au moins deux mois plus tard Pneumo23.
- Vaccination antigrippale saisonnière
- Vaccination antiCOVID

Cependant, la mise en place du traitement immunomodulateur constitue une urgence relative et ne doit pas être retardée par la mise à jour du schéma vaccinal.

## 4.5 Diagnostic différentiel

### 4.5.1 Maladies psychiatriques

Certains tableaux psychiatriques sévères telles les bouffées délirantes aiguës peuvent être similaires à la phase initiale de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAr(24). Il n'y a bien sûr pas de signe neurologique associé notamment de crise d'épilepsie, d'atteinte mnésique ou de dysautonomie, mais ces signes peuvent être discrets au début de l'encéphalite à anti-NMDAr et masqués par une symptomatologie psychiatrique floride. Devant un tableau psychiatrique, en cas de doute, de résistance aux neuroleptiques ou de symptômes suggérant une origine organique, une IRM cérébrale et une ponction lombaire à la recherche d'anticorps anti-NMDAr doivent être réalisées(25).

#### 4.5.2 Encéphalites infectieuses

L'encéphalite herpétique à herpes simplex virus de type 1 survient à tout âge, mais l'incidence est plus élevée chez les enfants de moins de 3 ans (primo-infection) ou chez les adultes de plus de 50 ans (récurrence), et se présente comme une encéphalite aiguë nécrosante de focalisation temporale. Elle est de début rapide (moins de 48 heures), avec une fièvre souvent élevée, des céphalées, des troubles du caractère, du langage et de la mémoire. Puis, à la phase d'état, une obnubilation précède le coma, qui peut s'accompagner de convulsions ou de paralysies. L'IRM montre une atteinte temporo frontale unilatérale ou asymétrique, souvent nécrotique dès 72 h après le début des symptômes. L'EEG peut montrer des signes de souffrance en regard des régions temporales, sous la forme de PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges).

L'encéphalite à HHV6 (human herpes virus 6) est une encéphalite survenant chez l'immunodéprimé, responsable d'un tableau clinique avec atteinte du système limbique et des lésions IRM d'allure œdémateuse, en hypersignal FLAIR et cortico-sous-corticales.

#### 4.5.3 Encéphalopathies métaboliques et/ou toxiques

Les encéphalopathies métaboliques et toxiques entraînent une souffrance cérébrale diffuse se traduisant par des troubles neurologiques non focalisés, dont les expressions les plus fréquentes sont :

- une confusion mentale ou des troubles comportementaux d'allure psychiatrique ;
- des troubles de la vigilance, allant de l'obnubilation au coma profond ;
- des myoclonies et des épisodes comitiaux.

L'apparition de cette symptomatologie se fait de manière aiguë ou subaiguë. La diffusion des signes cliniques est très évocatrice en soi mais des signes focaux sont parfois observés. L'électroencéphalogramme montre des anomalies diffuses, dont les plus caractéristiques sont les ondes lentes triphasiques, à prédominance antérieure. L'IRM est généralement normale, sauf étiologie spécifique (carences vitaminiques, hypoglycémie...).

#### 4.5.4 Gliomes

Les gliomes temporaux peuvent provoquer une atteinte mnésique associée à des crises d'épilepsies, pouvant faire évoquer à tort un tableau d'encéphalite limbique(26). L'IRM met en évidence une lésion temporale en hyper signal FLAIR mais dont les caractéristiques anatomiques, perfusionnelles et spectroscopiques permettent de redresser le diagnostic(27).

#### 4.5.5 Maladies de système à expression neurologique

Les maladies systémiques (vascularites, connectivites) peuvent entraîner des manifestations neurologiques centrales avec des atteintes psychiatriques. L'atteinte multi-système et les anomalies biologiques doivent orienter le diagnostic vers une maladie de système.

### 4.6 Annonce du diagnostic et information du patient

En raison d'un tableau clinique très anxiogène pour les proches et de la gravité initiale de la maladie, l'annonce du diagnostic d'encéphalite à anticorps anti NMDA nécessite une consultation d'annonce dédiée.

L'entretien d'annonce doit se dérouler avec le patient, si son état le permet, et ses proches. Il est important d'aborder les profils évolutifs possibles de la maladie : les formes d'évolution

favorable, qui représentent la majorité des situations, et les formes rares d'évolution défavorable, ainsi que les différentes modalités thérapeutiques envisageables.

L'intervention d'un médecin connaissant cette pathologie est recommandée pour fournir ces informations, pour coordonner la prise en charge entre les différents acteurs médicaux (médecin traitant, neurologue, réanimateur, radiologue, gynécologue, rééducateur fonctionnel ...) et paramédicaux (infirmier, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, orthoptiste...) et pour orienter le patient dans sa prise en charge. Le centre de référence (Lyon) et les différents centres de compétence (Paris, Saint-Etienne) peuvent participer à cette activité de coordination.

## **5 Prise en charge thérapeutique**

### **5.1 Objectifs**

La prise en charge globale et précoce vise à identifier les critères de transfert en réanimation et à mettre en place les traitements symptomatiques et étiologiques ainsi que la prise en charge rééducative. Il faudra veiller à éviter toutes les complications possibles liées notamment aux troubles psychiatriques, pouvant mettre en danger les patients par auto-agressivité, et au séjour en réanimation qui est parfois très long (infections nosoconiales, rétractions et calcifications tendineuses, anoxie prolongée, escarres...).

### **5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

La prise en charge initiale est pluridisciplinaire. Orienté par le médecin traitant, le psychiatre ou l'urgentiste, le patient doit être hospitalisé en service de neurologie conventionnelle ou en unité de soins intensifs, selon la sévérité clinique. Réanimateur et neurologue doivent travailler de concert pour coordonner la prise en charge symptomatique et étiologique. Les liens avec les psychiatres doivent souvent être étroit, du fait de la fréquence de l'agitation paroxystique initiale, pour permettre la mise en sécurité des patients et des personnels tout en permettant les explorations diagnostiques. Les professionnels paramédicaux participeront à la mise en sécurité du patient.

### **5.3 Critères de transfert en réanimation**

Un transfert systématique en réanimation est indiqué en cas d'état de mal, de dysautonomie sévère, de signes d'hypoventilation, ou de troubles de la vigilance. Il concerne 65 à 77 % des patients(2,10). Il faudra être particulièrement attentif au début de la maladie aux risques d'arrêts cardio-respiratoires brutaux qui peuvent entraîner le décès du patient. La surveillance cardio-respiratoire continue est essentielle. La durée moyenne de séjour en réanimation est de 55 jours(28). Le risque de décès à la phase aigüe est évalué à 5 % des cas(28). Il est lié soit aux états de mal épileptiques et à la dysautonomie, soit aux complications du décubitus, soit aux complications iatrogènes.

### **5.4 Traitement symptomatique**

Le traitement symptomatique est empirique et adapté à la symptomatologie.

#### **5.4.1 Traitement de l'atteinte psychiatrique et comportementale**

Les benzodiazépines sont bien tolérées et ont l'avantage d'améliorer en outre les troubles du sommeil. A l'inverse, les neuroleptiques semblent plus mal tolérés avec un risque accru de

syndrome malin, et moins efficaces, que dans les psychoses primaires(8). Par conséquent, l'utilisation des neuroleptiques doit être évitée autant que possible. Néanmoins, il ne faut pas hésiter à les utiliser si les troubles du comportement ne sont pas maîtrisables autrement. Le matériel de la chambre doit être adapté pour éviter tout risque de blessure en cas d'agitation. Une contention physique est parfois requise pour éviter les chutes.

#### **5.4.2 Traitement de la catatonie**

Il est possible d'utiliser des benzodiazépines, par exemple le lorazépam à la dose de 20 à 30 mg par jour(29). L'électro convulsivothérapie, est exceptionnellement utilisée dans le cadre des catatonies dysimmunes. Elle semble être bien tolérée et efficace(30).

#### **5.4.3 Traitement de l'épilepsie**

On privilégiera les anti-épileptiques d'action rapide, non inducteurs enzymatiques et utilisables par voie intra veineuse (levetiracetam, lacosamide). De nombreux symptômes non épileptiques (mouvements anormaux, crises végétatives, stéréotypies) sont souvent difficiles à distinguer d'authentiques crises d'épilepsie. Il convient d'objectiver autant que possible la comitialité, notamment par des EEG prolongés, en particulier en réanimation quand se pose la question de multiplier les lignes d'anti-épileptiques. Il est fondamental de ne pas méprendre des activités EEG non épileptiques (GRDA en particulier) pour des crises.

#### **5.4.4 Traitement de la dysautonomie**

Devant toute atteinte végétative, une prise en charge en unité de soins intensifs est indispensable pour assurer une surveillance continue du patient et permettre une intubation en urgence si nécessaire. Le traitement de la dysautonomie repose sur des mesures symptomatiques :

- Hypotension orthostatique : expansion volumique, vasopresseurs, bas de contention
- Constipation : émoullient fécal
- Rétention urinaire : sondage urinaire
- Hypoventilation : intubation oro-trachéale et ventilation mécanique

#### **5.4.5 Traitement des complications du décubitus**

En cas d'alitement prolongé, la maladie thrombo-embolique doit être prévenue par la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire. Chez les patients agités ou ceux ne pouvant boire et s'alimenter suffisamment, des apports hydriques et caloriques suffisants doivent être assurés, au besoin par une hydratation et/ou une alimentation parentérale.

### **5.5 Traitement étiologique**

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

Dans ce cas :

- le patient ou sa personne de confiance doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur la prescription ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>2</sup>.

Aucun essai randomisé n'a été conduit pour évaluer l'efficacité des traitements immunomodulateurs dans l'encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDAr. Les études rétrospectives et les accords d'experts (faible niveau de preuve scientifique, Niveau 4 de l'ANAES) suggèrent que l'instauration rapide d'un traitement immunomodulateur a un impact positif sur l'évolution clinique, le pronostic à moyen terme, et le taux de rechute(2,23).

Compte tenu des délais de plusieurs semaines pour obtenir les résultats de la recherche d'auto-anticorps, la prise en charge thérapeutique doit être débutée dès la suspicion diagnostique si celle-ci est suffisamment forte (selon les critères établis par Graus et al(23)). Une fois que la positivité des anticorps confirme le diagnostic, la prise en charge peut être éventuellement renforcée, selon la situation clinique.

### 5.5.1 Au stade de la suspicion clinique

Le clinicien doit vérifier que les critères de Graus pour un syndrome d'encéphalite à anticorps anti-NMDAr sont remplis. Le cas échéant, un traitement immunomodulateur peut alors être introduit. Il peut associer corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, et/ou plasmaphérèses.

#### ► Résection tératome ou traitement du cancer

La recherche d'un tératome et son exérèse doit être réalisée le plus rapidement possible(9,31). S'il s'agit d'une tumeur germinale agressive ou d'un autre cancer, le patient devra être traité en parallèle sur le plan carcinologique. La prise en charge d'une éventuelle tumeur sous-jacente doit être considérée comme faisant partie du traitement étiologique de l'encéphalite anti-NMDAr.

#### ► Corticostéroïdes

Administrés en bolus intraveineux à la dose de 1g/j sur 5 jours, avec un relais per os à la dose de 1mg/kg/jour, ils sont utilisés pour leur effet anti-inflammatoire. Selon l'évolution, la corticothérapie peut être maintenue quelques semaines à cette dose avant d'entamer une décroissance progressive en vue d'un arrêt définitif. Les mesures de prévention des complications de la corticothérapie doivent être mises en place.

#### ► Immunoglobulines Intraveineuses

Il s'agit d'une indication reconnue par l'ANSM depuis mai 2018. L'indication doit faire l'objet d'une validation par un centre de compétence. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont administrées à la dose de 2g/kg pendant trois à cinq jours.

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

### ► Plasmaphèreses

Leur efficacité est suggérée par quelques cas isolés et de petites séries(32,33). En pratique, elles sont utilisées en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IgIV, ou en cas de particulière sévérité, en réanimation. Le nombre de séances est apprécié en fonction de l'évolution du patient. Certaines équipes et en particulier chez les enfants pratiquent une méthode d'immunoabsorption visant à éliminer sélectivement les anticorps anti-NMDAr circulants. Cette méthode est actuellement évaluée dans le cadre de l'essai clinique promu par l'hôpital Necker.

#### 5.5.2 Au stade du diagnostic confirmé

Dès lors que le diagnostic est certain grâce à la mise en évidence des anticorps anti-NMDAr dans le LCR, la prise en charge thérapeutique doit être modulée selon le niveau de sévérité clinique.

##### **i- En cas de sévérité modérée**

La poursuite d'un traitement de première ligne, associant par exemple corticothérapie orale et immunoglobulines intraveineuses mensuelles, est possible.

##### **ii- En cas de sévérité importante**

Pour tout patient présentant un ou plusieurs des critères de sévérité suivants :

- atteinte cognitive marquée, limitant l'accomplissement des activités habituelles ;
- épilepsie active malgré une monothérapie anti-épileptique,
- Critères de prise en charge en réanimation
- NEOS Score > 2 (Cf annexe 3)(34)

Un traitement immunosuppresseur (dit de « seconde ligne ») est préconisé. On propose du Rituximab, qui peut être ou non associé à du cyclophosphamide, en cas de sévérité importante et selon l'appréciation du clinicien référent. Le traitement immunosuppresseur ne doit pas être forcément poursuivi plus de 6 mois dès lors que l'évolution est favorable. Il faut néanmoins une récupération complète.

### ► Rituximab

Le Rituximab est administré par voie intraveineuse, par deux injections d'un gramme à 15 jours d'intervalle (phase « d'induction »). Une troisième injection à la dose d'un gramme peut être proposée six mois plus tard (phase « d'entretien ») de préférence après avoir vérifié que les lymphocytes B CD19+ sont détectables dans le sang périphérique.

#### Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux protéines d'origine murine
- Infections sévères, évolutives
- Patients ayant un déficit immunitaire sévère
- Insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée

#### Effets indésirables :

- Trouble cardiaque
- Réaction cutanée
- Infections, risque de Leuco encéphalopathie multiple progressive
- Tumeurs secondaires

Précautions d'emploi :

- Surveillance clinique pendant la perfusion
- Dosage des leucocytes avant chaque perfusion

► **Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide est administré par voie intraveineuse à la dose d'un gramme, de façon mensuelle pour une durée de six mois.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue au cyclophosphamide ou à l'un de ses métabolites
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- Insuffisance médullaire sévère
- Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, grossesse, allaitement

Effets indésirables :

- Immunosuppression et infections
- Toxicité rénale et urinaire
- Cardiotoxicité et toxicité pulmonaire
- Tumeurs secondaires associées
- Teratogénocité

Précautions d'emploi :

- Prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide : hyperhydratation parentérale lorsqu'elle est possible, pouvant être associée à l'administration de Mesna (AMM)
- Contraception efficace pour les patients des 2 sexes en période d'activité génitale
- Préservation de la fertilité

**iii- Pour les tableaux sévères persistant malgré le Rituximab**

Il n'y a aucun traitement codifié dans cette situation. Plusieurs molécules peuvent être discutées (bortezomib, tocilizumab, méthotrexate...) pour lesquelles le recul d'expérience est limité. Parce que le mode évolutif est souvent très lentement favorable, et que l'impact des différents immunosuppresseurs n'est pas connu, l'escalade thérapeutique doit être prudente et mesurée. Il est nécessaire de se laisser au moins deux mois avant de proposer une autre ligne immunosuppressive. Le dossier du patient doit être discuté avec le centre de référence et de façon collégiale.

## **5.6 Rééducation**

Plus de 80 % des patients vont retrouver l'ensemble de leurs fonctions neurologiques et cognitives mais cette récupération est extrêmement lente (18 mois en moyenne)(2). Le bilan et la prise en charge du handicap du patient doivent avoir lieu tout au long de l'évolution de la maladie. Un soutien psychologique doit être proposé au patient et à ses proches. Une fois l'état neurologique stabilisé et les risques de poussées dysautonomiques écartés, un transfert en centre de rééducation est le plus souvent nécessaire. L'objectif est d'évaluer les déficiences, en particulier motrices et cognitives, et les limitations d'activité initiales (retentissement en terme d'activités de

vie quotidienne), puis d'en suivre l'évolution. La prise en charge a également pour objectif d'éviter les complications secondaires liées à une période d'alitement prolongée et d'évaluer les compétences préservées sur lesquelles vont s'appuyer les approches rééducatives. Les propositions pluridisciplinaires vont s'adapter à la fatigabilité initiale et au déconditionnement à l'effort, en tenant compte des difficultés comportementales parfois encore présentes, aux déficits cognitifs, et aux éléments d'anxiété (lésionnels et/ou réactionnels). Il s'agit d'une prise en charge complexe, avec des propositions nécessairement sur mesure, s'ajustant progressivement à l'évolution.

Dans un second temps, ce sont souvent les aspects cognitifs qui vont être au premier plan des évaluations et prises en charge, qui doivent là encore être pluridisciplinaires (neuropsychologue, orthophoniste et ergothérapeute). Outre les aspects rééducatifs orientés à partir des éléments affectés et préservés, l'enjeu de réadaptation se situe au-delà des 18 mois de suivi et doit tenir compte du contexte individuel du patient. Il existe en effet très souvent dans cette population jeune un enjeu scolaire, de formation et/ou professionnel majeur. Les techniques de réadaptation doivent prendre en compte le niveau scolaire et professionnel antérieur des patients.

## **5.7 Autre**

Les associations de personnes malades sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent. Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Elles concourent à renforcer et aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence. Elles participent aux projets de recherche et peuvent le cas échéant financer des projets d'intérêt majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

## **6 Suivi**

### **6.1 Objectifs**

Les objectifs principaux du suivi sont d'évaluer les comorbidités médicales et sociales, de pallier aux déficits, de traquer les rechutes, de surveiller l'apparition d'une tumeur ainsi que l'accompagnement psychologique du patient.

### **6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

L'encéphalite à anticorps anti NMDAr nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

La surveillance implique :

- Les centres de référence ou de compétence
- Des consultations spécialisées (neurologues, neuropsychologues, orthophonistes, rééducateurs, gynécologues)
- Des consultations avec le médecin traitant

- Une éventuelle prise en charge par des kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues et assistantes sociales

## **6.3 Prise en charge**

### **6.3.1 Evaluation des comorbidités**

Le médecin traitant sera le mieux placé pour évaluer le retentissement de la maladie dans le quotidien du patient. Un suivi initial mensuel permettra de préciser la qualité de la réinsertion familiale, sociale et professionnelle.

Le neurologue et le rééducateur fonctionnel suivront l'évolution cognitive par un suivi trimestriel et orienteront le patient vers le neuropsychologue, l'orthophoniste et les ergothérapeutes en fonction de ses conclusions cliniques.

Concernant le devenir cognitif, des données sur de petites séries de patients suggèrent que des troubles cognitifs pourraient persister à bas bruit chez certains patients malgré une guérison apparente. Par exemple, il a été décrit un déficit cognitif au long cours impactant sur la vie sociale et professionnelle de 9 patients adultes, initialement jugés guéris(35). De même, une autre étude de 5 patients adultes rapporte une dysfonction exécutive et des troubles de la mémoire verbale épisodique, au diagnostic et après un an de suivi(36). Enfin, une revue de la littérature regroupant 109 patients montre une dégradation de la vitesse de traitement, de la mémoire épisodique et du fonctionnement exécutif, à une fréquence significativement plus élevée lorsque l'immunothérapie a été retardée(37).

Une fois la guérison complète obtenue avec une réinsertion socio-professionnelle satisfaisante, le suivi peut être espacé tous les ans. Après cinq ans sans rechute, le suivi clinique peut être assuré par le médecin traitant. Il n'y a pas de contre-indication à une grossesse. Une équipe de neurologie doit rester référente du patient et être disponible en cas de suspicion de rechute.

### **6.3.2 Traquer la rechute**

Le risque de rechute a été évalué entre 10 et 12% des patients et des rechutes ont été rapportées jusqu'à plus de 20 ans après le diagnostic initial. La surveillance clinique à vie est donc nécessaire, par des consultations annuelles. Il faut noter que ce taux de rechute a été évalué avant que la mise en place précoce des immunothérapies ne soit généralisée ; des données rétrospectives suggèrent que le taux de rechute chez les patients traités dans les premières semaines serait moindre(2).

### **6.3.3 Rechercher une tumeur**

Chez les jeunes femmes sans tératome à la prise en charge initiale, la recherche d'un tératome ovarien par une IRM pelvienne est conseillée dans l'année suivant l'encéphalite. Pour les hommes et les patientes de plus de 45 ans, un scanner TAP est préconisé à 6 mois du diagnostic, puis la surveillance est uniquement clinique, une fois par an.

## **7 Situations particulières**

## 7.1 Cas particulier de l'enfant

### 7.1.1 Epidémiologie

L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est la plus fréquente parmi les encéphalites autoimmunes avec des anticorps anti-neuronaux en France et environ 40% des patients ont moins de 18 ans(1,2). La médiane d'âge est 13-14 ans, mais les enfants de tout âge peuvent en être affectés, le plus jeune décrit ayant 8 mois(15,38,39). Une légère prédominance féminine a aussi été rapportée chez l'enfant, mais qui diminue avec l'âge (80% <18 ans, 60% <12 ans)(2,15,39).

### 7.1.2 Manifestations cliniques

On retrouve dans près de 50 % des cas, une phase initiale avec prodromes tels qu'un syndrome pseudo-grippal : fièvre, rhinorrhée, toux, céphalée, vomissement(15,38,39).

Les premières manifestations des encéphalites à anti-NMDAR chez l'enfant sont différentes de celles observées chez les adultes, spécialement pour les enfants les plus jeunes (<12 ans). Les jeunes filles adolescentes ont des tableaux proches des adultes. Chez les enfants de moins de 12 ans, les crises épileptiques et les mouvements anormaux (dystonie, dyskinésie buccofaciale, choréoathétose) prédominent au début de la maladie (60-70%), tandis que des symptômes psychiatriques (altérations comportementaux, hallucinations, psychose) et cognitives ont été décrit dans 30-40% des patients et surviennent après quelques jours. Dans le mois qui suit les premiers symptômes, le tableau clinique se complète pour avoir des troubles similaires à ce qui peut être observé chez l'adulte notamment les symptômes psychiatriques (>90%) ou cognitifs (>90%), des troubles du langage (>90%), des crises épileptiques (80%), des troubles de la vigilance (60%), et des altération du cycle veille sommeil (60%). Néanmoins, à la phase d'état, les enfants de moins de 12 ans présentent toujours plus souvent des mouvements anormaux (80%) et plus rarement des dysautonomies (20%) alors que ces dysautonomies sont observées chez 60% des adolescents. Dans environ 50% des cas, les patients pédiatriques nécessitent une hospitalisation en réanimation. Cette fréquence est inférieure à ce qui est observé chez les adultes, probablement liée au fait que l'hypoventilation centrale est également plus rare chez les enfants (10 à 30% seulement)(2,15,38,39).

### 7.1.3 Etiologie

Chez les enfants et adolescents, une tumeur est beaucoup plus rarement retrouvée. Il s'agit exclusivement de tératomes ovariens chez les filles dont la fréquence varie avec l'âge, (6% chez les filles de moins de 12 ans et jusqu'à 18 % chez les adolescentes de 12 à 18 ans)(2,38).

### 7.1.4 Diagnostic différentiel

Chez l'enfant, les diagnostics différentiels qui doivent être éliminés en priorité sont :

- L'intoxication aux drogues et stupéfiants pouvant mimer des troubles de la conscience associés à des troubles neuropsychiatriques. Le diagnostic se fait sur l'anamnèse et la réversibilité des symptômes.
- L'encéphalite d'origine infectieuse souvent mais pas toujours associée à une méningite et identifiable par l'analyse du LCR (Enterovirus, virus HHV-6 parvovirus, arbovirus). Le

diagnostic d'encéphalite herpétique peut être un diagnostic associé et non différentiel et nécessite la plus grande prudence.

- Tumeur cérébrale, plus fréquemment à type de gliome, identifiable par biopsie.
- Le Neurolupus, rare chez l'enfant, il peut être un diagnostic confondant lié aux troubles psycho-cognitifs associés. Le diagnostic est clinico-biologique reposant sur les symptômes dysimmunitaires associés.
- Le PANDAS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) avec des symptômes prédominants sur les mouvements anormaux et la découverte d'une infection streptococcique.
- L'ADEM (Acute disseminated encephalomyelitis) se différenciant par une atteinte de la substance blanche de l'encéphale.
- Les syndromes à la frontière du diagnostic d'encéphalite auto-immune avec épilepsie prédominante sont l'encéphalite de Rasmussen et le syndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome).
- les encéphalites à anticorps anti-GFAP qui peuvent aussi parfois mimer ou être associé à des anticorps anti-NMDAR
- les encéphalites à anticorps anti-MOG fréquents chez l'enfant et qui peuvent se présenter avec un tableau encéphalitique.

### 7.1.5 Evolution clinique

Dans les données actuelles de la littérature, l'évolution clinique à long terme des patients ayant présenté une encéphalite à anti-NMDAR reste encore peu décrite. Chez l'enfant, une première étude sur 20 patients montre que 85 % des patients avaient une récupération clinique complète et seulement 10 % avaient des séquelles dites sévères évaluées par le score PCPC ou Pediatric Cerebral Performance Category évoluant d'un état neurologique normal (PCPC 1) à un état végétatif voire à une mort encéphalique (PCPC 4 ou 5)(38). Une étude française plus récente comprenant 81 patients retrouve des séquelles motrices chez 11 % des patients évalués par un score de Rankin modifié > 2 à plus de deux ans du diagnostic (Flet-Berliac *et al.* soumis).

Concernant le devenir cognitif, une première étude portant sur 28 patients, montre des troubles de l'attention chez environ deux tiers des patients et des troubles de la mémoire à long terme chez 20 % des patients après un délai de suivi moyen de 31 mois. De plus, 28 % des patients présentent également des difficultés scolaires au long cours(40). Une étude plus récente de 81 patients (Flet-Berliac *et al.* Soumis), retrouve des séquelles cognitives significatives chez 45 % des patients après deux ans du diagnostic. On retrouve notamment des troubles de l'attention chez 53 % des patients et des troubles de la mémoire chez 20 % des patients. On retrouve également des difficultés scolaires marquées par un besoin d'aide personnalisée ou collective, ou une réorientation scolaire chez 70 % des patients.

### 7.1.6 Traitements symptomatiques

Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. L'équipe prenant en charge le patient doit connaître la maladie. Plusieurs spécialistes seront sollicités selon la phase de la prise en charge : neuropédiatre, réanimateur, psychiatre, cardiologue, spécialiste de médecine physique et rééducation, nutritionniste. Durant l'évolution, l'apparition de troubles sévères de la conscience avec nécessité de protection des voies aériennes, de signes de dysautonomie (hypoventilation, d'arythmie cardiaque, instabilité hémodynamique) ou d'état de mal dystonique ou hyperkinétique

doit faire indiquer une prise en charge en soins intensifs ou en réanimation avec des soins spécifiques adaptés. Une trachéotomie (en cas de ventilation prolongée) ou une gastrostomie peuvent parfois être nécessaires.

#### ► **Traitement des crises d'épilepsie**

**Les benzodiazépines** en particulier le midazolam, le clobazam ou le clonazépam sont utilisés pour leur effet anticonvulsivant. Ils sont aussi rapportés comme utiles dans le traitement des états d'agitation, des perturbations du cycle veille/sommeil, et des mouvements anormaux. Ils ont une bonne tolérance en général. Des effets secondaires à type de hypersialorrhée, sédation et dépression respiratoire sont possibles et nécessitent le plus souvent une adaptation des doses plus qu'un arrêt de traitement. D'autres anticonvulsivants ont été rapportés dans la littérature : **phénobarbital, valproate de sodium phénytoïne et carbamazépine**. Certains sont utilisés pour leurs actions sur d'autres symptômes que les crises d'épilepsie (lutte contre les états d'agitation pour le phénobarbital / régulateur de l'humeur pour le valproate de sodium/ effet sur les mouvements anormaux pour la carbamazépine/ Phénobarbital/ Valproate de sodium). Certains ont eu des effets secondaires (agitation, thrombopénie, sédation) nécessitant parfois une adaptation des doses journalières.

#### ► **Traitement des mouvements anormaux : dystonies**

Les médicaments habituellement utilisés dans les mouvements anormaux comme la **levodopa** ou les anticholinergiques centraux (**trihexyphenidyle**) peuvent être utilisés mais sont rapportés comme peu efficaces et nécessitent une surveillance rapprochée en présence de syndrome dysautonomique.

#### ► **Traitement des états d'agitation extrême**

Il est important de prendre en charge les états d'agitation extrême souvent associés à des mouvements dystoniques voire des états de mal dystoniques car ils peuvent amener à des complications importantes : rhabdomyolyse, déshydratation et parfois insuffisance rénale sur nécrose tubulaire aigue. Il est recommandé une bonne hydratation et un bon apport calorique.

Il est décrit l'utilisation d'**Opiacés à faible dose** (fentanyl). Si le patient est réfractaire sont proposés dans certaines publications le **Dexmedetomidine (en association)** ou **propofol**. Ses drogues doivent être utilisées en services adaptés type soins intensifs ou réanimation.

#### ► **Traitement des troubles de l'humeur**

La littérature rapporte l'utilisation de **valproate de sodium / la gapapentine / le lithium** voire la clonidine qui peut avoir un bon effet chez de nombreux patients en plus de son effet sédatif.

#### ► **Traitement des troubles du sommeil**

La **clonidine** (nécessité de surveillance tensionnelle), les **benzodiazépines**, la **mélatonine** sont **souvent proposés**.

#### ► **Catatonie**

L'utilisation de benzodiazépine peut être une bonne alternative. Il faut noter que les anti-psychotiques (notamment rispéridone ou halopéridol) ont été rapportés à plusieurs reprises comme mal tolérés (majoration des dystonies, syndrome malin aux neuroleptiques).

### 7.1.7 Traitements étiologiques

#### **1) Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne à débiter dès la suspicion clinique**

Le traitement de la phase aiguë est variable et dépend de l'installation et la gravité des symptômes cliniques. Aucun des traitements de première ligne n'a montré une supériorité de l'un vis-à-vis de l'autre et dépend de l'habitude de chaque équipe. Plusieurs méta-analyses ont été réalisées à la fois chez l'adulte et l'enfant, et dans celles réalisées chez l'enfant, il semblerait que la récupération complète et/ou satisfaisante a été obtenue quand les corticoïdes étaient associés avec des plasmaphères(41) et quand les plasmaphères ont été débutées rapidement(42,43). Une autre étude chez 19 enfants comparant l'effet des IgIV avec ou sans corticoïdes semblaient montrer que les IgIV avec ou sans corticoïdes sembleraient améliorer le score de Rankin modifié de façon significatif à 6 et 12 mois chez les enfants(44). De ce fait, bien que les corticoïdes restent le traitement de première intention (méthyl prednisolone : 30 mg/kg / jour maximum 1000 mg / jour pendant 5 jours), leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés seuls ne semble pas être démontrée. Dans notre cohorte, seuls 3 enfants ont répondu uniquement aux corticoïdes à haute dose (Flet Berliac et al, soumis). Lorsqu'une absence d'amélioration ou une dégradation clinique est observée au bout d'une semaine d'utilisation des corticoïdes et/ou dès la confirmation diagnostic, des IgIV (2 g/kg réparti entre 2 et 5 jours) ou des échanges plasmatiques (entre 5 et 10 cycles) doivent être débutés en fonction de la gravité clinique. Des séances d'immunoabsorption peuvent être aussi proposées quand le centre expert en a la possibilité mais leur supériorité par rapport aux plasmaphères n'a pas été démontrée à ce jour. En l'absence d'amélioration des combinaisons de thérapies immunologiques au bout d'une semaine, le passage rapide à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est suggéré.

#### **2) Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne**

Le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est rapidement mis en place afin d'améliorer à la fois la phase initiale de la maladie mais aussi afin de réduire le risque de récurrence(2,45). Plusieurs traitements sont proposés et les plus fréquents sont le rituximab et le cyclophosphamide. D'autres thérapeutiques telles que les injections intrathécales de methotrexate-depomedrol ont aussi été utilisées avec une certaine efficacité chez l'enfant bien que leur utilisation soit moindre par rapport aux 2 précédentes(46). Des thérapeutiques telles que le bortezomib ou le tocilizumab peuvent être maintenant utilisées en 3<sup>ème</sup> ligne après discussion auprès des centres de référence chez l'enfant.

##### **► Rituximab**

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré l'efficacité du Rituximab à la phase initiale, surtout si il est utilisé de façon précoce, sur le pronostic fonctionnel mais aussi sur la réduction du risque de récurrence(2,39,45,47,48). Il existe plusieurs schémas thérapeutiques et celui utilisé le plus fréquemment consiste en 2 perfusions à 15 jours d'intervalle de 375mg/m<sup>2</sup> à J1 et J15. Des immunoglobulines post-injection en supplémentation peut être proposé à 1g/kg pendant 2 jours IV après la 2<sup>ème</sup> dose et de façon mensuelle si l'enfant est en hypogammaglobulinémie. Une antibioprofylaxie par Bactrim peut être discutée chez les patients à « haut risque » (plusieurs immunosuppresseurs associés (notamment cyclophosphamide), hypogammaglobulinémie...).

##### **► Cyclophosphamide**

Initialement, le cyclophosphamide est une chimiothérapie qui est maintenant utilisée dans les pathologies systémiques ou neurologiques dysimmunitaires. Il peut être proposé une cure

mensuelle 750 mg/m<sup>2</sup> mensuelle pendant au minimum 6 mois avec une évaluation clinique à 3 mois. Ce traitement est de moins en moins utilisé chez l'enfant mais peut être une alternative dans certaines formes résistantes.

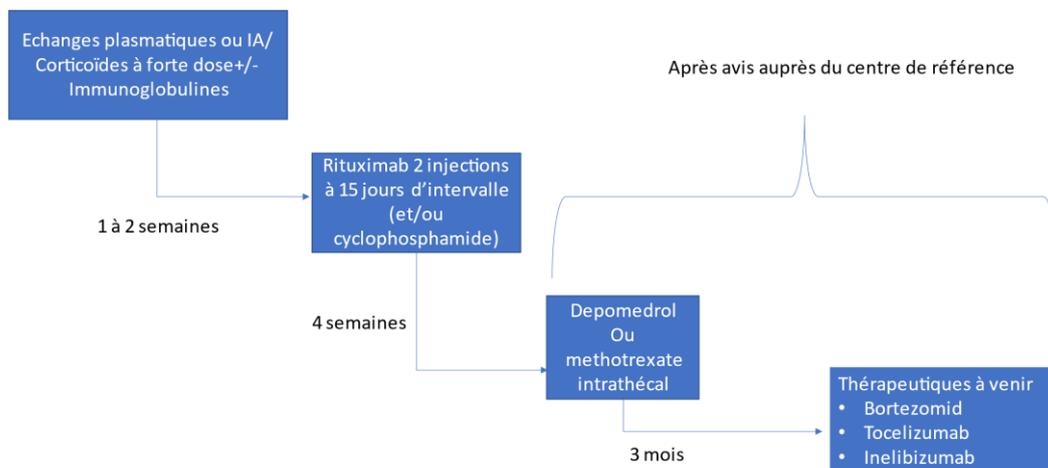
### ► Methotrexate-depomedrol intrathécal

Chez les enfants ayant une forme particulièrement sévère et réfractaire, l'injection intrathécale de dépomédrol-methotrexate peut être une alternative en troisième ligne(46,49,50). La dose du methotrexate utilisée est 8 mg pour les moins de 1 an, 10 mg pour les 1 à 3 ans et 12 mg pour les plus de 3 ans. Le depomedrol est de 20 mg quel que soit l'âge de l'enfant. Le methotrexate est injecté en premier suivi de depomedrol 3-5 min plus tard. Ce traitement est poursuivi pendant 6 mois de façon mensuelle.

### 3) Nouveaux médicaments émergents

D'autres thérapeutiques sont de plus en plus mises en avant au vu de leur utilisation fréquente dans de nouvelles indications dans les pathologies neuro-immunes. Parmi elle, le bortézomib(51) ou tocilizumab peuvent être des alternatives intéressantes après discussion auprès des centres de référence. Néanmoins, la tolérance et la sécurité de l'emploi de ces médicaments doivent être surveillées de près.

### Stratégie thérapeutique



### 4) Traitement immunosuppresseur au long cours

Chez l'enfant, les traitements immuno-suppresseurs au long cours ne semblent pas être nécessaires sauf pour les enfants présentant des récives. Dans ce cas, le rituximab est proposé tous les 6 mois pendant au minimum 2 ans.

### 5) Traitement d'une éventuelle tumeur

La présence d'une tumeur associée aux encéphalites anti-NMDAr est extrêmement rare chez l'enfant. Néanmoins, l'exérèse chirurgicale de la tumeur (tératome ou autre) doit être réalisée au plus tôt le cas échéant.

### 7.1.8 Rééducation

Un programme de rééducation doit être démarré précocement(52). La prise en charge précoce comporte kinésithérapie, psychomotricité, et intégrations « sensorielles » spécifiques. La plupart des patients atteints d'encéphalite à la phase de plateau étant non marchants, le but de la rééducation neuromotrice est de préserver l'état orthopédique et musculaire. La kinésithérapie motrice active vise à prévenir l'atrophie musculaire. La kinésithérapie passive vise à lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. Les changements de posture en cas d'immobilisation ont pour but de garder ou rétablir un schéma corporel d'ensemble et de lutter contre les escarres. Les massages peuvent avoir un rôle relaxant. La kinésithérapie est aussi souvent prescrite en phase plus tardive pour aider à la verticalisation, pour développer les transferts et la marche, et la préserver quand elle est obtenue.

La psychomotricité permet de compléter le travail de contrôle postural et des changements de position (allongé, assis, debout), la dissociation et l'utilisation des membres dystoniques. Le travail avec un psychologue permet de compléter cet accompagnement et peut être préconisé pour les aidants.

La rééducation de l'oralité se fait par l'orthophonie et la prise en charge diététique. La texture des repas est adaptée aux faibles capacités temporaires de mastication. L'orthophonie a pour but de lutter contre les fausses-routes et débiter progressivement un programme de rééducation. Une prise en charge médicale du reflux gastro-œsophagien est primordiale compte tenu de son éventuel retentissement sur l'oralité. Une évaluation de l'état nutritionnel et des ingesta (par un diététicien) sont nécessaires et de façon régulière permettant une prise en charge individuelle précoce et préventive. Le régime doit être d'emblée enrichi en calcium en prévention de la fragilité osseuse.

Les troubles du comportement tels que cris et agressivité associés aux mouvements anormaux sont couramment observés et des thérapies comportementales relaxantes sont indiquées alors que les médicaments psychotropes (neuroleptiques) peuvent être aggravants(8). Des évaluations du sommeil (agenda de sommeil +/- actimétrie) et des polysomnographies, lorsqu'elles sont nécessaires, permettent une prise en charge individuelle adaptée pour lutter contre l'inversion du nycthémère.

## 7.2 Cas particulier de la grossesse

Une trentaine de cas d'encéphalites anti-NMDAr survenues au cours de la grossesse ont été rapportés(53). La majorité des patientes développent la maladie au cours du premier trimestre de grossesse. Les symptômes présentés, la sévérité clinique, et la proportion de tératomes paraissent similaires aux données chez les femmes jeunes non enceintes.

Le risque principal de cette situation clinique est celui d'une souffrance fœtale aiguë liée aux symptômes neurologiques (dysautonomie, épilepsie) de la mère. L'enjeu de la prise en charge est donc d'assurer la protection du fœtus tout en prenant en charge le traitement symptomatique et étiologique de l'encéphalite anti-NMDAr. Dans ce contexte, une hospitalisation dans un service de grossesse pathologique est requise tant que persistent des symptômes à risque pour le fœtus (crises, instabilité tensionnelle essentiellement).

La séquence thérapeutique est la même que chez les patientes non enceintes. Les traitements immunomodulateurs dit « de première ligne » (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses) sont bien tolérés pendant la grossesse(54,55). La résection d'un tératome ovarien, s'il est retrouvé, doit être réalisée sans délai(2). En cas de forme sévère, l'utilisation de rituximab est également

envisageable pour contrôler l'atteinte neurologique, avec un profil de tolérance acceptable pour la mère comme pour l'enfant à naître(53).

Il n'y a pas d'indication de césarienne, en dehors d'une situation de souffrance fœtale aiguë. L'évolution est favorable dans la majorité des cas rapportés, mais une prématurité est observée dans environ la moitié des grossesses.

Sur le plan fœtal, le risque de troubles neurodéveloppementaux liés au passage transplacentaire des IgG anti-NMDAr jusqu'au système nerveux du fœtus a été soulevé mais n'a pas été documenté. Des travaux expérimentaux utilisant des modèles murins ont obtenu des résultats contradictoires, et leur extrapolation à l'humain est discutable. En pratique, la majeure partie des nouveaux-nés ont un développement normal. Il a été observé un seul cas de dysplasie corticale, et un cas d'encéphalopathie œdémateuse sévère à la naissance, mais le lien avec l'encéphalite anti-NMDAr n'a pas été établi. En outre, quelques enfants ont présenté des troubles neurologiques et/ou respiratoires transitoires à la naissance, probablement en lien avec les traitements sédatifs administrés aux mères. En conséquence, il n'y a pas de surveillance pédiatrique si les enfants ont un examen normal à la naissance ; d'autre part, l'antécédent d'encéphalite à anticorps anti-NMDAr n'est pas une contre-indication à la grossesse, même s'il persiste des anticorps anti-NMDAr sériques détectables.

## 8 Accompagnement médico-social

L'accompagnement médico-social va avoir une importance majeure dans la réinsertion sociale et professionnelle des patients. Les patients pourront bénéficier d'aides aussi bien en cas de handicap neurologique persistant que de troubles transitoires. Les Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) ont été créées par la loi n°2005-102 du 11 février 2005. Dans chaque département, les MDPH accueillent, informent, accompagnent et conseillent les personnes handicapées et leurs proches, leur attribuent des droits.

### 8.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte d'encéphalite à anti-NMDAR et des aidants proches

L'encéphalite à anti-NMDAR fait partie des ALD 30 : « forme graves des affections neurologiques et musculaires ».

A ce titre, les patients peuvent bénéficier :

- Les aides à la vie quotidienne (aides techniques, humaines, animalières, séjours de répit...)
- Les aides à l'insertion scolaire ou professionnelle (aménagement structurels, matériels et/ou horaires, aides humaines...)
- Les aides financières ou allocations, prise en charge des soins ou des déplacements...
- Le soutien social (soutien psychologique, activités de loisirs...)
- Les nécessités de formation ou d'information pour les aidants proches, pour comprendre la maladie, comment vivre avec (aides aux parents/à la fratrie/au reste de la famille) notamment dans le cadre d'ateliers d'Education Thérapeutique.

Pour ce faire, les patients pourront se faire aider soit de leur assistante sociale de secteur, soit de l'assistante sociale du service dans lequel il bénéficie de sa rééducation dans le but de remplir des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare :

#### ➤ **Certificat médical du dossier MDPH**

Il est préférable de réserver une consultation dédiée pour remplir le certificat médical et lors d'une première demande, qu'il soit rempli par le médecin du centre de référence ou de compétence.

#### ➤ **Formulaire de demande à la MDPH/MDA**

Il est important d'attirer l'attention sur l'importance de remplir la partie B du formulaire (Vie quotidienne) mais aussi sur la façon de le remplir pour optimiser la compréhension et l'évaluation de la situation, des besoins, des projets et des attentes de la personne atteinte d'encéphalite à anti-NMDAR par les équipes de la MDPH/MDA.

#### Cas particulier pour les personnes au-delà de 60 ans :

Les personnes au-delà de 60 ans dépendent en principe du système APA. Cependant, il est important de vérifier si la personne peut prouver que la maladie a débuté avant 60 ans, car dans ce cas, elle pourrait prétendre aux prestations des MDPH/MDA apparentées au système AAH qui sont plus avantageuses que le système APA.

### 8.2 Contacts et autres informations utiles

Accès aux guides et formulaires :

sur le site BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/ms-doc/>

sur le site de la CNSA : <https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires>

*Lien sur le site de l'association de patients.*

<https://www.antinmdafoundation.org/fr/the-illness/what-is-anti-nmda-receptor-encephalitis/>

Vous pouvez renvoyer vers le site BRAIN-TEAM pour d'autres types d'information

<http://brain-team.fr/>

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Jérôme HONNORAT, Centre de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques et Encéphalites Auto-immunes

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

D<sup>r</sup> Laure THOMAS, neurologue, Centre de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques et Encéphalites Auto-immunes, Hospices Civils de Lyon

D<sup>r</sup> Bastien JOUBERT, neurologue, Centre de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques et Encéphalites Auto-immunes, Hospices Civils de Lyon

P<sup>r</sup> Sophie JACQUIN COURTOIS, Médecine physique et de Réadaptation, Centre de rééducation Henry Gabriel, Hospices Civils de Lyon

D<sup>r</sup> Frédéric DAILLER, Réanimation neurologique, Hospices Civils de Lyon

P<sup>r</sup> Kumaran DEIVA, Neuropédiatre, Centre de Référence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle (MIRCEM), AP-HP, CHU Kremlin Bicêtre

D<sup>r</sup> Frédéric VILLEGA, Neuropédiatre, Centre de Compétence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle, CHU Bordeaux

D<sup>r</sup> Anne LEPINE, Neuropédiatre, Centre de Compétence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle, AP-HM, CHU Timone

### Groupe de travail multidisciplinaire

D<sup>r</sup> Clotilde COURTAIS, médecin généraliste, Maison de santé pluridisciplinaire Mermoz, Lyon

D<sup>r</sup> Aurélie FLAMANS KLEIN, pédiatre, Lyon

Mme Nesrin SHAHEEN, responsable de l'association canadienne des encéphalites à anti corps anti-NMDAr

Pr Jean Christophe ANTOINE, responsable centre de compétence de St Etienne

Dr Dimitri PSIMARAS, responsable centre de compétence de Paris

Géraldine PICARD, attachée de recherche clinique du centre de référence, Lyon

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

## **Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients**

### **CRMR Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques et Encéphalites Auto-immunes**

Le **centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques et encéphalites auto-immunes** est membre de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM. Il est composé d'un centre de référence et de 2 centres de compétences.

#### **Centres de référence**

*Site coordonnateur*

**Lyon** – Responsable : Pr Jérôme HONNORAT  
Service de Neuro-Oncologie, Hospices Civils de Lyon, site Pierre Wertheimer  
59 boulevard Pinel, 69500 Bron  
Tél : 04 72 35 78 06

#### **Centres de compétences**

**Paris 13<sup>ème</sup>** – Responsable : Pr Dimitri PSIMARAS  
Service de Neurologie, AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Division Mazarin  
47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris  
Tél : 01 42 16 03 81

**Saint-Etienne** – Responsable : Pr Jean Christophe ANTOINE  
Service de Neurologie, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord,  
Boulevard Pasteur, 42270 Saint-Priest-en-Jarez  
Tél : 04 77 12 78 05

### **CRMR Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle**

*Site coordonnateur*

**Le Kremlin Bicêtre** – Responsable : Pr Kumaran DEIVA  
Service de neuropédiatrie, Hôpital Bicêtre, AP-HP – Paris Saclay  
78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre  
Tél : 01 45 21 31 58 – Email : [kumaran.deiva@aphp.fr](mailto:kumaran.deiva@aphp.fr)

## Annexe 3. Score NEOS (anti-NMDAr encéphalitis One-Year Functional Status)

Mis au point en 2019 par l'équipe de Joseph Dalmau et Balu(34), ce score prédit à 1 an le statut fonctionnel des patients atteints d'encéphalites à anti-NMDAr. Ce score permet d'estimer l'évolution clinique d'un patient et peut permettre d'identifier les patients pour lesquels une intensification thérapeutique est nécessaire. Un score inférieur ou égal à 1 est associé à un bon pronostic neurologique à un an. A l'inverse, un score élevé (4 ou 5) est lié à une probabilité plus importante d'observer des fonctions neurologiques altérées.

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Points score NEOS</b>
Admission en réanimation	1
Pas d'amélioration Clinique après 4 semaines de traitement	1
Aucun traitement débuté 4 semaines après le début des symptômes	1
IRM anormale	1
>20 globules blancs dans le LCR	1

## Références bibliographiques

- Hébert J, Riche B, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. nov 2020;7(6):e883.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. févr 2013;12(2):157- 65.
- Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. mars 2014;75(3):411- 28.
- Armangué T, Spatola M, Vlaga A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. sept 2018;17(9):760- 72.
- Armangué T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. févr 2014;75(2):317- 23.
- Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur M-E, Couillaud C, Picard G, Bost C, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 11 mars 2019;7(1):38.
- Kim T-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, et al. Anti-LG11 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol*. févr 2017;81(2):183- 92.
- Lejuste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. oct 2016;3(5):e280.
- Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. janv 2011;10(1):63- 74.
- Guasp M, Módena Y, Armangué T, Dalmau J, Graus F. Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. mars 2020;7(2):e659.
- Thouin A, Gastaldi M, Woodhall M, Jacobson L, Vincent A. Comparison of N-methyl-d-aspartate receptor antibody assays using live or fixed substrates. *J Neurol*. 1 mai 2021;268(5):1818- 26.
- Wang W, Zhang L, Chi X-S, He L, Zhou D, Li J-M. Psychiatric Symptoms of Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol*. 2019;10:1330.
- Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, et al. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia*. déc 2017;58(12):2104- 11.
- Shen C-H, Fang G-L, Yang F, Cai M-T, Zheng Y, Fang W, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LG11, and anti-GABAB R encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol*. août 2020;7(8):1392-9.
- Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. juill 2009;66(1):11-8.
- Varley JA, Webb AJS, Balint B, Fung VSC, Sethi KD, Tijssen MAJ, et al. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2019;90(6):724-6.
- 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*. déc 2008;7(12):1091-8.
- Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav*. août 2015;49:280-5.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 11 sept 2012;79(11):1094-100.
- Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: Description of typical patterns. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. févr 2019;130(2):289-96.

21. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* juin 2018;52:54-9.
22. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* janv 2007;61(1):25-36.
23. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* avr 2016;15(4):391-404.
24. Schou MB, Sæther SG, Drange OK, Krane-Gartiser K, Reitan SK, Vaaler AE, et al. The significance of anti-neuronal antibodies for acute psychiatric disorders: a retrospective case-controlled study. *BMC Neurosci.* 3 nov 2018;19(1):68.
25. Kelleher E, McNamara P, Dunne J, Fitzmaurice B, Heron EA, Whitty P, et al. Prevalence of N-Methyl-D-Aspartate Receptor antibody (NMDAR-Ab) encephalitis in patients with first episode psychosis and treatment resistant schizophrenia on clozapine, a population based study. *Schizophr Res.* août 2020;222:455-61.
26. Vogrig A, Joubert B, Ducray F, Thomas L, Izquierdo C, Decaestecker K, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol.* mars 2018;265(3):669-77.
27. Sawlani V, Patel MD, Davies N, Flintham R, Wesolowski R, Ughratdar I, et al. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging.* 17 juill 2020;11(1):84.
28. de Montmollin E, Demeret S, Brulé N, Conrad M, Dailler F, Lerolle N, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Adult Patients Requiring Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2017;195(4):491-9.
29. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2009;66(11):1173-7.
30. Warren N, Grote V, O’Gorman C, Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A systematic review of cases. *Brain Stimulat.* avr 2019;12(2):329-34.
31. Yanai S, Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, et al. Early operative treatment of anti-N-methyl D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis in a patient with ovarian teratoma. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):819-21.
32. Simabukuro MM, Watanabe RGS, Pinto LF, Guariglia C, Gonçalves DC de ME, Anghinah R. A successful case of anti-NMDAR encephalitis without tumor treated with a prolonged regimen of plasmapheresis. *Dement Neuropsychol.* mars 2014;8(1):87-9.
33. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, Stephens H, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apheresis.* déc 2011;26(6):320-5.
34. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 15 janv 2019;92(3):e244-52.
35. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2012;83(2):195-8.
36. Chen Z, Wu D, Wang K, Luo B. Cognitive Function Recovery Pattern in Adult Patients With Severe Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Longitudinal Study. *Front Neurol.* 2018;9:675.
37. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, Blum S, Gillis D, Finke C, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol.* avr 2018;40(3):234-52.
38. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* avr 2013;162(4):850-856.e2.
39. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol.* août 2015;262(8):1859-66.
40. de Bruijn MAAM, Aarsen FK, van Oosterhout MP, van der Knoop MM, Catsman-Berrevoets CE, Schreurs MWJ, et al. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 29 mai 2018;90(22):e1997-2005.
41. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, Pelizza MF, Toldo I, Bertossi C, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev.* août 2016;38(7):613-22.
42. Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody

encephalitis: report of 2 cases. *JAMA Neurol.* mars 2014;71(3):344-6.

encephalitis: Case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* mai 2020;7(3):e668.

43. Zhang Y, Liu G, Jiang M, Chen W, Su Y. Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* juill 2019;16(3):828-37.
44. Sakpichaisakul K, Patibat L, Wechapinan T, Sri-Udomkajrom S, Apiwattanakul M, Suwannachote S. Heterogenous treatment for anti-NMDAR encephalitis in children leads to different outcomes 6-12 months after diagnosis. *J Neuroimmunol.* 15 nov 2018;324:119-25.
45. Nosadini M, Mohammad SS, Toldo I, Sartori S, Dale RC. Mycophenolate mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic literature review. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* janv 2019;23(1):7-18.
46. Ben Azoun M, Tatencloux S, Deiva K, Blanc P. [Two pediatric cases of anti-NMDA receptor antibody encephalitis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* nov 2014;21(11):1216-9.
47. Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 6 sept 2011;77(10):996-9.
48. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology.* 8 juill 2014;83(2):142-50.
49. Bravo-Oro A, Acosta-Yebra D, Grimaldo-Zapata IP, Reyes-Vaca G. [Reversible cortical atrophy secondary to anti-NMDA receptor antibody encephalitis]. *Rev Neurol.* 16 mai 2015;60(10):447-52.
50. Liba Z, Sebronova V, Komarek V, Sediva A, Sedlacek P. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol.* mai 2013;12(5):424-5.
51. Cordani R, Micalizzi C, Giacomini T, Gastaldi M, Franciotta D, Fioredda F, et al. Bortezomib-Responsive Refractory Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol.* févr 2020;103:61-4.
52. Alvarez G, Krentzel A, Vova J, Blackwell L, Howarth R. Pharmacologic Treatment and Early Rehabilitation Outcomes in Pediatric Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Arch Phys Med Rehabil.* mars 2021;102(3):406-12.
53. Joubert B, García-Serra A, Planagumà J, Martínez-Hernandez E, Kraft A, Palm F, et al. Pregnancy outcomes in anti-NMDA receptor
54. Chan LW, Nilsson C, Schepel J, Lynch C. A rare case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy. *N Z Med J.* 27 mars 2015;128(1411):89-91.
55. Shahani L. Steroid unresponsive anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy successfully treated with plasmapheresis. *BMJ Case Rep.* 29 avr 2015;2015:bcr2014208823.