



HAL
open science

Diagnostic des encéphalites auto-immunes

S. Muñoz-Castrillo, B. Joubert, A. Vogrig, J. Honnorat

► **To cite this version:**

S. Muñoz-Castrillo, B. Joubert, A. Vogrig, J. Honnorat. Diagnostic des encéphalites auto-immunes. Pratique Neurologique - FMC, 2020, 11, pp.227 - 237. 10.1016/j.praneu.2020.08.006 . hal-03492583

HAL Id: hal-03492583

<https://hal.science/hal-03492583v1>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Diagnostic des encéphalites autoimmunes

Diagnosis of autoimmune encephalitis: an update.

Sergio Muñoz-Castrillo^{1,2}, Bastien Joubert^{1,2}, Alberto Vogrig^{1,2}, Jérôme Honnorat^{1,2*}

¹Centre de Référence National pour les Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques,
Hôpital Neurologique, Bron

²Équipe SynatAc, Institute NeuroMyoGène, INSERM U1217/CNRS UMR 5310,
Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

***Correspondance à:** Professeur Jérôme Honnorat, Centre de Référence National pour les Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques, Hôpital Neurologique, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France. (jerome.honnorat@chu-lyon.fr). Tel: +33 472357808. Fax: +33 427856741.

Résumé

Les encéphalites auto-immunes sont des maladies rares, de présentation clinique variée et aux multiples diagnostics différentiels. Alors qu'initialement avaient été rapportés surtout des tableaux sévères et aigus, les atteintes neurologiques progressives mimant une maladie neuro-dégénérative ne sont en fait pas rares. Le diagnostic en est donc parfois ardu, mais est facilité par l'existence depuis 2016 de critères diagnostiques précis et simples. La conduite diagnostique est avant tout clinique, aidée par l'imagerie et par l'étude du liquide céphalorachidien. La détection d'auto-anticorps anti-neuronaux spécifiques permet ensuite d'établir le diagnostic. Dans cet article, nous reverrons brièvement les présentations cliniques et les résultats paracliniques qui permettent de conduire au diagnostic probable ou défini d'encéphalite auto-immune, ce qui constitue le premier pas pour proposer un traitement spécifique.

Mots clés : Encéphalite auto-immune; Encéphalite limbique ; Encéphalite anti-NMDAR ; Anticorps

Abstract

Autoimmune encephalitis are uncommon diseases encompassing a wide clinical spectrum, and have many differential diagnoses. By contrast with the first descriptions of these diseases, not only acute or subacute presentations are observed; instead many patients have a progressive course mimicking neurodegenerative disorders. Fortunately, accurate and easy-to-use diagnostic criteria are available since 2016, facilitating the identification of possible cases. The diagnosis is mainly based on clinical findings, supported by brain imaging and cerebrospinal fluid analysis. Detection of autoantibodies specifically targeting neuronal antigens then allows the establishment of diagnosis. Herein, we briefly review the clinical presentation and the ancillary tests leading to a probable or definite diagnosis, which is the first step towards adequate management of these patients.

Keywords : Autoimmune encephalitis; Limbic encephalitis; Anti-NMDAR encephalitis; Antibody

Introduction

La première description il y a 13 ans de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR (*N-methyl-D-aspartate receptor*) [1] a eu d'énormes conséquences sur le développement de la neuro-immunologie, aussi bien sur le plan clinique, avec la description de nouvelles entités, que sur le plan de la recherche et de la compréhension des liens entre système immunitaire et système nerveux. Même si certains sous-types d'encéphalites auto-immunes étaient déjà connus, ils s'agissait essentiellement de syndromes neurologiques paranéoplasiques [2]. La découverte de nouvelles entités cliniques a par ailleurs largement étendu le spectre clinique des encéphalites en général, qui était auparavant dominé par les causes infectieuses [3]. Nos connaissances de ce domaine passionnant augmentent rapidement et il est régulièrement décrit de nouveaux auto-anticorps et de nouveaux tableaux cliniques. Ce cadre nosologique allant en se complexifiant, une mise à jour régulière est nécessaire concernant les nouveaux tableaux cliniques décrits et les examens biologiques nécessaires au diagnostic.

L'objectif de ce travail est d'offrir un guide simple et concis des données nécessaires pour suspecter puis établir le diagnostic d'encéphalite auto-immune. Nous n'avons pas inclus les cérébellites, les myélites, ni les neuropathies dysimmunes, dont les principes de diagnostic et de prise en charge diffèrent.

Classification des encéphalites auto-immunes

Ces dernières années, deux grands groupes d'encéphalites auto-immunes ont émergé, que l'on distingue selon la localisation intra- ou extracellulaire de l'antigène reconnu par les auto-anticorps des patients. Le premier groupe est constitué par les encéphalites associées à des auto-anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires, et inclut essentiellement des encéphalites paranéoplasiques (Tableau 1) [2]. Les auto-anticorps qui y sont associés, également appelés anticorps anti-onconeuronaux, sont d'excellents marqueurs de l'existence d'un cancer sous-jacent souvent encore occulte. Bio-marqueurs très spécifiques du syndrome paranéoplasique, ils n'ont pas par contre généralement de rôle pathogène. Les symptômes neurologiques sont en fait en lien avec la destruction de populations de neurones, imputable à des lymphocytes T cytotoxiques auto-réactifs et non à l'action des anticorps [4]. Le potentiel de récupération est donc faible, et dépend de l'étendue de la destruction neuronale. A l'inverse, le deuxième

groupe est constitué d'encéphalites associées à des auto-anticorps dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des neurones et plus particulièrement à la synapse (principalement des récepteurs aux neurotransmetteurs) (Tableau 2) [5,6]. Les cancers sont plus rares, avec des variations en fonction de l'âge et du sexe. Contrairement aux anticorps anti-onconeuronaux, les anticorps dirigés contre des antigènes de surface ont potentiellement un effet pathogène et peuvent perturber la transmission synaptique, de façon réversible et en occasionnant peu ou pas de mort cellulaire [5,6]. Un tel mécanisme a été démontré *in vitro* ou dans des modèles animaux pour plusieurs de ces anticorps, amenant à généraliser le concept à l'ensemble des anticorps anti-antigène neuronal de surface [5,6]. La réversibilité de l'effet des anticorps explique que, malgré des signes initiaux parfois très sévères, les patients sont susceptibles de récupérer complètement. Ainsi, ces deux groupes d'encéphalite ont une physiopathologie et des pronostics opposés. De plus, en fonction de la protéine ciblée par les anticorps sont observées des variations importantes en terme de présentation clinique, de mode évolutif, de pronostic fonctionnel, et d'association aux cancers. Un diagnostic initial précis est donc essentiel à la prise en charge.

Formes cliniques

La présentation la plus caractéristique au cours des encéphalites auto-immunes est l'atteinte dite limbique, qui se manifeste par des crises d'épilepsie d'origine temporale interne, des symptômes psychiatriques ou des troubles comportementaux, et/ou une amnésie antérograde. Ce tableau clinique est classiquement subaigu, s'installant en moins de trois mois, mais peut être plus progressif selon le type d'encéphalite (anti-LGI1 [*leucine-rich glioma inactivated 1*], anti-CASPR2 [*contactin-associated protein-like 2*], anti-IgLON5 [*immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5*]) [7]. De plus, les signes limbiques peuvent se combiner avec des signes extralimbiques, réalisant des tableaux cliniques qui sont particuliers à chaque type d'encéphalite auto-immune. Ainsi, certaines encéphalites limbiques paranéoplasiques s'intègrent dans un tableau multifocal (encéphaloneuromyéélite) incluant des signes cérébelleux, du tronc cérébral, ou du système nerveux périphérique (Tableau 1) [2]. C'est cependant pour les encéphalites avec anticorps ciblant des antigènes de surface que la distinction entre formes cliniques est particulièrement notable (Tableau 2) [5].

Encéphalites limbiques avec anticorps dirigé contre des antigènes intracellulaires

Les encéphalites auto-immunes avec anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires sont dans la majorité des cas des syndromes paranéoplasiques. L'encéphalite précède la découverte du cancer dans près de deux tiers des cas, aussi l'identification précise du syndrome neurologique est-elle fondamentale [2]. Les deux formes les plus fréquentes d'encéphalite limbique paranéoplasique sont celles associées aux anticorps anti-Hu et anti-Ma2 [8,9]. L'encéphalite limbique à anticorps anti-Hu est associée au cancer du poumon, en particulier les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules [10]. Le tableau d'encéphalomyélite est commun, caractérisé par une atteinte multifocale du système nerveux central, avec des signes limbiques, cérébelleux et/ou du tronc cérébral, et périphérique, sous la forme d'une neuropathie sensitive subaiguë et/ou d'une dysautonomie gastro-intestinale (pseudo-obstruction intestinale chronique, gastroparésie) [10]. L'encéphalite limbique paranéoplasique à anticorps anti-Ma2 est quant à elle le plus souvent accompagnée de symptômes diencephaliques (narcolepsie, troubles du comportement alimentaire) ou du tronc cérébral (troubles oculomoteurs, dysarthrie) [11]; des présentations plus rares, comme une atteinte du motoneurone, ont été également décrites [12]. Les cancers les plus fréquents chez ces patients sont les tumeurs testiculaires et le cancer du poumon non à petites cellules [11]. Le pronostic des encéphalites limbiques paranéoplasiques, par comparaison aux encéphalites associées aux anticorps contre les antigènes de surface, est péjoratif, la majorité des patients gardant des troubles de mémoire sur le long terme [8,9].

L'encéphalite limbique à anticorps anti-AK5 (*adenylate kinase 5*) est beaucoup plus rare (15 cas à ce jour ont été publiés), et appartient au même groupe, la protéine AK5 étant intracellulaire [13]. Toutefois, aucun des cas rapportés n'est paranéoplasique. Elle se caractérise par une amnésie antérograde subaiguë massive en lien avec une inflammation majeure des structures temporales internes. Des prodromes sont observés chez certains patients (asthénie, anorexie, dépression). De façon remarquable, il n'y a pas de crises épileptiques. La majorité des cas rapportés évoluait vers une atrophie bi-hippocampique majeur et des troubles sévères de la mémoire antérograde [13].

Encéphalite à anticorps anti-NMDAR

L'encéphalite anti-NMDAR (*N-methyl-D-aspartate receptor*) est la plus fréquente des encéphalites auto-immunes (40 diagnostics environ par an en France). Elle affecte particulièrement les femmes jeunes et les enfants [14]. Des prodromes d'allure virale (fièvre, signes digestifs, céphalées) sont observées chez 70% des patients

[15]. La présentation clinique excède largement le système limbique et s'installe de façon stéréotypée [15]. Typiquement, la maladie débute par des symptômes psychiatriques (idées délirantes, hallucinations, agitation). Jusqu'à 40% des patients sont de fait initialement hospitalisés en psychiatrie [16]. Par la suite, surviennent des crises épileptiques généralisées, des troubles cognitifs très polymorphes (troubles langagiers, visuo-constructifs, praxiques et exécutifs) et des mouvements anormaux (dyskinésies segmentaires et bucco-linguo-faciales). Enfin, se développent une dysautonomie, des troubles de la vigilance et une hypoventilation centrale, ce qui rend nécessaire une prise en charge en soins intensifs chez jusqu'à 77% des patients [14]. Un tératome ovarien est retrouvé chez environ 50% des patientes, et doit être systématiquement recherché [14]. La présentation clinique dépend cependant du sexe et de l'âge des patients. Ainsi, les enfants débutent en général par des crises d'épilepsie motrices et des mouvements anormaux ; tandis que chez les hommes adultes, l'épilepsie temporale interne est le signe initial le plus fréquent [14,17]. Toutefois, la majorité de patients développe le syndrome complet durant le premier mois de l'évolution [14]. Malgré un tableau clinique qui peut être extrêmement sévère, une récupération très progressive est observée dans la majorité des cas, sous réserve d'un traitement précoce, et plus de 80% des patients retrouvent leur état de base dans les deux premières années d'évolution. Des récurrences à distance sont observées dans 10-25% des cas [14].

Un syndrome de chevauchement avec une pathologie démyélinisante est observé dans moins de 4% des encéphalites anti-NMDAR. Dans ces formes chevauchantes (*overlap syndromes*), survient un tableau clinique et/ou radiologique compatible avec une maladie démyélinisante, de façon concomitante ou non au tableau d'encéphalite auto-immune. Des anticorps anti-AQP4 (*aquaporin-4*) ou anti-MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) ont été décrites chez ces patients en sus des anticorps anti-NMDAR. Ce sous-groupe de patient a un pronostic défavorable du fait des déficits imputables à l'atteinte démyélinisante associée (déficit moteur, syndrome cérébelleux) [18].

Enfin, dans environ un 25% des cas les encéphalites infectieuses herpétiques se compliquent secondairement d'une encéphalite auto-immune, et ces encéphalites auto-immunes post-herpétiques sont associées dans 74% des cas à l'apparition d'anticorps anti-NMDAR dans le sérum ou le LCR des patients [19]. Cette complication apparaît dans les premiers 2 mois après l'infection et sa présentation clinique diffère selon l'âge du patient: choréo-athétose, crises épileptiques, et troubles de la conscience chez les

enfants de moins de 4 ans ; symptômes neuropsychiatriques chez les patients plus âgés [19]. Les traitements immunomodulateurs comme le rituximab semblent améliorer ces patients [19].

Encéphalite à anticorps anti-LGI1

L'encéphalite à anticorps anti-LGI1 (*leucine-rich glioma inactivated 1*) affecte essentiellement des patients de plus de 50 ans, avec une nette prédominance masculine [20]. Les cancers sont exceptionnels [20]. Outre les symptômes limbiques, elle s'accompagne de crises dystoniques facio-brachiales, signe clinique qui lui est pathognomonique [21]. Il s'agit de mouvements très brefs (quelques secondes), consistant en des contractions de la musculature du visage et du membre supérieur homolatéraux ; plus rarement le membre inférieur peut être aussi affecté. Les patients peuvent présenter plusieurs centaines de ces épisodes par jour; ils peuvent être provoqués par l'anxiété ou le bruit. Ces crises dystoniques ne s'accompagnent d'aucune anomalie sur l'EEG de scalp et répondent mal aux antiépileptiques [22,23]. Les corticoïdes sont par contre généralement efficaces et permettraient de prévenir l'installation des troubles cognitifs lorsque les crises dystoniques surviennent de façon isolée [23]. Chez certains patients toutefois, l'atteinte cognitive (amnésie antérograde et syndrome dysexécutif frontal) et les troubles comportementaux prédominent, les crises focales passant alors inaperçues au moins durant les premiers mois de l'évolution. La suspicion erronée de tableau démentiel rapide est fréquente dans cette situation, et n'est alors corrigée qu'une fois que l'épilepsie devient évidente [24,25]. Les traitements immunomodulateurs sont en général efficaces mais la précocité de leur mise en place, et donc du diagnostic, semble déterminante [23].

Encéphalite à anticorps anti-CASPR2

L'encéphalite à anticorps anti-CASPR2 (*contactin-associated protein-like 2*) réalise un tableau limbique chez des patients quasi-exclusivement masculins de plus de 50 ans. Les atteintes extra-limbiques sont fréquentes, tout particulièrement l'ataxie cérébelleuse [26]. Celle-ci peut être permanente, ou se présenter sous la forme d'épisodes paroxystiques, durant généralement quelques minutes [27]. Parmi les autres symptômes extra-limbiques, sont rapportés les myoclonies, notamment à l'orthostatisme, la perte de poids, et les signes dysautonomiques. Certains patients avec une encéphalite limbique à anticorps anti-CASPR2 peuvent développer de façon

concomitante ou dissociée une neuromyotonie acquise (syndrome d'Isaacs), qui correspond à un tableau d'hyperexcitabilité du nerf périphérique avec crampes, fasciculations, et douleurs neurogènes [26]. Outre l'encéphalite limbique et le syndrome d'Isaacs, les anticorps anti-CASPR2 sont détectés chez les patients avec un syndrome de Morvan, un tableau central non limbique incluant une insomnie sévère avec hallucinations nocturnes et une encéphalopathie, associé à des signes hyperexcitabilité nerveuse périphérique, une altération de l'état général et des signes de dysautonomie majeure (hypersudation profuse, tachycardie sinusale, encombrement bronchique majeur) [28]. Le syndrome de Morvan est observé à tous les âges et a une prédominance masculine moins marquée. Il s'associe fréquemment au thymome malin, alors qu'encéphalite limbique à anticorps anti-CASPR2 et syndrome d'Isaacs ne sont le plus souvent pas paranéoplasiques [26,28].

Encéphalite à anticorps anti-GAD65

L'encéphalite limbique à anticorps anti-GAD65 (*glutamic acid decarboxylase isotype 65kDa*) concerne essentiellement des femmes, et survient à tout âge [29,30]. Les formes paranéoplasiques sont rares [31]. Elle réalise un tableau d'encéphalite limbique à début subaigu ou insidieux, et dans la majorité des cas une détérioration progressive est observée, avec le développement de troubles cognitifs (amnésie antérograde, syndrome frontal) et d'une épilepsie temporale pharmacorésistante [29,30,32]. L'épilepsie temporale peut être isolée au début de l'évolution, et les immunosuppresseurs ne sont en général que partiellement efficaces, possiblement du fait d'un retard diagnostique fréquent [29]. Outre l'encéphalite limbique, les anticorps anti-GAD65 peuvent s'associer à un syndrome de la personne raide ou un syndrome cérébelleux progressif [33–35]. Les comorbidités auto-immunes, tels que le diabète de type 1, les thyroïdites, ou le vitiligo, sont fréquentes [33–36]. Les patients avec un syndrome neurologique à anti-GAD65 se distinguent des patients diabétiques par le titre élevé des anticorps anti-GAD65 sériques, et par leur détection dans le LCR avec une synthèse intra-thécale [29,33,34,36].

Encéphalite à anticorps anti-GABA récepteur

Les encéphalites associées aux anticorps contre les récepteurs au GABA (*gamma-aminobutyric acid*) sont toutes les deux caractérisées par des crises d'épilepsie souvent résistantes au traitement antiépileptique ; l'état de mal est une complication

fréquente [37,38]. Toutefois, l'encéphalite anti-GABA_BR (*gamma-aminobutyric acid type B receptor*) est très fréquemment paranéoplasique, satellite d'un cancer pulmonaire à petites cellules [37]. Après une phase initiale caractérisée par une intense activité épileptique, se développent des troubles cognitifs, en particulier une amnésie antérograde [39]. Le pronostic est grevé par la fréquence des cancers pulmonaires [37]. A l'inverse, l'encéphalite à anticorps anti-anti-GABA_AR (*gamma-aminobutyric acid type A receptor*) est généralement non paranéoplasique, touche les enfants comme les adultes, et se caractérise par une atteinte plus diffuse, tant sur le plan clinique (crises épileptiques, état de mal, altérations du comportement, mouvements anormaux) que radiologique (multiples lésions corticales et sous-corticales, généralement au niveau temporal ou frontal, mais aussi des noyaux gris centraux ou du cervelet) [38].

Encéphalites rares

L'encéphalite à anticorps anti-IgLON5 (*immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5*) atteint des patients âgés de 50 ans et plus, et réalise un tableau clinique complexe, d'évolution progressive, associant troubles du sommeil (insomnie, apnée obstructive, trouble de comportement en sommeil paradoxal, avec pattern évocateur à la polysomnographie), ataxie, signes bulbaires, troubles oculomoteurs, troubles cognitifs, et mouvements anormaux [40,41]. Des signes d'hyperexcitabilité (myoclonies, crampes, fasciculations, hyperekplexie) sont possibles. Les symptômes s'associent de façon relativement aléatoire et apparaissent dans n'importe quel ordre [41]. Une centaine de patients ont été rapportés à ce jour. Cependant, du fait de la variabilité des tableaux cliniques et de l'évolution progressive, le retard diagnostique est fréquent et cette encéphalite est probablement sous-diagnostiquée.

L'encéphalite limbique à anticorps anti-AMPA (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*) associe de façon variable épilepsie temporale interne, troubles comportementaux et amnésie antérograde. Une ataxie cérébelleuse est possible. En outre, il existe des formes fulminantes de très mauvais pronostic [42,43]. Un cancer est retrouvé chez 65% des patients environ, avec parfois la détection concomitante d'anticorps anti-onconeuronaux ; ces formes paranéoplasiques semblent de plus mauvais pronostic [43].

L'encéphalite à anticorps anti-DPPX (*dipeptidyl peptidase-like protein 6*), décrite chez environ 40 patients, est caractérisée par des signes d'hyperexcitabilité du système nerveux central, tels que crises d'épilepsie, myoclonies, hyperkplexie, et

tremblement. La plupart des patients présentent des prodromes digestifs (diarrhée, amaigrissement) [44,45].

L'encéphalite à anticorps anti-mGluR5 (*metabotropic glutamate receptor 5*), dont moins de 20 patients ont été publiés, peut être paranéoplasique dans la moitié de cas, et s'associe particulièrement au lymphome de Hodgkin. Il s'agit d'une encéphalite extensive, non strictement limbique, qui associe troubles du comportement, de la mémoire et du sommeil, crises épileptiques, et mouvements anormaux [46].

Diagnostiques différentiels

Les diagnostics différentiels pouvant mimer une encéphalite limbique sur les plans clinique et radiologique incluent les causes infectieuses (encéphalite herpétique, neurosyphilis) et néoplasiques (gliomes); plus rarement, les manifestations neurologiques centrales des maladies inflammatoires systémiques (neuro-lupus, neurosarcoïdose ou neuro-Behçet) peuvent également mimer une encéphalite auto-immune [7]. Lorsque la présentation est progressive, ou s'installe de façon séquentielle, peuvent parfois se discuter une étiologie neuro-dégénérative comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob [7]. Lorsqu'un cancer est déjà connu, les causes toxiques, métabolique et carencielles, ainsi qu'un envahissement méningé ou parenchymateux doivent être écartés. Le bilan à la recherche d'éventuels diagnostics alternatifs doit donc être le plus exhaustif possible, tout en étant orienté par la situation clinique (Figure 1).

Neuro-imagerie

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale doit être réalisée chez tous les patients suspects d'encéphalite auto-immune. Elle est utile à l'élimination des diagnostics différentiels (Figure 1), et permet d'identifier les lésions caractéristiques de l'encéphalite limbique [7]. Cependant, une IRM normale n'écarte pas le diagnostic; ainsi jusqu'à 70% des patients avec une encéphalite anti-NMDAR ont une IRM encéphalique normale [14].

L'aspect caractéristique des encéphalites limbiques est un hypersignal en séquence FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) des structures temporo-mésiales, unilatéral ou bilatéral, sans effet de masse, ni de prise de contraste (Figure 2) [47]. Bien qu'évocatrice, cette image n'est pas spécifique et peut être observée également en cas

d'encéphalite herpétique ou de gliome malin, y compris lorsqu'elle est bilatérale [7,48,49].

Certaines sortes d'encéphalites auto-immunes montrent des caractéristiques radiologiques très particulières. L'IRM des encéphalites à anticorps anti-Ma2 montre des lésions localisées dans les structures nerveuses typiquement affectées (c'est-à-dire, le tronc cérébral, l'hypothalamus, et les lobules temporaux internes), parfois avec rehaussement après l'administration de gadolinium [11]. Il existe une forme sévère d'encéphalite à anticorps anti-AMPA, dans laquelle les patients développent une atrophie cérébrale diffuse et fulgurante [42]. L'encéphalite anti-GABA_AR s'accompagne d'hypersignaux extensifs, bilatéraux, touchant les structures corticales et sous-corticales [38]. En revanche, dans les encéphalites à anticorps anti-NMDAR les IRM sont le plus souvent normales, ne montrant que des lésions aspécifiques dans la substance blanche [50], ou des lésions démyélinisantes dans le cas rare des syndromes de chevauchement[18].

La place du FDG-PET (*18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*) dans le bilan diagnostique des encéphalites auto-immunes reste à déterminer. Différentes altérations du métabolisme cérébral ont été rapportées, parfois plus précoces que les anomalies structurales détectées par l'IRM. Toutefois, la rentabilité de cet examen pour le diagnostic et le suivi des encéphalites auto-immunes est controversée en l'absence de données de la littérature suffisantes [47].

Liquide céphalorachidien

L'analyse du LCR est fondamentale pour démontrer la présence d'inflammation dans le système nerveux central, mais aussi pour réaliser les analyses nécessaires pour écarter d'autres possibilités diagnostiques comme les encéphalites infectieuses (Figure 1) [7]. Le LCR peut montrer une hyperprotéinorachie et une pléiocytose, en général modérée (moins de 100 cellules/mm³) [7]. La présence de bandes oligoclonales et l'élévation de l'index IgG sont parfois les seules anomalies [50]. Un LCR strictement normal n'écarte pas le diagnostic d'encéphalite auto-immune; ceci est fréquent notamment dans le cas des encéphalites à anticorps anti-LGI1 ou anti-IgLON5 [25].

Enfin, il a été récemment décrit une augmentation de différents bio-marqueurs de neurodégénérescence (progranuline, neurofilaments, protéine Tau) dans le LCR lors de la phase aiguë des encéphalites auto-immunes [51,52]. La diminution ultérieure de ces marqueurs semble corrélée avec l'amélioration de l'état clinique des patients sous

traitement [51,52]. Selon ces données préliminaires, l'emploi de ces bio-marqueurs représenterait un potentiel outil de stratification pronostique et de suivi des patients.

Détection des anticorps

La détection des anticorps est décisive car en présence d'un tableau clinique compatible elle permet de confirmer le diagnostic (Figure 1), et renseigne sur le pronostic. Une minorité d'encéphalites auto-immunes ne s'associe à aucun anticorps, et leur diagnostic repose alors sur des critères distincts [7]. Plusieurs aspects doivent être tenus en compte pour la détection des anticorps :

1. La technique utilisée. L'immunofluorescence sur cerveau de rat est la technique de screening recommandée, dont le résultat doit être confirmé et précisé par une autre technique, soit un Western-blot pour les anticorps anti-onconeuronaux, soit un *cell-based binding assay* (CBA) pour les anticorps dirigés contre des antigènes de surface [53]. Actuellement différents kits commerciaux sont disponibles mais leurs sensibilité et spécificité ne sont pas connues. Leur performance semble varier en fonction des anticorps et du fluide biologique considéré (sérum, LCR) [54]. Il reste donc indispensable de faire confirmer tous les résultats positifs par un laboratoire de référence.
2. La nature de l'échantillon. La sensibilité pour la détermination des anticorps varie entre le sérum et le LCR pour chaque anticorps. Il est donc recommandé d'envoyer autant que possible sérum et LCR au laboratoire [7,55]. De manière générale, la sensibilité des tests sériques est élevée pour les anticorps anti-onconeuronaux, tandis que l'analyse du LCR est indispensable pour la détection des anticorps dirigés contre des antigènes de surface [55]. Deux exceptions existent parmi ce dernier groupe: l'encéphalite à anticorps anti-LGI1, où les anticorps ne sont détectables que dans le sérum dans un sous-groupe de patients [20]; et le syndrome de Morvan et la neuromyotonie, où les anticorps anti-CASPR2 sont uniquement identifiés dans le sérum [26].
3. Il est absolument indispensable de s'assurer toujours que le tableau clinique et l'anticorps retrouvé soient compatibles, c'est-à-dire, qu'il existe une relation entre eux bien documentée dans la littérature [53]. Dans le cas contraire, un faux résultat positif doit être suspecté.

Critères diagnostiques

Depuis 2016 il existe des critères cliniques permettant de sélectionner les patients suspects d'encéphalite auto-immune possible (encéphalopathies immuno-médiées au sens large: encéphalite limbique, mais aussi encéphalomyélite aiguë disséminée, encéphalite à anti-MOG, spectre neuromyéélite optique, encéphalite de Bickerstaff; Tableau 3), d'encéphalite limbique auto-immune définie (Tableau 4), et à cause de ses caractéristiques particulières, d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR (Tableau 5) [7]. Même si le tableau clinique est très important, le diagnostic définitif s'appuie surtout sur la détection des anticorps. Cependant, il existe également des critères permettant de retenir le diagnostic d'encéphalite auto-immune probable alors qu'aucun anticorps n'est détectable (Tableau 6) [7].

Recherche du cancer

Une fois qu'un diagnostic a été établi sur la base du tableau clinique et de la présence d'un auto-anticorps, il est indispensable d'écarter la possibilité d'une néoplasie sous-jacente. L'orientation du bilan et surtout la nécessité de le répéter ultérieurement dépend de l'anticorps (Tableaux 1 et 2) [56].

En général, le scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé comme première approche pour écarter une néoplasie occulte dans tous les cas. Si, en fonction de l'anticorps, une localisation tumorale spécifique est suspectée, d'autres tests seront réalisés. Par exemple, pour le cancer du poumon ou d'autres tumeurs thoraciques comme un thymome, le FDG-PET peut être utile si le scanner initial est négatif [56]. Éliminer un cancer du sein sous-jacent requiert la réalisation d'une mammographie, suivie d'une IRM mammaire. La recherche de tumeurs gynécologiques requiert une échographie pelvienne, complétée par une IRM pelvienne en cas de normalité [56]. Les tumeurs testiculaires doivent être aussi recherchées par échographie, qui peut être complétée par un scanner pelvien [56] ; même si l'IRM testiculaire est de plus en plus utilisée, son rôle reste à définir [57]. Enfin, les lymphomes sont explorés par un scanner thoraco-abdominopelvien et/ou un FDG-PET [56].

Lorsque l'anticorps détermine un risque minime d'association au cancer, un seul screening au diagnostic est suffisant. Lorsqu'à l'inverse il existe un risque élevé (anticorps anti-onconeuronaux bien définis, tableau 1), il est recommandé de répéter cette recherche tous les 6 mois pendant 4 ans [56].

Conclusions

Le diagnostic des encéphalites auto-immunes peut s'avérer complexe du fait de la variété des présentations cliniques. Le diagnostic doit être suspecté dès lors qu'un patient développe un tableau neurologique central aigu ou subaigu sans explication alternative évidente. Les tableaux cognitifs plus progressifs doivent faire également évoquer le diagnostic s'ils s'accompagnent d'éléments évocateurs (crises temporales ou crises dystoniques facio-brachiales, ataxie, trouble du sommeil, mouvements anormaux...). Certains éléments ou tableaux cliniques sont particulièrement suggestifs (tableau psychotique aigu suivi de dyskinésies oro-faciales chez une femme jeune ; troubles mnésiques subaigus, crises épileptiques focales temporales internes, crises dystoniques facio-brachiale chez un homme âgé). Le bilan doit permettre non seulement de confirmer la suspicion d'encéphalite auto-immune, mais aussi d'écarter les autres possibilités diagnostiques. La détection des anticorps spécifiques permet de confirmer le diagnostic, mais l'absence de test de référence commercial rend pour l'instant indispensable de faire confirmer tout résultat positif par un laboratoire spécialisé. La collaboration avec des centres de références reste essentielle, étant données la rareté de ces maladies et la fréquence des incertitudes diagnostiques.

Remerciements

Ce travail est soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-14-CE15-0001-MECANO et le projet RHU4-BETPSY) et la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM DQ20170336751).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts

Bibliographie

- [1] 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* 2007;61:25-36.
- [2] Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135–40.
- [3] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899–904.
- [4] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–90.
- [5] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 2017;97:839–87.
- [6] Chefdeville A, Honnorat J, Hampe CS, Desestret V. Neuronal central nervous system syndromes probably mediated by autoantibodies. *Eur J Neurosci* 2016;43:1535–52.
- [7] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404.
- [8] Gultekin SH. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481–94.
- [9] Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:381-5.
- [10] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138–48.
- [11] Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831–44.
- [12] Vogrig A, Joubert B, Maureille A, Thomas L, Bernard E, Streichenberger N, et al. Motor neuron involvement in anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndrome. *J Neurol* 2019;266:398–410.
- [13] Do L-D, Chanson E, Desestret V, Joubert B, Ducray F, Brugière S, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology* 2017;88:514–24.
- [14] 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* 2013;12:157–65.
- [15] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63–74.
- [16] Lejoste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016;3:e280.
- [17] Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 2014;82:556–63.

- [18] 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* 2014;75:411–28.
- [19] Armangue T, Spatola M, Vlasea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-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* 2018;17:760–72.
- [20] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016;87:1449–56.
- [21] Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan’s syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734–48.
- [22] Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain* 2016;139:1079–93.
- [23] Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892–900.
- [24] Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martínez-Hernández E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016;87:759–65.
- [25] Escudero D, Guasp M, Ariño H, Gaig C, Martínez-Hernández E, Dalmau J, et al. Antibody-associated CNS syndromes without signs of inflammation in the elderly. *Neurology* 2017;89:1471–5.
- [26] Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol* 2016;73:1115.
- [27] Joubert B, Gobert F, Thomas L, Saint-Martin M, Desestret V, Convers P, et al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017;4:e371.
- [28] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012;72:241–55.
- [29] Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470–8.
- [30] García García ME, Castrillo SM, Morales IG, Sacoto DDC, Dolado AM. Acute amnesia and seizures in a young female. *Epileptic Disord* 2013;15:455–60.
- [31] Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol* 2015;72:874.
- [32] Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, Rheims S, Ducray F, Picard G, et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol* 2020. doi:10.1007/s00415-020-09807-2.
- [33] Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553–63.

- [34] Muñoz-Lopetegi A, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, Bastiaansen AEM, Nagtzaam MMP, Hulsboom ESP, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e696.
- [35] Muñoz-Castrillo S, Ambati A, Dubois V, Vogrig A, Joubert B, Rogemond V, et al. Primary DQ effect in the association between HLA and neurological syndromes with anti-GAD65 antibodies. *J Neurol* 2020. doi:10.1007/s00415-020-09782-8.
- [36] Gresa-Arribas N, Ariño H, Martínez-Hernández E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, et al. Antibodies to Inhibitory Synaptic Proteins in Neurological Syndromes Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Autoimmunity. *PLOS ONE* 2015;10:e0121364.
- [37] Hofberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013;81:1500–6.
- [38] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology* 2017;88:1012–20.
- [39] Maureille A, Fenouil T, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto A-L, et al. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABAB receptor encephalitis. *J Neurol* 2019;266:195–206.
- [40] Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017;88:1736–43.
- [41] Gaig C, Compta Y. Neurological profiles beyond the sleep disorder in patients with anti-IgLON5 disease: *Curr Opin Neurol* 2019;32:493–9.
- [42] Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois M-O, et al. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol* 2015;72:1163.
- [43] Hofberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015;84:2403–12.
- [44] Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014;83:1797–803.
- [45] Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology* 2017;88:1340–8.
- [46] Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernandez E, Armangué T, Prüss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology* 2018;90:e1964–72.
- [47] Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015;309:68–83.
- [48] Vogrig A, Joubert B, Ducray F, Thomas L, Izquierdo C, Decaestecker K, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol* 2018;265:669–77.
- [49] Scheid R, Voltz R, Vetter T, Sabri O, von Cramon DY. Neurosyphilis and paraneoplastic limbic encephalitis: important differential diagnoses. *J Neurol* 2005;252:1129–32.
- [50] 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* 2008;7:1091–8.
- [51] Constantinescu R, Krýsl D, Andrén K, Asztély F, Bergquist F, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuronal and glial cell damage in patients with autoimmune neurologic syndromes with and without underlying malignancies. *J Neuroimmunol* 2017;306:25–30.
- [52] Körtvelyessy P, Prüss H, Thurner L, Maetzler W, Vittore-Welliong D, Schultze-Amberger J, et al. Biomarkers of Neurodegeneration in Autoimmune-Mediated Encephalitis. *Front Neurol* 2018;9:668.
- [53] Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5-2012: Updated guideline for the diagnosis of antineuronal antibodies. *Clin Neuropathol* 2012;31:337–41.
- [54] Déchelotte B, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Vogrig A, Picard G, Rogemond V, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e701.
- [55] Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol* 2018;9:841.
- [56] Titulaer MJ, Soffiatti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force: Screening for tumours in PNS. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3.
- [57] Barrisford GW, Kreydin EI, Preston MA, Rodriguez D, Harisighani MG, Feldman AS. Role of imaging in testicular cancer: current and future practice. *Future Oncol Lond Engl* 2015;11:2575–86.
- [58] Simard C, Vogrig A, Joubert B, Muñiz-Castrillo S, Picard G, Rogemond V, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e699.
- [59] Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;80:412–6.
- [60] Bost C, Chanson E, Picard G, Meyronet D, Mayeur M-E, Ducray F, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies. *J Neurol* 2018;265:2190–200.
- [61] Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014;137:2178–92.

Légende des figures

Figure 1. Algorithme diagnostique et bilan essentiel à réaliser face à une suspicion d'encéphalite autoimmune.

Abréviations : A β , peptide β -amyloïde ; EEG, électroencéphalogramme ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; LCR, liquide céphalorachidien ; PhTau, Tau hyperphosphorylée ; PCR, *polymerase chain reaction* ; TAP, thoraco-abdominopelvien ; VDRL, *venereal disease research laboratory*

Figure 2. IRM typique d'encéphalite limbique : (A) hypersignal temporal interne bilatérale dans la séquence FLAIR axiale chez un patient avec des anticorps anti-GAD (B) hypersignal temporal interne unilatérale (gauche) dans la séquence FLAIR coronale chez un patient avec des anticorps anti-LGI1 (C) développement d'une atrophie temporal interne bilatérale dans la séquence FLAIR coronale chez un patient avec des anticorps anti-AK5.

Abréviations : AK5, *adenylate kinase 5*; FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*; GAD, *glutamic acid decarboxylase*; IRM, imagerie par résonance magnétique ; LGI1, *leucine-rich glioma inactivated protein 1*

Tableaux

Tableau 1. Encéphalites auto-immunes à anticorps contre antigènes intracellulaires (onconeuronaux) et leurs associations avec les tumeurs.

Anticorps	Fréquence des tumeurs	Type de tumeur associé	Syndromes associés
ANNA-1/Hu [1]	>80%	CPPC (>70%) Prostate Gastrointestinal	Encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse, neuropathie sensitive
ANNA-2/Ri [58]	>80%	Sein Gynécologique Poumon	Ataxie cérébelleuse, opsoclonus-myoclonus, mouvements anormaux, encéphalite limbique
Ma2 [11]	>60%	Testiculaire non-CPPC	Encéphalite limbique, diencéphalique, du tronc cérébral
CV2/CRMP5 [59]	>80%	CPPC (75%) Thymome	Encéphalite limbique, neuropathie sensitive
GAD [33]	<10%	Poumon Sein Thymome	Encéphalite limbique, syndrome de la personne raide, ataxie cérébelleuse progressive
AK5 [13]	0%	Aucun	Encéphalite limbique sans crises

Abréviations : AK5, *adenylate kinase 5*; ANNA, *antineuronal nuclear antibody*; CPPC, *carcinome du poumon à petites cellules*; CRMP5, *collapsin response-mediator protein 5*; GAD, *glutamic acid decarboxylase*

Tableau 2. Encéphalites auto-immunes à anticorps contre des antigènes de surface, et leurs associations avec des tumeurs.

Anticorps	Fréquence des tumeurs	Type de tumeur associé	Encéphalite: présentation clinique	Autres syndromes
NMDAR [14,60]	Jusqu'à 50% parmi les femmes jeunes, les enfants et les hommes jeunes n'ont pas de tumeur	Tératome ovarien Carcinomes (patients âgés)	Symptômes psychiatriques, dysfonction cognitive, mouvements anormaux, dysautonomie	
LGII [20]	<10%	Thymome	Encéphalite limbique, crises dystoniques faciobrachiales	
CASPR2 [26]	Jusqu'à 50% dans le syndrome de Morvan, <10% dans les encéphalites limbiques	Thymome	Encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse permanente ou paroxystique	Neuromyotonie, Syndrome de Morvan
DPPX [44]	Seulement quelques patients	Cancers hématologiques	Encéphalite limbique, prodromes digestifs	PERM
GlyR [61]	<10%	Thymome LH	Encéphalite limbique	PERM, opsoclonus-myoclonus
AMPA [42]	50%	Poumon Sein Thymome	Encéphalite limbique	Encéphalopathie diffuse fulminante

GABA _B R [37]	50%	CPPC	Encéphalite limbique, état de mal
GABA _A R [38]	40% parmi les adultes, aucune chez les enfants	Thymome	Encéphalite multifocale, état de mal
mGluR5 [46]	50%	LH	Encéphalite limbique plus troubles du sommeil, mouvements anormaux
IgLON5 [40]	0%	Aucun	Troubles du sommeil, de la marche, dysfonction bulbaire

Abréviations : AMPAR, *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*; CASPR2, *contactin-associated protein-like 2*; CPPC, cancer du poumon à petites cellules ; DPPX, *dipeptidyl peptidase-like protein*; GABA_AR, *gamma-aminobutyric acid-a receptor*; GABA_BR, *gamma-aminobutyric acid-b receptor*; GlyR, *glycine receptor* ; LGI1, *leucine-rich glioma inactivated protein 1*; LH, Lymphome d'Hodgkin ; mGluR5, *metabotropic glutamate receptor type 5*; NMDAR, *N-methyl-D-aspartate receptor*; PERM, *progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*.

Tableau 3. Critères diagnostiques d'encéphalite auto-immune possible [7].

Encéphalite auto-immune possible, si le tableau clinique répond aux trois critères suivants

- Apparition subaiguë (<3 mois) de dysfonction cognitive, altérations du niveau de conscience, ou de symptômes psychiatriques
- Au moins un parmi les suivants: un nouveau signe focal, des crises épileptiques non expliquées par une épilepsie préalable, une pléiocytose dans le LCR, une IRM compatible avec une encéphalite*
- Exclusion d'autres possibilités

*Des lésions hyperintenses en séquences FLAIR limitées aux lobules temporaux internes (encéphalite limbique) ou atteinte multifocale de la substance grise, de la substance blanche, ou des deux compatible avec des lésions de démyélinisation ou d'inflammation.

Abréviations : FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery* ; IRM, imagerie par résonance magnétique; LCR, liquide céphalorachidien.

Tableau 4. Critères diagnostiques d'encéphalite limbique auto-immune définitive [7].

Encéphalite auto-immune limbique définitive, si le tableau clinique répond aux quatre critères suivants ou si en l'absence d'un des trois premiers critères il y a détection des anticorps

- Apparition subaiguë (<3 mois) de dysfonction cognitive, crises épileptiques, ou de symptômes psychiatriques
- IRM cérébrale typique d'encéphalite limbique
- Au moins un parmi : pléiocytose dans le LCR ou électroencéphalogramme montrant des altérations temporales
- Exclusion d'autres possibilités

Abréviations : IRM, imagerie par résonance magnétique; LCR, liquide céphalorachidien.

Tableau 5. Critères diagnostiques d'encéphalite anti-NMDAR [7].

Définitive si les anticorps anti-NMDAR sont détectés dans le LCR dans un contexte clinique compatible ; et probable si le tableau clinique répond aux trois critères suivants

- Apparition subaiguë (<3 mois) d'au moins 4 sur 6 groupes de symptômes cardinaux:
 - i. Symptômes psychiatriques ou dysfonction cognitive
 - ii. Altérations de la parole
 - iii. Crises épileptiques
 - iv. Mouvements anormaux (comme par exemple des dyskinésies orofaciales)
 - v. Altérations du niveau de conscience
 - vi. Dysautonomie ou hypoventilation centrale
- Au moins un parmi : EEG anormal, ou LCR montrant une pléiocytose ou des bandes oligoclonales
- Exclusion d'autres possibilités

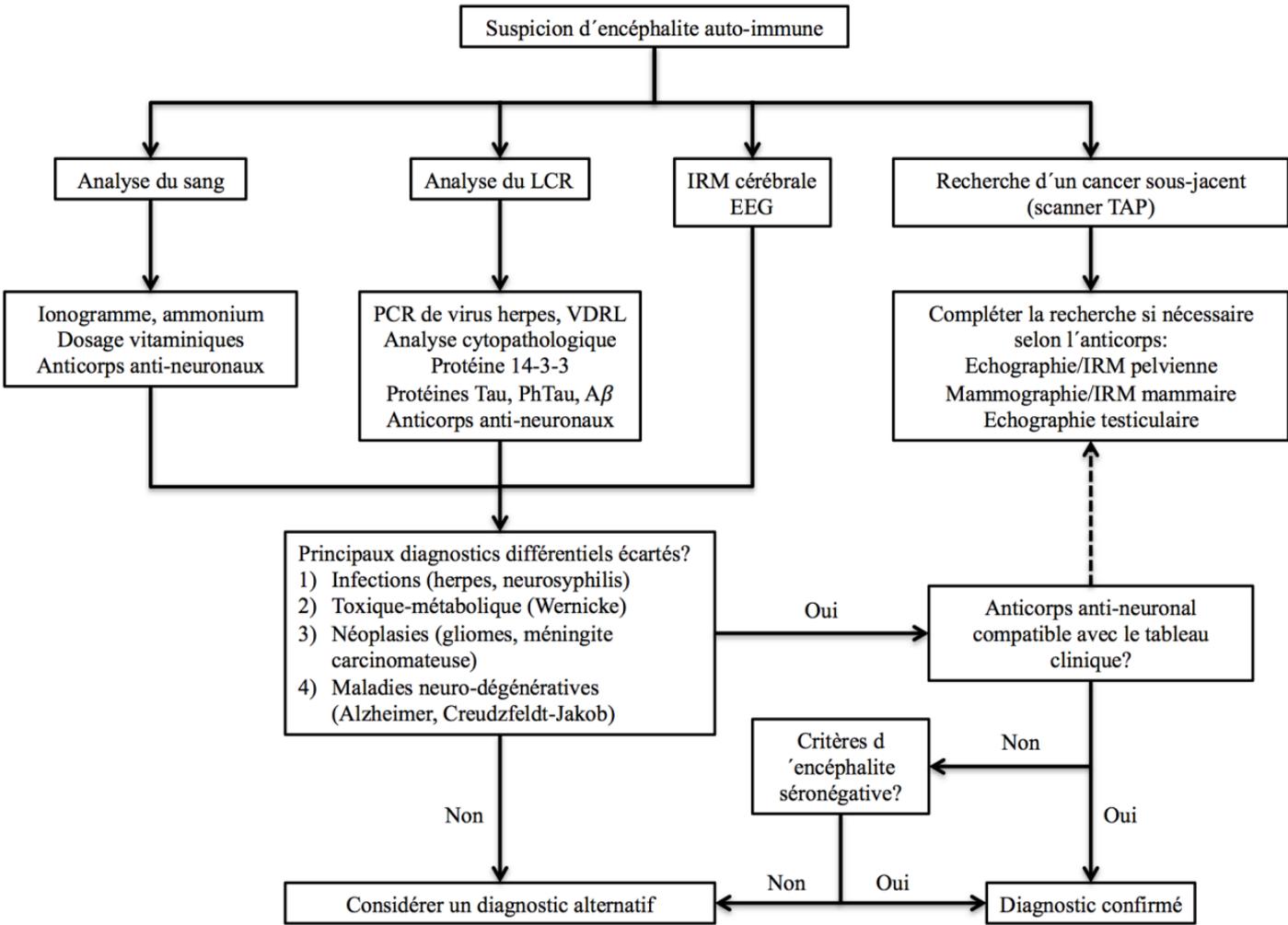
Abréviations : EEG, électroencéphalogramme; LCR, liquide céphalorachidien ; NMDAR, *N-methyl-D-aspartate receptor*.

Tableau 6. Critères diagnostiques d'encéphalite auto-immune séronégative [7].

Le diagnostic peut être établi lorsque les 4 critères suivants sont présents

- Apparition subaiguë (<3 mois) de troubles de la mémoire épisodique, d'altérations du niveau de conscience, ou de symptômes psychiatriques
- Exclusion de syndromes d'encéphalite auto-immune bien définis
- Absence d'anticorps bien caractérisés dans le sérum et le LCR, et au moins deux parmi les suivants: IRM compatible avec une encéphalite auto-immune; LCR montrant une pléiocytose, des bandes oligoclonales, ou un index IgG élevé; biopsie cérébrale montrant des infiltrats inflammatoires et excluant d'autres maladies
- Exclusion d'autres possibilités

Abréviations : IRM, imagerie par résonance magnétique; LCR, liquide céphalorachidien.



Suspicion d'encéphalite auto-immune

Analyse du sang

Analyse du LCR

IRM cérébrale
EEG

Recherche d'un cancer sous-jacent
(scanner TAP)

Ionogramme, ammonium
Dosage vitaminiques
Anticorps anti-neuronaux

PCR de virus herpes, VDRL
Analyse cytopathologique
Protéine 14-3-3
Protéines Tau, PhTau, Aβ
Anticorps anti-neuronaux

Compléter la recherche si nécessaire
selon l'anticorps:
Echographie/IRM pelvienne
Mammographie/IRM mammaire
Echographie testiculaire

Principaux diagnostics différentiels écartés?
1) Infections (herpes, neurosyphilis)
2) Toxique-métabolique (Wernicke)
3) Néoplasies (gliomes, méningite carcinomateuse)
4) Maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob)

Anticorps anti-neuronal compatible avec le tableau clinique?

Critères d'encéphalite séronégative?

Considérer un diagnostic alternatif

Diagnostic confirmé

Non

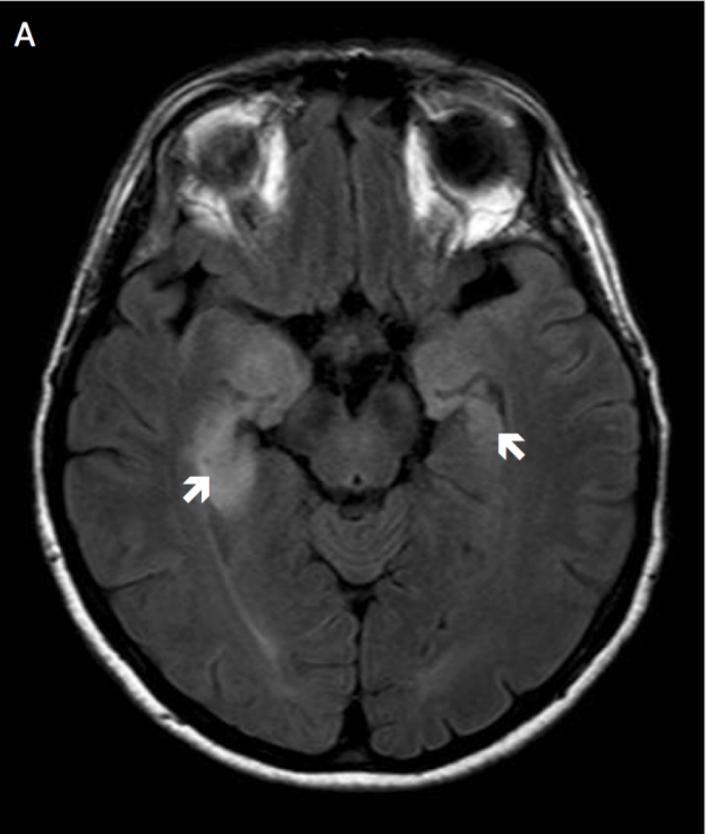
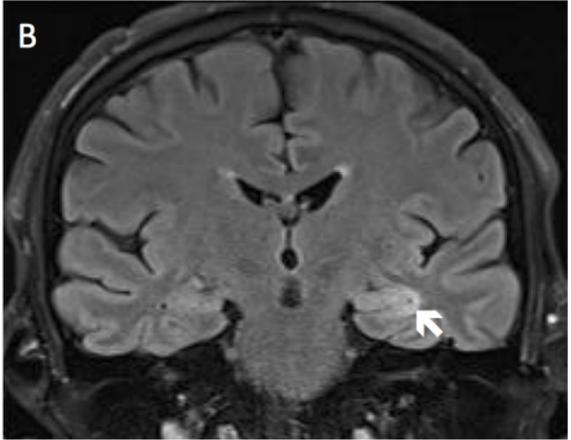
Oui

Non

Oui

Non

Oui

A**B****C**