

Encéphalites auto-immunes

Comment les reconnaître?

Comment les traiter?

M. Wolff

Hôpital Bichat-Claude Bernard,

UFR Paris Diderot, Paris 7.



Encéphalites auto-immunes

1. De quoi parle-t-on ?
2. Prévalence/incidence
3. Comment les reconnaître ?
4. Démarche diagnostique
5. Le traitement
6. Le pronostic

De quoi parle-t-on? une définition difficile

Encéphalites aiguës ou subaiguës sans cause infectieuse directe

- ❑ Avec un cadre clinique (encéphalites limbiques dont NMDAR, Bickersatff) ou radiologique (ADEM) souvent (mais pas toujours) défini
- ❑ Comportant souvent (mais pas toujours) des anticorps contre: antigènes intracellulaires, des récepteurs synaptiques, des protéines de surface
- ❑ Souvent (mais pas toujours) associées à une tumeur

Encéphalites auto-immunes

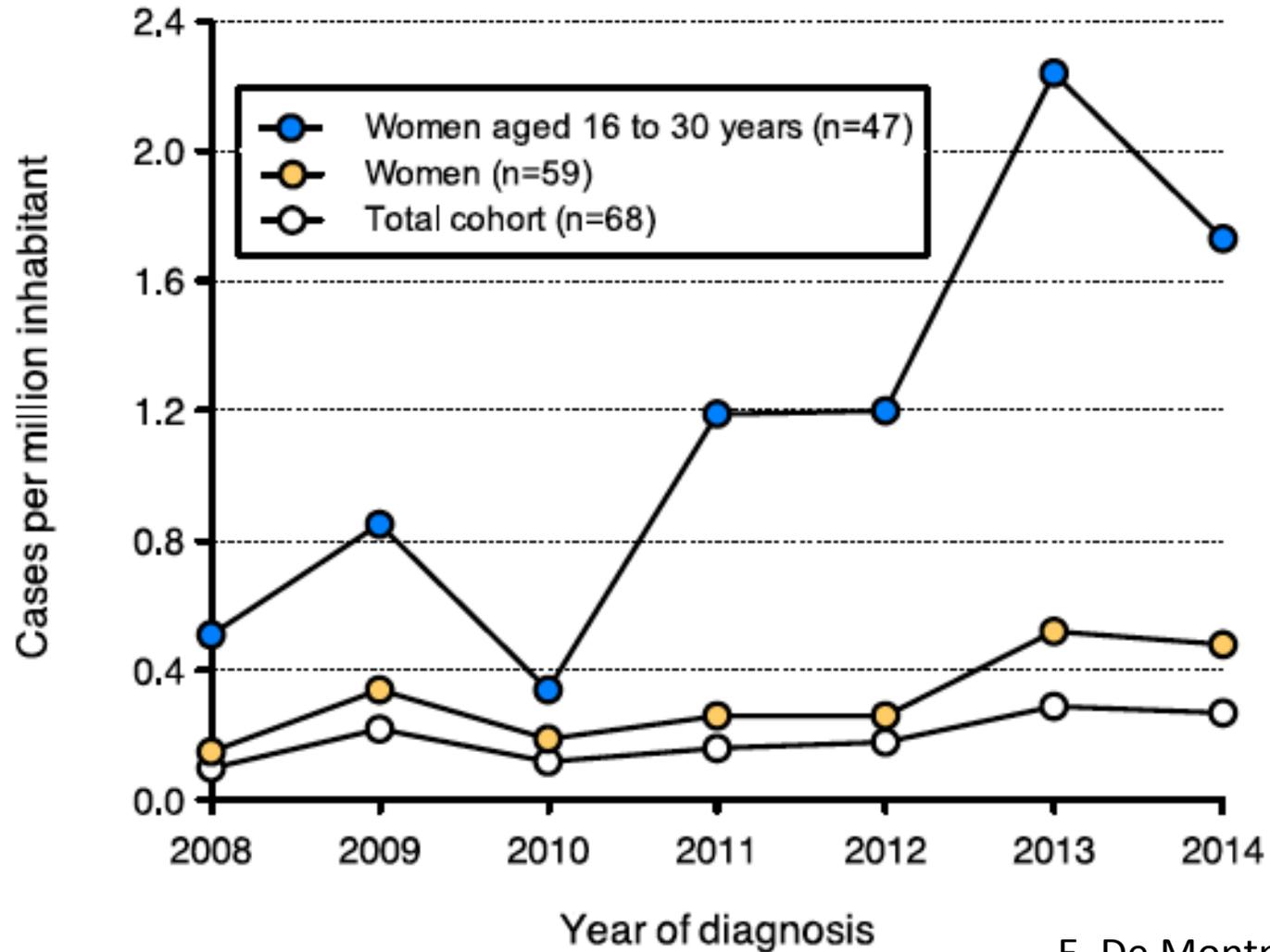
1. De quoi parle-t-on ?
- 2. Prévalence/incidence**
3. Comment les reconnaître ?
4. Démarche diagnostique
5. Le traitement
6. Le pronostic

Encéphalites auto-immunes: rares?

	Total	ME auto-immunes	%
Granerod (2010)	203	42	21
Thakur KT (2013)*	103	16	16
Sonneville R (2014)*	279	41	15
Gable MS (2012)	Encéphalite NMDAR : 1 ^{ère} cause d'encéphalite chez les moins de 30 ans		
Gaspart R (2015)	Encéphalite NMDAR : 12% des causes d'EME réfractaires (nouveaux)		

* Méningo-encéphalites en réanimation

Incidence à NMDAR en France (2008-2014)



Encéphalites auto-immunes

1. De quoi parle-t-on ?
2. Prévalence/incidence
- 3. Comment les reconnaître ?**
- 4. Démarche diagnostique**
5. Le traitement
6. Le pronostic

1. On diagnostique une encéphalite

- Critère majeur
 - Trouble de conscience, confusion, trouble du comportement évoluant depuis au moins 24h
- Critères mineurs, au moins 3 parmi
 - Fièvre dans les 72h encadrant l'admission
 - Convulsions *de novo*
 - Signe focal d'apparition récente
 - LCR ≥ 5 leucocytes/mm³
 - Anomalies parenchymateuses à l'imagerie cérébrale (IRM > TDM)
 - Anomalies à l'EEG

2. Un premier bilan (dans les 5 jours) s'avère négatif alors que l'acyclovir a été souvent débutée

- Pas de contagé ou de contexte pour une maladie infectieuse
- Pas d'exposition particulière (arbovirus, tiques, rage trypanosomiase...)
- Pas d'évidence pour une immunodépression

- Examen clinique (hors neurologie) non contributif
- Biologie: pas de piste
- Radio du poumon: n'oriente pas

- Hémocultures négatives
- Des PCR « de base » négatives
 - HSV 1 & 2
 - VZV
 - Entérovirus

Une IRM normale ou non typique de méningo-encéphalite herpétique



Et si c'était une encéphalite immune ?

A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis



Francesc Graus, Maarten J Titulaer, Ramani Balu, Susanne Benseler, Christian G Bien, Tania Cellucci, Irene Cortese, Russell C Dale, Jeffrey M Gelfand, Michael Geschwind, Carol A Glaser, Jerome Honnorat, Romana Höftberger, Takahiro Iizuka, Sarosh R Irani, Eric Lancaster, Frank Leypoldt, Harald Prüss, Alexander Rae-Grant, Markus Reindl, Myrna R Rosenfeld, Kevin Rostásy, Albert Saiz, Arun Venkatesan, Angela Vincent, Klaus-Peter Wandinger, Patrick Waters, Josep Dalmau

Lancet Neurol 2016; 15: 391–404

Panel 1: Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

- 1 Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status*, or psychiatric symptoms
- 2 At least one of the following:
 - New focal CNS findings
 - Seizures not explained by a previously known seizure disorder
 - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm^3)
 - MRI features suggestive of encephalitis†
- 3 Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)

Panel 4: Diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis

Probable anti-NMDA receptor encephalitis*

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

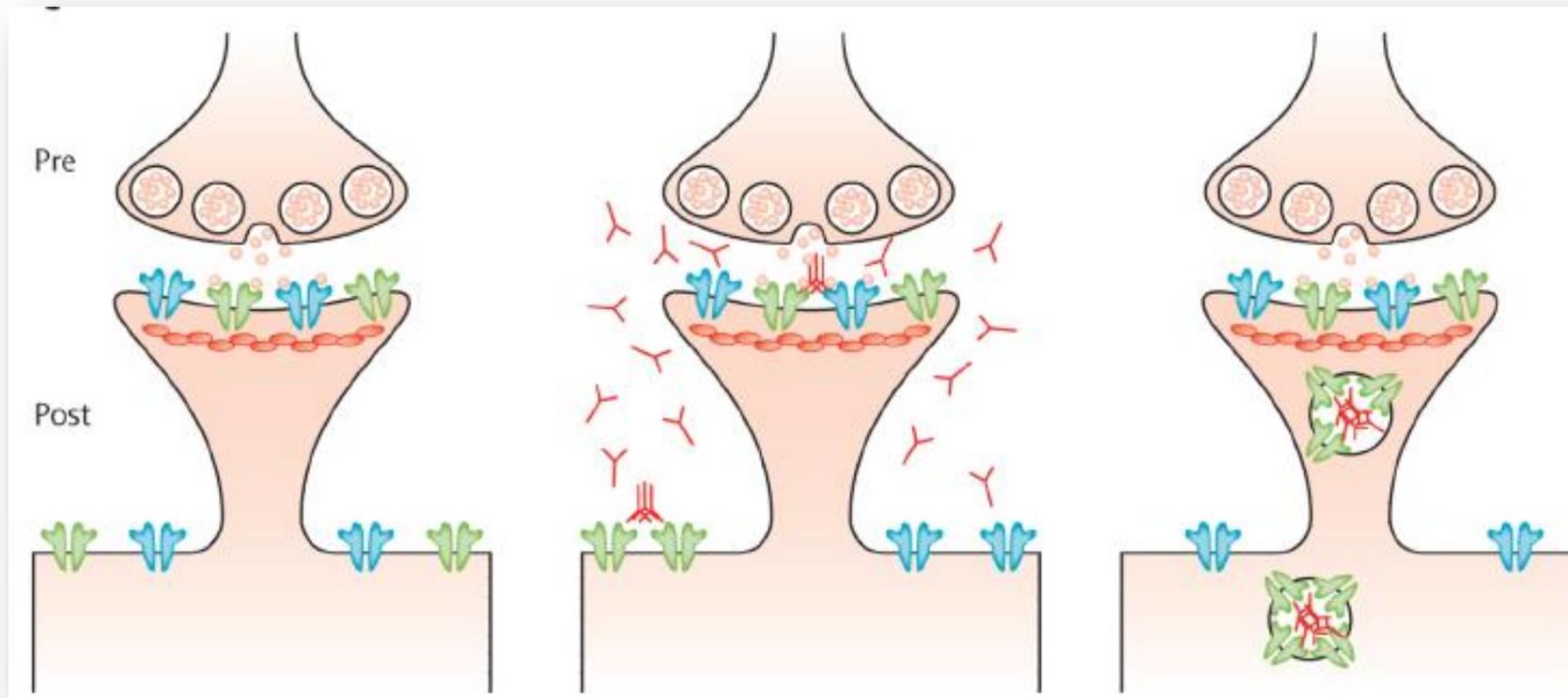
- 1 Rapid onset (less than 3 months) of at least four of the six following major groups of symptoms:
 - Abnormal (psychiatric) behaviour or cognitive dysfunction
 - Speech dysfunction (pressured speech, verbal reduction, mutism)
 - Seizures
 - Movement disorder, dyskinesias, or rigidity/abnormal postures
 - Decreased level of consciousness
 - Autonomic dysfunction or central hypoventilation

Y penser notamment devant une méningo-encéphalite chez une jeune femme

Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis

N-Méthyl-D-Aspartate Receptors

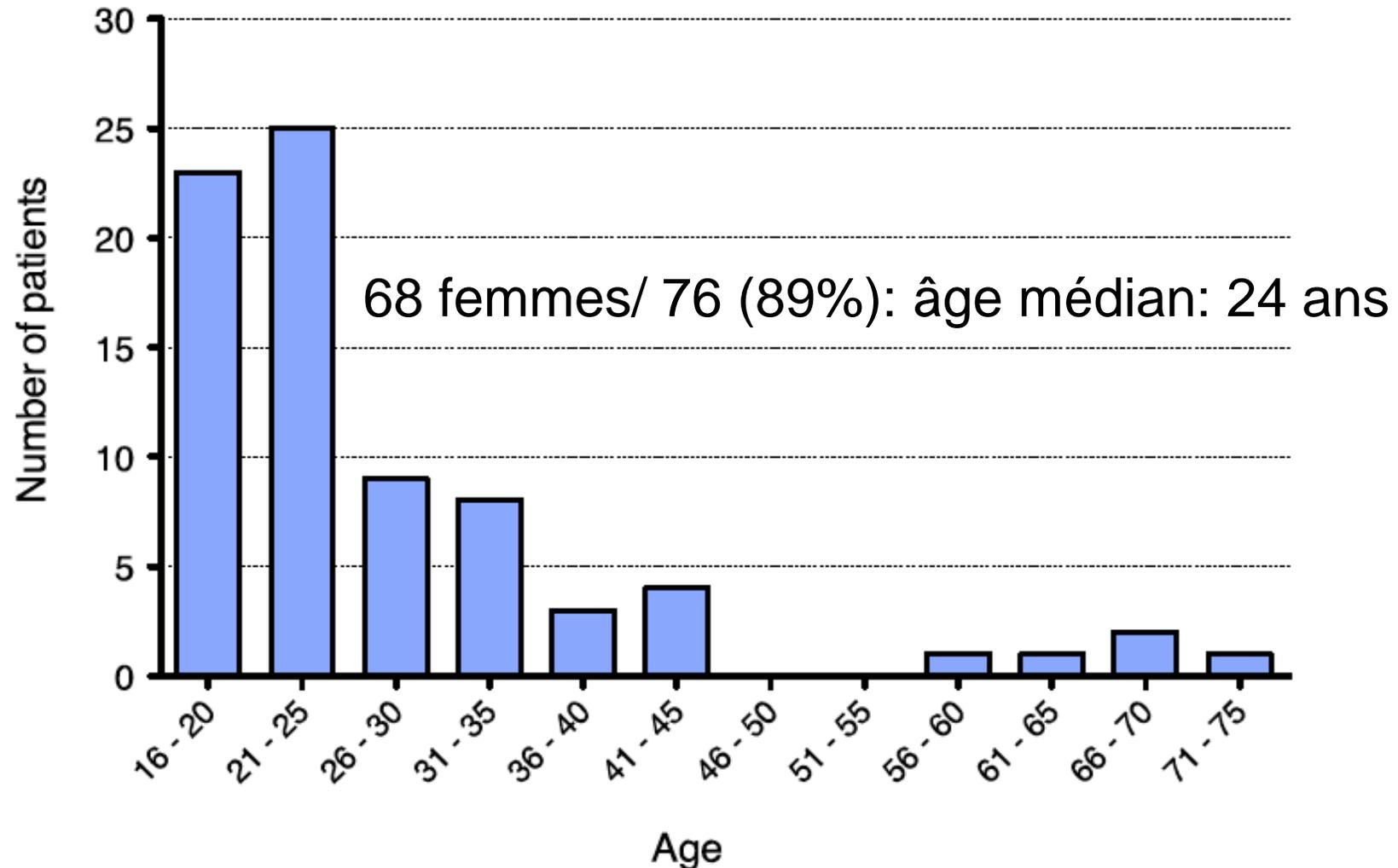
Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon



Ac anti NMDA-R dirigé contre récepteur au glutamate

CORRELATION Tx Ac ⇔ SYMPTOMES

Encéphalites à NMDAR en réanimation



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

Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Inigo Gabilondo, Thais Armangué, Carol Glaser, Takahiro Izuka, Lawrence S Honig, Susanne M Benseler, Izumi Kawachi, Eugenia Martinez-Hernandez, Esther Aguilar, Nùria Gresa-Arribas, Nicole Ryan-Florange, Abiguel Torrents, Albert Saiz, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, Francesc Graus, Josep Dalmau

577 patients dont 366 adultes dont 75% avec séjour en réanimation

Prodromes

70 % des
cas

- Céphalées
- Nausées, Vomissements
- Fièvre
- Diarrhée
- Symptômes respiratoire des voies aériennes supérieures, aspécifiques

Précèdent de 15 jours les signes d'encéphalite

Symptômes psychiatriques

95 % des
cas

- Troubles anxieux, agitation
- Troubles du sommeil, insomnie
- Troubles mnésiques antérogrades
- Hallucinations visuelles ou auditives
- Idées délirantes paranoïaques,
- Echolalie, manque du mot, mutisme

- Chez l'enfant, modification du comportement
 - Irritabilité, hyper activité, comportements sexualisé ou violent, mutisme

Convulsions

65%
des cas

- Tónico cloniques généralisées ou partielles
- Etat de mal épileptique

Mouvements
anormaux

70 %
des cas

- Dyskinésies bucco faciales +++
- Chorée
- Balisme
- Dystonie
- Opisthotonos

Dysautonomie

50 %
des
cas

- Labilité tensionnelle
- Troubles du rythme cardiaque
- Fièvre
- Hypersalivation
- Incontinence urinaire
- Dysfonction érectile

Hypoventilation centrale

40 %
des
cas

- Avec ou sans coma
- Assistance ventilatoire

Ponction lombaire

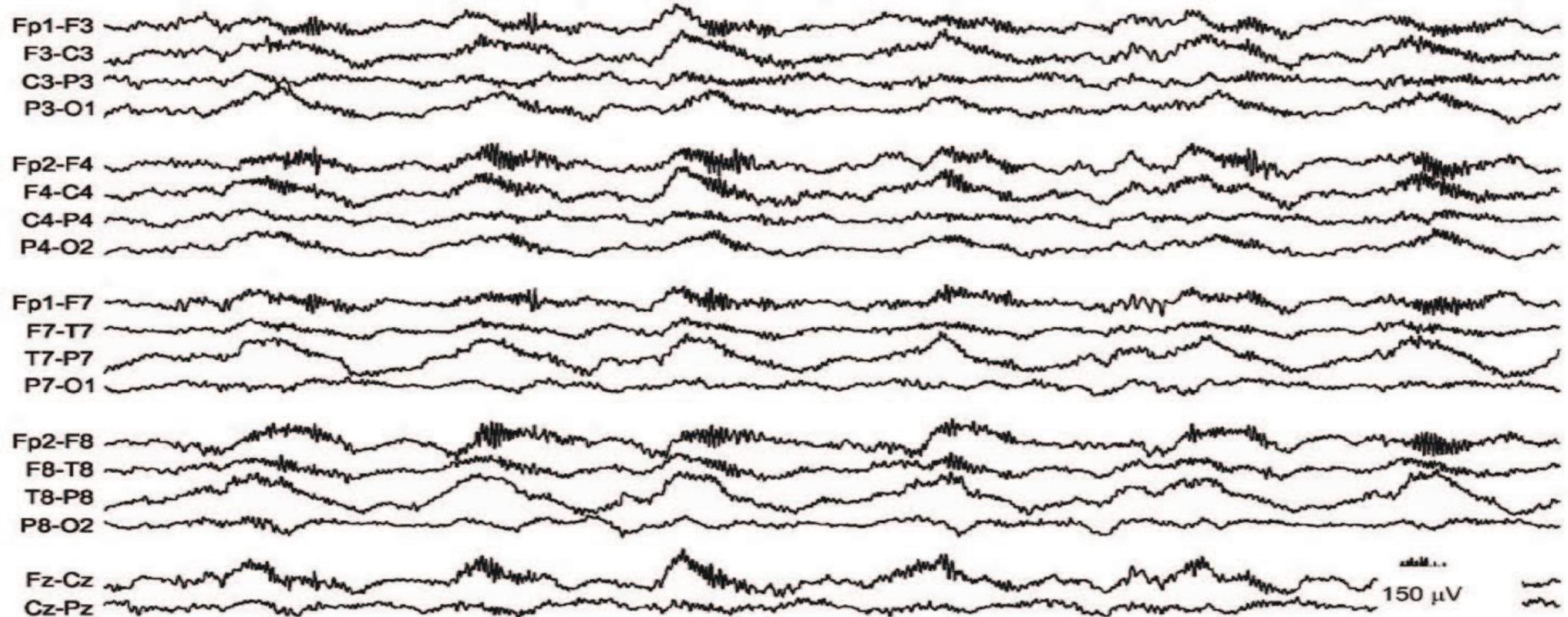
- Hyperlymphocytose (médiane 24 éléments/mm³)
- Hyperprotéinorachie (médiane 0,67 g/l)
- Glycorachie normale
- Bandes oligoclonales spécifiques
- Détection d'anticorps anti R-NMDA

Electroencéphalogramme

- Anormal dans 92 % des cas
- Activité ralentie de façon diffuse, désorganisée
- Activité épileptique
- « Extreme delta brush »

« Extreme delta brush »

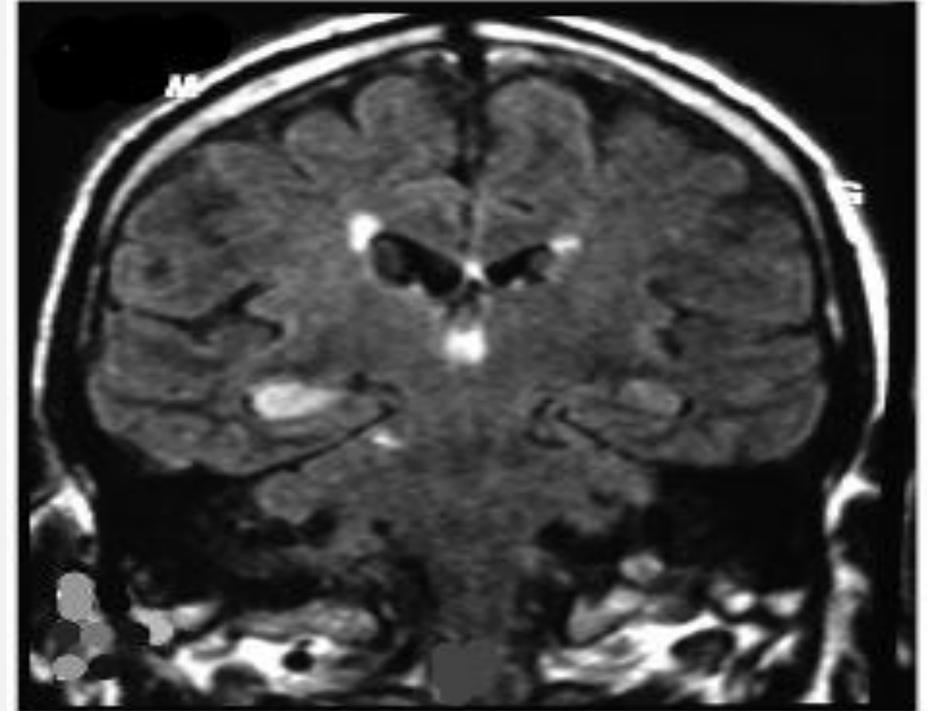
A



B

IRM cérébrale

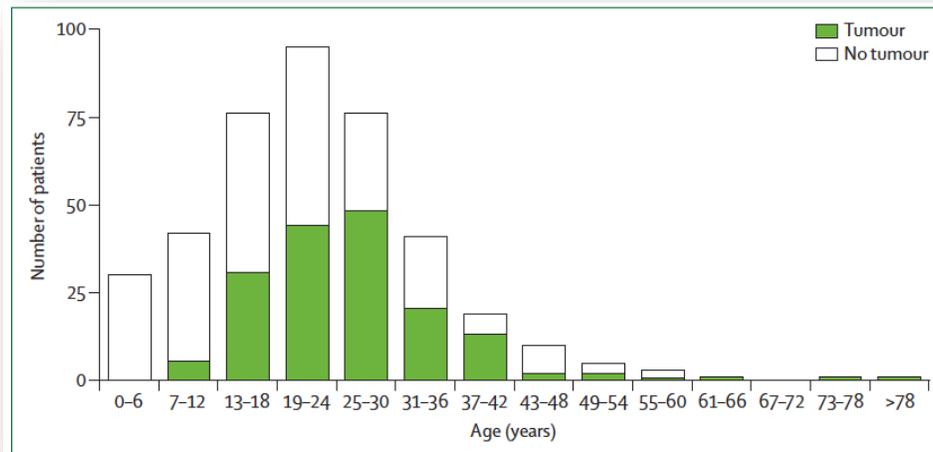
- Anormale dans 50 % des cas
- Anomalies discrètes et aspécifiques
- Variables dans le temps
- Hypersignaux T2 ou FLAIR
 - Hippocampes et cortex cérébral +++
 - Insula, noyaux gris centraux, cortex cérébelleux, tronc cérébral, moelle épinière



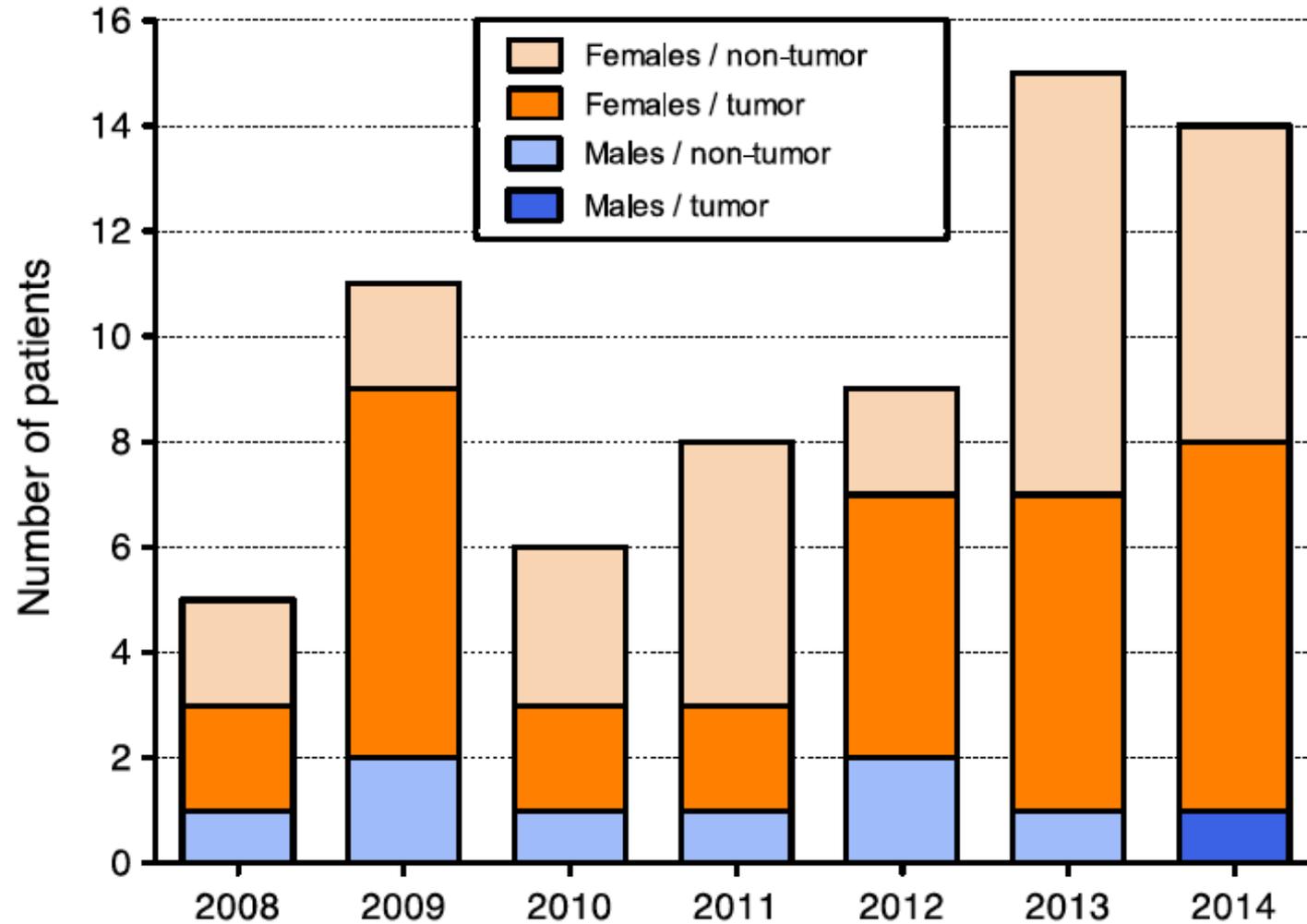
Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis

Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon

Femme jeune
Associée à tumeur dans 50% des cas
Téroratome ovarien +++



Encéphalites à NMDAR en réanimation



Autres examens

- Biopsie cérébrale
 - Pas d'anomalie
 - Ou anomalies aspécifiques
 - Infiltrats lymphocytaires B périvasculaires
 - Activation microgliale
- PET-TDM
 - Hyper-métabolisme multifocal cortical et sous cortical variable au cours de la maladie
 - Prédiction de l'évolution? Efficacité du traitement?

Autoimmune post–herpes simplex encephalitis of adults and teenagers



N=14 patients

Immune-mediated relapsing symptoms post Herpes simplex encephalitis

- Behavioural symptoms
- Status epilepticus

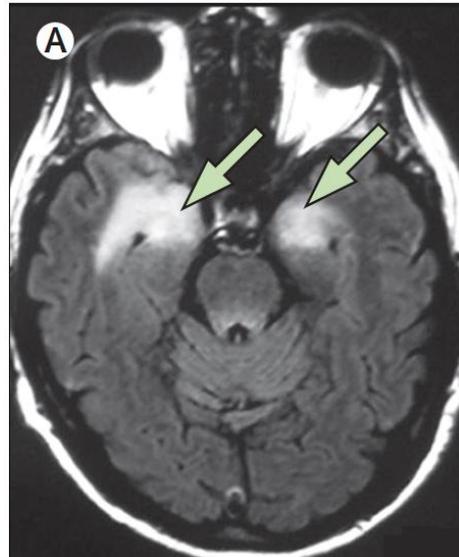
CSF : antibodies against NMDAR +

MRI : new contrast enhancement

Panel 2: Diagnostic criteria for definite autoimmune limbic encephalitis

Diagnosis can be made when all four* of the following criteria have been met:

- 1 Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits, seizures, or psychiatric symptoms suggesting involvement of the limbic system
- 2 Bilateral brain abnormalities on T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery MRI highly restricted to the medial temporal lobes†
- 3 At least one of the following:
 - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm^3)
 - EEG with epileptic or slow-wave activity involving the temporal lobes
- 4 Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)



Encéphalites limbiques

Anticorps	% de cancers	Type de cancers
Hu	> 95	Poumons: anaplasique petites cellules
Ma2	> 95	Séminome testiculaire
GAD	25	Thymome, anaplasique petites cellules
AMPA R	65	Thymome, anaplasique petites cellules
GABA R	50	Anaplasique petites cellules
LGI1	5-10	Thymome
CASPR2	20-50	Thymome

Panel 3: Diagnostic criteria for definite acute disseminated encephalomyelitis³²

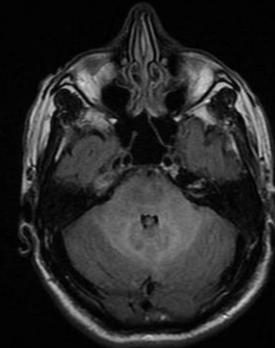
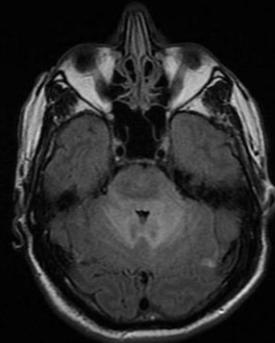
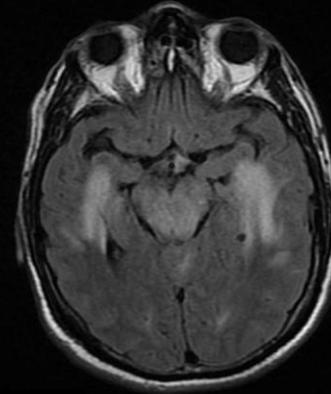
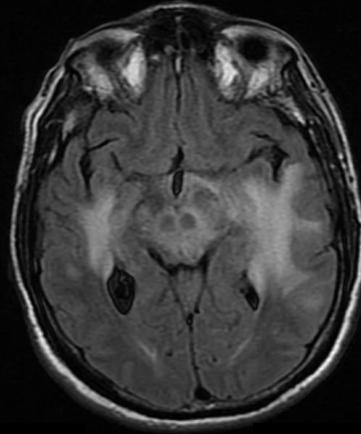
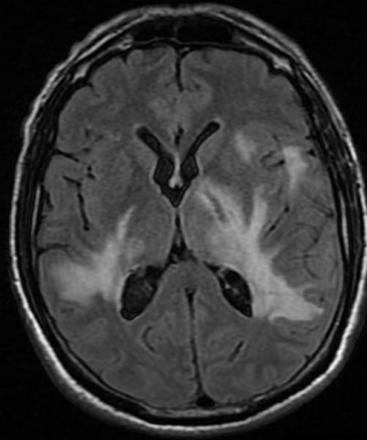
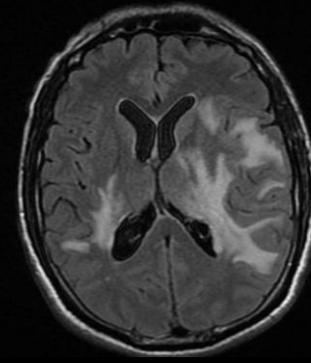
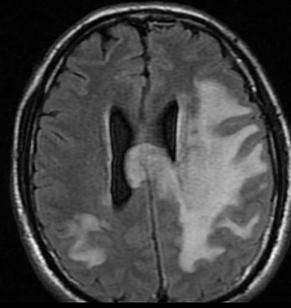
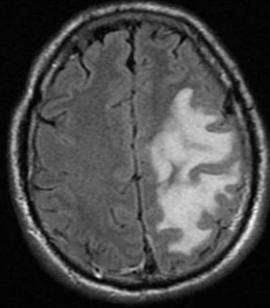
Diagnosis can be made when all five of the following criteria have been met:

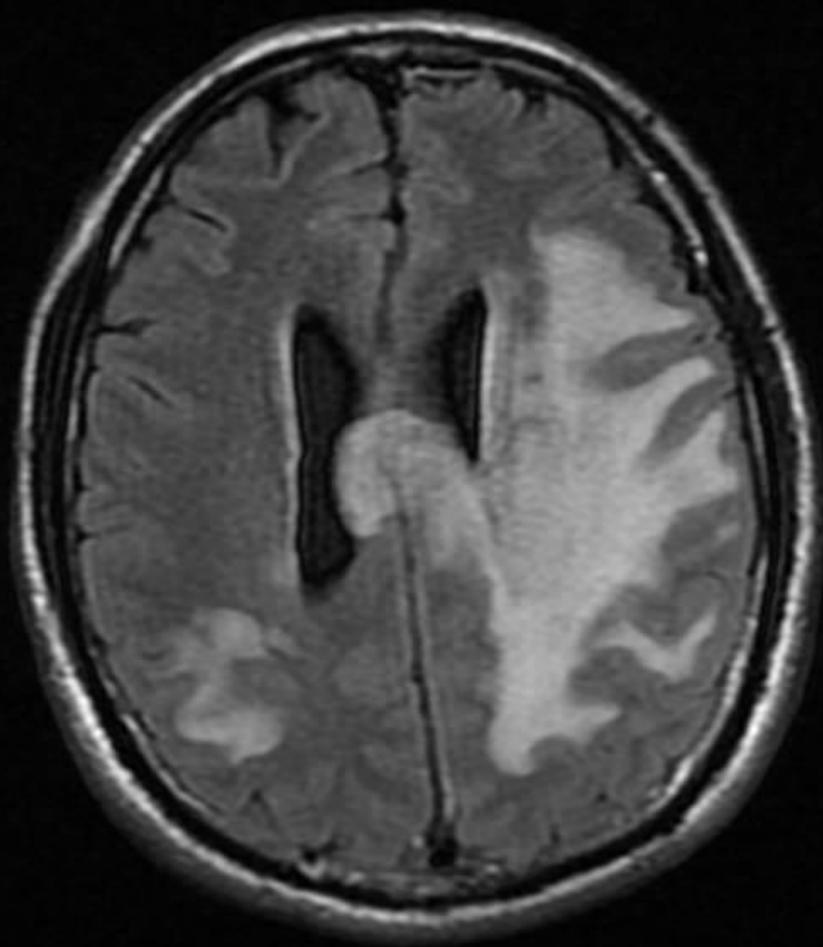
- 1 A first multifocal, clinical CNS event of presumed inflammatory demyelinating cause
- 2 Encephalopathy that cannot be explained by fever
- 3 Abnormal brain MRI:
 - Diffuse, poorly demarcated, large (>1–2 cm) lesions predominantly involving the cerebral white matter
 - T1-hypointense lesions in the white matter in rare cases
 - Deep grey matter abnormalities (eg, thalamus or basal ganglia) can be present
- 4 No new clinical or MRI findings after 3 months of symptom onset
- 5 Reasonable exclusion of alternative causes

Romain Sonnevile
Sophie Demeret
Isabelle Klein
Lila Bouadma
Bruno Mourvillier
Juliette Audibert
Stéphane Legriel
Francis Bolgert
Bernard Regnier
Michel Wolff

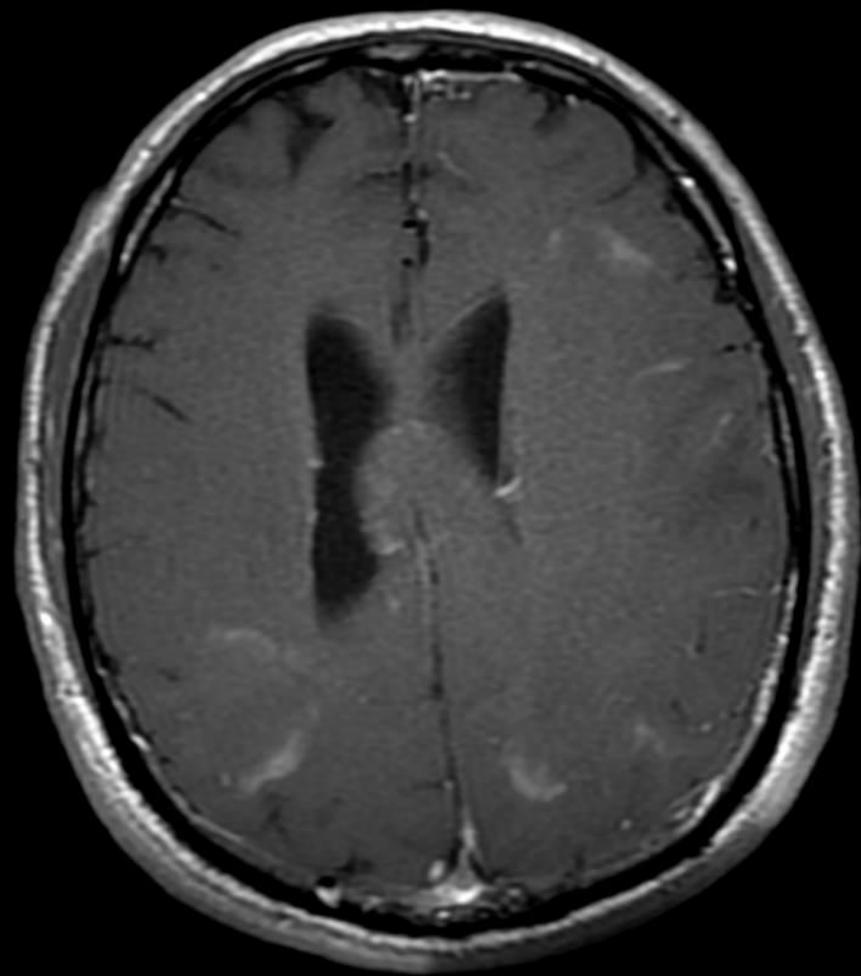
Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults

Parameter	All patients (<i>n</i> = 20)
Age, years	37 (27–51) ^a
Female sex, <i>n</i> (%)	11 (55)
Preceding infectious disease, <i>n</i> (%)	14 (70)
Latency period, days	8 (6–14)
SAPS II	33 (15–45)
MV, <i>n</i> (%)	14 (70)
Temperature, °C	39 (38–39)
Neck stiffness, <i>n</i> (%)	10 (50)
GCS	7 (4–13)
Seizures, <i>n</i> (%)	6 (30)
Motor deficit, <i>n</i> (%)	17 (85)
Spinal cord symptoms, <i>n</i> (%)	11 (55)





FLAIR



T1 gadolinium

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)



Physiopathologie

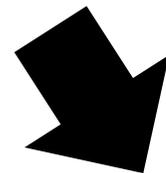
MIMÉTISME MOLECULAIRE

Infection « banale »

Pathogène = homologie de structure avec composants myéliniques

MBP (Myelin Basic Protein)

MOG (Myelin Oligodendrocyte Protein)

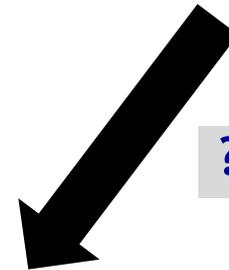


ATTEINTE PRIMITIVE SNC

Pathogène neurotrope

Rupture BHE

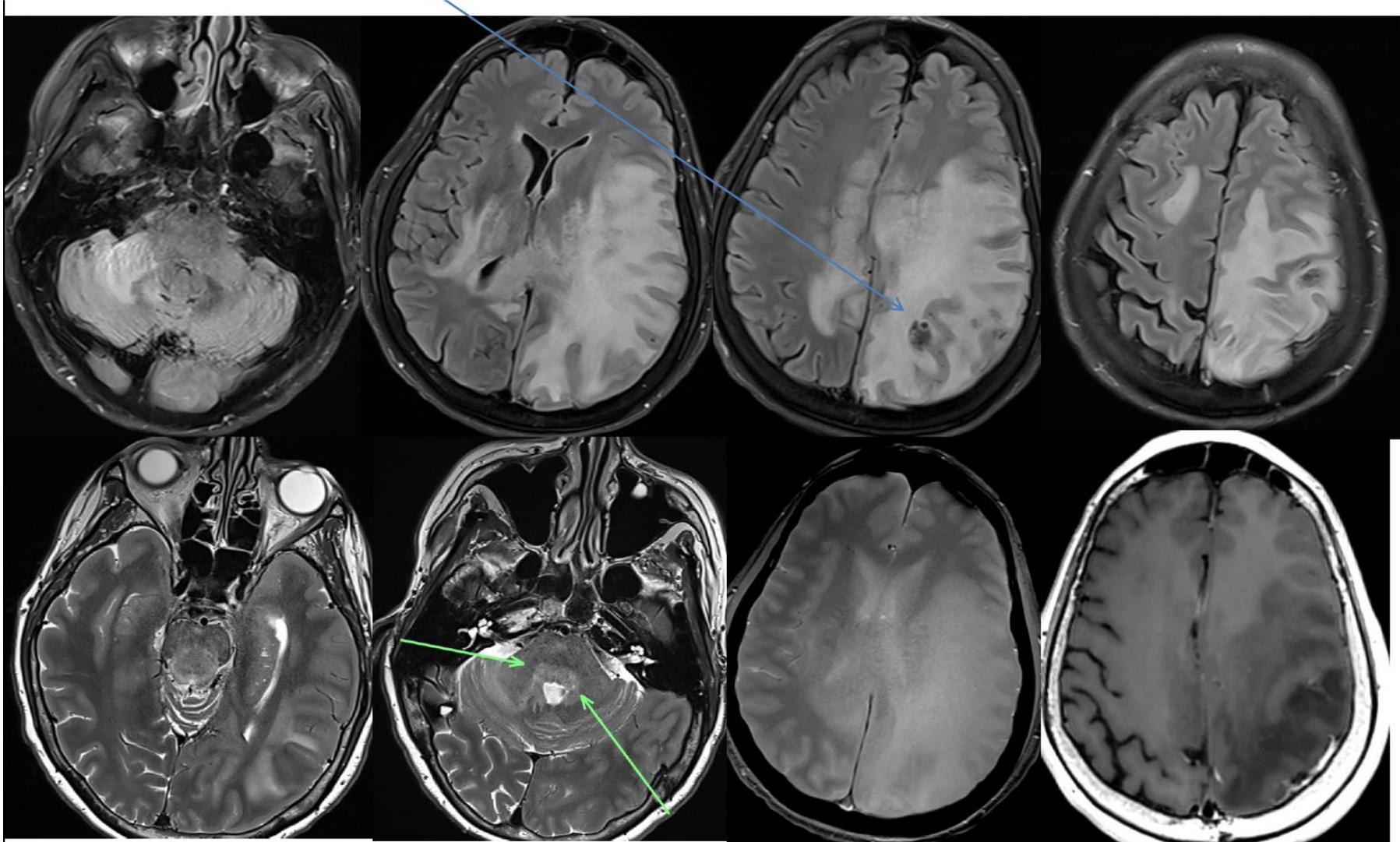
Libération Ag SNC dans circulation



Réponse auto-immune dirigée contre SNC

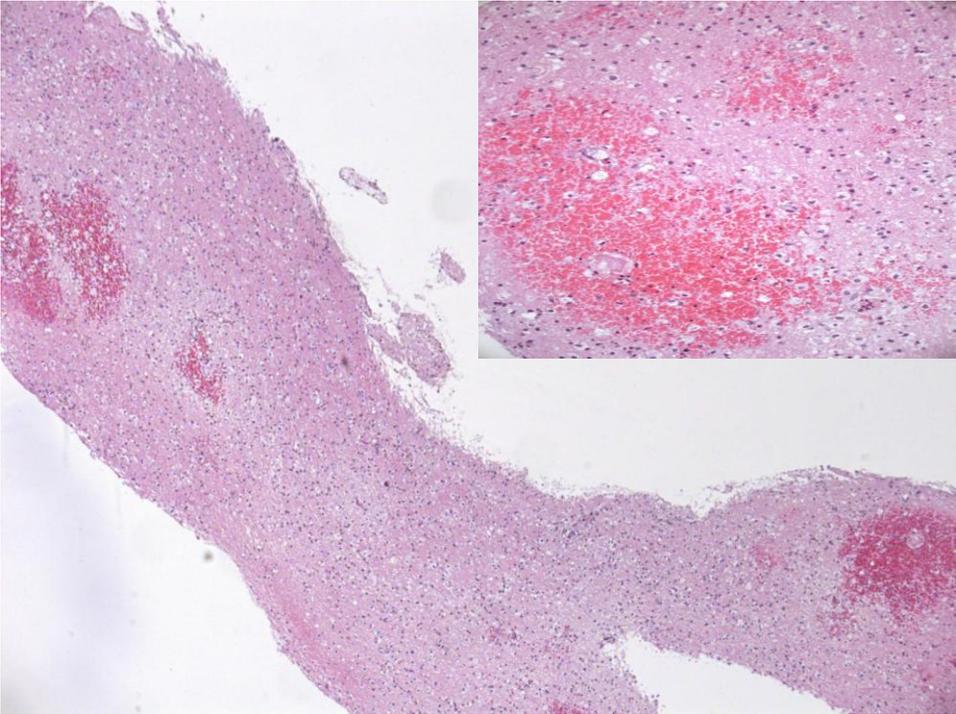
Mme L

IRM ... BIOPSIE CEREBRALE...

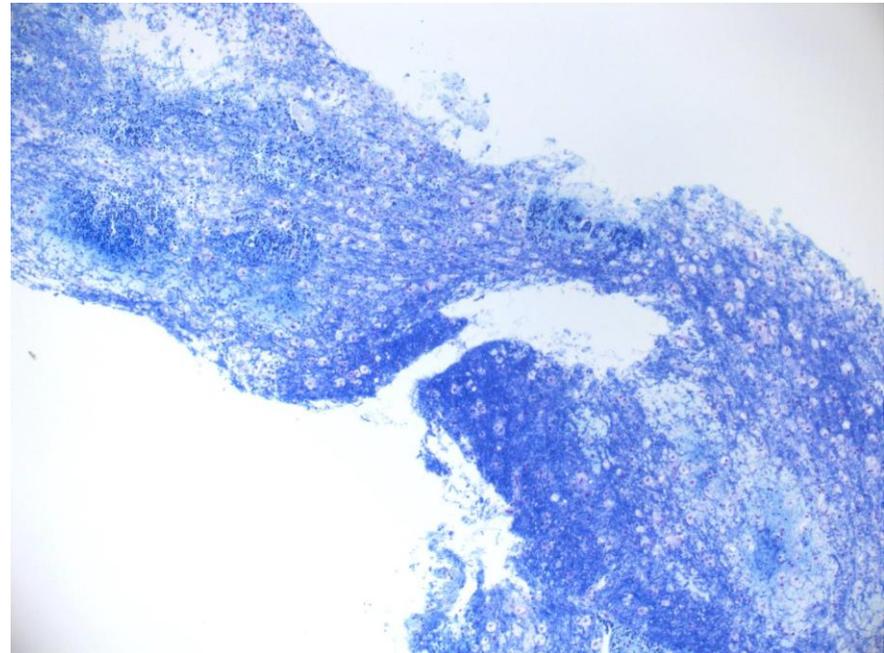


Remerciements H Adle-Biassette

Mme Le V....



Inflammation périvasculaire
Pâleur substance blanche
Composante hémorragique



Démyélinisation
(Kluver Barrera)

Remerciements H Adle-Biassette

Panel 5: Diagnostic criteria for Bickerstaff's brainstem encephalitis

Probable Bickerstaff's brainstem encephalitis

Diagnosis can be made when both of the following criteria have been met:

- 1 Subacute onset (rapid progression of less than 4 weeks) of all the following symptoms:
 - Decreased level of consciousness
 - Bilateral external ophthalmoplegia
 - Ataxia
- 2 Reasonable exclusion of alternative causes

Definite Bickerstaff's brainstem encephalitis

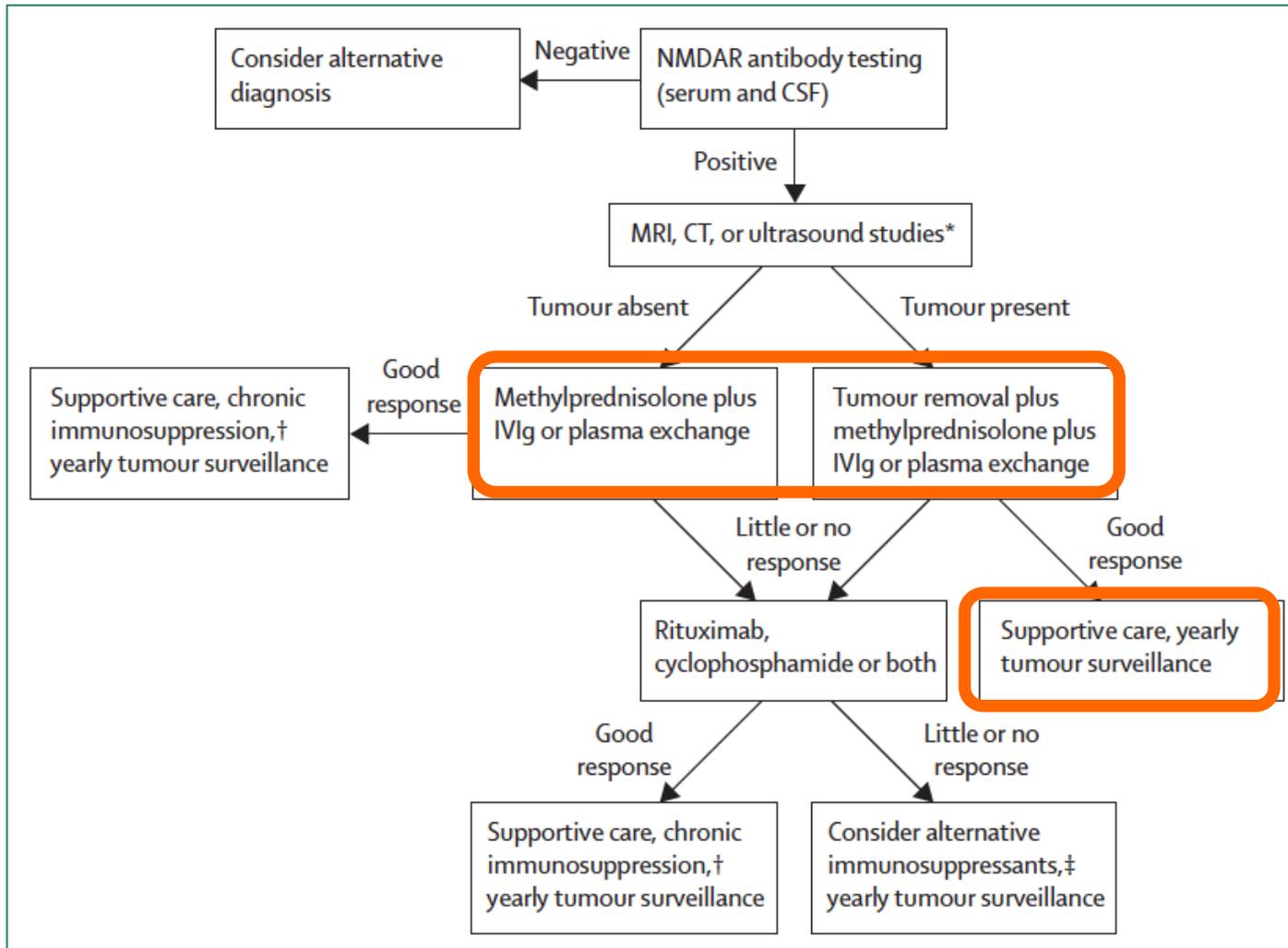
Diagnosis can be made in the presence of positive IgG anti-GQ1b antibodies even if bilateral external ophthalmoplegia is not complete or ataxia cannot be assessed, or if recovery has occurred within 12 weeks after onset

Encéphalites auto-immunes

1. De quoi parle-t-on ?
2. Prévalence/incidence
3. Comment les reconnaître ?
4. Démarche diagnostique
- 5. Le traitement**
- 6. Le pronostic**

Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis

Josep Dalmau, Eric Lancaster, Eugenia Martinez-Hernandez, Myrna R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon



- Methylprednisolone: 1 g/J x 5 j
- Ig IV: 0,4 g/kg x 5 j
- Rituximab: 375mg/m²/s x 4 s
- Cyclophosphamide: 750 mg/m²

Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study

577 patients with anti-NMDA receptor encephalitis
ICU admission 75%

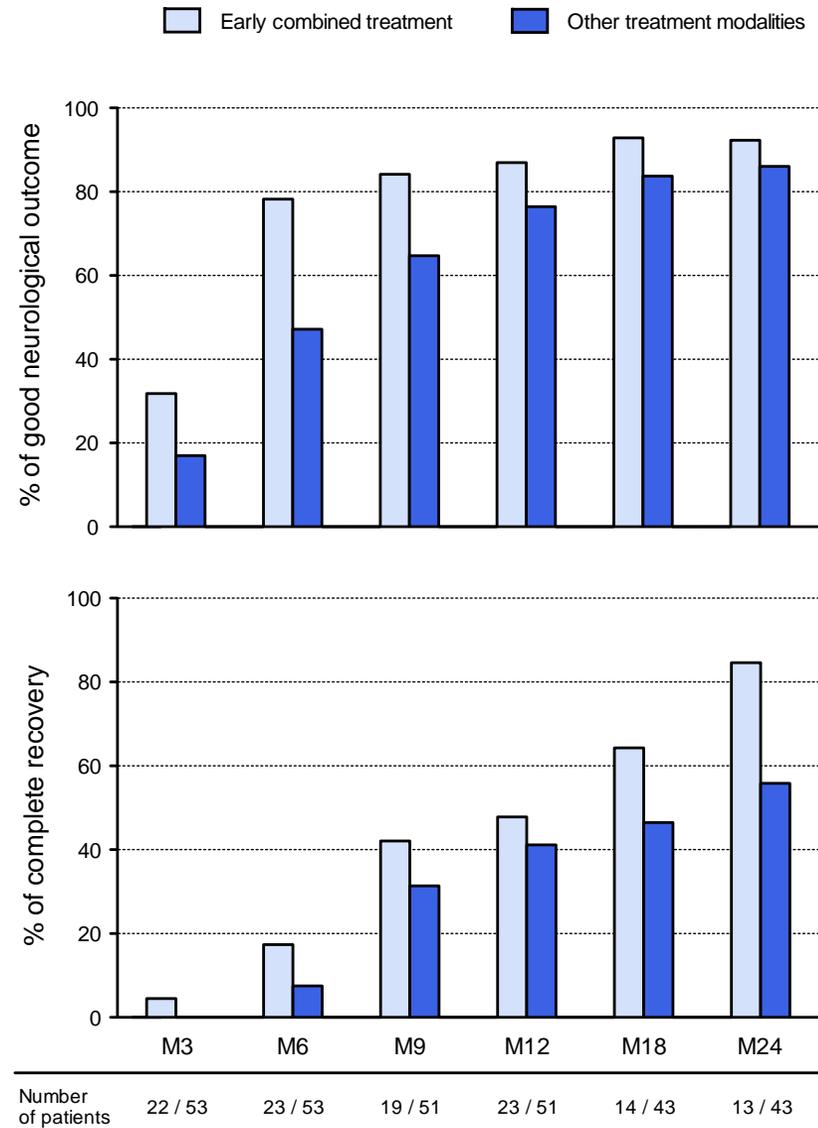
Table 3: Factors associated with good outcome (mRS 0–2)

Multivariable analysis			
Stay in intensive care unit	<0.0001	0.12 (0.06–0.22)	394
Time until start of treatment (log _e)	<0.0001	0.62 (0.50–0.76)	394

Table 5. Multivariate analysis of factors associated with good neurologic outcome (mRS ≤ 2)

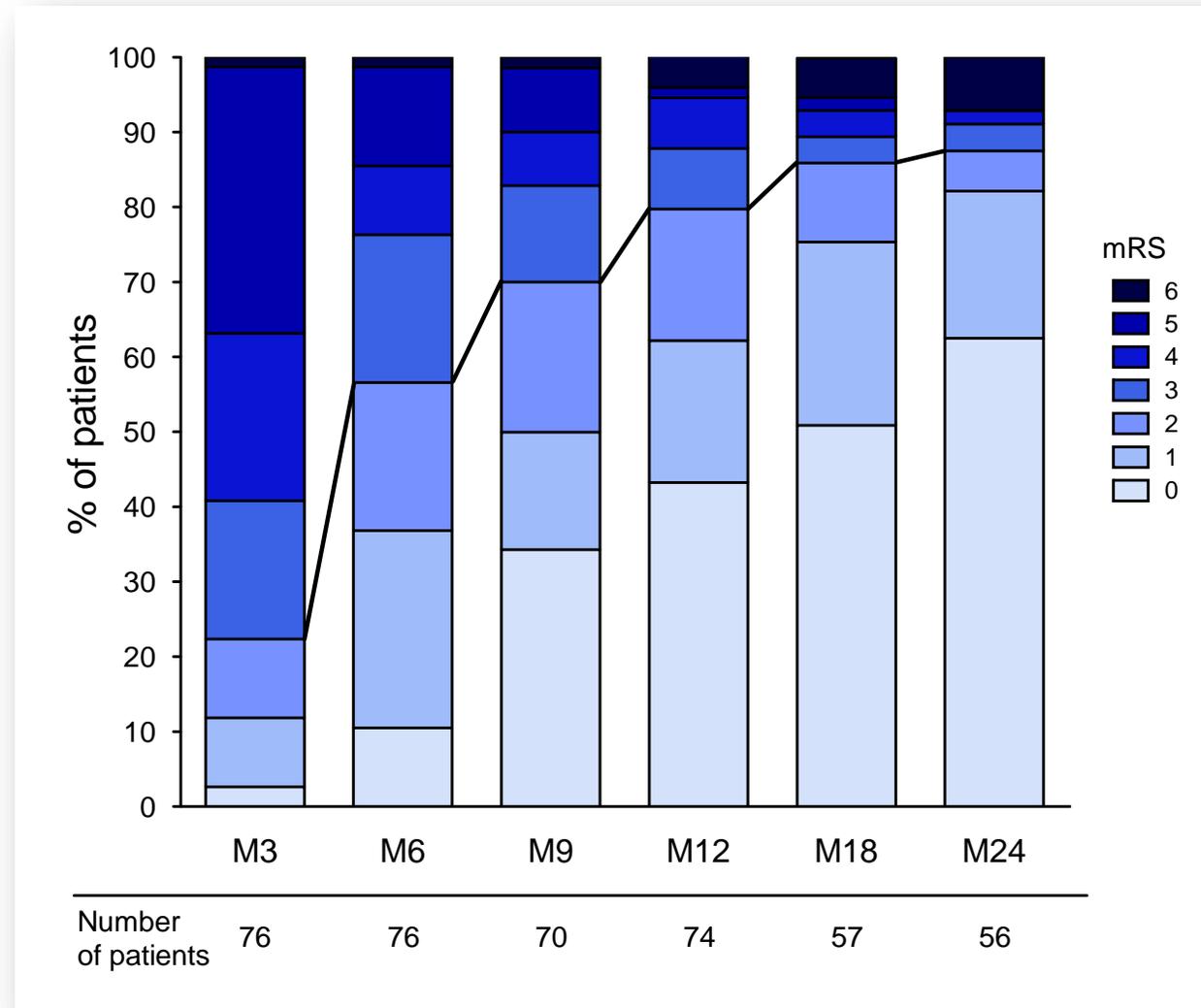
Variable	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
First-line immunotherapy		0.008
Late immunotherapy	Reference	
Early* intravenous immunoglobulin administration only	3.33 (0.66–16.79)	0.14 †
Early* steroid administration only	4.96 (0.76–32.23)	0.09 †
Early* combined immunotherapy ‡ administration	16.16 (3.32–78.64)	<0.001 †
Second line immunotherapy	0.19 (0.05–0.69)	0.01
White blood cells in first CSF (cells/mm ³)		0.04
>50	Reference	
5-50	3.97 (1.16–13.65)	0.03 †
<5	9.83 (1.07–90.65)	0.04 †

Pronostic



Encéphalites à NMDAR: pronostic

Modified Rankin scale scores



The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America

IDSA GUIDELINES

ADEM

Although not fully assessed in randomized, placebo-controlled trials **high-dose intravenous corticosteroids (methylprednisolone, 1 g IV/day, 3–5 days) are generally recommended for ADEM**

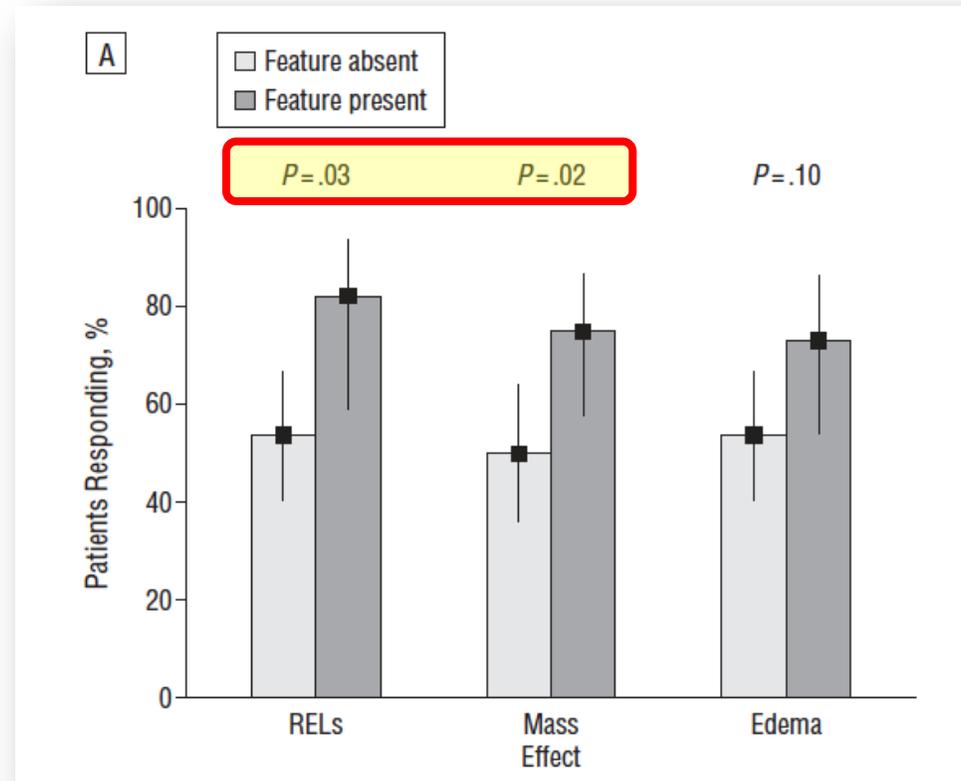
Reports of successful treatment with PLEX have also been documented, although no data from randomized trials are available.

PLEX should be considered in patients who respond poorly to corticosteroids

Beneficial Plasma Exchange Response in Central Nervous System Inflammatory Demyelination

Setty M. Magaña, BS; B. Mark Keegan, MD; Brian G. Weinshenker, MD; Bradley J. Erickson, MD, PhD; Sean J. Pittock, MD; Vanda A. Lennon, MD, PhD; Moses Rodriguez, MD; Kristine Thomsen, BA; Stephen Weigand, MS; Jay Mandrekar, PhD; Linda Linbo, RN; Claudia F. Lucchinetti, MD

153 patients with acute steroid-refractory CNS inflammatory demyelinating diseases



REL: ring enhancement lesions

Conclusions

1. Les encéphalites auto-immunes sont de mieux en mieux connues et reconnues
2. Le diagnostic doit être envisagé rapidement (après quelques jours)
 - surtout chez un (e) malade jeune
 - lorsqu'une pathologie infectieuse n'est pas clairement identifiée
 - et que la symptomatologie clinique est compatible
3. Le traitement est assez bien codifié, efficace quand il est administré tôt