

Cas clinique

09/01/2018

Lev Volkov

CHU de Nancy

Interne en DES de médecine interne

DESC de réanimation médicale

Femme de 19 ans

- Admise au CHU de Nancy via les Urgences en novembre 2013 pour premier épisode de crise convulsive généralisée

- **pas d'antécédents** personnels
- tabagisme actif 5 à 10 cigarettes
- père épileptique suite à un éthyilisme chronique
- mère migraineuse
- pas de traitement
- étudiante en Bac Pro social

Histoire de la maladie

- depuis 1 mois avant l'admission céphalées matinales à début progressif
- le jour de l'admission sensation de malaise, survenue de **dyskinésies de la face, puis crise convulsive tonico-clonique généralisée** motivant l'admission au SAU
- au SAU: angio-scanner cérébral normal, échec de la PL
- 4 nouvelles crises tonico-cloniques généralisées aux urgences avec phases post-critiques
- pas d'amélioration sous BZD, mise sous Gardenal
- admise initialement en secteur de neurologie

Examen clinique à l'entrée

- 65kg, 1m70
- pas d'atteinte des paires craniennes, pas de signes de focalisation, ROT vifs symétriques, RCP en flexion, pas de raideur de nuque
- reste de l'examen sans particularités

Evolution initiale

- en 24 heures installation d'un tableau clinique associant:
- épisodes confusionnels, propos incohérents, **troubles du comportement** avec **agitation extrême**
- mouvements anormaux stéréotypés
- **crises convulsives** à répétition
- puis phases post-critiques avec **dysautonomie** à type de tachycardie et d'HTA alternant avec des bradycardies extrêmes

Tableau d'encéphalite-orientations étiologiques

- encéphalite infectieuse: bactérienne, virale (HSV, VZV HHV6), tuberculose, neurosyphilis, etc.
- encéphalite tumorale (gliome, lymphome etc.)
- encéphalite limbique: paranéoplasique (anti-Hu, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-NMDAR, anti-AMPA) ou non-paranéoplasiques (anti-VGKC, anti-GAD)
- encéphalites toxiques
- encéphalites métaboliques et carentielles (Gayet-Wernicke)
- maladie inflammatoire systémique (LES, encéphalite d'Hashimoto, SGS, syndrome de Cushing)

Paraclinique

- PL: **méningite lymphocytaire** 90 cellules/mm³ avec glycorachie 0,62g/l (glycorachie/glycémie=0,88), protéinorachie normale, absence de germes
- sur LCR: **PCR herpes négative** et sérologie Lyme négative
- **IRM cérébrale normale** à H48 de l'admission
- EEG normal
- FAN, anti-ADN natifs, anti-muscles lisses, anti-cellules pariétales gastriques, anti-myéline, anti-mitochondries négatifs
- recherche de Ac anti-neuronaux type anti AMPAR, anti GABAR, anti-VGKC négative
- anticorps anti-Hu, Yo, Ri négatifs
- **recherche d'anticorps anti-neuronaux anti-NMDAR positive (NR1 et NR2b)**

Diagnostic d'une
encéphalite à anticorps
anti-NMDA

Bilan d'extension

- pas de néoplasie ovarienne à l'échographie/
scanner/IRM
- pas de néoplasie au PET-scanner

Traitement initial

- traitement anti-épileptique
- **bolus de corticoïdes** arrêtés devant intolérance psychiatrique
- à J5 de l'hospitalisation **début d'une première ligne de traitement par IVIG** type Clairyg sans efficacité
- transfert en réanimation médicale à J6 de l'hospitalisation devant une dégradation de la conscience avec alternance agitation/somnolence, Glasgow 6 nécessitant une intubation oro-trachéale

Evolution en réanimation

- persistance d'un syndrome dysautonomique majeur avec plusieurs épisodes d'asystolie
- réactive aux bruits, mais pas de réponse aux ordres simples
- agitations quotidiennes extrêmement sévères
- installation d'un état de mal épileptique clinique et électrique nécessitant majoration des traitements anti-épileptiques (Rivotril, Keppra, Vimpat, Risperdal)
- trachéotomie à 1 mois d'hospitalisation

- **début d'une 2ème ligne thérapeutique par Rituximab** à 2 semaines après admission: 4 cures sans amélioration
- **début d'une 3ème ligne Ciclophosphamide** à 6 semaines: injections mensuelles

- premier contact transitoire 2 mois après admission initiale (janvier 2014) avec poursuite oculaire et fermeture des yeux à la demande
- **thérapeutiques multiples**: anesthésiants type Propofol, BZD, Dexdor, Catapressan, Risperdal,
- espacement des phases d'agitation fin janvier 2014

- février 2014 toujours agitée: *“alterne des phases de calme et d’agitation pendant lesquelles elle semble terrorisée, mouvements anarchiques des membres, de la tête, de la bouche. Se tape dans les barrières”* (extrait du dossier médical)
- **plusieurs récurrences de crises convulsives**
- évolution compliquée de **plusieurs infections nosocomiales** (PAVM, infections urinaires, bactériémie) à germes multirésistants (*Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries sécrétrices de BLSE)
- pose d’une GEP
- sortie en février de la réanimation aux soins continus

Hospitalisation au centre de référence à Lyon

- juin/juillet 2014 en neuro-oncologie à Lyon: spasticité, agitation motrice sans réactivité ni contact avec périodes de réponse adaptée aux ordres
- mise en évidence d'une **persistance d'un état de mal partiel** sur un enregistrement continu vidéoEEG: modification du traitement anti-épileptique
- éveil satisfaisant avec de longues périodes de conscience et réponse par oui/non aux questions simples
- PL de contrôle biochimie normale , persistance d'un faible taux d'anti NMDA récepteurs signant la persistance d'une inflammation modérée

Juillet-novembre 2014 en réanimation médicale/soins continus de Nancy

- **poursuite des cures mensuelles de Ciclophosphamide**
- persistance d'une importante agressivité faisant réintroduire BZD et neuroleptiques variés
- plusieurs épisodes d'arrachage de GEP
- décanulation de la trachéotomie en juillet 2014
- **amélioration significative de l'état neurologique** avec première verticalisation en octobre, marche avec aide, comprend les ordres simples, prononce quelques mots et dessine
- disparition progressive des phases d'agitation
- sortie en SSR en novembre 2014

Evolution ultérieure

- 12ème et dernière cure de **Ciclophosphamide** en février 2015
- **imunosuppression de maintien par Mycophénolate mofétil (Cellcept)** de décembre 2014 jusqu'en été 2016
- **retour à domicile** en février 2015
- reprise d'une scolarité en septembre 2015

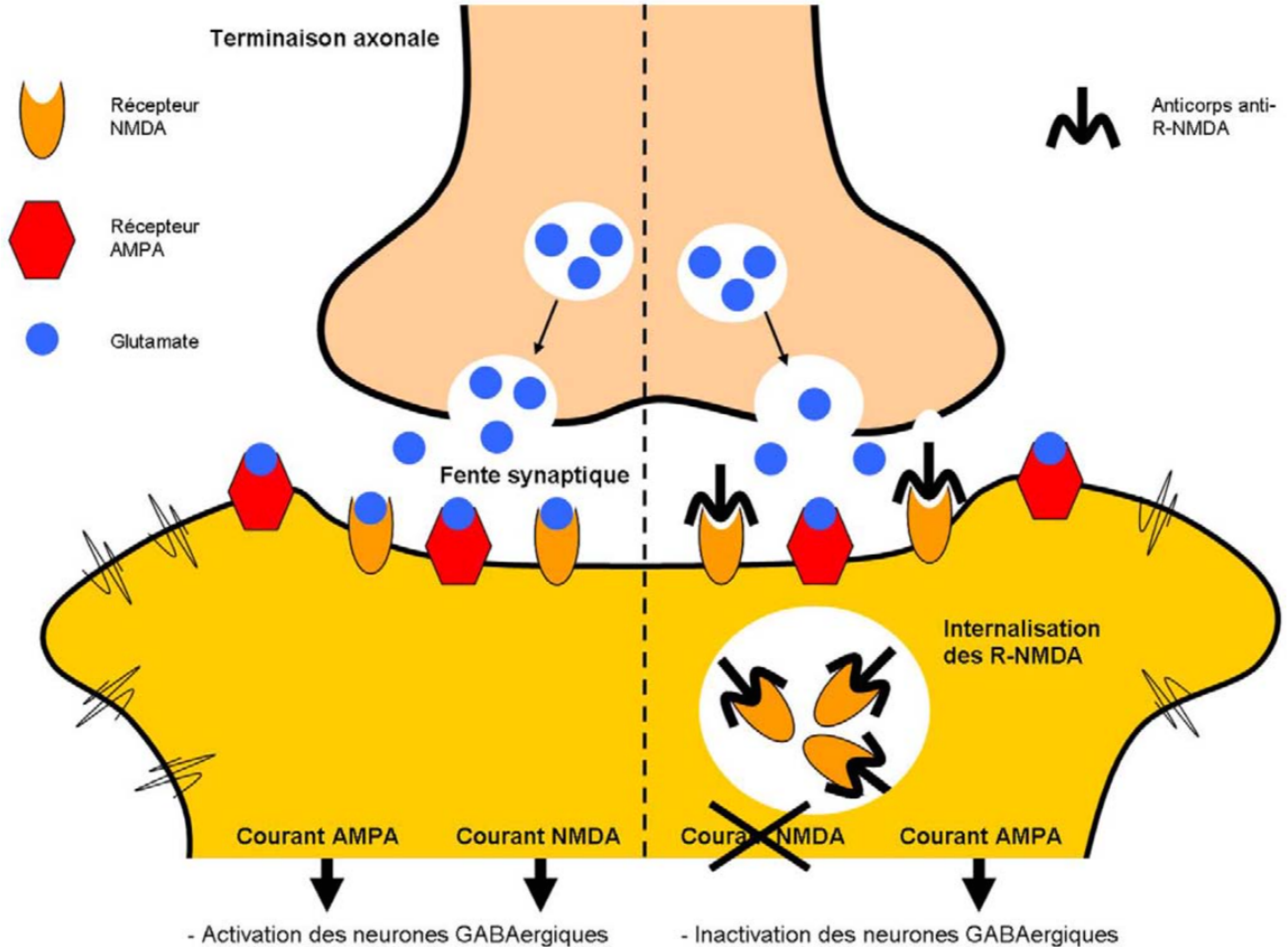
- **reprise du travail** en juillet 2017 en tant qu'auxillière de vie en EHPAD
- **nette amélioration cognitive**, absence de récidence d'épilepsie sans traitement, souhaite reprendre la conduite automobile
- troubles mnésiques résiduels, fatiguabilité importante

Encéphalites limbiques à anticorps anti-NMDAr

- touche préférentiellement les femmes jeunes (âge médian 27 ans)
- dans les 15 jours prodromes à type de syndrome grippal, céphalées, fébricule
- puis syndrome psychiatrique: délire, hallucinations, catatonie ou irritabilité avec agressivité
- chorée et dyskinésies oro-faciales
- associés à des crises convulsives,
- dysautonomie
- hypoventilation alvéolaire centrale nécessitant souvent un support ventilatoire invasif
- troubles de mémoire longtermes masqués, mais constituent son pronostic fonctionnel
- associé à un cancer dans 60% des cas: 9 cas sur 10 un tératome ovarien

A. A l'état normal

B. Encéph à anticorps anti-R-NMDA



- Inactivation des neurones GABAergiques
- **Dérégulation des voies excitatrices**
- Augmentation du glutamate extracellulaire

Anti-NMDAr: paraclinique

- **Éliminer les diagnostics différentiels: encéphalite virale notamment herpétique**
- IRM cérébrale: atteinte des structures temporo-mésiales, peut être normale
- PL montre une inflammation non spécifique: lymphocytose, hyperprotéinorachie modérée, synthèse intrathécale d'immunoglobulines
- EEG
- recherche sur LCR des anticorps anti-NMDAr, laboratoire référent à Lyon

TRAITEMENT

! ATTENTION: Ces propositions thérapeutiques ne reposent à ce jour sur aucune étude validée mais uniquement sur une publication de revue (*Dalmau et al. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74) et sur l'expérience clinique du centre de référence.

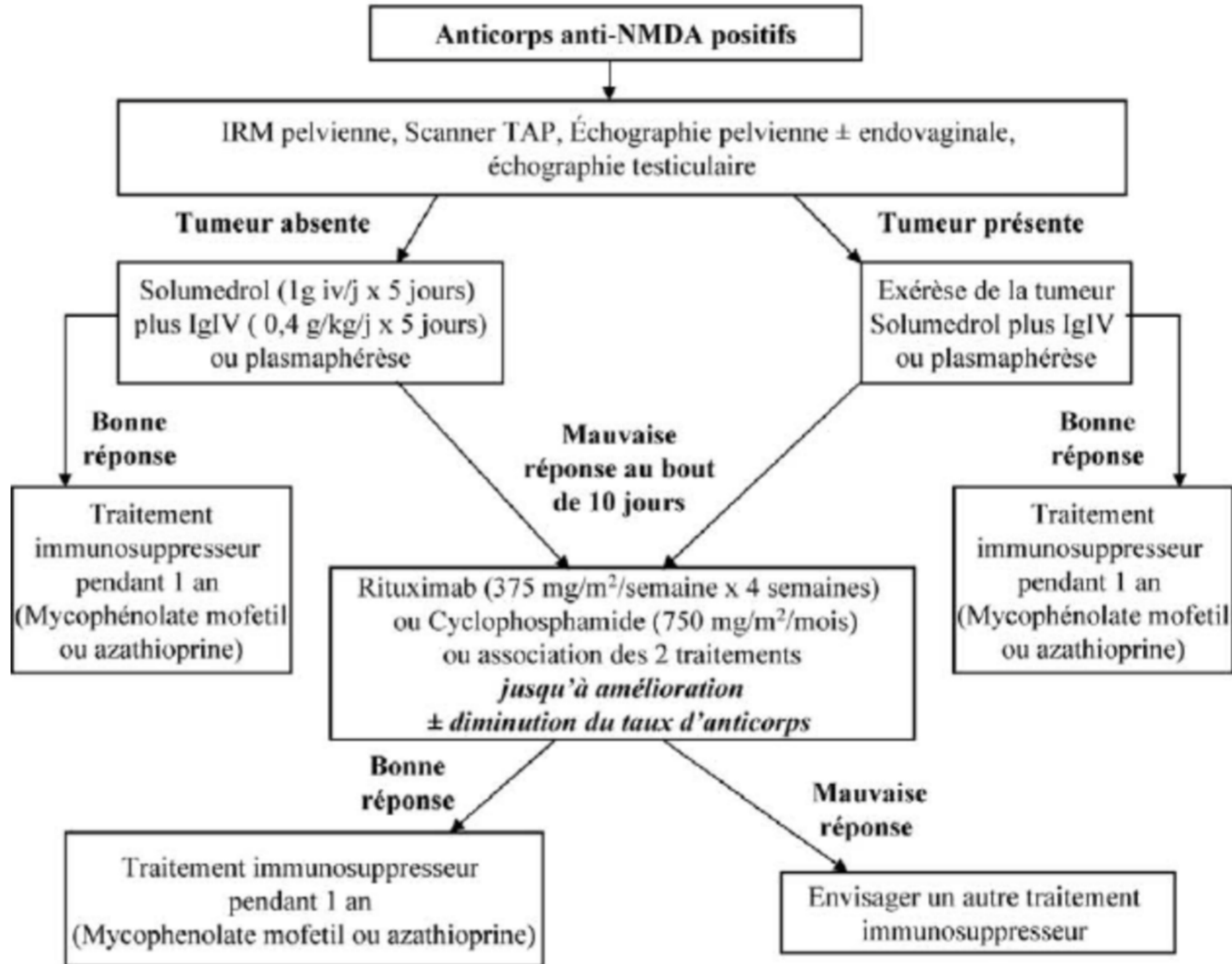


Fig. 1 Proposition de stratégie thérapeutique selon Dalmau et al. [7] et validée par le centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques

Points importants

- évoquer rapidement le diagnostic en présence de signes d'encéphalite, surtout chez le sujet jeune
- diagnostic ne nécessitant pas un plateau technique très avancé (IRM, EEG, PL)
- bonne réponse au traitement, rechutes possibles
- évolution longue et compliquée, ne pas abandonner la prise en charge réanimatoire active

Merci pour votre attention



- Lamarque et al. Encéphalites auto-immunes à anticorps antirécepteurs-NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. *Réanimation*. 2011. 20. 397-407
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011. 10:63–74
- A. Didelot, J. Honorat. Les encéphalites limbiques. *Lett Neurol*, 13 (11) (2009), pp. 366-373
- Ación P, Ación M, Ruiz-Maciá E, Martín-Estefanía C. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Oct 14;9:157.