

# L'encéphalite à anticorps anti NMDA chez un nourrisson :

## à propos d'un cas

Z. BENHACINE,  
S. BICHA,  
Z. BOUDERDA,

Unité des maladies infectieuses, Service de Pédiatrie B,  
CHU Abdesselam Benbadis, Constantine.

### Résumé

L'encéphalite des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), anciennement connue sous le nom d'encéphalite paranéoplasique, est une maladie auto-immune due à la production d'anticorps contre les sous-unités RN1 ou RN2 des récepteurs NMDA. Cette encéphalite est caractérisée par des symptômes neuropsychiatriques et conduit à des séquelles cognitives et psychomotrices en absence d'un traitement précoce. Nous rapportons un cas d'un enfant de 3 ans avec une encéphalite anti-NMDA. Lors de la présentation, le patient présentait des crises généralisées et des mouvements choréiques anormaux. Au cours de la maladie, des symptômes psychiatriques apparaissent alors, dyskinésie orofaciale et mutisme akinétique. Il a finalement été admis à l'unité de soins intensifs après avoir perdu conscience et présenté des signes dysautonomiques. Les anticorps NMDA ont été détectés dans le sang et le liquide céphalo-rachidien et aucune association avec le tératome n'a été trouvée. Le traitement (stéroïdes et immunothérapie) a été couronné de succès et le patient a complètement récupéré aux niveaux neurologique et cognitif.

#### >>> Mots-clés :

Anticorps anti-NMDA, épilepsie, mouvements anormaux.

#### Introduction

L'encéphalite à récepteurs anti-N-méthyl-D-aspartate (RNMDA) a été décrite pour la première fois en 2007 par Dalmau et ses collègues <sup>(1)</sup>, qui ont identifié 12 patients présentant des symptômes neuropsychiatriques importants.

### Abstract

N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) antibody encephalitis, formerly known as paraneoplastic encephalitis, is an autoimmune syndrome caused by the production of antibodies against RN1 or RN2 subunits of NMDA receptors. This encephalitis is characterized by neuropsychiatric symptoms and leads to cognitive and psychomotor sequelae if treatment is delayed. It has a high mortality rate if left untreated. We report a case of a 3 years old child with anti NMDA encephalitis. At presentation the patient had generalized seizures and abnormal choreic movements. During the course of the disease psychiatric symptoms appeared then orofacial dyskinesia and akinetic mutism. He was finally admitted to intensive care unit after he lost consciousness and presented dysautonomic signs. NMDA antibodies were detected in the blood and the cerebrospinal fluid and no association to teratoma was found. The treatment (steroids and immunotherapy) was successful and the patient fully recovered both on neurologic and cognitive levels.

#### >>> Key-words :

Anti-NMDA antibody, epilepsy, abnormal movements.

Le nombre de cas est en croissance dans la littérature. Son tableau clinique est essentiellement neuropsychiatrique chez l'adolescente. Les cas rapportés initialement sont souvent associés à des tératomes de l'ovaire. Actuellement plusieurs cas pédiatriques ont été décrits de façon isolée.

Il faut savoir évoquer le diagnostic en absence d'une histoire clinique de trouble de développement et la traiter pour éviter le décès ou des séquelles neurologiques. Le cas ci-dessous illustre la particularité de sa survenue chez une fillette de 3 ans, sa présentation clinique particulière : épilepsie, mouvements anormaux, et régression psychomotrice et cognitive, et son évolution favorable sous antiCD20<sup>(2)</sup>.

### Observation

Fillette de 3 ans, admise en août 2016 au Service de Pédiatrie « B » du CHU de Constantine pour mouvements anormaux et crises convulsives dans un cadre apyrétique. C'est la 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 2 enfants bien portants. Elle est née à terme, d'un accouchement normal avec un poids de naissance de 3kg, et un Apgar à la naissance de 8/10. Elle est sans ATCD personnels particuliers, avec un développement psychomoteur normal jusque là. Elle est correctement vaccinée, et a reçu de la Vitamine D.

Le début est progressif, et remonte à un mois, marqué par une virose : fébricule, asthénie, anorexie, repli sur soi, suivi par une crise convulsive, puis des mouvements anormaux choréiques avec dyskinésie orofaciale, elle est orientée de l'EHS de Ferdjioa vers le CHU de Constantine où elle fut admise.

L'examen initial retrouve une régression des acquisitions psychomotrices, une hypotonie globale, un déficit moteur avec paralysie faciale gauche. Elle présente également des troubles du comportement à type d'agitation, et d'agressivité et des troubles cognitifs : ne reconnaissant plus sa maman ni son entourage.

Une encéphalite virale, métabolique, et endocrinienne et le rhumatisme articulaire aigu ont été évoqués, mais éliminés devant la négativité des examens, le bilan thyroïdien normal, le PCR herpes négatif, les lactates normales, la PL normale, le reste du bilan métabolique étant également normal, le taux d'ASLO normal.

Une aggravation secondaire est notée et la malade s'est installée dans un coma, un mutisme akinétique avec des signes dysautonomiques : bradycardie, bradypnée, hyperthermie, hyper-salivation. L'enfant a bénéficié de mesures de réanimation avec antibiothérapie.

La ponction lombaire était strictement normale, la CRP négative et la FNS ne retrouve pas d'hyperleucocytose. L'IRM était normale également.

L'EEG a montré une activité lente delta diffuse avec des rythmes rapides.

L'encéphalite NMDA est évoquée devant le tableau neuropsychique catatonique, les données de l'EEG, la normalité de la PL, du bilan inflammatoire et de l'IRM, confirmé par le dosage des autoanticorps, positifs dans le sang et dans les urines.

L'encéphalite NMDA d'origine néoplasique a été écartée devant l'absence de tératome de l'ovaire, à l'échographie, et au scanner abdominopelvien.

L'origine post virale a été retenue devant la positivité des anticorps IgM, IgG anti CMV.

La malade a bénéficié initialement d'une corticothérapie à raison de 3 bolus de Solumédrol® (méthylprednisolone), suivis de perfusions d'immunoglobulines 1 g/kg pendant 6 mois.

Un bilan du 6<sup>ème</sup> mois a montré des progrès insuffisants, une reprise du développement psychomoteur, du sourire, mais garde un retard mental et sensoriel, une aphasie, des troubles de la mémoire, à l'IRM on observe une atrophie cortico-sous corticale, avec à l'EEG une persistance de l'activité lente delta diffuse. On décide alors d'appliquer le protocole rituximab, 2 injections à 15 jours d'intervalle.

Une intensification du traitement antiépileptique par l'Urbanyl® (clobazam), et Keppra® (lévétiracétam), a été préconisée devant l'apparition des crises atoniques avec des chutes fréquentes.

À deux ans d'évolution, la patiente a récupéré toutes ses acquisitions psychomotrices ainsi que toutes ses facultés neurosensorielles, cognitives et psychiques : elle joue et interagit avec son entourage.

L'EEG : amélioration du tracé, l'activité delta est remplacée avec une activité thêta à 5C/sec, avec des éléments électriques physiologiques du sommeil : pointes vertex et spindles.

### Discussion

L'encéphalite anti-NMDAR est la 2<sup>ème</sup> cause d'encéphalite auto-immune chez les enfants après l'encéphalomyélite démyélinisante aiguë. Elle touche essentiellement le sujet jeune avec une nette prédominance féminine (80 %) <sup>(3)</sup>.

### Physiopathologie

L'encéphalite du récepteur anti-NMDA est associée dans certains cas à une pathologie ovarienne, en particulier des tératomes. On considère que les anticorps contre les sous-unités nr1-nr2 du sous-type NMDA des récepteurs du glutamate se développent en réponse à ce tissu anormal.

Concernant les mécanismes impliqués dans l'encéphalite à auto-anticorps anti RNMDA, l'équipe de Hughes a pu montrer que les auto-anticorps provoquaient une perte réversible des récepteurs RNMDA proportionnelle à leurs taux circulants.

Cette perte de récepteurs impacterait à son tour le fonctionnement des voies dopaminergiques, adrénergiques, et cholinergiques et serait à l'origine d'une dysautonomie. Les hypothèses actuelles incriminent les dysfonctionnements gabaergique dopaminergiques, glutamatergiques et dopaminergiques des voies mésocorticales et mésolimbiques.

• **l'administration d'agonistes gabaergiques** : les benzodiazépines permettraient la levée d'inhibition des neurones frontaux sur les noyaux gris centraux et donc

le blocage dopaminergique mésiocortical et mésolimbique.

• **la non réponse des cas de catatonie aux benzodiazépines** et leur évolution favorable sous antagonistes amantadines des récepteurs NMDA, suggérant une hyperactivité glutamatergique striato-corticale freinant l'activité gabaergiques (renforçant les fonctions inhibitrices préfrontales) et diminuant l'activité dopaminergique des structures sous corticales.

## Histoire clinique

Les présentations cliniques sont variables constituant un défi aux cliniciens en neurologie et en psychiatrie <sup>(4)</sup>.

Dalmu et all procèdent à une évolution par étape, Maneta classe les symptômes en précoce, moyen et tardif.

Prodromes	1 <sup>er</sup> phase	2 <sup>ème</sup> phase	3 <sup>ème</sup> phase
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthénie</li> <li>• Céphalées</li> <li>• Atteinte respiratoire haute</li> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Quelques jours à quelques semaines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles du sommeil</li> <li>• Troubles mnésiques</li> <li>• Anxiété</li> <li>• Agitation psychomotrice</li> <li>• Syndrome délirant</li> <li>• Hallucinations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération état conscience</li> <li>• Mouvements anormaux</li> <li>• Troubles de langage</li> <li>• Syndrome catatonique</li> <li>• Crises convulsives</li> <li>• Dysautonomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles de langage</li> <li>• Troubles mnésiques</li> <li>• Amélioration état de conscience</li> <li>• Anxiété</li> <li>• Agitation psychomotrice</li> <li>• Régression progressive des symptômes</li> </ul>

Les encéphalites anti-R-NMDA ont une présentation stéréotypée qui évolue classiquement en trois phases :

• **Phase prodromale** : (70 % des cas). Les signes cliniques initiaux sont peu spécifiques suggérant des symptômes pseudo grippaux, une infection virale respiratoire ou digestive.

• **Phase psychiatrique** : deux semaines après, la majorité des patients présentent des symptômes psychiatriques, et 77 % d'entre eux sont hospitalisés initialement en psychiatrie <sup>(3)</sup>. Les symptômes psychotiques sont des symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations auditives et visuelles). Les symptômes thymiques sont le plus souvent de polarité maniaque (irritabilité, agressivité, insomnie), bien que des symptômes dépressifs soient également rencontrés. Les traitements neuroleptiques sont peu efficaces sur ces symptômes.

• **Phase neurologique** : elle est caractérisé par un dysfonctionnement mnésique, des troubles du langage, et une catatonie.

À cette phase de la maladie, les autres manifestations neurologiques sont fréquentes et débutent par des crises d'épilepsie (76 % des cas), des mouvements anormaux (86 %) pouvant être considérés à tort comme psychogènes.

Dysfonctionnement moteur : en plus des crises d'épilepsie typiques, les patients développent souvent des mouvements dyskinétiques, y compris des dyskinésies orofaciales (grimaçant ou claquement des lèvres), qui peuvent être confondues avec des crises d'épilepsie. Secondairement, des troubles de la conscience (88 %), une dysautonomie (69 %) ou une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale (66 %) imposent un transfert en réanimation <sup>(3)</sup>.

## Traitement

Le traitement immunomodulateur et l'ablation des néoplasmes représentent les piliers du traitement <sup>(5)</sup>.

L'immunothérapie, comme les stéroïdes, la plasmaphèrese et l'IVIG, aident à réduire les titres d'anticorps.

L'élimination des tumeurs chez les personnes présentant

des lésions identifiables entraîne une amélioration clinique rapide. La deuxième ligne de traitement consiste en rituximab ou cyclophosphamide [5].

Les benzodiazépines et les antipsychotiques complètent les pharmacothérapies utilisées dans le traitement des crises épileptiques, de la psychose et de la dysfonction comportementale.

La plus grande étude de cohorte menée à ce jour sur 577 patients a rapporté une récupération de 53% basée sur l'échelle de Rankin modifiée, et 97 % de ceux qui se sont améliorés, avaient de bons résultats à 24 mois [5].

Le pronostic peut être réservé, la maladie peut souvent être létale avec des dommages irréversibles aux régions corticales telles que l'hippocampe chez les enfants avec retard diagnostique et thérapeutique. Les facteurs prédictifs de bon pronostic sont le délai court d'identification et de traitement, l'absence de passage en réanimation et une moindre symptomatologie initiale [5].

### Conclusion

L'encéphalite à Ac anti récepteurs au NMDA est une entité auto-immune récente. Sa présentation clinique est différente chez l'adolescent ou l'adulte. Le diagnostic est évoqué chez un nourrisson antérieurement sain, qui, suite à une virose, présente une perte des acquisitions

psychomotrices, des mouvements anormaux ; et une épilepsie à l'EEG oriente le diagnostic en montrant un tracé lent delta avec des rythmes rapides. La détection d'Ac NMDA confirme le diagnostic. Le pronostic reste favorable sous rituximab.

### Date de soumission :

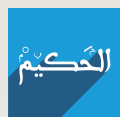
24 Juillet 2018.

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références :

1. A. Parenti, P. Delion, R. Jardri, et coll. Syndrome catatonique précoce et encéphalite à autoanticorps anti récepteurs NMDA. mise au point 2015
2. Emmanuel Le Guen, Raphaël Doukhan, Nora Hamdani, Ryad Tamouza, Laurent Groc, Jérôme Honnorat, Marion Leboyer. Anticorps anti-nr1 dans l'encéphalite anti-récepteur n-méthyl-d-aspartate et la schizophrénie
3. Frédérique Beaudonnet et all : encéphalite à anticorps anti-récepteur au NMDA. une cause de psychose aigue sous estimé de enfant et de l'adulte BJ Psych bull. 2015 feb; 39(1): 19-23.
4. Helen Barry et all : anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment BJ Psych bull. 2015 feb; 39(1): 19-23.
5. Pavanbhat, et all : a case report : anti-NMDA receptor encephalitis: published online 2018 jun 12. doi: 10.1080/20009666.2018.1481326





**EL HAKIM**<sup>®</sup>  
Revue Médicale Algérienne

Où que vous soyez, tous les numéros sont consultables en ligne sur :

**www.el-hakim.net**



Accès  
gratuit\*

-  elhakim.revuemedicale
-  el\_alg
-  linkedin.com/in/el-hakim

(\* exclusivement réservé aux professionnels de la santé