

CASE REPORT



Auto-immune encephalitis. A case report

Soumia Benbernou¹, Nabil Ghomari²

1 Faculté de Médecine de Mostaganem, Algérie

2 Faculté de Médecine d'Oran, Algérie

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis is a potentially serious and often unrecognized pathology. It is an inflammation of the central nervous system expressed by neurological and psychiatric symptoms, which makes the diagnosis difficult. It is important to know how to quickly identify it and to set up rapid support. It mainly affects young women and the psychiatric manifestations are: anxiety, agitation, behavioral disturbances, delusions and depressive symptoms. Then appear neurological symptoms such as partial or generalized convulsions, abnormal movements, and other cognitive disorders. And the natural course will be disorders of the autonomic nervous system leading to sequelae or even death. The detection of anti NMDA receptor (NMDAR) antibodies in the CSF may make the diagnosis more certain. Our patient illustrates the difficulties found in the diagnosis of this pathology, the patient presented psychiatric and neurological manifestations justifying an etiological approach, of the metabolic, infectious, neuro-vascular, psychiatric causes, successively. The diseases were looked and ruled out thanks to the realization of investigations specific to each etiology. Autoimmune encephalitis should be systematically mentioned and is part of the differential diagnosis of infectious acute encephalitis. This pathology is frequent and the absence of specific treatment puts in danger the patient's vital prognosis.

ARTICLE HISTORY

Received 17 Aug 2022

Accepted 08 Jun 2023

KEYWORDS

Autoimmune encephalitis, viral encephalitis, Gayet and Wernicke encephalitis, orofacial dyskinesia, systemic lupus erythematosus.

CORRESPONDING AUTHOR

Soumia BENBERNOU
gsoumia@hotmail.com

1. INTRODUCTION

L'encéphalite aigue est une pathologie fréquente et grave. Elle est définie comme une inflammation de l'encéphale, associée à des troubles neurologiques, secondaires à une cause métabolique, infectieuse, auto-immune ou toxique [1,2]. Le diagnostic et la prise en charge de l'étiologie sont primordiales et améliorent le pronostic de cette affection. Elle est d'installation aigue ou subaigüe, rarement chronique, les symptômes sont variés et non spécifiques ; ils comportent généralement des manifestations neurologiques associées ou non à des troubles psychiatriques ; ces derniers peuvent être à l'origine de difficultés et d'erreurs diagnostiques. En cas de cause infectieuse, la fièvre est associée aux symptômes [1,3].

Les encéphalites peuvent être dues à une étiologie auto-immune, difficile à distinguer des causes infectieuses et souvent sans particularités cliniques rendant le diagnostic très difficile. L'encéphalite auto-immune est une maladie de description

récente, C'est une pathologie grave et parfois mortelle qui touche souvent des sujets jeunes, voire des enfants. Elle est secondaire à la présence d'un anticorps dirigé le plus souvent contre des antigènes du système nerveux central (SNC). Il faut distinguer les encéphalites auto-immunes (EAI) proprement dites liées à des Auto-Anticorps dirigés contre des protéines de surface ou synaptiques (anti NMDAR, anti CASPR2, anti LG1anti AMPAE, anti GAD, anti GABA....), souvent non associés à des cancers, avec un rôle pathogène direct probable et une réponse à un traitement immunomodulateur souvent bonne et les EAI liées à un syndrome neurologique paranéoplasique avec présence d'auto-Anticorps dirigés contre des protéines intracellulaires responsables et servant de biomarqueurs diagnostiques de cancer (anti Hu, antiYo, anti CV2, antiampyphysine, anti Ma2...), sans rôle pathogène identifié malgré une réaction inflammatoire médiée par les lymphocytes T (T cell) et une réponse au traitement immunomodulateur généralement médiocre. Cette pathologie peut rentrer dans le cadre d'un syndrome

paranéoplasique et être associée à une tumeur. La recherche d'auto-anticorps dans le liquide céphalorachidien permet de poser le diagnostic [4].

Sa fréquence par rapport aux encéphalites infectieuses est variable. Aux états unis, Glaser *et al.* en 2015 ont rapporté qu'au moins 5 % de leurs cas d'encéphalites de cause inconnue sont en fait des encéphalites auto-immunes [5]. En Angleterre, pour Granerod *et al.* entre 2006 et 2008, les encéphalites infectieuses représentaient 42 % des encéphalites diagnostiquées contre 21 % de causes auto-immunes (ADEM et encéphalites auto-immunes à anticorps anti-NMDAR principalement) [6]. Plus récemment, une étude canadienne a rapporté une cause infectieuse dans 51 % des encéphalites contre 28 % d'origine auto-immune [7]. L'ensemble de ces études souligne clairement que l'encéphalite auto-immune doit être évoquée systématiquement devant toutes manifestations cliniques évoquant une encéphalite.

2. OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une dame âgée de 29 ans, admise aux urgences médicales du CHU ORAN le 11 janvier 2019 pour coma et crises convulsives sur grossesse de 28 semaines d'aménorrhée. Elle a été transférée vers notre Établissement Hospitalier Spécialisé en obstétrique (EHSO). Elle n'avait pas d'antécédents médico-chirurgicaux, elle était mère de deux enfants en bonne santé.

Le début de la maladie remontait à deux mois avant son admission en réanimation par l'apparition de vomissements incoercibles pour lesquels elle a consulté à plusieurs reprises à titre externe. Elle a bénéficié d'un traitement symptomatique antiémétique. Devant l'aggravation de l'intensité des vomissements et la modification du tableau clinique avec apparition d'une ataxie, d'une dysarthrie, la malade est hospitalisée le 5 décembre 2018 à L'EHSO. L'examen clinique avait retrouvé une malade consciente peu coopérante, présentant des grimaces au visage, très inquiète et anxieuse avec des propos peu cohérents. Elle tient difficilement debout, avec une démarche ébrieuse. Les réflexes ostéo-tendineux étaient très vifs. Les constantes hémodynamiques et respiratoires étaient normales. La grossesse était évolutive à l'échographie et l'examen gynécologique n'avaient pas montré de signes en faveur d'une menace d'accouchement prématuré. Devant ce tableau clinique, l'encéphalopathie de Gayet et Wernicke était évoquée. Une première imagerie par résonnance magnétique cérébrale (IRM) est d'abord réalisée, montrant une anomalie de la substance blanche sus tensorielle bilatérale et symétrique prédominant au niveau péri-ventriculaire et des centres ovales, comme l'a montré la figure 1.



Figure 1. Imagerie par résonnance magnétique cérébrale de la patiente montrant une anomalie de la substance blanche péri-ventriculaire.

Cette dernière était en faveur d'une encéphalopathie métabolique permettant ainsi de retenir l'encéphalopathie de Gayet et Wernicke. Parallèlement la malade a bénéficié du dosage des vitamines B1, B6 et B12. Le bilan biologique fait d'une formule de numération sanguine, d'ionogramme sanguin, de fonction rénal et de bilan hépatique étaient tous normaux. Le traitement instauré était de la vitamine B1 à raison de 900 mg/j répartis toutes les huit heures, de 1 comprimé du complexe Thiamine chlorhydrate et Pyridoxine chlorhydrate deux fois par jour et de la vitamine B12 par voie intraveineuse une fois par jour associé à un antiémétique type Métopimazine. L'avis de la psychiatrie concluait à un état dépressif associé à une anxiété secondaire à la grossesse qui selon l'interrogatoire des proches serait secondaire à un conflit et que sa grossesse serait non désirée. On lui a prescrit un anti-dépresseur type paroxétine chlorhydrate à la posologie de 1 comprimé par jour et bromazépam comme benzodiazépine à raison de ¼ le matin et ½ l'après-midi et le soir pour l'anxiété.

En absence d'amélioration clinique et après concertation avec le neurologue, une deuxième IRM cérébrale et médullaire sont réalisées le 26 décembre 2019. Au niveau cérébral, cette dernière a retrouvé une majoration des lésions présentes dans la première IRM, alors qu'au niveau médullaire il y'avait la présence d'une discarthrose cervicale avec saillie discale postéro-médiane et paramédiane bilatérale en C3 -C4 associé à discopathie protrusive lombaire étagée de L4 à S1 sans anomalie du signal du cordon médullaire. Un mois après son hospitalisation, la malade était autorisée à sortir en permission à domicile après concertation entre anesthésistes et gynécologues. Six jours après, le 11 janvier 2019, la patiente est réadmise à l'EHSO en

urgence comateuse scoré à 9/15 sur l'échelle de Glasgow, reflexes de protection faibles avec présence de râles ronflants dans les deux champs pulmonaires.

Elle est intubée et transférée à l'unité réanimation des urgences médicales du CHU Oran. À son admission en soins intensifs, elle a présenté des crises convulsives tonico-cloniques généralisées. Elle était ventilée, sédaturée avec du midazolam à raison de 8 mg par heure et du fentanyl à la dose de 50 µg par heure. Le lévétiracétam a été introduit à raison de 500 mg deux par fois par jour. Devant ce tableau, plusieurs hypothèses diagnostiques sont évoquées et une nouvelle recherche étiologique est réalisée, cette dernière est résumée dans le tableau 1.

Nous avons d'abord éliminé une hypoglycémie, une hyponatrémie, une encéphalopathie hépatique et une hyperurémie par la pratique de bilans biologiques. Les résultats du dosage des vitamines B1 et B6 étaient revenus normaux de l'ordre respectivement de 174 nmol/l et de 113 nmol/l, seul le taux de B12 était abaissé avec une valeur de 106 pmol/l. (Valeurs usuelles : 145-569 pmol/l). La seule déficience en cette vitamine ne pouvait expliquer l'état de la malade.

La tomodensitométrie cérébrale sans et avec injection a été réalisée permettant d'éliminer un accident vasculaire ischémique, hémorragique, une thrombose veineuse cérébrale ainsi que d'autres lésions comme les tumeurs et les abcès cérébraux Figure 2. Une ponction lombaire est réalisée et le traitement par antibiothérapie probabiliste dans l'hypothèse d'une méningoencéphalite infectieuse virale et bactérienne était introduit.

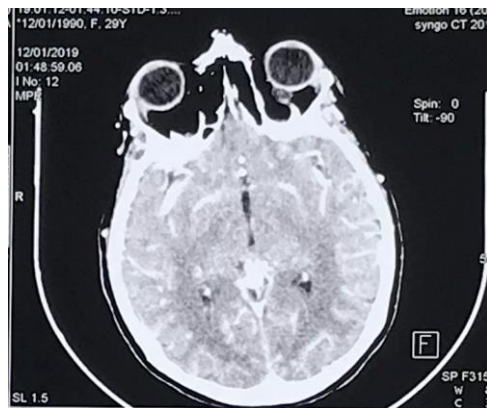


Figure 2. Tomodensitométrie cérébrale avec injection. Elle a permis d'éliminer une pathologie neuro-vasculaire et des signes d'hypertension intracrânienne permettant ainsi la réalisation de la ponction lombaire.

Tableau 1. Principales hypothèses diagnostiques évoquées devant les manifestations cliniques de la patiente.

Diagnostic	Éléments positifs en faveur	Éléments négatifs en défaveur
Méningoencéphalite virales et bactériennes	Coma et crises convulsives	Pas de raideur méningée PL revenant avec moins d'un élément normo-glycorachie et normo-proteinorachie, IRM n'était pas en faveur cérébrale normale
Encéphalopathie de gayet wernicke	Vomissements incoercibles IRM hyper signal dans la substance blanche.	Dosage de thiamine normale B1 : 174 nmol/l (N : 78 à 185 nmol/l) Vitamine B6 (pyridoxine) : 113 nmol/l
Déficit en vitamine B12	Homocysteine de 10.91 µmol/l (valeur attendue < 10µmol/l) Vitamine B12 : 106 pmol/l (145 – 569 pmol/l)	(N :12 à 128 nmol/l) Pas de manifestations neurologiques en cas de déficit en cette vitamine
Troubles métaboliques Hypoxie Hypotension	Vomissements incoercibles	SpO2 à 99% Pression artérielle systolique et diastolique normales.
Hypoglycémie Hyponatrémie Hyper-urémie Encéphalopathie hépatique Intoxication médicamenteuses AVC et thrombophlébite cérébrale ou lésion cérébrale localisée	Anamnèse n'est pas en faveur. Coma scoré à 9/15 sur l'échelle de Glasgow	La Glycémie était normale L'ionogramme sanguin était normal La fonction rénale était normale Le bilan hépatique était normal Dosages toxicologiques négatifs
Dépression Anxiété	Notion de grossesse non désirée avec un mutisme avec refus de tout contact visuelle et verbale Ralentissement psychomoteur Agitation anxiété	Absence de signes de localisation A l'IRM et au scanner injecté avec absence de lésions systématisées, axes vasculaires libres Absence d'amélioration clinique après prise des antidépresseurs et des benzodiazépines
Forme neurologique du Lupus érythémateux disséminée	Anxiété, mutisme, dépression, crises convulsives et coma Profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire subaiguë.	Anticorps solubles négatifs
Encéphalite auto-immune	Céphalées, des nausées, des vomissements. Dyskinésies du visage Présentation neuropsychiatrique Coma Crises convulsives tonico-cloniques généralisées. EEG : ralentissement de l'activité cérébrale avec des ondes lentes diffuses Profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire subaiguë.	Le dosage des anticorps dans le LCR n'est pas disponible en Algérie

Le résultat de la ponction lombaire était revenu avec moins d'un élément avec une normo-protéino-rachie et une normo-glycorachie. La sérologie de l'hépatite et du virus immunodéficience étaient négatives. Par ailleurs l'échographie obstétricale montrait que la grossesse était évolutive. Une atteinte neurologique dans le cadre d'une connectivite était éliminée car les anticorps solubles étaient négatifs

L'EEG réalisé a objectivé des ondes lentes diffuses. Après l'élimination des principales causes d'encéphalite aigue et devant l'absence d'amélioration de l'état neurologique de la patiente, le diagnostic d'une encéphalite auto-immune a été évoqué. Un traitement par bolus de corticoïdes intraveineux (600 mg/j pendant trois jours) + immunoglobuline 0,4 mg/kg/j pendant 5 jours était instauré. L'amélioration clinique était rapide et spectaculaire au troisième jour de l'immunothérapie. La malade est rapidement extubée. Elle redevient consciente coopérante sans déficit. Elle est transférée en obstétrique le 30 janvier 2019 à L'EHSO. Elle est césarisée à 39 semaines et a accouché d'un enfant vivant.

3. DISCUSSION

L'encéphalite auto-immune est une cause fréquente d'encéphalites aigues. L'incidence est importante ; Gable et collaborateurs avaient réalisé en 2012 une étude qui a montré que chez les patients de moins de 30 ans, les encéphalites auto-immunes étaient plus fréquentes que les encéphalites d'origine virale [8]. Cette étude souligne la variabilité importante des étiologies principales selon l'âge des patients. Elle reste peu évoquée dans nos services. Elle touche essentiellement les femmes jeunes (80% des cas environ chez l'adulte et chez l'enfant) dont l'âge se situe autour de 20 ans [9,10]. L'homme peut aussi être touché par cette pathologie [11], elle n'exclue pas les enfants ni les personnes âgées [8,12,13].

La présentation clinique de l'encéphalite auto-immune est relativement caractéristique, elle associe des signes neurologiques et psychiatriques [11,14]. Elle peut être révélée par une fièvre, des céphalées, des nausées, des vomissements, ou alors une altération de l'état général. Dans 50 à 70% des cas, ces prodromes surviennent quelques jours à quelques semaines avant les premiers symptômes neuropsychiatriques [11,12]. La phase d'état est dominée par des symptômes psychiatriques, isolés ou directement associés à des troubles neurologiques [9,11].

Les signes psychiatriques sont fréquents chez les femmes alors que les crises convulsives le sont chez les hommes [14]. Les signes neurologiques sont dominés par les troubles cognitifs, une

confusion, des troubles du langage, et des dyskinésies bucco-faciales [11]. Des cas d'encéphalites à anticorps ont été rapportés au cours de la grossesse avec une évolution favorable sous immunothérapie et avec une poursuite de la grossesse jusqu'à son terme, dans deux tiers des cas [11].

L'IRM est anormale dans 30% des cas et n'est donc pas très spécifique. Dans le cas d'un hypersignal, il est le plus souvent observé en séquence FLAIR/T2 dans l'hippocampe, le cortex, les ganglions de la base, le cervelet et la région insulaire [11]. L'électroencéphalogramme est anormal dans 80 à 90% des cas [9].

Elle peut rentrer dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique. En effet, une tumeur (le plus souvent un tératome ovarien) est associée dans 30 à 50% des cas chez la femme jeune et elle doit être systématiquement recherché [9,15]. Le diagnostic positif est posé grâce à l'analyse du LCR dans lequel on retrouve des bandes Oligo-clonales surnuméraires témoin d'une synthèse anormale des anticorps [12]. En effet, les anticorps sont retrouvés dans le sérum et dans le LCR. Leur présence isolée dans le sérum n'a pas été décrite dans la littérature. [12]. Ces anticorps vont se fixer à la place des récepteurs du système exciteur de tout le système nerveux central entraînant ainsi des manifestations cliniques et un ralentissement chez ces malades.

Le traitement de première ligne consiste en une corticothérapie associée à des immunoglobulines polyvalentes en intraveineux et/ou une plasmaphérèse. Si aucune amélioration n'est observée, un traitement de seconde ligne plus agressif basé sur des agents cytotoxiques (rituximab et/ou le cyclophosphamide) doit être instauré pour améliorer les chances de récupération [12].

4. CONCLUSION

Les encéphalites auto-immunes doivent être discutées devant tout tableau d'encéphalite, au même titre que les encéphalites virales. Ce diagnostic doit plus particulièrement être évoqué chez les sujets jeunes de sexe féminin ; celui-ci peut être confirmé ou éliminé de façon simple par le dosage des anticorps dans le LCR. La prise en charge thérapeutique repose sur une immunothérapie (corticothérapie associée à des immunoglobulines IV) et/ou des plasmaphérèses.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent pas de conflits d'intérêts en rapport avec cet article.

5. REFERENCES

- 1- Tunkel, A R et al. 2008. "The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 47: 303–27.
- 2- Venkatesan, A. et al. 2013. "Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium." *Clinical Infectious Diseases* 57(8): 1114–28.
- 3- Sejvar, James J. et al. 2007. "Encephalitis, Myelitis, and Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM): Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data." *Vaccine* 25(31): 5771–92
- 4- M. Lamarque et al- Encéphalites auto-immunes, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. *Réanimation* (2011) 20:397-407 DOI 10.1007/s13546-011-0275-6
- 5- Glaser, Bloch, Karen C, and Carol A.. "Encephalitis Surveillance through the Emerging Infections Program, 1997-2010." *Emerging Infectious Diseases* 2015.21(9): 1562–67
- 6- Granerod, Julia et al. 2010. "Causes of Encephalitis and Differences in Their Clinical Presentations in England: A Multicentre, Population-Based Prospective Study." *The Lancet Infectious Diseases* 10(12): 835–44. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X).
- 7- Parpia, Alyssa S et Al. « Encephalitis, Ontario, Canada, 2002 – 2013". *Emerg Infect Dis.* 2016 Mar; 22(3): 426–432. doi: 10.3201/eid2203.151545
- 8- Gable, M. S. et al. 2012. "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." *Clinical Infectious Diseases* 54(7): 899–904.
- 9- Titulaer, Maarten J et al. 2013. "Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis : An Observational Cohort Study." *The Lancet Neurology* 12(2): 157–65. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1).
- 10- Viaccoz, Aurélien et al. 2014. "Clinical Specificities of Adult Male Patients with NMDA Receptor Antibodies Encephalitis." *Neurology* 82(7): 556–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443452> (March 29, 2015).
- 11- Armangue, Thaïs et al. 2013. "Pediatric Anti-NMDAR Encephalitis- Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients." *J Pediatr.* 162(4): 850–56.
- 12- Dalmau, Josep et al. 2011. "Clinical Experience and Laboratory Investigations in Patients with Anti-NMDAR Encephalitis." *The Lancet Neurology* 10(1): 63–74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2)
- 13- Zekeridou, Anastasia et al. 2015. "Treatment and Outcome of Children and Adolescents with N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis." *Journal of Neurology* 262(8): 1859–66.
- 14- Bost, Chloe, Olivier Pascual, and Jérôme Honnorat. 2016. "Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Institutions: Current Perspectives." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 12: 2775–87.
- 15- Kumar MA, Jain A, Dechant VE, et al (2010) Anti-N-methyl-Daspartate receptor encephalitis during pregnancy. *Arch Neurol* 67:884–7
- 16- Viaccoz, Aurélien et al. 2014. "Clinical Specificities of Adult Male Patients with NMDA Receptor Antibodies Encephalitis." *Neurology* 82(7): 556–63.