

Encéphalites auto immunes: Une indication émergente aux échanges plasmatiques

Dr Sophie Demeret

Unité de Réanimation et soins continus neurologiques

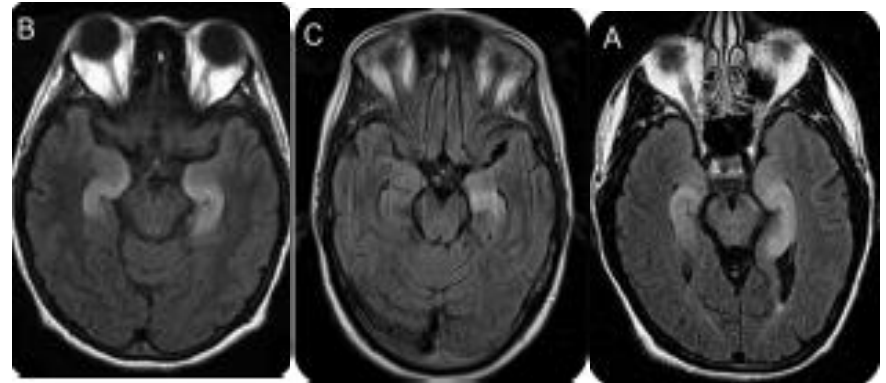
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris



Encéphalite limbique paranéoplasique

- 1960: description du syndrome clinique
- 1987: découverte des premiers anticorps anti onco-neuronaux
- Tableau aigu ou subaigu associant des troubles mnésiques et des crises comitiales

- Hypersignal bi hippocampique à l'RM



- Evolution rapide, sévère, de mauvais pronostic, malgré les traitement
- Cancer associé

2007 : description d'une nouvelle entité

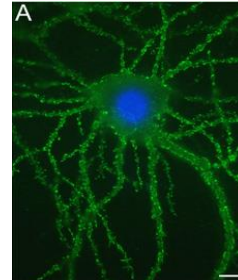
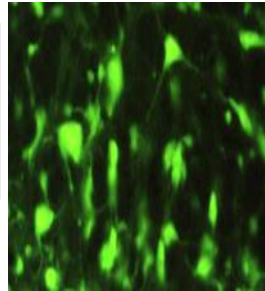
Encéphalite anti NMDA

- Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications. **Dalmau J**, Bataller L; Neurologia. 2007 Oct;22(8):526-37
 - 12 cas d'encéphalite limbique avec un nouvel anticorps NMDA
- Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. **Dalmau J** et al. Ann Neurol 2007; 61:25-36
 - Association à un tératome de l'ovaire
- Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDA encephalitis. **Dalmau J** et al., Lancet Neurol 2011; 10: 63-74
 - Description de 467 cas en 2011

Encéphalites autoimmunes

Médiation immune : 2 mécanismes

Encéphalite avec anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux intra cellulaires



Encéphalite avec anticorps dirigés contre des antigènes de surface membranaire

Sujets âgés

Cancer associé (SCPC++)

Evolution péjorative

Mécanisme cellulaire cytotoxique

Pas de rôle pathogène direct des Ac

Mort neuronale

Pas / peu d'efficacité des traitements

Tous âges

Cancer possible pas systématique

Guérison sans séquelles possible

Intérêt des échanges plasmatiques

Médiation humorale

Rôle pathogène direct des Ac

Blocage fonctionnel de la transmission synaptique

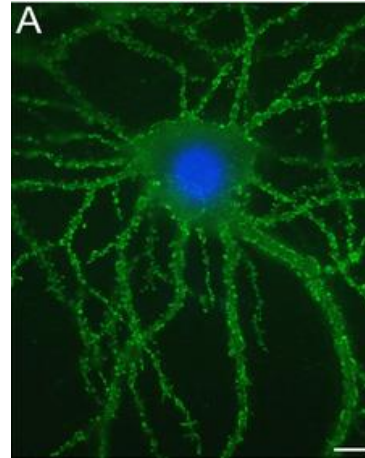
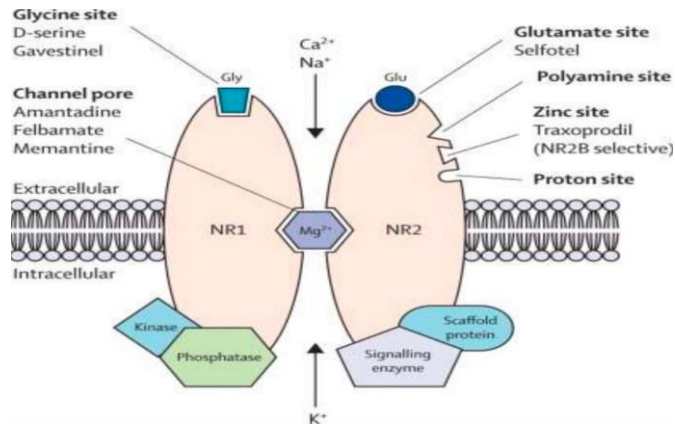
Efficacité des traitements à visée immunologique

Table CNS disorders associated with antibodies against neuronal cell surface or synaptic proteins

Target antigen	Main presenting symptoms	Main syndrome	Frequency of cancer (main tumor)	Antibody effects
NMDAR	Psychosis (adults); seizures, dyskinesias (children)	NMDAR encephalitis	Up to 58% in women 18-45 years (teratoma ^a)	Internalization of NMDARs, ¹⁷ disruption NMDAR/EphB2 ³⁹ (there is an animal model) ⁴³
AMPA	Memory loss, confusion	Limbic encephalitis	65% (thymoma, SCLC, other)	Internalization of AMPARs in neurons ⁵⁴
GABA _B receptor	Memory loss, seizures	Limbic encephalitis	50% (SCLC)	Antagonist of baclofen effects in neurons
LGI1	Memory loss, FBD seizures	Limbic encephalitis	5%-10% (thymoma)	Inhibition of interaction with ADAM22; decrease postsynaptic AMPAR ⁵⁵
CASPR2	Memory loss, sleep disorder, neuromyotonia	Morvan, limbic encephalitis	20%-50% (thymoma ^b)	Alter gephyrin clusters in inhibitory synapses in cultured neurons ⁵⁶
GABA _A receptor	Seizures	Encephalitis with cortical-subcortical MRI FLAIR changes	25% (thymoma, other)	Reduction of levels of GABA _A receptor at the synapse ⁵⁷ and extrasynaptic sites ⁵⁸
DPPX	Diarrhea and other GI symptoms, loss of weight, hyperreflexia	Encephalitis	<10% (lymphoma)	Hyperexcitability of enteric neurons; decrease of expression of DPPX and Kv4.2 in hippocampal neurons ⁵⁹
Dopamine-2 receptor	Parkinsonism	> 15 nouveaux anticorps		
mGluR5	Memory loss, confusion	Encephalitis	Only a few cases described, some with Hodgkin disease	Unknown
Neurexin-3 α	Confusion, seizures	Encephalitis	0%	Decrease expression of neurexin-3 α on synapses; decrease synapse formation ¹¹
IgLON5	Sleep disorder	Non-REM and REM sleep disorder, and brainstem dysfunction	0%	Decrease levels of cell surface IgLON5 in neurons ⁶⁰
DNER (Tr)	Gait instability	Cerebellar ataxia	>90% (Hodgkin disease)	Unknown
P/Q type VGCC	Gait instability	Cerebellar ataxia	>90% (SCLC)	Unknown (there is an animal model of antibody-induced ataxia) ⁶¹
mGluR1	Gait instability	Cerebellar ataxia	A few cases described (Hodgkin disease)	Reduction of basal activity of Purkinje cells ⁶²
Glycine receptor	Muscle rigidity, spasms	PERM, stiff-person syndrome	<5% (Thymoma, lung, Hodgkin)	Internalization of receptors (studies on HEK cells) ⁶³
Amphiphysin	Rigidity, spasms, confusion, memory loss	Stiff-person, encephalomyelitis	>90% (Breast cancer, SCLC)	Disrupt vesicle endocytosis in cultures of neurons (there is an animal model) ⁶⁴

Encéphalite anti NMDA

- Anticorps dirigé contre le récepteur au glutamate de type NMDA
- antigène de surface membranaire, situé sur les dendrites et les axones des neurones (neuropile)



- Rôle pathogène de l'anticorps
- Internalisation des récepteurs NMDA
- Dysrégulation des voies glutamatergiques responsable des symptômes cliniques

Encéphalite anti NMDA

- **Femme (80%) jeune** (âge médian 19 ans , 23 mois – 76 ans)
 - 1^{ère} cause d'encéphalite chez la femme jeune (avant l'encéphalite herpétique)
- **Tableau clinique stéréotypé**
 - Phase prodromale : syndrome pseudo grippal
 - Troubles du comportement d'allure pseudo psychiatrique,
 - Troubles de la conscience, troubles du langage, confusion, coma, crises convulsives
 - Hypoventilation alvéolaire, dysautonomie
 - Mouvements anormaux involontaires: dyskinésies bucco faciales et des 4 membres

Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis
Prof Josep Dalmau et al.

Lancet Neurol. 2011 January ; 10(1): 63–74

- Mouvements anormaux stéréotypés
 - Dyskinésies oro-linguo-faciales

Videos retirées à la demande de l'orateur.

Colombie, Dr Reyes -Botero

Amiens, Dr Bertille

Présence d'anticorps anti NMDA R dans le LCR

Encéphalite anti NMDA: évolution temporelle

Phase d'état parfois longue de plusieurs mois
→ Plusieurs mois de réanimation

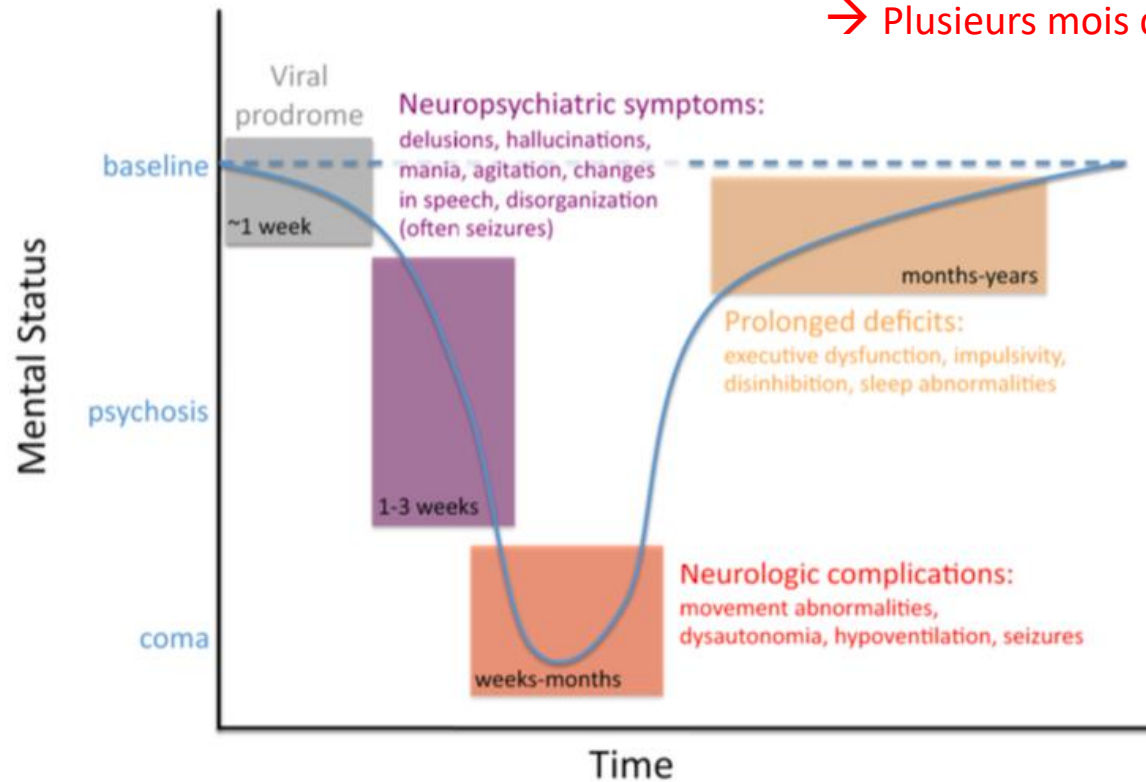
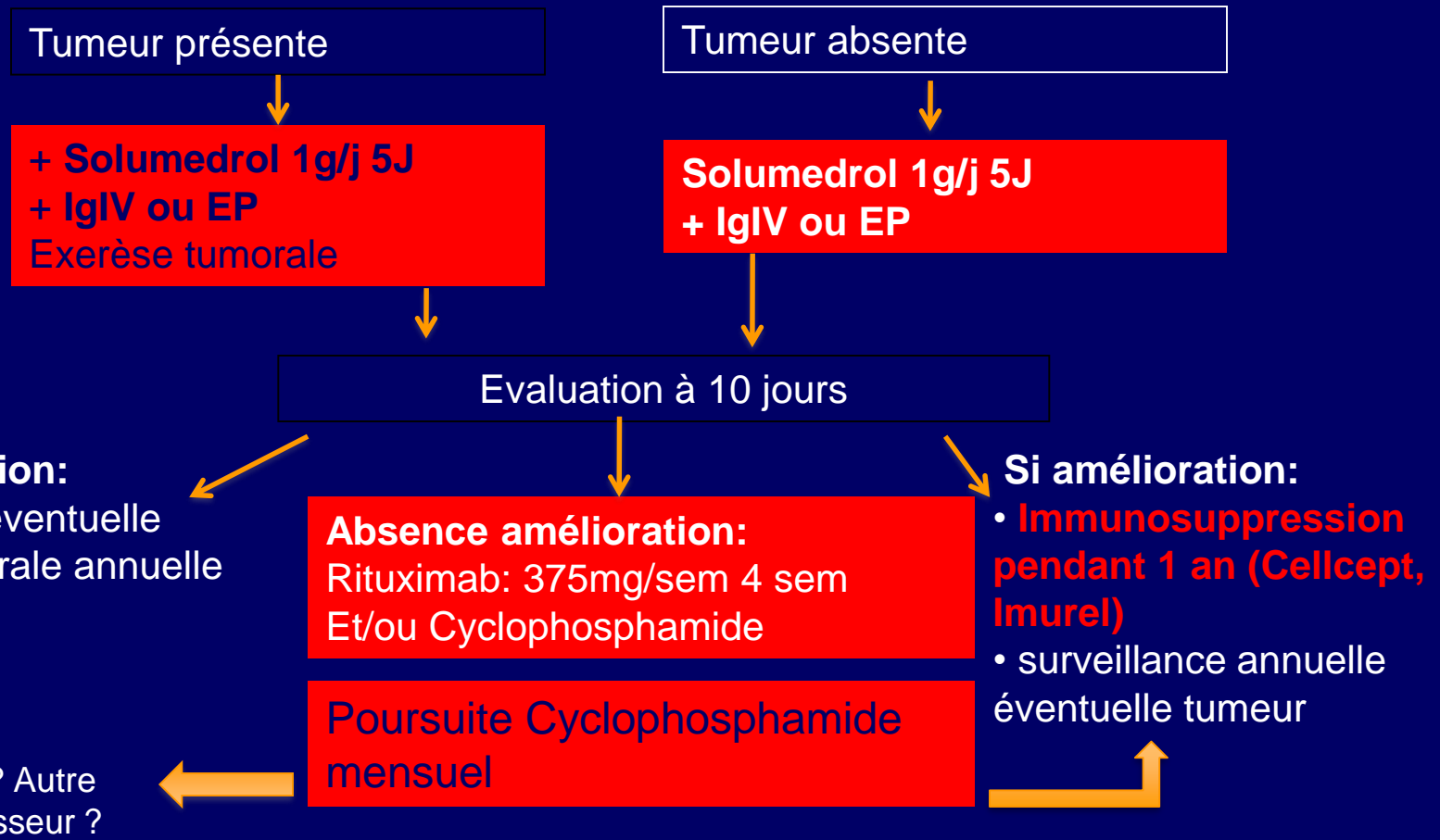


Fig. 1.
Phases of illness in anti-NMDA receptor encephalitis.

Evolution - Pronostic

- **Récupération complète dans la majorité des cas (80%)**
 - Très tardive dans les cas sévères, parfois > 2 ans
 - Séquelles cognitives (15%?)
- Mortalité <5%
- Rechute possible 15% des cas
- Association chez la femme à un tératome de l'ovaire dans 50% des cas, généralement bénin.

Encéphalite à anti-NMDAr: Prise en charge thérapeutique



Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis

Huy P. Pham,^{1*} Jennifer A. Daniel-Johnson,² Brie A. Stotler,¹ Hannah Stephens,¹
and Joseph Schwartz¹

Journal of Clinical Apheresis, 2011

TABLE I. Patients Demographics

Patient	Age (years)	Initial symptoms	Symptoms duration before admission (days)	Ovarian teratoma	Duration between admit date and initiation of TPE (days)	
1	21	HA, AMS	180	No	28	208
2	29	PSY	35	No	56	91
3	18	HA, AMS	8	Yes	2	10
4	20	HA	46	Yes	6	52
5	20	PSY	38	No	15	39
6	17	PSY	53	Yes	21	74
7	27	HA, AMS	30	Yes	13	43
8 ^a	30	HA, AMS, PSY	30 ^a	No	8	38
9 ^a	3	AMS	34 ^a	No	1	

AMS, altered mental status; HA, headache; PSY, psychiatric symptoms.

^aThese patients were previously diagnosed with anti-NMDA-R encephalitis. The duration of symptoms indicates the duration before the initial admission which led to the diagnosis.

Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis

Huy P. Pham,^{1*} Jennifer A. Daniel-Johnson,² Brie A. Stotler,¹ Hannah Stephens,¹
and Joseph Schwartz¹

Journal of Clinical Apheresis, 2011

TABLE II. Treatment Plans

Patient	First treatment	Second treatment	Third treatment	Fourth treatment	Fifth treatment
1	Corticosteroids	TPE	IVIG		
2	Corticosteroids	TPE	IVIG	IVIG	
3	Corticosteroids + TPE	Teratoma removal	IVIG	Rituximab	
4	TPE	IVIG	Teratoma removal	Rituximab	
5	Corticosteroids	TPE	IVIG		
6	Teratoma removal	IVIG	Corticosteroids	TPE	
7	Corticosteroids	IVIG	Teratoma removal	TPE	TPE
8 ^a	Corticosteroids + IVIG	Corticosteroids + TPE	Rituximab		
9 ^a	Corticosteroids	IVIG	TPE	Rituximab	

^aPatient with previous diagnosis of anti-NMDA-R encephalitis, who was admitted to CUMC specifically for TPE.

Place des échanges plasmatiques dans la stratégie thérapeutique

- 1^{ère} ligne: 22%
- 2^{ème} ligne: 44%
- 3^{ème} ligne: 11%
- 4^{ème} ligne: 22%

Délai entre début symptômes et EP: 10 jours a 7 mois, médiane: 50 jours

Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis

Huy P. Pham,^{1*} Jennifer A. Daniel-Johnson,² Brie A. Stotler,¹ Hannah Stephens,¹
and Joseph Schwartz¹

Journal of Clinical Apheresis, 2011

56 EP au total, 1 jour/2

- 7 patients: 5 EP
- 1 patient: 6 EP
- 1 patient: 7 EP x 2

Fluide de remplacement

- 60% Albumine 5%
- 40 % NaCl 0,9%
- 1 vol Plasmatique/procédure

Bonne tolérance:

- 6 épisodes d'hypotension
 - 5 :remplissage, 1 : norépinéphrine
- 5 épisodes d'agitation chez un même patient
- Aucune interruption de traitement pour problème de tolérance


Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Anti-NMDA Receptor Encephalitis

Huy P. Pham,^{1*} Jennifer A. Daniel-Johnson,² Brie A. Stotler,¹ Hannah Stephens,¹
and Joseph Schwartz¹

Journal of Clinical Apheresis, 2011

- **Evolution per procédure:**
 - 8 : amélioration discrète à modérée pendant ou après la procédure
 - 1 patiente nettement améliorée pendant la procédure
- **Evolution plus tardive:**
 - moins bonne que dans les autres séries de patients: 33% d'évolution péjorative
 - mais
 - groupe hétérogène en terme de stratégie thérapeutique
 - perte de vue et évaluation précoce (<6 mois) : 55% des patients
- **Intérêt des EP précoce?**
 - Tendance en faveur des EP précoces
 - Effectif réduit, stratégie hétérogène, étude rétrospective


Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study

Josephine Heine¹  · Lam-Thanh Ly^{1,2} · Ina Lieker³ · Torsten Slowinski³ · Carsten Finke^{1,4} · Harald Prüss^{1,2} · Lutz Harms¹

J Neurol, 2016

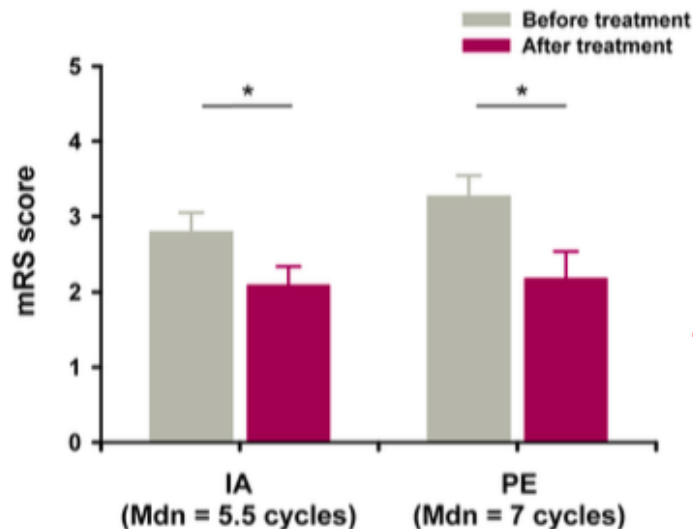
- Etude prospective observationnelle
- **Encéphalites dysimmunes**
 - « résistantes » à un traitement par Corticoïdes + IgIV ou
 - 1^{ère} ligne de ttt chez 27% dans groupe EP, 40% dans groupe IA
- **Efficacité et tolérance des échanges plasmatiques ou de l'immunoabsorption**
- 21 patients: 16 à 76 ans, médiane 49 ans
- **12 encéphalite « auto immune » (antigène de surface)**
 - NMDA R (5), LGI1 (4), CAPSR 2 (2), mGluR5 (1)
- **3 encéphalites « paranéoplasique » anti Hu (antigène intra cellulaire)**
- **6 encéphalite anti GAD: antigène intra-cellulaire synaptique**

Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study

Josephine Heine¹  · Lam-Thanh Ly^{1,2} · Ina Lieker³ · Torsten Slowinski³ · Carsten Finke^{1,4} · Harald Prüss^{1,2} · Lutz Harms¹

J Neurol, 2016


- 11 patients: 5 à 12 EP, médiane 7 (1,5 vol plasmatique)
- 10 patients : 3 à 7 IA, médiane 5,5 (2000-2500 ml)



Bonne efficacité dans les 2 groupes :
→ gain 1 à 2 points dans score de Rankin modifié

Fig. 3 Symptom severity assessment using the modified Rankin Scale (mRS) before and after treatment. The two groups did not differ in their symptom severity before treatment ($p = 0.18$, $r = 0.36$). Both the immunoabsorption (IA, $p = 0.014$, $r = -0.78$) and the plasma exchange patient group (PE, $p = 0.01$, $r = -0.75$) improved significantly after treatment (Wilcoxon signed rank test)


Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study

Josephine Heine¹  · Lam-Thanh Ly^{1,2} · Ina Lieker³ · Torsten Slowinski³ · Carsten Finke^{1,4} · Harald Prüss^{1,2} · Lutz Harms¹

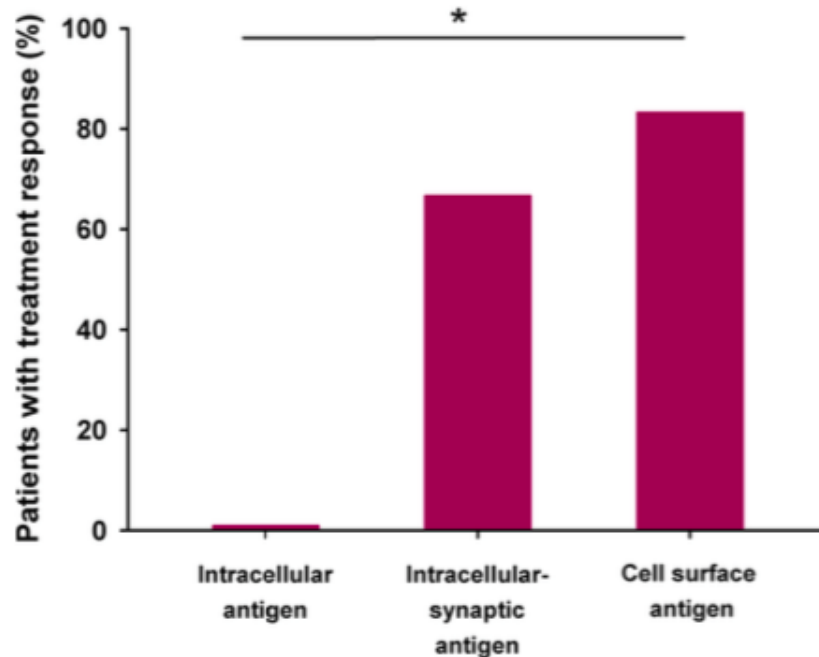
J Neurol, 2016

<i>Score</i>	<i>Handicap</i>
0	Aucun symptôme.
1	Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités).
2	Handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance).
3	Handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance).
4	Handicap modérément sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance).
5	Handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing).
6	Décès.

Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study

Josephine Heine¹  · Lam-Thanh Ly^{1,2} · Ina Lieker³ · Torsten Slowinski³ · Carsten Finke^{1,4} · Harald Prüss^{1,2} · Lutz Harms¹


J Neurol, 2016



- Pas d'efficacité des EP ou de l'IA dans les encéphalites à antigène intra cellulaire
- Efficacité des EP ou de l'IA dans les encéphalites à antigène de surface chez 80% des patients

Fig. 4 Treatment-related improvement was observed more often for neuronal cell surface (NMDAR, LGI1, CASPR2, mGluR5) than for intracellular-synaptic antigens (GAD). None of the patients with intracellular antigens (anti-Hu) improved. The effect of antigen type on treatment responsiveness was statistically significant ($p = 0.032$, Fisher's exact test). Post-hoc analyses revealed a significant difference between the response rates of cell surface and intracellular antigens ($p = 0.022$, Fisher's exact test)

Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study

Josephine Heine¹  · Lam-Thanh Ly^{1,2} · Ina Lieker³ · Torsten Slowinski³ · Carsten Finke^{1,4} · Harald Prüss^{1,2} · Lutz Harms¹

- Effets indésirables:

- Echanges plasmatiques: 88 séances

- Infection sur KTC (1/21 patients)

- Hypofibrinogénémie

- Allergie avec PFC

- Immunoabsorption: 55 séances

- Effets indésirables mineurs: nausées, hypotension ne nécessitant pas de ttt, hématome discret point de ponction KTC

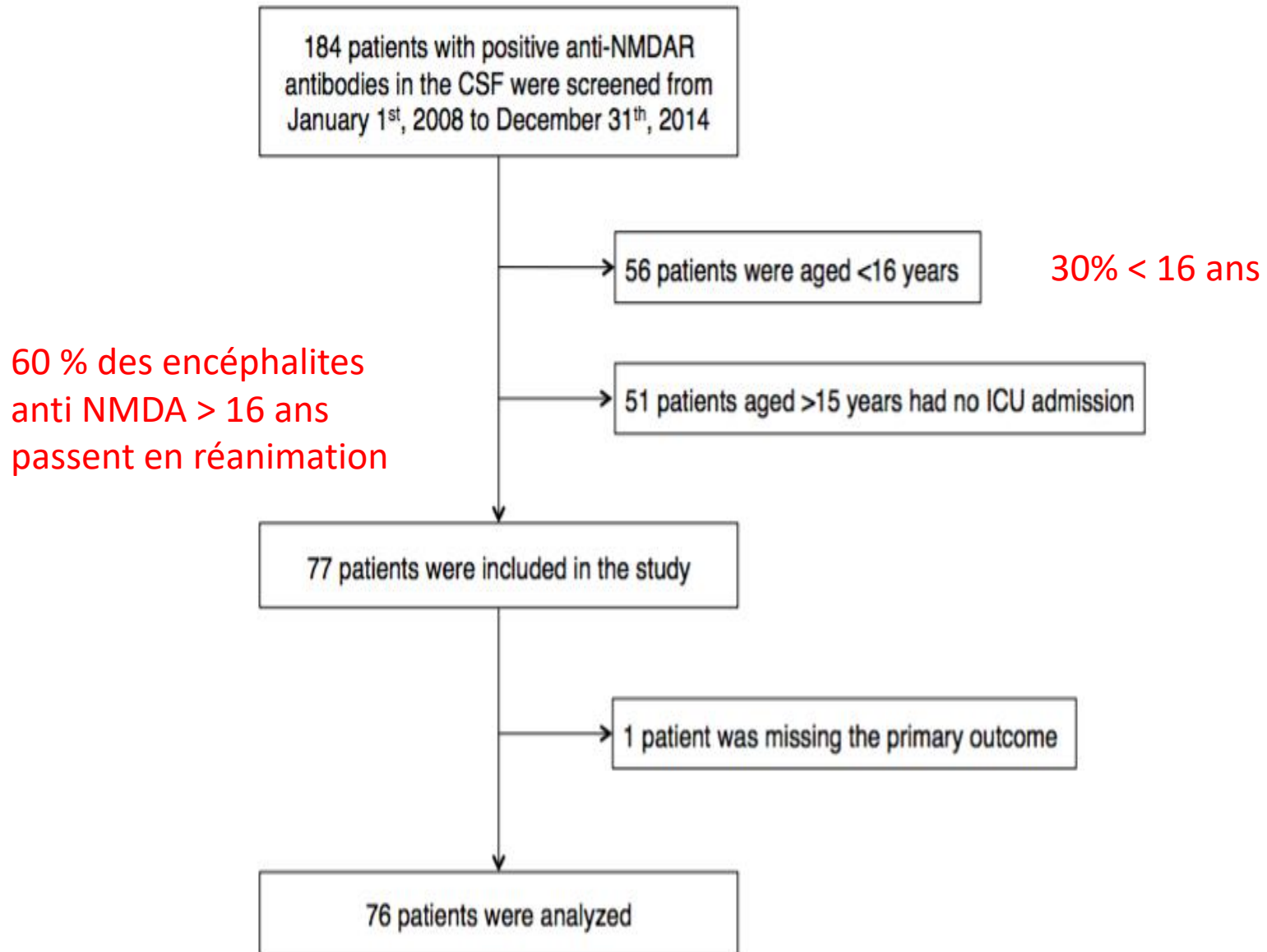
Encéphalites autoimmunes avec anticorps dirigés contre des antigènes de surface membranaires

- Champs nouveau de la neurologie, en pleine explosion
 - 2007: 1^{er} anticorps -> 2018: > 15 nouveaux anticorps
 - > 1 nouvelle entité (anticorps+ tableau clinique) /an
- Pathologies graves: séjours prolongés en réanimation, pronostic vital engagé
- Pronostic à long terme excellent dans > 80% des cas
- Efficacité majeure de l'immunomodulation
- Bithérapie précoce associée au bon pronostic
- Indication émergente majeure aux échanges plasmatiques

MERCI DE VOTRE ATENTION

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care.

Demontmollin et al., AJRCCM, 2016



Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care.

Demontmollin et al., AJRCCM, 2016

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

Variable	Odds ratio (95% CI)	p
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 †

Abbreviations: CI, Confidence Interval; CSF, cerebrospinal fluid

Tested covariates: age at ICU admission, delay between ICU admission and tumor imaging, delay between ICU admission and first line immunomodulating treatment, type of first line immunomodulating treatment, use of second-line immunotherapy, white blood cells in first CSF.

* Early is defined as administration of treatment before ICU admission or following 8 days of ICU admission

† p value indicates comparison between this group and the reference group

‡ Combined immunotherapy is defined as administration of both steroids and intravenous immunoglobulins

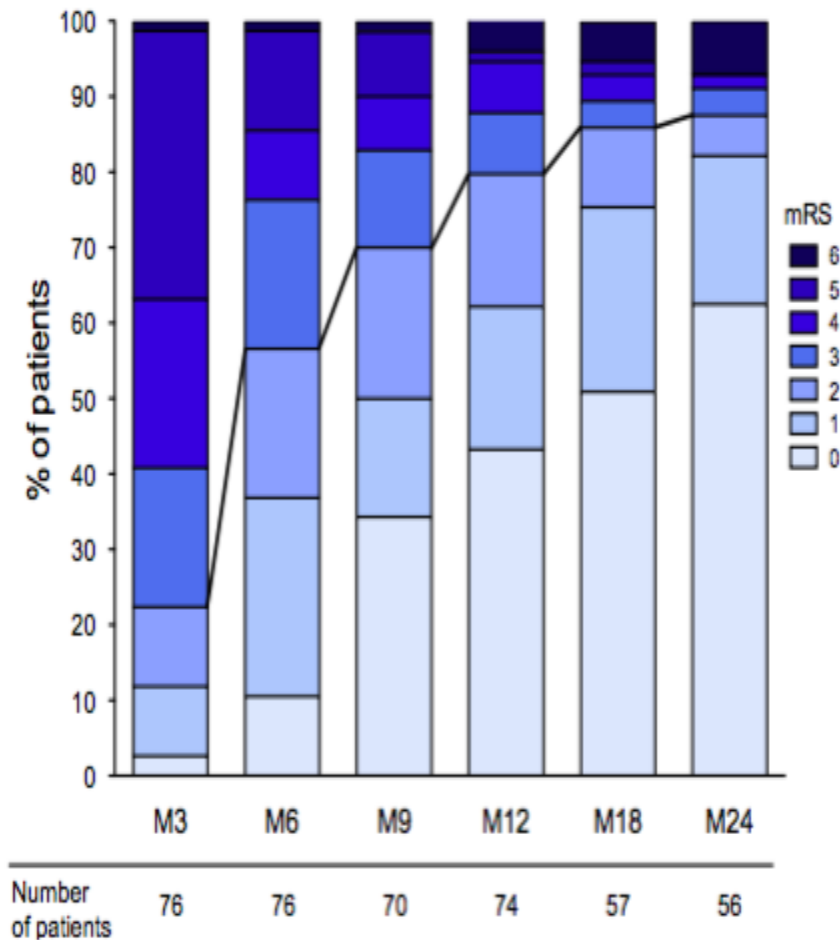
Facteurs corrélés à une évolution favorable:

- **Immunothérapie combinée précoce:**
 - **Association des corticoïdes et des immunoglobulines avant le 8^{ème} jour de réanimation**
- LCR peu inflammatoire
- Pas d'impact du délai d'exérèse du tératome

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care.

Demontmollin et al., AJRCCM, 2016

Figure E4. Neurologic outcome of study population



Pronostic:

- **Évolution favorable**
- autonomie dans la vie quotidienne
 - 57% à 6 mois
 - **88% à 24 mois**
- **Récupération complète**
 - 11% à 6 mois
 - **63% à 24 mois**
- **Décès: 6%**
- Age > 60 ans associé à un moins bon pronostic de récupération

Evolution

TABLE III. Treatment Outcomes

Patient	Number of TPE procedures	Outcome during and immediately after TPE	Duration between last TPE and discharge (days)	Discharge outcome summary (discharge location)	Long-term outcome [duration between last tpe and last follow-up (days)]
1 ^a	7	LI	17	SI—improved in mental status, decreased in muscle contraction and agitation (RC)	SI—able to perform daily activities at home (296)
2 ^a	5	LI	78	LI—remained ventilator dependent and was not able to interact (NH)	LI/DNR—was not able to interact (1300)
3 ^b	5	LI	72	SI—was able to follow verbal commands and stand with assistance (RC)	N/A
4 ^b	5	LI	96	SI—ceased seizing and was able to participate in physical therapy (RC)	FI—returned to baseline function (827)
5 ^a	5	SI after TPE #3—improved in verbal and social skills	9	SI—improved in language and mental status (RC)	N/A
6 ^b	5	LI	4	LI—did not improve in seizure control and delirium (NH)	N/A
7 ^b	14	LI	246	LI—remained ventilator dependent and nonresponsive (NH)	LI / DNR—remained nonresponsive (272)
8 ^{a, c}	5	LI	1	LI—discharged immediately after completion of TPE (H)	LI—remained global aphasic (30)
9 ^{a, c}	5	LI	1	LI—discharged immediately after completion of TPE (H)	SI—improved in social interactions and motor skills (85)

SI, substantial improvement; FI, full improvement; LI, limited improvement; DNR, do not resuscitate; RC, Rehabilitation Center; NH, nursing home; H, home; N/A, not available data (i.e., last time patient seen was at discharge).

^aPatient without an ovarian tumor.

^bPatient with an ovarian tumor.

^cPatient with relapse, admitted to CUMC specifically for TPE.