

I Revues générales

Les encéphalites chez l'enfant : pas toujours d'origine infectieuse

RÉSUMÉ : Les encéphalites sont des tableaux graves avec souvent des séquelles au long cours qui peuvent être importantes, à la fois sur le plan cognitif et moteur. Les étiologies sont dominées par les causes infectieuses en particulier par l'herpès virus mais les pathologies auto-immunes et inflammatoires représentent une deuxième partie importante. Ces dernières années, de nombreux nouveaux anticorps ont été mis en évidence et il est indispensable de les reconnaître afin de pouvoir proposer une prise en charge adéquate et rapide.



K. DEIVA

AP-HP, Hôpitaux Universitaires PARIS-SACLAY, Hôpital Bicêtre, Centre de référence maladies rares, maladies inflammatoires et auto-immunes rares du cerveau et de la moelle (MIRCEM), Service de Neurologie Pédiatrique, LE KREMLIN BICÊTRE.

Les encéphalites sont des urgences neurologiques avec des risques de séquelles au long cours. Bien que la majorité des encéphalites soit d'origine infectieuse, il ne faut pas négliger les autres causes, dominées par les étiologies inflammatoires ou auto-immunes [1, 2]. Leur part est en constante augmentation ces dernières années au vu de la découverte régulière de nouveaux anticorps. Nous détaillerons ici les causes d'encéphalites auto-immunes et inflammatoires afin de mieux les reconnaître et proposer un traitement approprié rapidement.

■ Diagnostic d'encéphalite

Le terme d'encéphalite définit l'inflammation du système nerveux central. C'est une maladie rare qui touche 10 enfants sur 100 000 dans les pays occidentaux. Des critères ont été définis pour les identifier, bien qu'ils ne soient pas parfaits (**fig. 1**) [3]. Le critère majeur est la survenue d'une altération de l'état mental au-delà de 24 h, sans que l'on ait pu identifier de facteurs favorisants. L'association de ce critère majeur à deux critères mineurs permet de porter le diagnostic d'encéphalite possible et si

Critères majeurs :

- Altération de l'état mental : trouble de la conscience, léthargie ou modification du comportement
- > 24 h sans autre cause identifiée (traumatisme...)

Critères mineurs :

- Fièvre < 38 °C dans les 72 h précédant ou suivant le tableau clinique
- Crises convulsives non attribuées à une épilepsie pré-existante
- Déficit neurologique focal
- Pléiocytose > 5 éléments/mm³
- IRM anormale
- EEG anormal avec tracé compatible et une encéphalite sans autre cause associée

Critère majeur + 2 critères mineurs :
encéphalite possible

Critère majeur + ≥ 3 critères mineurs :
encéphalite probable ou confirmée

Fig. 1 : Critères diagnostiques d'encéphalite selon l'*International encephalitis consortium* [3].

trois critères mineurs sont identifiés, une encéphalite probable ou confirmée sera évoquée (**fig. 1**). La majorité des encéphalites est d'origine infectieuse (52 %) et particulièrement virale (69 %) dans les pays occidentaux. En France, on retrouve surtout l'herpès et le VZV [4]. Environ 25 % à 30 % des autres tableaux d'encéphalite sont d'origine auto-immune ou inflammatoire et nous les détaillerons ci-dessous.

Diagnostic des encéphalites auto-immunes

Les présentations cliniques des encéphalites, qu'elles soient infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires, peuvent être souvent similaires. Des critères ont été établis afin de les différencier [5]. On suspecte un tableau d'encéphalite auto-immune devant l'apparition chez les enfants auparavant en bonne santé, de troubles neurologiques et/ou psychiatriques aigus ou subaigus (moins de 3 mois) (**fig. 2**). Parmi les troubles neurologiques, on distingue des troubles des fonctions supérieures tels que :

- des troubles du comportement ;
- une régression cognitive ou du développement ;
- des troubles mnésiques ;
- des troubles de la vigilance allant de l'obnubilation, la confusion et le coma ;
- toutes autres manifestations psychiatriques en dehors des tics ;

- Épilepsies lésionnelles (temporale)
- Maladies métaboliques :
 - mitochondriopathies, adrénoleucodystrophie liée à l'X, Nieman Pick type C...
- Maladies inflammatoires génétiques :
 - syndrome d'Aicardi-Gouttières, RANBP2...
- Lymphome
- Psychose
- Prise de toxiques

Tableau 1 : Diagnostics différentiels des encéphalites.

- des troubles moteurs focaux ou généralisés ;
- des crises comitiales focales ou généralisées non expliquées par les antécédents ;
- une pathologie épileptique.

Pour retenir le diagnostic d'une encéphalite auto-immune, il faudrait au moins deux de ces symptômes neurologiques, au moins une preuve paraclinique (LCR inflammatoire ($>5^{\circ}/\text{mm}^3$ et/ou IRM cérébrale compatible avec une encéphalite et/ou biopsie cérébrale montrant un infiltrat lymphocytaire et excluant tout autre diagnostic différentiel). Elle est certaine si un auto-anticorps bien caractérisé est mis en évidence dans le sérum et/ou LCR. Pour certains de ces anticorps (NMDAR par exemple), leur positivité seule dans le LCR peut être suffisante et aucun autre argument paraclinique n'est alors nécessaire. L'encéphalite est probable s'il existe au moins deux symptômes cliniques, au

moins une preuve paraclinique et que la recherche des anticorps est négative. L'encéphalite est possible si nous avons uniquement deux éléments cliniques et que les preuves paracliniques et anticorps sont négatives. La recherche des diagnostics différentiels (**tableau 1**) est absolument indispensable afin de retenir une encéphalite auto-immune en particulier lorsqu'elle est possible.

1. Les encéphalites associées aux anticorps anti-MOG

Ces dernières années, plusieurs types de tableaux neurologiques ont été décrits avec la présence d'anticorps dirigés contre la myéline oligodendrocyte glycoprotéine (MOG). Ils sont communément appelés "maladies associées aux anticorps anti-MOG" ou "*MOG antibodies associated diseases (MOGAD)*" [6]. Les présentations cliniques sont variables et certaines, particulièrement chez l'enfant, se présentent avec des tableaux d'encéphalite que nous allons détailler ci-dessous.

>>> L'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)

Il s'agit d'une des encéphalites les plus fréquentes de l'enfant, avec un sexe ratio en faveur des garçons et un âge médian de 6 ans (7 mois -16 ans) [7]. Dans les pays occidentaux, l'EMAD survient surtout durant la période hivernale et le printemps. 51 % des enfants atteints ont présenté un épisode infectieux en moyenne deux semaines avant la maladie.

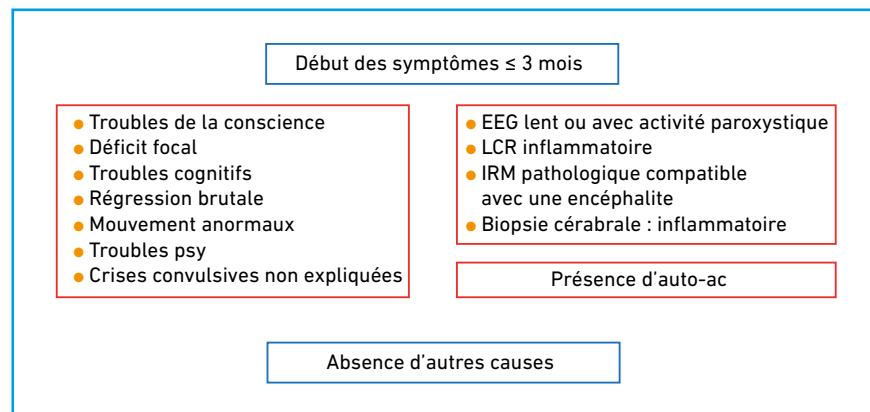


Fig. 2 : Critères cliniques et radiologiques d'une encéphalite auto-immune, adaptés de Celluci *et al.* [5].

Revue générale

Le diagnostic d'EMAD est clinico-radiologique : il faut l'association d'une altération de la conscience et une atteinte de la substance blanche à l'imagerie cérébrale [8]. Les symptômes neurologiques sont souvent polyfocaux regroupant des signes moteurs déficitaires, une atteinte des paires crâniennes, des convulsions. Deux situations vont nécessiter une prise en charge en réanimation : d'une part, les signes d'atteinte du tronc cérébral ou rhombencéphalite (bradycardie, troubles de la régulation tensionnelle, atteinte d'une ou plusieurs paires crâniennes) et, d'autre part, les troubles de la conscience, parfois difficiles à évaluer chez l'enfant, pouvant aller d'une simple irritabilité à un coma.

Dans notre série française, 88 % des patients avaient des anomalies du LCR avec une cellularité > 10 cellules/mm³ et/ou une hyperprotéinorachie $> 0,5$ g/L. La présence des bandes oligoclonales est rare dans ce contexte.

La présentation radiologique de l'EMAD est polymorphe. En IRM, les lésions cérébrales les plus caractéristiques sont une atteinte étendue de la substance blanche sus-tentorielle se traduisant par des hypersignaux T2 bilatéraux souvent asymétriques, en plage, à contours flous (fig. 3). Les séquences avec injection de gadolinium montrent une prise de contraste inconstante, voire rare. Dans environ 50 % des cas, des hypersignaux T2 sont retrouvés au niveau des noyaux gris centraux. Des lésions sont également possibles au niveau de la fosse postérieure avec une atteinte du cervelet et/ou du tronc cérébral, associée à une atteinte sus-tentorielle. Bien que l'atteinte prédomine au niveau de la substance blanche, des anomalies cortico-sous-corticales (plages atteignant à la fois le cortex et la substance blanche) peuvent coexister.

Ces dernières années, des anticorps dirigés contre la protéine MOG (Ac anti-MOG) ont été retrouvés dans 40 à 60 % des ADEM de l'enfant [6]. Les EMAD associées à des anticorps anti-MOG pré-

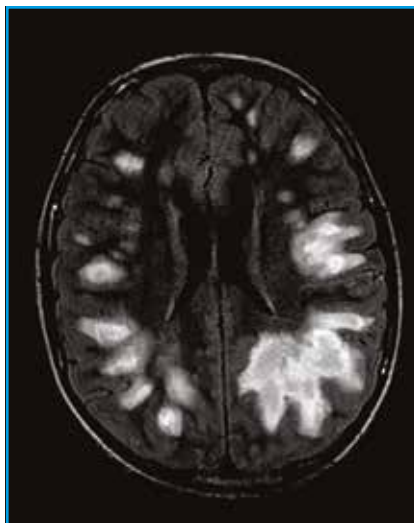


Fig. 3 : Coupe axiale FLAIR d'un garçon de 8 ans présentant depuis 48 h, des troubles de la conscience, une hémiplégie droite montrant des lésions en hypersignal, en plages mal limitées juxta corticales permettant le diagnostic d'EMAD. Des anticorps anti-MOG ont été retrouvés dans le sérum.

sentent un profil clinico-radiologique particulier, différent de celui des sujets séronégatifs [9]. Elles sont associées à un risque plus élevé d'évolution, vers une maladie à rechute avec des risques de séquelles cognitives (les séquelles motrices sont rares). Sur le plan de l'imagerie, les EMAD à anti-MOG sont plus fréquemment associées à une atteinte médullaire étendue et à des lésions encéphaliques aux contours plutôt mal limités et, surtout, qui disparaissent dans le suivi évolutif. Il semble qu'il existe deux profils évolutifs d'EMAD à anti-MOG. On peut distinguer les EMAD associées à une expression transitoire des anticorps : dans ce cas, le tableau est monophasique et les ADEM avec une expression persistante des anti-MOG, associées à un risque de rechute. Cette rechute pourra être un nouvel épisode d'EMAD (EMAD multiphasique) ou des récurrences de névrite optique retrobulbaire (EMAD-NO) [6].

>>> Autres tableaux d'encéphalites

Des encéphalites corticales à anticorps anti-MOG avec crises d'épilepsie (*FLAMES FLAIR-hyperintense lesions*

in anti-MOG associated encephalitis with seizures) ont été récemment décrites [10].

Elles se manifestent par des crises d'épilepsie, souvent précédées par des céphalées, des troubles du comportement ou pseudo-psychiatriques, des troubles de la vigilance, parfois de la fièvre et des symptômes corticaux variables selon la région impliquée, survenant d'emblée ou en contexte post-critique. Les symptômes sont polymorphes et le tableau est unilatéral dans la majorité des cas avec une évolution clinique très favorable.

Enfin, il convient de noter que dans certains cas rares, les encéphalites à Ac anti-MOG se révèlent par des encéphalopathies aiguës sévères avec atteinte diffuse de la substance blanche pouvant évoquer à tort, une leucodystrophie ou une SEP atypique (fig. 4).

Le diagnostic est confirmé par le dosage des anticorps anti-MOG dans le sérum, par un test cellulaire appelé *cell-based assay*, réalisé sur cellules vivantes (*live CBA*). Ce test est proposé dans les deux centres de référence français (Kremlin Bicêtre et Lyon). Des tests CBA sur cel-

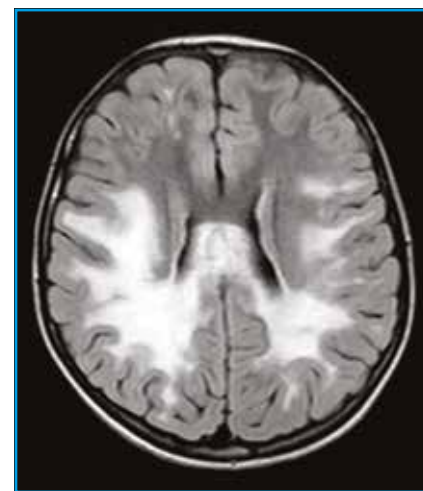


Fig. 4 : Coupe axiale Flair d'un enfant de 7 ans 1/2 présentant une encéphalite sévère à Ac anti-MOG révélée par un tableau initial de cérébellite post-infectieuse montrant des anomalies diffuses et étendues de la substance blanche. Évolution clinique défavorable avec déficience intellectuelle, troubles du comportement et épilepsie.

lules fixées, proposés en kit commercial, sont une alternative au test de référence mais leur sensibilité plus faible peut entraîner, en cas de doute, une confirmation par le test de référence [11].

>>> Traitement

Compte tenu de la grande corticosensibilité, les poussées sont traitées par des corticoïdes intraveineux à haute dose comme par exemple, de la méthylprednisolone (Solumédrol) à 30 mg/kg/j allant jusqu'à 1 g/j pendant 3 à 5 jours. Dans les formes sévères agressives ou ne répondant pas rapidement aux stéroïdes, des séances de plasmaphérèse peuvent être proposées (cinq séances de plasmaphérèse sur une période courte de cinq à dix jours avec voie d'abord centrale en milieu réanimatoire), complétées par une injection intraveineuse d'immunoglobulines polyvalentes (2 g/kg au total réparties en 2 jours à 1 g/kg/j ou en 5 jours à 400 mg/kg/j, selon la tolérance). La question du traitement de fond reste très discutée. Il a été proposé au cours d'un consensus européen sur les pathologies liées aux anticorps anti-MOG d'attendre la survenue d'un deuxième épisode avant d'envisager un traitement au long cours. En France, un traitement par un immunosuppresseur oral (azathioprine et micophénolate mofétil) sera proposé initialement puis

le rituximab en cas d'inefficacité. Il a été montré que les traitements immunomodulateurs utilisés dans la SEP (interféron, glatiramer acétate, natalizumab...) ne semblent pas être efficaces dans les encéphalites à anticorps anti MOG [12].

2. Les encéphalites dans le spectre des neuromyéélites optiques à anticorps anti-AQP4

La neuromyéélite optique (NMO) a longtemps été considérée comme une forme particulière de sclérose en plaques (SEP) avec un tropisme spécifique pour la moelle et le nerf optique, excluant le cerveau. Cependant, depuis la découverte de l'anticorps anti-NMO dirigé contre l'aquaporine 4 (AQP4), le spectre de la maladie s'est élargi et de nombreux arguments plaident désormais en faveur d'une pathologie différente de la SEP. Ces récents éléments ont conduit à l'établissement de nouveaux critères diagnostiques permettant d'intégrer ces différents tableaux cliniques dans le spectre de la NMO ou *neuro-myelitis-optica spectrum disorders* (NMOSD) [13]. La forme typique associe une névrite optique rétrobulbaire (NORB) ou une myélite aiguë transverse (lésion étendue sur au moins trois segments vertébraux) ou une atteinte du tronc cérébral (*area postrema*) avec présence d'AC anti-AQP4 dans le sérum ou le LCR.

Dans une étude pédiatrique collaborative européenne et brésilienne, parmi 22 % des enfants atteints d'une NMOSD AQP4+, l'atteinte initiale n'est pas optico-médullaire. Le tableau clinico-radiologique mime des tableaux encéphalitiques qui peuvent être un syndrome de l'*area postrema* se traduisant par des vomissements et des hoquets incoercibles (16 %), un EMAD (9 %), une atteinte poly focale (7, 5 %) ou une rhombencéphalite (4, 5 %) ou une atteinte diencéphalique (1, 5 %) [14].

72 % des patients présentent une IRM encéphalique anormale. Les lésions se localisent principalement dans les régions à forte expression d'AQP4 (**fig. 5**) : région périventriculaire dans 60 à 88 % et région péri-aqueducale/autour du 3^e ou 4^e ventricule dans 60 à 89 % des cas. Au niveau cérébral, les lésions touchent surtout le tronc cérébral et cervelet dans 66 à 89 % des cas, la substance blanche profonde ou en juxta corticale dans 29 à 55 %, la région diencéphalique, hypothalamus et *area postrema* dans 42 à 50 %. Les lésions de la moelle sont centrales et extensives, étendues sur au moins trois vertèbres. Les lésions du nerf optique concernent l'ensemble du trajet du nerf optique au chiasma dans 88, 9 % des cas, avec une prise de contraste dans plus d'1/3 des cas.

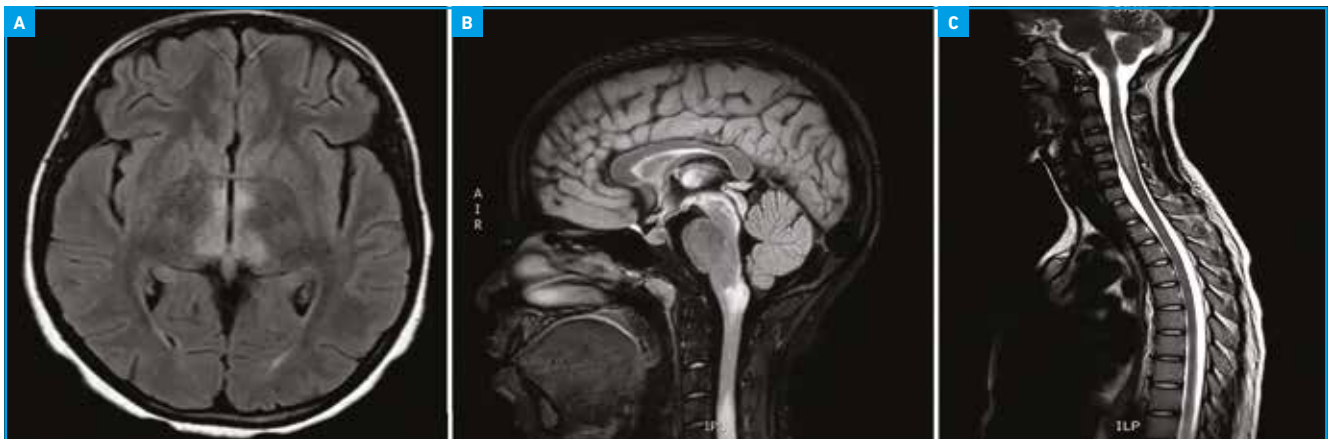


Fig. 5 : Imagerie d'une jeune fille de 12 ans présentant un tableau de vomissements et hoquets incoercibles (syndrome de l'*area postrema*) montrant sur la coupe axiale flair (A) des lésions autour du 3^e ventricule; sur la coupe sagittale flair (B), une lésion au niveau de l'*area postrema* et sur la coupe sagittale T2 de l'imagerie médullaire une lésion extensive à plus de trois vertèbres évocatrices d'une NMOSD-AQP4+.

Revue générale

L'évolution est surtout marquée par des récurrences fréquentes (86,6 %) et le pronostic est principalement visuel (48 % dont 62 % ayant une atteinte sévère de la vision). Des difficultés motrices ont été notées chez 21 % des cas, dont 36 % nécessitant un fauteuil roulant. 25 % des enfants présentaient des difficultés scolaires traduisant indirectement des troubles cognitifs.

Les poussées sont traitées en urgence par des bolus intraveineux de méthylprednisolone (Solumédrol) à hautes doses (30 mg/kg maximum 1 g/j) pendant cinq jours, suivis de séances de plasmaphères en cas d'échec ou d'inefficacité des traitements. Dès la confirmation du diagnostic, un traitement immunosuppresseur au long cours est proposé par voie intraveineuse par des anti-CD20 (rituximab) [18] et des nouvelles biothérapies par anti-IL6 ou anti-complément ont montré leur efficacité dans de récents essais cliniques chez l'adulte.

3. Les encéphalites à anticorps anti-GFAP

Les encéphalites à Ac anti-GFAP (*protéine acide fibrillaire gliale*) sont des maladies auto-immunes du SNC à type d'astrocytopathie, décrites pour la première fois en 2016 [15]. Le diagnostic est posé devant un tableau d'encéphalite avec présence d'Ac anti-GFAP dans le LCR et/ou dans le sérum. L'origine peut être post-infectieuse, ou encore paraneoplasique (25 %) ou associée à des Ac anti-NMDA (surtout dans le cadre du tératome ovarien).

Cliniquement, un syndrome pseudo-grippal inaugural est retrouvé chez 40 à 60 % des patients, un tableau de méningo-encéphalite chez 55 % des cas, de méningo-encéphalo-myélite chez 40 % des cas et de myélite isolée chez 5 % des cas [16].

L'IRM cérébrale est anormale dans 50 % des cas pédiatriques avec des hypersignaux linéaires de la substance blanche périvasculaire, une extension perpendiculaire aux

ventricules et une prise de contraste dans 53 % des cas. Une atteinte médullaire est retrouvée dans 30 % des cas.

En fonction de l'évolution clinique, sont prescrits les bolus de méthylprednisolone (Solumédrol) à hautes doses pendant 3 à 5 jours, les injections intraveineuses d'immunoglobulines (2 g/kg répartis sur 2 jours ou 5 jours), les séances de plasmaphères ou les injections intraveineuses de rituximab en fonction de la réponse clinique [17].

Le pronostic varie selon les études avec une majorité de présentations monophasiques d'évolution favorable [17]. Les rechutes surviennent chez un patient sur cinq. Certaines formes sont associées à des séquelles sévères.

4. L'encéphalite d'Hashimoto

L'encéphalite d'Hashimoto ou encéphalite associée à une thyroïdite auto-immune (*steroid responsive encephalopathy with auto-immune thyroiditis*, SREAT) est une pathologie rare mais bien connue chez les adultes. Dans la littérature, elle est définie par :

- un tableau d'encéphalite avec troubles cognitifs, troubles du comportement, signes neuropsychiatriques (paranoïa, hallucinations, psychose), crises convulsives partielles ou généralisées, déficit neurologique focal, troubles de conscience, dystonies ;
- la présence d'un taux sérique d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) élevé ;
- l'exclusion de toute autre cause infectieuse, toxique, métabolique, auto-immune ou néoplasique ;
- une réponse efficace à la corticothérapie partielle ou complète. Sa prévalence est estimée à 2/100 000 [18]. Des formes chroniques à type de syndrome cérébelleux ont été aussi décrites, de même que des myélopathies. Les patients concernés sont souvent hospitalisés pour des crises convulsives itératives chez lesquelles les antiépileptiques ne sont pas efficaces ou pour des troubles du com-

portement et mouvements anormaux sans cause identifiée. Chez ces enfants, l'étude du LCR montre une hyperprotéinorachie dans la majorité des cas. Le tracé EEG est toujours anormal montrant un ralentissement global du tracé de fond ou des signes de focalisation [19]. Dans 50 % des cas, l'imagerie cérébrale peut montrer des anomalies non spécifiques avec atteinte de la substance blanche et grise. Concernant le statut thyroïdien biologique, les enfants sont souvent euthyroïdiens, d'où la nécessité d'un dosage systématique des anticorps anti-TPO chez les enfants présentant une encéphalopathie inexpliquée, telle que décrite ci-dessus. Le taux moyen d'anticorps anti-TPO est très élevé ($4\,043 \pm 2\,970$ UI/mL dans notre série française de huit enfants) et significativement plus haut que dans la thyroïdite d'Hashimoto de l'enfant ($1980,6 \pm 922$ IU/mL, $p = 0,03$). La physiopathologie de cette maladie est encore inconnue et certaines pistes ont été avancées, telles qu'une vasculite intracérébrale avec ou sans dépôts de complexes immuns, entraînant une rupture de la barrière hémato-encéphalique et une pénétration de ces anticorps. Des études chez l'adulte ont montré une fixation spécifique des anticorps anti-TPO sur les astrocytes cérébelleux de primates, suggérant un mimétisme moléculaire entre les antigènes thyroïdiens et cérébelleux. Cependant, bien que la majorité des enfants (67 %) ayant une encéphalopathie anti-TPO évolue vers une thyroïdite d'Hashimoto dans notre série, l'inverse est extrêmement rare (1 enfant parmi 14 ayant une thyroïdite d'Hashimoto a évolué vers une encéphalopathie) [19]. Ceci suggère le rôle d'un autre auto-anticorps probablement associé qui serait directement responsable de l'atteinte neurologique. Le traitement est constitué par des bolus de méthylprednisolone (Solumédrol) à hautes doses pendant trois à cinq jours, surtout dans la phase aiguë de la maladie. La réponse à la corticothérapie est parfois spectaculaire, parfois de type on/off. Les bolus peuvent être suivis d'une

corticothérapie par voie orale pendant une quinzaine de jours en fonction de la clinique. Des récurrences sont possibles, deux rechutes en moyenne dans notre série française. Un traitement immunosuppresseur oral par cyclophosphamide ou azathioprine peut être discuté en fonction de l'évolution clinique, plus particulièrement si une cortico-dépendance est notée. L'évolution clinique est satisfaisante dans plus de la moitié des cas. Des séquelles invalidantes dans la vie quotidienne sont rapportées dans 25 % des cas.

5. Les encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA

Ces dernières années, un intérêt croissant a été porté sur les encéphalites avec anticorps anti-récepteur NMDA, particulièrement chez l'enfant, qui est l'une des encéphalites non infectieuses les plus fréquentes après les EMAD. Les caractéristiques cliniques de cette entité sont bien définies actuellement. Dans une étude rétrospective française reprenant 36 enfants, l'âge médian de cette maladie est de 10, 1 ans et l'enfant le plus jeune avait 12 mois [20]. Des prodromes non spécifiques ont été notés chez 48 % des patients, principalement à type de céphalée ou fièvre liée à une infection des voies respiratoires supérieures [21]. Les signes cliniques à l'acmé de la maladie se traduisent le plus souvent par des troubles psychiatriques, des mouvements anormaux de type choréo-athétosique et plus spécifiquement des dyskinésies buccales. Des crises convulsives partielles ou généralisées sont retrouvées dans 86 % des cas, parfois difficiles à différencier des mouvements anormaux. Souvent, des troubles psychotiques et/ou du comportement inauguraux (31 %) peuvent motiver une hospitalisation en psychiatrie ou en pédopsychiatrie entraînant un retard diagnostique chez ces enfants. Des troubles dysautonomiques ont été décrits, mais moins fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte, pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation. Des troubles

du sommeil et une incontinence urinaire ont aussi été décrits. L'étude du LCR montre une pléiocytose chez 91 % des cas. L'EEG est anormal dans presque tous les cas, mais les anomalies épileptiques électriques ne sont rapportées que chez 28 % des enfants. L'imagerie cérébrale n'est pathologique que dans 31 % des cas avec des lésions touchant essentiellement le cortex cérébral ou cérébelleux ainsi que les régions temporomésiales. Le diagnostic est posé par la mise en évidence des Ac anti-récepteurs NMDA dans le LCR. *In vitro*, il a été démontré que ces anticorps entraînent une internalisation rapide et réversible des sous unités NR1 du récepteur NMDA. Cette internalisation réduirait l'excitabilité des neurones en question mais sans altérer la survie, le nombre de synapses, les autres récepteurs glutamergiques ou protéines synaptiques et serait ainsi responsable des symptômes cliniques de ces patients [22]. La mise en évidence des Ac anti-récepteurs NMDA est souvent associée à la présence d'une tumeur chez l'adulte alors que chez l'enfant, elle est rarement retrouvée (12 % dans la cohorte pédiatrique vs 58 % chez les adultes, particulièrement chez les femmes) [23]. Le tératome de l'ovaire est la tumeur la plus fréquente. Cependant, si la maladie est résistante au cours d'un traitement bien conduit, il convient de chercher activement une tumeur chez l'enfant.

Le traitement consiste à la résection de la tumeur quand elle est présente. Dans la période aiguë, il n'y a pas de stratégie thérapeutique particulière et il est suggéré de mettre en place un traitement par bolus de méthylprednisolone à haute dose ou des injections intraveineuses d'immunoglobulines. Ces dernières peuvent être précédées par des séances de plasmaphèreses. Dans notre expérience, une réponse rapide et efficace a été observée au cours d'un traitement intraveineux par Rituximab (375 mg/m²), avec deux injections à une semaine d'intervalle.

Une récurrence est possible dans 8-12 % des cas et des études récentes suggèrent

que le risque de récurrence est plus faible si les patients sont traités plus tôt par des immunosuppresseurs [24].

Récemment, au décours de plusieurs encéphalites infectieuses, des tableaux de récurrence mimant fortement une encéphalite anti-NMDAR ont été observés et confirmés par la positivité des anticorps dans le LCR. Cela est particulièrement fréquent dans les encéphalites herpétiques (27 %) mais d'autres agents infectieux ont été aussi incriminés (rougeole, borréliose, dengue...) [25].

Dans l'étude française, à 24 mois, 83 % des patients (30 sur 36) présentaient une évolution favorable avec un mRS ≤ 2 et 56 % (20 sur 36) étaient en rémission complète (mRS = 0). Un âge de début > 12 ans était associé à une évolution favorable et un mRS initial ≤ 3 était associé à une rémission complète. Cependant, dans une étude récente, nous avons observé que 45 % des enfants présentaient des difficultés cognitives nécessitant une prise en charge multidisciplinaire [26].

Les encéphalites inflammatoires

Certaines maladies auto-inflammatoires systémiques peuvent présenter une atteinte neurologique avec des tableaux encéphaliques. Parmi elles, il est important de citer le neurobehçet et le neurolyupus.

1. Le neurobehçet

La maladie de Behçet est une pathologie caractérisée par des poussées récurrentes d'aphtes buccaux et/ou génitaux, associées à des lésions cutanées (pseudo-folliculites), oculaires (iridocyclites), musculo-squelettiques (arthralgies), gastro-intestinales (douleurs abdominales, mucite) ou du système nerveux central (SNC). Cette dernière représente environ 20-30 % des cas [27, 28] et peut être particulièrement fréquente chez les garçons [29].

Revue générale

Dans 10-30 % des cas, les atteintes neurologiques peuvent être inaugurales mais en général, elles surviennent en moyenne deux à cinq ans après le début de la maladie. Les manifestations ne sont pas spécifiques et se caractérisent surtout par des céphalées (92 %), des atteintes des nerfs paires crâniennes (38 %), un syndrome cérébelleux ou méningé. Il a été aussi décrit des tableaux de myélite transverse ainsi que des crises convulsives ou des tableaux d'hypertension intracrânienne [29]. L'étude du liquide céphalorachidien montre souvent une méningite aseptique. Contrairement aux adultes, l'imagerie cérébrale révèle fréquemment une thrombophlébite cérébrale (89 %) [29] alors que les atteintes parenchymateuses sont rares et touchent particulièrement le tronc cérébral, le diencéphale (**fig. 5**). Les séquelles neurologiques sont graves avec 80 % des enfants ayant des troubles cognitifs et 50 % des enfants ne pouvant pas suivre un cursus scolaire [28]. Le traitement comprend surtout des corticoïdes à haute dose en IV, plus ou moins associés au cyclophosphamide, selon la sévérité de la maladie [30].

2. Le neurolupus

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune et inflammatoire pouvant toucher de multiples organes. Sa physiopathologie est complexe et 15 à 20 % des patients développent la maladie avant l'âge de 16 ans [31-32]. L'incidence et la prévalence de l'atteinte neurologique dans LED de l'enfant (22-95 %) semblent être plus élevées que chez l'adulte (14-80 %) [33]. Il existe une prédominance féminine avec un âge médian au diagnostic de 12 ans. Dans une étude britannique récente, 49 % des enfants atteints présentaient des symptômes dès le début de la maladie [34]. Les céphalées restent l'un des symptômes les plus fréquents (79 %), suivies de troubles psychiatriques comme des troubles de l'humeur (49 %), des troubles cognitifs (42 %), une psychose (9 %) et un état confusionnel (7 %). Des crises convul-

- POINTS FORTS
- Les encéphalites sont des pathologies rares mais graves.
 - Les encéphalites auto-immunes ou inflammatoires sont les causes les plus fréquentes après les encéphalites infectieuses.
 - Les anticorps anti-myéline oligodendrocytes glycoprotéines (MOG) sont fréquemment retrouvés chez les enfants.
 - Les tableaux d'encéphalomyélites aiguës disséminées (EMAD) sont souvent positifs aux anticorps anti-MOG.
 - Bien que de bon pronostic sur le plan moteur, les encéphalites à anticorps anti-récepteurs NMDA (NMDAR) laissent des séquelles cognitives.

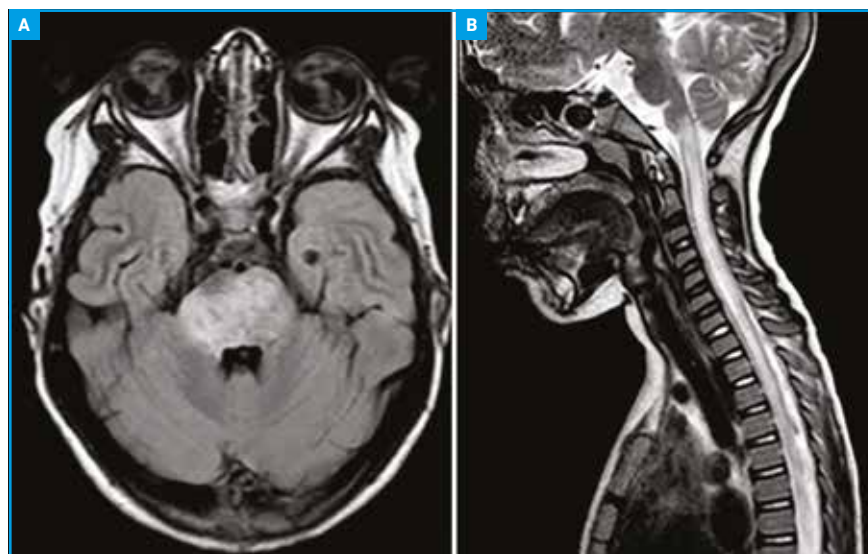


Fig. 6 : IRM cérébrale d'une petite fille de 8 ans avec un neuro-Behçet révélé par un tableau clinique associant des troubles de la conscience et une tétra parésie. Image T2 flair axiale montrant une lésion du tronc cérébral (A) et sagittale T2 montrant une myélite extensive (B).

sives (20 %), des mouvements anormaux (18 %) et des troubles cérébrovasculaires (15 %) ont aussi été décrits [34]. L'imagerie cérébrale peut être souvent normale (59 %) sans lésions caractéristiques [35] (**fig. 6**). L'étude du LCR est souvent normale. Bien que la mortalité soit faible comparativement aux adultes, les séquelles cognitives peuvent atteindre 25 % des patients [36, 37]. Le traitement des formes neurologiques est représenté par une association de corticoïdes et de cyclophosphamides [38].

3. La lymphohistiocytose hémophagocytaire

La lymphohistiocytose hémophagocytaire ou le syndrome d'activation du macrophage (SAM) est une pathologie dysimmunitaire se traduisant par une anomalie de la fonction cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK. Dans la majorité des cas, une infection virale révèle la maladie en entraînant une activation incontrôlable des cellules TCD8 qui vont sécréter abondamment des cytokines/

chimiokines, ainsi que des médiateurs inflammatoires responsables de la symptomatologie clinique. Le SAM peut être, soit primaire d'origine génétique tel que la lymphohistiocytose familiale (FHL), le syndrome de Griscelli (GS), le syndrome de Chédiak Higashi (CHS), le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X; soit secondaire à une infection virale telle que le virus d'Epstein-Barr (EBV), (le plus souvent impliqué), ou à une maladie inflammatoire systémique telle que l'arthrite juvénile idiopathique, le lupus. Une atteinte du SNC a été observée dans la majorité des lymphohistiocytoses familiales en l'absence de traitement et chez tous les enfants ayant un Chédiak-Higashi malgré le traitement. Parfois l'atteinte neurologique peut précéder les signes généraux et un retard diagnostique peut-être néfaste pour l'enfant, d'où l'intérêt de reconnaître cette maladie rapidement [39]. Dans une étude observationnelle, chez 46 enfants ayant une forme génétique de SAM, 29 (63 %) ont présenté une atteinte neurologique, en plus des signes cliniques généraux. Chez trois enfants (7 %), l'atteinte neurologique était isolée [40]. Parmi les signes neurologiques les plus fréquemment retrouvés, les crises convulsives (35 %) et les troubles de la conscience (31 %) sont les symptômes pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation. L'étude du LCR est anormale (pléiocytose et/ou hyperprotéinorachie et/ou hémophagocytose) chez la moitié des enfants atteints; elle est significativement plus fréquente chez les enfants ayant une atteinte neurologique. 55 % des enfants ayant des signes cliniques neurologiques avaient une IRM cérébrale initiale (dans les six premiers mois) normale, suggérant que la physiopathologie de l'atteinte neurologique s'expliquerait essentiellement par le passage et l'action des cytokines ou chimiokines qui précèderaient l'infiltration des cellules inflammatoires dans le SNC. Lorsque l'IRM initiale de ces enfants est anormale, elle a des caractéristiques particulières et différentes de celle des enfants ayant d'autres maladies neuro-inflammatoires,

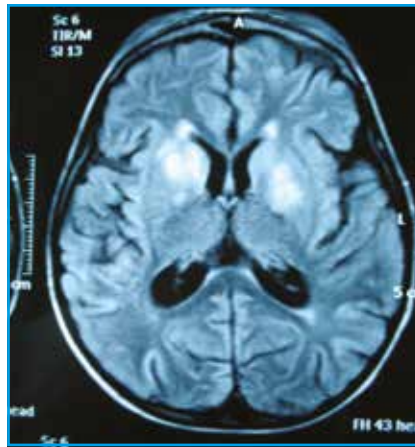


Fig. 7 : Coupe axiale FLAIR d'un enfant de 5 ans présentant une épilepsie réfractaire avec des troubles du comportement au décours d'une infection à EBV. L'imagerie a révélé un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X montrant des lésions en hypersignal touchant les noyaux caudés et lenticulaires.

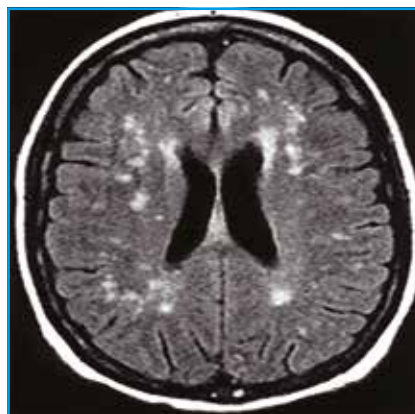


Fig. 8 : Coupe axiale Flair d'une jeune fille de 14 ans présentant des troubles psychotiques. La présence d'un rash malaire ainsi qu'une lymphopénie et des anti-DNA natifs ont permis le diagnostic de neuro-lupus.

plus particulièrement une ADEM. Les lésions en hypersignal T2 sont plus fréquemment bilatérales (67 %), symétriques (53 %), périventriculaires (80 %). Le cervelet est souvent atteint (60 %). Les noyaux gris centraux (20 %) (**fig. 7**) et le tronc cérébral (13 %) sont rarement touchés. Les lésions radiologiques sont souvent en plages (67 %) mal limitées (93 %) (**fig. 8**). Si l'atteinte neurologique est suspectée ou confirmée, un traitement intrathécal par méthotrexate et dépomédrol doit rapidement être instauré. Mais, le traitement le plus efficace est la greffe de moelle osseuse qui permet

une très bonne récupération, même sur le plan neurologique. Après un suivi de $3,6 \pm 3,6$ ans, 17 des 28 enfants vivants de notre série (61 %) ont un examen neurologique normal, 5 (18 %) ont une atteinte neurologique sévère avec tétraparésie et/ou nécessitant une aide d'une tierce personne et 6 (21 %) des difficultés cognitives modérées, permettant une scolarisation normale. L'évolution neurologique anormale n'est influencée ni par l'âge, ni par le type d'anomalie génétique, mais par la présence d'une atteinte neurologique initiale, de lésions à l'IRM initiales ou d'une étude du LCR anormale.

Conclusion

Plus d'un tiers des encéphalites en pédiatrie sont encore non expliquées à ce jour, et de nouveaux anticorps confirmant la maladie, sont mis à jour régulièrement. L'évolution des encéphalites auto-immunes et inflammatoires est souvent associée à des séquelles motrices ou cognitives, engageant parfois le pronostic vital. Il est indispensable de reconnaître les principales d'entre elles pour pouvoir les traiter rapidement et éviter des explorations inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAILLES A, VAILLANT V, STAHL JP. Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. *Med Mal Infect*, 2007;37:95-102.
2. JMOR F, EMSLEY HC, FISCHER M *et al*. The incidence of acute encephalitis syndrome in western industrialised and tropical countries. *Virology*, 2008;5:134.
3. VENKATESAN A, TUNKEL AR, BLOCH KC *et al*. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1114-1128.
4. MAILLES A, STAHL JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*, 2009; 49:1838-1847.

Revue générale

5. CELLUCCI T, VAN MATER H, GRAUS F *et al.* Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020;17:e663.
6. BRUIJSTENS AL, LECHNER C, FLET-BERLIAC L *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29:2-13.
7. MIKAELOFF Y, CARIDADE G, HUSSON B *et al.* Neuropediatric KSGotFNS. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007;11:90-95.
8. KRUPP LB, TARDIEU M, AMATO MP *et al.* International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders : revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013;19:1261-1267.
9. BAUMANN M, BARTELS F, FINKE C *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: part 2 - Neuroimaging features of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29: 14-21.
10. DOIG D, MCNAMARA C, MEWASINGH L *et al.* Autoimmune cortical encephalitis in two children with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. *J Neurol*, 2021;268:1096-1101.
11. ARMANGUE T, CAPOBIANCO M, DE CHALUS A *et al.* Paediatric MOG consortium consensus :Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29:22-31.
12. BRUIJSTENS AL, WENDEL EM, LECHNER C *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus : Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020;29:41-53.
13. WINGERCHUK DM, BANWELL B, BENNETT JL *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177-189.
14. PAOLILLO RB, HACHOEN Y, YAZBECK E *et al.* Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: a multinational pediatric study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020;7:e837.
15. FANG B, MCKEON A, HINSON SR *et al.* Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*, 2016;73:1297-1307.
16. DUBEY D, HINSON SR, JOLLIFFE EA *et al.* Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol*, 2018;321:157-163.
17. FLANAGAN EP, HINSON SR, LENNON VA *et al.* Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol*, 2017;81:298-309.
18. FERRACCI F, BERTIATO G, MORETTO G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*, 2004;217:165-168.
19. MAMOUDJY N, KORFF C, MAUREY H *et al.* Hashimoto's encephalopathy : identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013;17: 280-287.
20. ZEKERIDOU A, KARANTONI E, VIACCOZ A *et al.* Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*, 2015;262:1859-1866.
21. FLORANCE NR, DAVIS RL, LAM C *et al.* Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*, 2009;66:11-18.
22. HUGHES EG, PENG X, GLEICHMAN AJ *et al.* Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 2010;30:5866-5875.
23. DALMAU J, GLEICHMAN AJ, HUGHES EG *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008;7:1091-1098.
24. TITULAER MJ, MCCracken L, GABILONDO I *et al.* Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013;12:157-165.
25. ARMANGUE T, SPATOLA M, VLAGEA A *et al.* Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*, 2018;17:760-772.
26. FLET-BERLIAC L TN, LEPINE A; FLOREA A *et al.* Long-term clinical and cognitive outcome of anti-NMDAR encephalitis in a French pediatric cohort. Submitted 2022.
27. BENAMOUR S, NAJI T, ALAOU FZ *et al.* [Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature]. *Rev Neurol*, 2006;162:1084-1090.
28. METREAU-VASTEL J, MIKAELOFF Y, TARDIEU M *et al.* Neurological involvement in paediatric Behcet's disease. *Neuropediatrics*, 2010;41:228-234.
29. ULUDUZ D, KURTUNCU M, YAPICI Z *et al.* Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behcet disease. *Neurology*, 2011;77:1900-1905.
30. KONE-PAUT I, BARETE S, BODAGHI B *et al.* French recommendations for the management of Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2021;16:352.
31. SMITH EMD, LYTGOE H, MIDGLEY A *et al.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*, 2019;209:108274.
32. CIMAZ R. Paediatric rheumatic disease: phenotype and prognosis of juvenile systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, 2016;12:382-383.
33. MUSCAL E, BREY RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*, 2010;28:61-73.
34. GIANI T, SMITH EM, AL-ABADI E *et al.* Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*, 2021;30:1955-1965.
35. AL-OBADI M, SAUNDERS D, BROWN S *et al.* Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2016;35:2449-2456.
36. BENSELER SM, SILVERMAN ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007;16:564-571.
37. LIM LS, LEFEBVRE A, BENSELER S *et al.* Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *J Rheumatol*, 2013;40:513-519.
38. GOVONI M, HANLY JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology*, 2020;59:v52-v62.
39. FELDMANN J, MENASCHE G, CALLEBAUT I *et al.* Severe and progressive encephalitis as a presenting manifestation of a novel missense perforin mutation and impaired cytolytic activity. *Blood*, 2005;105:2658-2663.
40. DEIVA K, MAHLAOU N, BEAUDONNET F *et al.* CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology*, 2012;78:1150-1156.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.