

## Encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes : quand y penser, comment en faire le diagnostic

### Paraneoplastic and autoimmune encephalitis when to consider and how to diagnose it

T. de Broucker

Reçu le 23 janvier 2011 ; accepté le 20 février 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** La dernière décennie a vu se développer et se rejoindre deux champs de recherche dans le domaine des encéphalites. D'un côté, des études de grande ampleur ont montré la variété des causes des encéphalites aiguës infectieuses, mais aussi l'absence de cause infectieuse retrouvée dans la moitié des cas. De l'autre, des équipes ont cherché la cause des encéphalites limbiques paranéoplasiques dans lesquelles aucun anticorps onconeurologique classique n'était mis en évidence. C'est ainsi que l'encéphalite avec anticorps anti-NMDAR (antirécepteur NMDA du glutamate) et l'encéphalite avec anticorps anti-VGKC (anti-canal potassique voltage-dépendant, démembrée désormais principalement en *leucine-rich glioma inactivated protein* [LGI-1] et *contactin-associated protein 2* [CASPR2]), ont été découvertes et décrites. De plus, il s'est avéré qu'une partie non négligeable des encéphalites aiguës sans cause infectieuse retrouvée sont dues en fait à des encéphalites auto-immunes, souvent paranéoplasiques, sensibles aux immunothérapies, et à l'ablation de la tumeur dans les cas où une tumeur est retrouvée. La gravité de ces encéphalites nécessite souvent la prise en charge en soins intensifs ou en réanimation, imposant une bonne connaissance de ces pathologies. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques, les encéphalites limbiques classiques, les encéphalites avec anticorps dirigés contre les antigènes de surface membranaire (dont NMDAR) sont détaillés ainsi que leurs diagnostics différentiels avec une revue de la littérature la plus récente sur le sujet. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

**Mots clés** Encéphalite limbique · Syndrome neurologique paranéoplasique · Anticorps onconeurologiques · Anticorps anti-NMDAR

**Abstract** The field of limbic paraneoplastic and autoimmune encephalitis has been greatly enhanced during the last decade by the discovery of neuronal cell-surface directed autoimmunity in the serum and/or CSF of limbic encephalitis patients. The main antibodies target the glutamate NMDA receptor and the voltage-gated potassium channel (VGKC), now known to be mainly LGI-1 and CASPR2 proteins. The recent discovery that a number of acute encephalitis of unknown cause are due to anti-NMDAR or anti-VGKC encephalitis has induced a great interest in these pathologies from critical care physicians because they display specific clinical patterns and can be cured by surgical removal of a tumour, if applicable, and immunotherapy. Neurological paraneoplastic syndromes, classic limbic encephalitis, cell-surface antibody-associated encephalitis are described and the most recent literature is reviewed. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

**Keywords** Limbic encephalitis · Neurological paraneoplastic syndrome · Neuronal cell-surface directed antibodies · Anti-NMDAR antibodies

### Introduction

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont nombreux et variés. Ils peuvent toucher toutes les parties du système nerveux : muscles, nerfs périphériques, moelle épinière, tronc cérébral, cervelet et encéphale. Les encéphalites limbiques représentent le pôle encéphalique des SNP. Lorsqu'elles sont associées à une autre atteinte du système nerveux, central ou périphérique, on parle d'encéphalomyélite paranéoplasique. La recherche fondamentale et clinique a fait des progrès majeurs dans le domaine des SNP durant la dernière décennie, permettant d'élargir considérablement le champ d'observation et le spectre clinique des encéphalites limbiques. Celles-ci ont depuis peu rejoint la liste des causes fréquentes à évoquer systématiquement devant une encéphalite aiguë sans cause infectieuse retrouvée.

---

T. de Broucker (✉)  
Service de neurologie, hôpital Delafontaine,  
2, rue du Docteur-Delafontaine,  
F-93200 Saint-Denis, France  
e-mail : thomas.debroucker@ch-stdenis.fr

## Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP)

En dehors du retentissement neurologique d'une dénutrition, d'une hypercalcémie due à la sécrétion de *parathyroid hormone-related protein* (PTH-rp) ou d'une hypoglycémie due à la sécrétion d'*inhibiting growth factor* (IGF) par exemple, qui peuvent se traduire par un dysfonctionnement encéphalopathique du système nerveux central, la physiopathologie des SNP proprement dits fait intervenir des processus immunomédiés. Les anticorps retrouvés dans les SNP sont dits onconeuronaux : ils ont pour cible des antigènes présents à la fois dans le tissu tumoral et dans le tissu nerveux. Certains anticorps ont une activité antiphysiologique évidente et prouvée *in vitro* et *in vivo* comme les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie associée au thymome ou les anticorps antirécepteurs NMDA du glutamate de l'encéphalite limbique associée au tératome de l'ovaire. D'autres anticorps ont une cible intracellulaire neuronale, mais leur rôle pathogène est incertain, et le mécanisme des lésions médiées par l'immunité cellulaire reste encore indéterminé.

La définition des SNP a fait l'objet de recommandations [1] aboutissant aux notions de syndromes paranéoplasiques « classiques » et « non classiques » (Tableau 1). Les premiers sont bien définis par des tableaux syndromiques repérables, des anticorps caractérisés et une tumeur maligne associée. D'autres tableaux cliniques sont suspectés d'être paranéoplasiques mais les anticorps ne sont pas bien caractérisés ou la présentation syndromique est inhabituelle, ou encore ils ne répondent pas aux critères diagnostiques de syndromes paranéoplasiques tels que définis par le Réseau européen des SNP. Les anticorps décrits et les tumeurs associées sont listés dans le Tableau 2.

Les critères diagnostiques d'un SNP impliquent deux niveaux de preuve diagnostique pour le définir comme « défini » ou « probable ». Chaque niveau peut être atteint en combinant différents critères. Le terme « probable » peut inclure de vrais SNP, mais aussi l'association coïncidente de deux pathologies sans relation (le syndrome neurologique et le cancer). Ce niveau de preuve peut être utile pour identifier les pathologies qui, dans le futur, pourront allonger la liste des SNP « définis » et reconnaître les SNP basés sur l'identification d'un mode spécifique d'expression associé à une concordance plus élevée avec un type spécifique de cancer.

Les critères requis pour un SNP défini sont les suivants :

- un « syndrome classique » et un cancer se développant dans les cinq ans suivant le début du syndrome neurologique. Dans ce cas, la présence d'anticorps onconeuronaux n'est pas requise ;
- un « syndrome non classique » qui s'améliore après le traitement du cancer sans immunothérapie, pourvu que le syndrome n'ait pas eu de rémission spontanée. Il est alors recommandé d'utiliser des outils objectifs pour suivre l'amélioration du syndrome clinique. Une stabilisation du syndrome peut représenter une réponse au traitement de la tumeur avec une amélioration limitée par des dégâts neurologiques irréversibles ;
- un « syndrome non classique » avec des anticorps onconeuronaux et un cancer se développant dans les cinq ans suivant le début du syndrome neurologique ;
- un syndrome neurologique (« classique » ou pas) avec des anticorps onconeuronaux bien caractérisés (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amphiphysine) et pas de cancer. Cette combinaison de critères peut inclure un petit nombre de faux-positifs qui ne développeront jamais de cancer en dépit de la présence d'anticorps onconeuronaux bien

**Tableau 1** Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques et non classiques

	Classique	Non classique
Cerveau, nerfs crâniens et rétine	Dégénérescence cérébelleuse Encéphalite limbique Encéphalomyélite Opsoclonus-myooclonus	Encéphalite du tronc cérébral Névrite optique Rétinopathie associée à un cancer Rétinopathie associée à un mélanome
Moelle épinière		Syndrome de l'homme raide Myélite, myélopathie nécrosante, Syndrome du motoneurone
Jonction neuromusculaire	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Myasthénie
Nerfs périphériques ou muscle	Neuropathie sensitive Neuromyotonie acquise Pseudo-obstruction intestinale Dermatomyosite	Neuropathie sensitivomotrice, neuropathie à paraprotéine, neuropathie avec vascularite Neuropathie autonome, polymyosite Myopathie nécrosante aiguë

<b>Tableau 2</b> Anticorps, syndromes paranéoplasiques et tumeurs associées		
	<b>Syndromes paranéoplasiques</b>	<b>Cancers associés</b>
Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés		
Anti-Hu (ANNA-1)	Encéphalomyélite, Dégénérescence cérébelleuse Neuropathie sensitive, Myélite, dysautonomie	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-Yo (PCA-1)	Dégénérescence cérébelleuse	Gynécologique et sein
Anti-Ri (ANNA-2)	Dégénérescence cérébelleuse, Encéphalite du tronc cérébral, Opsoclonus-myoclonus	Sein, gynécologique et cancer pulmonaire à petites cellules
Anti-CV2/CRMP5	Encéphalomyélite, Dégénérescence cérébelleuse, chorée, uvéite, névrite optique, neuropathie périphérique	Cancer bronchique à petites cellules, thymome et autres tumeurs
Anti-Ma protéines <sup>a</sup>	Encéphalite limbique, hypothalamique, tronc cérébral et dégénérescence cérébelleuse (moins fréquemment)	Tumeur germinale testiculaire, cancer bronchique non à petites cellules et autres tumeurs solides
Anti-amphiphysine	Syndrome de l'homme raide, Encéphalomyélite et myélopathie	Cancer bronchique à petites cellules et sein
Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés		
Anti-Tr	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
Anti-Zic4	Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
mGluR1 <sup>b</sup>	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
ANNA-3	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
PCA2	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
Anticorps présent associé ou non à un cancer		
Anti-NR1/NR2 du récepteur NMDA du glutamate <sup>b</sup>	Encéphalite limbique	Tératome (habituellement de l'ovaire)
Anti-VGKC <sup>b</sup> (LGI-1, CASPR2)	Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques	Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-VGCC <sup>b</sup>	Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton. Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
Anti-AChR <sup>b</sup>	Myasthénie	Thymome
Anti-nAChR <sup>b</sup>	Dysautonomie subaiguë	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-AMPA <sup>b</sup>	Encéphalite limbique	Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs
Anti-GABA-B <sup>b</sup>	Encéphalite limbique	Cancer bronchique à petites cellules, autres tumeurs
Anti-GlyR <sup>b</sup>	Encéphalomyélite avec rigidité	Thymome
Anti-GAD	Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique, épilepsies partielles	Thymome et autres tumeurs

<sup>a</sup> L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1.

<sup>b</sup> Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface.

Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps.

PCA-1 : Purkinje cell antibody ; ANNA-1 et ANNA-2 : antineuronal nuclear antibodies de type 1 et de type 2 ; CV2 : CRMP5 : collapsin response mediator protein 5 ; mGluR1 : metabotropic glutamate receptor 1 ; NMDA : N-methyl-D-aspartate ; VGKC : voltage-gated potassium channels ; LGI-1 : leucine-rich glioma inactivated 1 ; CASPR2 : contactin associated protein 2 ; VGCC : voltage-gated calcium channels ; AchR : acetylcholine receptor ; nAChR : neuronal AChR ; AMPAR : récepteur AMPA du glutamate ; GABA-B : récepteur métabotrope du GABA ; GlyR : récepteur de la glycine ; GAD : glutamic acid decarboxylase.

caractérisés. Une explication plausible serait dans ces cas que la tumeur a été éliminée par une réponse immunitaire efficace. En dehors de ces faux-positifs, cette association clinique avec ces anticorps est très solide.

Les critères diagnostiques pour un SNP probable sont :

- un syndrome classique, sans anticorps onconeuronaux, sans cancer mais à haut risque d'avoir une tumeur sous-jacente. Le diagnostic de cancer pendant l'évolution de la pathologie est la seule chose qui manque pour qualifier le SNP de « défini » ;
- un syndrome neurologique (« classique » ou pas) avec des anticorps onconeuronaux partiellement caractéristiques et sans cancer ;
- un « syndrome non classique », sans anticorps onconeuronaux et présence de cancer dans les deux ans suivant le diagnostic. Cette définition inclut des syndromes neurologiques pour lesquels on ne peut exclure l'association occasionnelle avec un événement aussi fréquent que le cancer. Le délai est limité à deux ans pour limiter cette possibilité.

Deux caractéristiques cliniques partagées par la plupart des SNP du système nerveux central sont le développement rapide des symptômes et les signes d'inflammation dans le liquide céphalorachidien (LCR), dont une pléiocytose lymphocytaire modérée, une hyperprotéinorachie, une grande concentration d'IgG et des bandes oligoclonales spécifiques. Chez environ 70 % de patients avec un SNP, les symptômes neurologiques sont les premières manifestations d'une tumeur. Parmi ces patients, 70–80 % auront un dépistage de cancer positif dès l'évaluation initiale. La plupart des tumeurs sont identifiées avec une imagerie du thorax, de l'abdomen ou du bassin utilisant le CT-scanner ou le TEP-scan ou les deux. Quelques tumeurs des gonades pourraient exiger une approche différente. Par exemple, le tératome ovarien mature n'assimile pas le fluorodéoxyglucose et est mieux montré avec le scanner X, l'IRM ou l'échographie pelvienne et transvaginale. Le cancer testiculaire germinatif intratubulaire microscopique n'est visible avec aucun test. Cependant, le SNP associé, l'âge des patients (habituellement avant 50 ans) et le développement fréquent de microcalcifications testiculaires doivent conduire à de nouvelles recherches, comme des échographies répétées, la biopsie, voire l'orchidectomie exploratrice unilatérale, qui peut être nécessaire pour révéler la tumeur devant un SNP associé à la présence d'anticorps anti-Ma2.

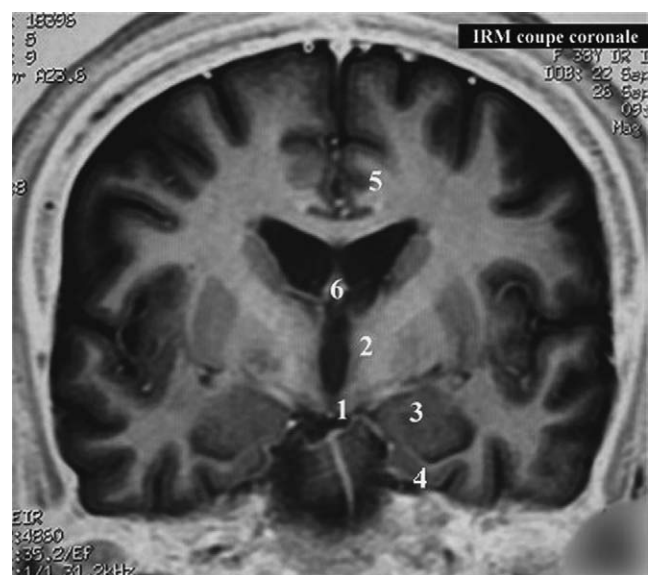
## Encéphalites paranéoplasiques

### Physiopathologie

On appelle encéphalomyélite paranéoplasique les associations d'atteintes neurologiques paranéoplasiques. La neuro-

pathie sensitive de Denny-Brown en est l'élément le plus constant. Elle peut s'associer avec une atteinte médullaire, cérébelleuse ou une encéphalite limbique en fonction des cas. Ainsi, sur le plan nosographique, l'encéphalite limbique paranéoplasique représente le pôle encéphalitique de l'encéphalomyélite paranéoplasique.

L'entité encéphalite limbique n'est cependant pas toujours de nature paranéoplasique. En effet, l'appellation limbique ne fait que définir l'atteinte inflammatoire cérébrale par la localisation anatomique préférentielle des lésions à des structures cérébrales regroupées dans et autour du diencephale sous le nom de système ou de cerveau limbique. Les structures concernées comprennent les parties internes des lobes temporaux dont l'hippocampe et l'amygdale sont les éléments principaux avec le gyrus parahippocampique, les structures réticulaires du thalamus, les corps mamillaires, les noyaux du septum, l'hypothalamus, les circonvolutions cingulaires autour du corps calleux et enfin la partie ventro-rostrale des lobes frontaux (nommée *basal forebrain* en anglais) (Fig. 1). Le circuit hippocampomamillo-thalamique est au cœur de ce dispositif, d'où les troubles mnésiques comme symptôme cardinal des encéphalites limbiques. L'amygdale temporale et les gyrus cingulaires sont eux, fortement impliqués dans les comportements, notamment émotionnels, expliquant la présentation impressionnante et bruyante de certains cas. L'hypothalamus est impliqué dans les activités et les rythmes de veille et de sommeil, de faim et de soif, la régulation hydrique, la thermorégulation, le tonus des systèmes sympathique et parasympathique d'où la possibilité de dysrégulations comportementales et de manifestations végétatives qui peuvent être au premier plan.



**Fig. 1** Le cerveau limbique. 1 : tubercules mamillaires, hypothalamus ; 2 : thalamus ; 3 : amygdale temporale ; 4 : gyrus parahippocampique ; 5 : gyrus cingulaire ; 6 : noyaux du septum

Les régions temporales internes sont de véritables concentrés de prolongements axonaux et dendritiques interagissant de façon dynamique par le biais des activités électrochimiques synaptiques et d'une neuromodulation complexe. Il s'agit du neuropile hippocampique. C'est la cible privilégiée des attaques immunologiques de mécanismes variables observées dans les encéphalites paranéoplasiques, notamment des anticorps dirigés contre les antigènes membranaires. Les attaques peuvent engager plutôt l'immunité cellulaire dans les syndromes paranéoplasiques « classiques », dont les cibles sont intracellulaires, qui aboutissent à des lésions neuronales définitives. Elles sont plutôt de type humoral visant des cibles membranaires dans les syndromes paranéoplasiques de découverte récente qui occasionnent des dysfonctionnements synaptiques, qui de ce fait peuvent être réversibles au moins pour une part. Le neuropile hippocampique est le siège d'une activité électrique intense et de trafics incessants de multiples neuromédiateurs activateurs, inhibiteurs et modulateurs. C'est d'ailleurs le point de départ lésionnel de nombreuses épilepsies pharmacorésistantes dont certaines pourraient être immunomédiées d'après des travaux récents. De fait, la présentation des encéphalites limbiques est marquée par une fréquence très importante des crises épileptiques partielles puis généralisées qui marquent le début de l'histoire clinique.

La recherche d'une réactivité anticorps contre ces cibles membranaires exprimées dans le neuropile hippocampique des sérums et le LCR des patients atteints de syndromes neurologiques variés (encéphalites, mais aussi neuromyotonie et syndrome de Morvan) a permis la description d'entités syndromiques nouvelles, dont la cause auto-immune n'est pas toujours paranéoplasique, aux premiers rangs desquelles se trouvent les encéphalites avec anticorps anti-NMDAR (antirécepteur NMDA du glutamate) et les atteintes neurologiques associées aux anticorps anti-VGKC (anticanal potassique voltage-dépendant), ces dernières maintenant démembrées en anti-LGI-1 (*leucine-rich glioma inactivated*), en anti-CASPR2 (*contactin-associated protein 2*) et en anti-Kv1 [2–4].

### Données cliniques

Le début d'une encéphalite limbique classique est aigu ou subaigu (en quelques jours ou semaines) mettant en jeu une atteinte du système limbique. Il existe un trouble de mémoire antérograde ou une amnésie plus globale, une désorientation ou un tableau psychotique comportant des hallucinations visuelles ou auditives associées à des obsessions paranoïaques. Des crises convulsives partielles sont fréquentes, parfois difficiles à faire décrire au milieu de la symptomatologie psychiatrique. Elles peuvent être généralisées d'emblée ou secondairement. Ces crises permettent dans de nombreux cas de recentrer l'orientation diagnostique

vers une pathologie organique plus que psychiatrique. Confusion, dépression et anxiété sont aussi présentes, parfois envahissantes. Il n'y a pas de fièvre hors dysrégulation thermique due à une atteinte hypothalamique. Analytiquement, dans les encéphalites limbiques classiques, la symptomatologie clinique associe, dans la série de 50 cas de Gultekin et al. [5], des troubles cognitifs, incluant des troubles de la mémoire dans 85 % des cas, et une confusion mentale (47 %). Le syndrome psychiatrique (43 % des cas) avec dépression, anxiété, hallucinations, troubles comportementaux est souvent au premier plan. Une ou plusieurs crises d'épilepsie sont retrouvées dans la moitié des cas, de type partiel, le plus souvent temporales. Les signes d'atteinte hypothalamique sont présents dans plus de 20 % des cas : hyperthermie, prise de poids, hypersomnie, dysautonomie. Enfin, des signes neurologiques d'atteinte extralimbique peuvent se voir dans 42 % des cas, incluant une atteinte cérébrale plus diffuse, une ataxie cérébelleuse ou une neuropathie périphérique, conduisant à l'entité encéphalomyélite paranéoplasique [6].

### Examens neuroradiologiques

Le diagnostic peut être largement aidé par les explorations neuroradiologiques. Des anomalies IRM sont retrouvées chez 60 % des patients, mais le pourcentage pourrait être plus élevé si des séquences FLAIR sont incluses. Les données de l'IRM sont plus nettes en coupes coronales, et les anomalies typiquement retrouvées sont un hypersignal en séquences T2 et FLAIR dans un ou les deux lobes temporaux internes. En séquence T1, la région amygdalohippocampique peut être rehaussée après injection de produit de contraste. En l'absence d'anomalies IRM, le TEP-scan est susceptible de montrer une activité accrue du traceur dans la même région, reflétant l'hyperhémie due à l'activité épileptique et/ou la phase aiguë du processus inflammatoire.

L'électroencéphalogramme (EEG) met en évidence des anomalies épileptiques chez 45 % des patients dans le lobe temporal. Mais pour la majorité des patients, l'EEG ne retrouve que des ondes lentes, temporales uni- ou bilatérales. L'apport de l'EEG est limité dans le diagnostic d'encéphalite limbique paranéoplasique mais utile dans l'évolution, s'il intervient un changement dans le niveau de conscience ou le comportement en relation avec des crises épileptiques temporales. Un EEG pathologique peut être capital dans le recentrage diagnostique d'une forme à début psychiatrique.

Le LCR est anormal dans environ 80 % des cas : pléiocytose et/ou hyperprotéinorachie avec éventuellement synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

Les symptômes précèdent le diagnostic de tumeur dans la majorité des cas (entre trois et cinq mois). L'encéphalite limbique paranéoplasique associée aux anticorps onconeuroaux classiques est le plus souvent associée à un cancer



pulmonaire à petites cellules (40 %), à une tumeur germinale du testicule (20 %), à un cancer du sein (8 %), à un lymphome de Hodgkin, à un cancer de la thyroïde ou à un tératome immature. L'identification de la nature paranéoplasique dépend généralement de la découverte de la tumeur, des anticorps paranéoplasiques ou des deux. Les anticorps onconeuronaux les plus souvent impliqués sont les anticorps anti-Hu, Ma1, Ma2, CV2/CRMP5 et antiampiphysine.

La série de 50 encéphalites limbiques de Gultekin et al., en 2000, comportait 40 % de patients n'ayant pas d'anticorps onconeuronaux identifiés. Les explorations neuroimmunologiques complémentaires ont permis de décrire les nouvelles cibles antigéniques au sein du neuropile hippocampique et d'ouvrir largement le champ nosologique des encéphalites auto-immunes [4,7,8]. Des études récentes ont souligné l'importance de classer l'encéphalite limbique dans des sous-phénotypes, parfois très caractéristiques, selon la nature des antigènes cibles. Les encéphalites avec anticorps anti-NMDAR, décrites en 2007 [9], doivent être particulièrement connues, car plus proches par leur gravité et leurs caractéristiques évolutives des encéphalites aiguës rencontrées en population générale ou en milieu de réanimation, posant des problèmes urgents de diagnostics différentiels d'avec les encéphalites infectieuses [10,11].

### Encéphalites limbiques avec anticorps anti-NMDAR

Ces encéphalites ont des particularités symptomatiques qui permettent d'évoquer d'emblée l'anticorps impliqué mais aussi d'orienter la recherche tumorale causale. Sur le plan clinique, la série de 100 cas publiée par Dalmau et al., en 2008, [3] et la série de 44 cas d'Irani et al. en 2010 [12] permettent de dessiner un contour syndromique précis du tableau clinique relativement stéréotypé de l'encéphalite associée aux anticorps anti-NMDAR. Typiquement, il s'agit de patientes de sexe féminin dans 70 à 91 % des cas, jeunes (âge médian de 23 ans mais pouvant aller de 5 à 76 ans), présentant un tableau neuropsychiatrique d'installation subaiguë ou aiguë marqué par des troubles mnésiques, comportementaux, psychotiques ou encore par des crises épileptiques temporales ou généralisées. Des céphalées, un syndrome viral non spécifique ou une fièvre peu élevée sont fréquents dans les deux semaines précédant l'admission. De la présentation initiale dépend l'orientation du patient vers les urgences psychiatriques ou neurologiques, ou encore infectieuses, devant un tableau encéphalitique éventuellement fébrile. Une hyperthermie est possible du fait des désordres végétatifs très fréquemment présents. L'agitation, expression de crises anxieuses parfois majeures, peut imposer un traitement spécifique, voire une sédation. Elle peut alterner avec un véritable état catatonique pendant lequel

des réponses paradoxales aux stimuli peuvent être observées comme une résistance à l'ouverture des yeux en même temps qu'une absence de réaction aux stimulations douloureuses. Des hallucinations visuelles ou auditives peuvent survenir. L'expression verbale peut être réduite à des grognements inintelligibles, à des cris ou à une écholalie. Dans un deuxième temps, souvent après 10 à 20 jours, survient une aggravation clinique comportant des troubles de la vigilance, des mouvements anormaux et des phénomènes dysautonomiques justifiant la prise en charge en milieu de soins intensifs, voire en réanimation. Les mouvements anormaux les plus fréquents et typiques sont les dyskinésies orofaciales pouvant se compliquer de lésions labiales ou linguales secondaires aux morsures répétées : ouverture-fermeture forcée de la bouche, protraction de la langue, mimiques anxieuses, voire de terreur, bruits buccaux divers, cris. Il s'agit parfois de mouvements plus diffus, choréiques ou athétosiques des extrémités ou du bassin ou encore d'une hypertonie et de postures dystoniques, jusqu'à l'opisthotonos. La surveillance rapprochée en soins intensifs est fréquemment justifiée par les troubles de la vigilance, parfois par la sédation que nécessite l'agitation incontrôlable, mais surtout par les désordres ventilatoires (hypoventilation centrale) ou la dysautonomie avec troubles du rythme cardiaque (tachy- ou bradycardie), troubles de la pression artérielle et dysrégulation thermique. Une hyperhidrose ou une hypersialorrhée sont fréquentes. Des cas d'asystolie ont été décrits, justifiant un monitoring rythmique à ce stade. L'examen du patient est rendu difficile par un éventuel désordre psychiatrique anxieux ou psychotique. Il n'y a pas de signes de localisation moteur ou sensitif, et l'examen neurologique peut rester normal en dehors des mouvements anormaux. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des anticorps anti-NMDAR dans le LCR qui est parfois seul positif [13]. Il semble que la positivité de la recherche des anticorps anti-NMDAR sériques soit fonction de la méthode utilisée pour leur recherche et qu'ils puissent être plus élevés dans le sérum que dans le LCR [2]. Les données sur l'évolution de la maladie sont hétérogènes. La série de Dalmau et al. rapporte 75 % d'évolutions favorables ou de guérisons complètes [3]. Tous ces patients, sauf deux, avaient reçu des traitements immunomodulateurs variés ou, pour six d'entre eux par résection tumorale seule. Le pronostic était meilleur et l'amélioration plus précoce en cas d'ablation de la tumeur lorsqu'il y en avait une et d'autant qu'une immunothérapie était débutée précocement [12,13]. Des récurrences sont néanmoins possibles, notamment quand aucune tumeur n'est retrouvée, dans 20 à 25 % des cas, pouvant poser des problèmes thérapeutiques ardues [13].

L'encéphalite avec anticorps anti-NMDAR est en fait une encéphalite auto-immune dont les travaux montrent que sa cause paranéoplasique (tératome de l'ovaire, mature ou immature) n'est pas exclusive, puisqu'elle peut survenir

chez l'homme et/ou sans tumeur retrouvée : il n'y avait pas de tumeur dans 80 % des 44 cas de la série européenne de Irani et al. publiée en 2010 [12]. Sa fréquence est en cours d'évaluation. Ainsi, dans une réanimation d'un centre tertiaire londonien, 20 % des cas d'encéphalites référés sans étiologie étaient dus à cette cause sur une période de quatre ans [10]. Plus de 400 cas ont été recensés par l'équipe de Dalmau et al. en quatre ans [13]. Des présentations atypiques ont été publiées : opsoclonus-myoclonus, encéphalite léthargique... [14,15].

Que ce soit dans un contexte paranéoplasique ou auto-immun, la reconnaissance d'une encéphalite limbique conduit à une attitude thérapeutique stéréotypée : ablation de la tumeur si celle-ci a pu être mise en évidence, associée à une immunothérapie. L'ablation de la tumeur, quand elle existe, est associée à une meilleure évolution sous immunothérapie ultérieure. Aucune étude d'intervention n'a été conduite pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique médicamenteuse. Les données publiées permettent de retenir une séquence logique adoptée par tous les auteurs comportant l'administration de mégadoses de méthylprednisolone (1 g/j pendant cinq à dix jours) suivie d'une corticothérapie orale en cas d'efficacité ou, dans le cas contraire, un traitement par des échanges plasmatiques ou immunoglobulines polyvalentes, voire biothérapie par rituximab anti-CD20 ou immunosuppresseurs, en l'absence d'amélioration ou en cas de forme récidivante.

### Diagnostic différentiel des encéphalites limbiques avec anticorps anti-NMDAR

Le diagnostic différentiel des encéphalites limbiques, notamment des encéphalites limbiques avec anticorps anti-NMDAR, comporte en premier lieu les encéphalites infectieuses. L'encéphalite herpétique doit être envisagée systématiquement. Classiquement, ses victimes sont en moyenne plus âgées que dans l'encéphalite anti-NMDAR, la présentation est plus aiguë et moins psychotique, et la symptomatologie ne comporte pas de mouvements anormaux ni de dysautonomie. L'atteinte limbique présente dans les deux pathologies, les atypies cliniques toujours possibles comme l'absence de fièvre et la fréquence de l'encéphalite herpétique comme première cause d'encéphalite aiguë en population générale justifient néanmoins que l'encéphalite herpétique soit systématiquement éliminée par PCR dans le LCR et qu'en attendant le résultat un traitement antiherpétique soit mis en route [11,16–19]. L'encéphalite zostérienne doit être systématiquement recherchée compte tenu de sa fréquence, ainsi que les encéphalites à virus Epstein-Barr, par PCR. La PCR herpès de groupe est l'outil de choix pour ce diagnostic différentiel [20]. Les séro-

logies, notamment anti-VZV dans le LCR, ne doivent pas être écartées de l'outillage diagnostique [21]. La rage doit être discutée, car les troubles comportementaux peuvent être prédominants et très similaires dans les deux pathologies. L'évolution rapidement fatale de la rage est un élément à prendre en compte dans le diagnostic différentiel. En urgence, la notion d'une exposition au risque impose que les tests diagnostiques appropriés soient effectués.

À côté des causes infectieuses, les autres causes d'encéphalites limbiques auto-immunes, paranéoplasiques ou non, doivent être évoquées, avec au premier rang de celles-ci, les encéphalites associées aux anticorps onconeuronaux détaillées plus haut. Leur mode évolutif est le plus souvent subaigu ou chronique, et le tableau clinique beaucoup moins bruyant que celui des encéphalites avec anti-NMDAR. Leur mise en évidence impose un bilan extensif à la recherche de la néoplasie sous-jacente : scanner thoracoabdominopelvien, TEP-scan et échographie testiculaire.

Parmi les encéphalites auto-immunes de description récente, les premières à discuter sont les encéphalites associées aux anticorps anti-VGKC. Leur cible antigénique précise a été récemment précisée dans le cadre de leur association aux encéphalites limbiques : il s'agit de la protéine LGI-1 [22]. Un certain nombre de caractéristiques cliniques et paracliniques permettent d'étayer fortement la suspicion diagnostique. Les séries de Tan et al. et d'Irani et al. permettent de délimiter les contours typiques de cette affection décrite par Vincent et al. [4,22,23]. Comparés aux patients atteints d'encéphalite avec anticorps anti-NMDAR, les patients ayant une encéphalite avec anticorps anti-VGKC sont plus âgés (médiane : 65 ans), avec un sex-ratio équilibré. Des myoclonies, une atteinte des nerfs périphériques, du tronc cérébral ou des nerfs crâniens sont présentes dans respectivement 29, 25 et 19 % des cas. Qualifié d'aigu ou de subaigu, le mode de début est décrit plus lent et progressif. La présence d'une dyssomnie et d'une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sont des indices très évocateurs d'encéphalite limbique associée aux anticorps anti-LGI-1. L'EEG n'est pas discriminant. L'IRM est anormale dans 54 % des cas, mais les anomalies ne sont pas différentes de celles décrites dans les encéphalites avec anti-NMDAR. Le LCR est anormal dans un cas sur deux. De façon remarquable, car différente en cela des encéphalites avec anticorps anti-NMDAR, l'association d'autres autoanticorps aux anticorps anti-VGKC est fréquente. Les néoplasies associées sont principalement des carcinomes et des cancers hématologiques, mais elles ne sont retrouvées que dans moins de la moitié des cas. Les principes thérapeutiques sont identiques à ceux de l'encéphalite avec anti-NMDAR, et le pronostic apparaît similaire.

L'auto-immunité anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*) a aussi été associée à des cas d'encéphalites limbiques chez des patients n'ayant pas de diabète de type 1 [24–26].

L'encéphalopathie de Hashimoto, caractérisée par la présence d'anticorps antithyroglobuline et antipéroxydase et surtout par sa corticosensibilité, est aussi un diagnostic différentiel, mais cette auto-immunité est peu spécifique, car fréquente parmi les patients ayant une pathologie neurologique auto-immune [27]. Il est possible que les progrès à venir permettent de démembrer ce syndrome très proche des encéphalites avec anticorps anti-VGKC et dont l'individualité même reste à démontrer.

Deux publications récentes ont mis au jour l'implication de deux autres antigènes membranaires dans la genèse des encéphalites limbiques auto-immunes. Dans dix cas, il s'agissait d'encéphalites limbiques associées à des anticorps antirécepteurs AMPA du glutamate [28]. Elles concernaient des patients âgés de 38 à 87 ans. Il y avait neuf femmes et un homme. La présentation clinique ne comportait ni mouvements anormaux ni dysautonomie contrairement aux encéphalites avec anti-NMDAR. Une néoplasie était présente dans sept cas sur dix (poumon, sein, thymus). Tous les patients, sauf un, ont répondu au traitement oncologique ou immunologique. Des récurrences neurologiques grevant le pronostic, sans récurrence tumorale, étaient observées dans six cas sur dix. L'anticorps anti-GABA-R est le dernier anticorps en date, responsable de 15 cas d'encéphalites limbiques sur un total de 410 patients dont 57 restaient sans anticorps identifié.

Parmi les affections auto-immunes, le neuro-lupus et le neuro-Sjögren doivent aussi être discutés et éliminés par le bilan systémique et auto-immun [29,30]. Les tableaux cliniques et radiologiques n'orientent en général pas vers une atteinte spécifiquement limbique, mais on a vu la possibilité de présence d'anticorps anti-NMDAR dans le lupus à expression neuropsychiatrique [31].

Enfin, les affections psychiatriques, anxiété pathologique, crises psychogènes, hystérie et catatonie pernicieuse sont autant de diagnostics fréquemment évoqués, surtout au début de la maladie, d'autant que les explorations (EEG et IRM) peuvent ne pas orienter vers une pathologie organique. Les hospitalisations initiales des encéphalites limbiques en service de psychiatrie ne sont pas rares. Il est possible et même probable qu'un certain nombre de tableaux psychotiques graves hospitalisés autrefois ne répondant pas aux traitements neuroleptiques, voire responsables de décès aient été des cas d'encéphalites limbiques auto-immunes avec anticorps anti-NMDAR.

## Conclusion

Les encéphalites limbiques paranéoplasiques et auto-immunes de description récente, notamment celles qui sont associées aux anticorps antirécepteurs NMDA du glutamate doivent être connues et évoquées devant toute encéphalite aiguë ne faisant pas la preuve d'une cause infectieuse. Le

tableau clinique est souvent stéréotypé et la mise en place d'une immunothérapie, associée à l'ablation précoce de la tumeur quand elle est présente, permet d'assurer un bon pronostic à la majorité des cas.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75:1135–40
2. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al (2005) Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 128:1764–77
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091–8
4. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al (2004) Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127:701–12
5. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al (2000) Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123:1481–94
6. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al (2001) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124:1138–48
7. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, et al (2007) Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78:381–5
8. Graus F, Saiz A, Lai M, et al (2008) Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 71:930–36
9. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25–36
10. Davies G, Irani SR, Coltart C, et al (2010) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38:679–82
11. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–44
12. Irani SR, Bera K, Waters P, et al (2010) N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133:1655–67
13. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63–74
14. Kurian M, Lalive PH, Dalmau JO, Horvath J (2010) Opsoclonus-myoclonus syndrome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Arch Neurol* 67:118–21
15. Dale RC, Irani SR, Brilot F, et al (2009) N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 66:704–9
16. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al (2002) Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 35:254–60
17. Mailles A, Stahl J, Brouard C, Vaillant V (2008) Epidemiology, improvement of etiological diagnosis, and outcome of infectious



- encephalitis in France in 2007: preliminary results of a national prospective study. *Med Mal Infect* 38(Suppl 2):S37–S8
18. Mailles A, Stahl J (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 49:1838–47
  19. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al (2006) Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 43:1565–77
  20. Vrioni G, Kalogeropoulos C, Gartzonika C, et al (2007) Usefulness of Herpes Consensus PCR methodology to routine diagnostic testing for herpesviruses infections in clinical specimens. *Virology* 4:59
  21. Gildea DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al (2000) Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 342:635–45
  22. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al (2010) Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133:2734–48
  23. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al (2008) Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 70:1883–90
  24. Blanc F, Ruppert E, Kleitz C, et al (2009) Acute limbic encephalitis and glutamic acid decarboxylase antibodies: A reality? *J Neurol Sci* 287:69–71
  25. Matà S, Muscas GC, Naldi I, et al (2008) Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol* 199:155–9
  26. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al (2008) Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 131:2553–63
  27. Schiess N, Pardo CA (2008) Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 1142(The Year in Neurology 2008):254–65
  28. Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, et al (2010) Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 74:265–7
  29. de Seze J, Delalande S, Vermersch P (2005) Les manifestations neurologiques du Gougerot-Sjögren. *Rev Méd Interne* (8):624–36
  30. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ (2007) CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 69:644–54
  31. Efthimiou P, Blanco M (2009) Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol* 19:457–68