

## Méningoencéphalites — Encéphalites paranéoplasiques : les encéphalites limbiques

### Meningo-encephalitis — Paraneoplastic encephalitis: the limbic encephalitides

T. de Broucker

© SRLF et Springer-Verlag France 2010

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont nombreux. Ils peuvent toucher toutes les parties du système nerveux : muscles, nerfs périphériques, moelle épinière, tronc cérébral et cervelet, encéphale.

En dehors du retentissement neurologique d'une dénutrition, d'une hypercalcémie due à la sécrétion de PTH-rp ou d'une hypoglycémie due à la sécrétion d'IGF par exemple, qui peuvent se traduire par un dysfonctionnement encéphalopathique du système nerveux central, la physiopathologie des syndromes neurologiques paranéoplasiques proprement dits fait intervenir des processus immunomédiés. Les anticorps retrouvés dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques 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 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 est encore indéterminé.

La définition des syndromes neurologiques paranéoplasiques 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 syndrome paranéoplasiques tels que définis par le Réseau européen des

syndromes neurologiques paranéoplasiques. Les anticorps décrits et les tumeurs associées sont listés dans le Tableau 2.

Les critères diagnostiques d'un syndrome neurologique paranéoplasique impliquent deux niveaux de preuve diagnostique pour le définir : soit « défini », soit « probable ». Chaque niveau peut être atteint en combinant différents critères. Le terme « probable » peut inclure de vrais syndromes neurologiques paranéoplasiques, 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 syndromes neurologiques paranéoplasiques « définis » et reconnaître les syndromes neurologiques paranéoplasiques basés sur l'identification d'un mode spécifique d'expression associé à une concordance plus élevée avec un type particulier de cancer.

Les critères requis pour un syndrome neurologique paranéoplasique « 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 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

---

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

	Classique	Non classique
Cerveau, nerfs crâniens et rétine	Dégénérescence cérébelleuse Encéphalite limbique Encéphalomyélite Opsoclonus–Myoclonus	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 autonomes, polymyosite, myopathie nécrosante aiguë

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

Les critères pour un syndrome neurologique paranéoplasique « probable » sont :

- un syndrome classique, sans anticorps onconeuronaux et 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 syndrome neurologique paranéoplasique 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 syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux central sont le développement rapide des symptômes et les signes d'inflammation dans le LCR, dont une pléiocytose lymphocytaire modérée, une hyperprotéinorachie, une grande concentration d'IgG et des bandes oligoclonales spécifiques du LCR. Chez environ 70 % de patients avec un syndrome neurologique paranéoplasique, 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 visualisé avec le CT scanner, l'IRM ou l'échographie pelvienne et transvaginale. Le cancer testiculaire germinal intratubulaire microscopique n'est visible avec aucun test. Cependant, le syndrome neurologique paranéoplasique 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.

## Encéphalites paranéoplasiques

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

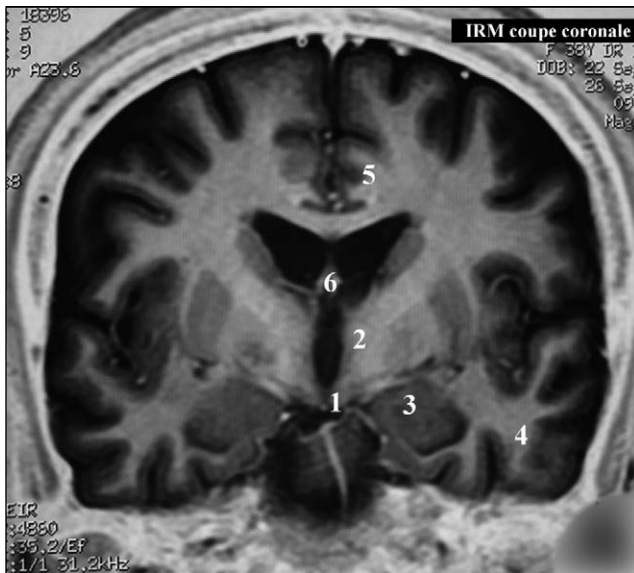
L'entité encéphalite limbique n'est cependant pas toujours de nature paranéoplasique. En effet, l'appellation limbique ne fait que définir l'atteinte inflammatoire cérébrale par la localisation anatomique préférentielle des lésions à des structures cérébrales regroupées dans et autour du diencephale 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

**Tableau 2** Anticorps, syndromes paranéoplasiques et cancers associés. Les anticorps paranéoplasiques bien caractérisés sont ceux qui sont dirigés contre des antigènes connus ou ceux qui furent identifiés par plusieurs équipes

	Syndromes paranéoplasiques	Cancers associés
<i>Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés</i>		
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, cancer 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*	Encéphalite limbique, hypothalamique, du tronc cérébral et dégénérescence cérébelleuse (cette dernière moins fréquente)	Tumeur germinale testiculaire, cancer bronchique non à petites cellules et autres tumeurs solides
Antiampiphysine	Syndrome de l'homme raide, encéphalomyélite et myélopathie	Cancer bronchique à petites cellules et Sein
<i>Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés</i>		
Anti-Tr	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
Anti-Zic4	Dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
mGluR1**	Dégénérescence cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
ANNA-3	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
PCA2	Syndromes variés	Cancer bronchique à petites cellules
<i>Anticorps présent associé ou non à un cancer</i>		
Anti-NR1/NR2 du récepteur au NMDA**	Encéphalite limbique	Tératome (habituellement de l'ovaire)
Anti-VGKC**	Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques	Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-VGCC**	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, dégénérescence cérébelleuse	Cancer bronchique à petites cellules
Anti-AChR**	Myasthénie	Thymome
Anti-nAChR**	Dysautonomie subaiguë	Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs
Anti-GAD	Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique	Thymome et autres tumeurs
<p>Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps.            PCA-1 = <i>Purkinje cell antibody</i> ; ANNA-1 et ANNA-2 = <i>antineuronal nuclear antibodies</i> de type 1 et de type 2 ; CV2 = <i>CRMP5 = collapsin response mediator protein 5</i> ; mGluR1 = <i>metabotropic glutamate receptor 1</i> ; NMDA = <i>N-methyl-D-aspartate</i> ; VGKC = <i>voltage-gated potassium channels</i> ; VGCC = <i>voltage-gated calcium channels</i> ; AChR = <i>acetylcholine receptor</i> ; nAChR = <i>neuronal AChR</i> ; GAD = <i>glutamic acid decarboxylase</i>.</p> <p>* L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1.            ** Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface.</p>		

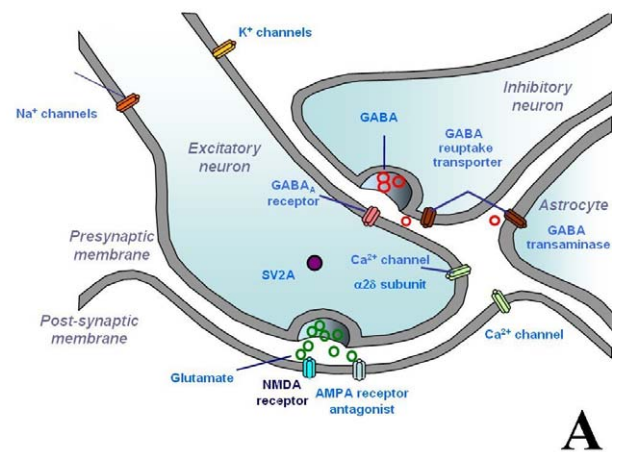
sont les éléments principaux avec le gyrus parahippocampique, les structures réticulaires du thalamus, les corps mamillaires, les noyaux du septum, l'hypothalamus, les circonvolutions cingulaires autour du corps calleux et enfin la partie ventrorostrale des lobes frontaux (nommée *basal*

*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,

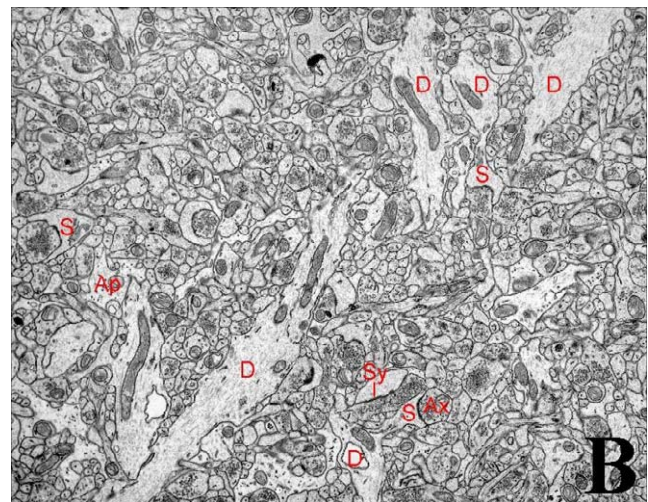


**Fig. 1** Le cerveau limbique 1 : Tubercules mamillaires, hypothalamus ; 2 : thalamus ; 3 : amygdale temporale ; 4 : lobe temporal ; 5 : gyrus cingulaire ; 6 : noyaux du septum.

notamment émotionnels, expliquant la présentation impressionnante et bruyante, psychiatrique, de certains cas. L'hypothalamus est impliqué dans les activités et rythmes de veille et de sommeil, de faim et de soif, la régulation hydrique et la thermorégulation, d'où la possibilité de dysrégulations comportementales et de manifestations végétatives. Enfin, 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 découverts récemment qui occasionnent des dysfonctionnements synaptiques, au moins pour une part réversible. Le neuropile hippocampique est le siège d'une activité électrique et de trafics intenses de multiples neuromédiateurs activateurs, inhibiteurs et modulateurs (Fig. 2). C'est d'ailleurs le point de départ lésionnel de nombreuses épilepsies pharmacorésistantes, dont certaines pourraient être immunomédiées d'après des travaux récents (anticorps anti-GAD). 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.



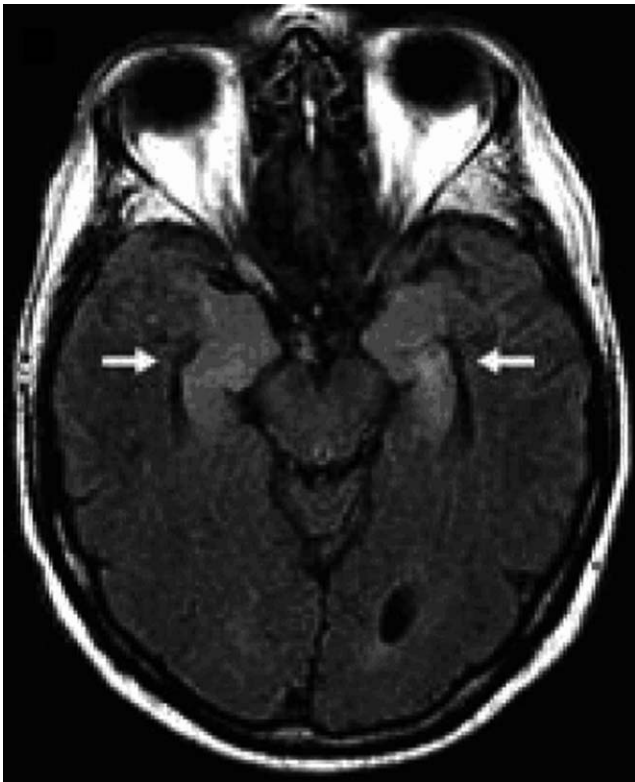
**A**



**B**

**Fig. 2** A. Le neuropile hippocampique (illustration due au Pr P. Ryvlin, Lyon). B. Le neuropile hippocampique S : synapse ; D : dendrite ; Ax : axone.

Sur le plan clinique, le début 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. [2], des troubles cognitifs, incluant des troubles de la mémoire dans 85 % des



**Fig. 3** IRM axiale FLAIR : hypersignal des têtes des deux hippocampes

cas et une confusion mentale (47 %). Le syndrome psychiatrique (43 % des cas) avec dépression, anxiété, hallucinations et 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 temporal. Les signes d'atteinte hypothalamique sont présents dans plus de 20 % des cas : hyperthermie, prise de poids, hypersomnie et 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 [3]. Le diagnostic peut aussi 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 (Fig. 3). 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 peut 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) montre des anomalies épileptiques chez 45 % des patients dans le lobe temporal, mais pour la majorité des patients, l'EEG ne montre 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.

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 %), une tumeur germinale du testicule (20 %), un cancer du sein (8 %), un lymphome de Hodgkin, un cancer de la thyroïde ou un tératome immature. L'identification de la nature paranéoplasique dépend généralement de la découverte de la tumeur, des anticorps paranéoplasiques ou des deux.

Des études récentes soulignent l'importance de classer l'encéphalite limbique dans des sous-phénotypes, selon la nature des antigènes cibles. En effet, la description de patients négatifs pour les anticorps connus jusqu'à une période récente (c'est-à-dire négatifs pour les anticorps onconeuroaux cellulaires), ayant un LCR inflammatoire et s'améliorant avec l'immunothérapie, a conduit à des explorations neuro-immunologiques complémentaires. Ces travaux ont permis de décrire les nouvelles cibles antigéniques au sein du neuropile hippocampique que sont les antigènes de surface cellulaire (récepteur NMDA du glutamate, canaux potassiques voltage-dépendants furent les premiers décrits) et d'ouvrir largement le champ nosologique des encéphalites auto-immunes [4–6].

### Encéphalites limbiques avec anticorps anti-NMDA-R

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 [7] permet de dessiner un contour syndromique précis du tableau clinique relativement stéréotypé de l'encéphalite associée aux anticorps anti-NMDA-R. Typiquement, il s'agit de patient(e)s jeunes (médiane : 23 ans), mais dont l'âge peut aller de 5 à 76 ans, présentant un tableau neuropsychiatrique d'installation subaiguë ou aiguë marqué par des troubles mnésiques, ou comportementaux, ou 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 : urgences psychiatrique ou neurologique ou encore infectieuse 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. Les mouvements anormaux les plus fréquents et typiques sont les dyskinésies orofaciales qui peuvent 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 peut aussi s'agir 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. L'hospitalisation en soins intensifs, voire en réanimation, est fréquemment justifiée du fait des troubles de la vigilance, mais surtout du fait des désordres ventilatoires (hypoventilation) ou de la dysautonomie avec troubles du rythme cardiaque (tachy- ou bradycardie) ou hypertension artérielle maligne. L'examen du patient peut être rendu difficile par le 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. Les données sur l'évolution de la maladie sont hétérogènes. La grande série de Dalmau et al. rapporte 75 % d'évolutions favorables ou de guérisons complètes. Tous ces patients sauf deux avaient été traités par 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 s'il y en avait une.

L'encéphalite avec anticorps anti-NMDA-R est en fait une encéphalite auto-immune dont les travaux montrent que sa cause paranéoplasique (tératome de l'ovaire) n'est pas exclusive puisqu'elle peut survenir chez l'homme et/ou sans tumeur retrouvée. 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 [8].

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. Aucune étude scientifique n'a été conduite pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique. Les données publiées permettent de retenir une séquence assez stéréotypée comportant l'administration de mégadoses de méthylprednisolone suivie d'une corticothérapie orale en cas d'efficacité ou remplacées par des échanges plasmatiques ou des immunoglobulines polyvalentes en cas d'absence d'amélioration, voire biothérapie par anticorps monoclonaux (rituximab).

### Diagnostic différentiel des encéphalites avec anticorps anti-NMDA-R

Il comporte en premier lieu les encéphalites infectieuses. L'encéphalite herpétique, tout d'abord, doit être envisagée systématiquement. Classiquement, ses victimes sont en moyenne plus âgées que dans l'encéphalite anti-NMDA-R, 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 [9,10] 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. 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 [11]. 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 ; au premier rang de celles-ci, les encéphalites associées aux anticorps onconeuronaux. Ce sont les syndromes paranéoplasiques dits classiques qui associent encéphalite limbique subaiguë ou chronique à un ou plusieurs anticorps dirigés contre un antigène neuronal intracellulaire (Hu, Ma1, Ma2, CV2/CRMP5, amphiphysine). Leur mise en évidence impose un bilan extensif à la recherche de la néoplasie sous-jacente : scanner thoracoabdominopelvien, TEP-Scan, échographie testiculaire.

Parmi les encéphalites auto-immunes de description récente, les premières à discuter sont les encéphalites associées aux anticorps anti-VGKC. Il n'y a pas d'éléments suffisamment discriminants pour que l'on puisse se passer d'un test diagnostique immunologique. Néanmoins, un

certain nombre de caractéristiques permettent d'étayer fortement la suspicion diagnostique. La série de Tan et al. permet de délimiter les contours typiques de cette affection décrite par Vincent et al. [4,12]. Comparés aux patients atteints d'encéphalite avec anticorps anti-NMDA-R, les patients ayant une encéphalite avec anticorps anti-VGKC sont plus âgés (médiane : 65 ans), et 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. 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-NMDA-R. Le LCR est anormal dans un cas sur deux. De façon remarquable, car différentes en cela des encéphalites avec anticorps anti-NMDA-R, l'association d'autres autoanticorps aux anticorps anti-VGKC est fréquente. Les néoplasies associées sont principalement des carcinomes et des cancers hématologiques et sont retrouvées dans moins de la moitié des cas. Les principes thérapeutiques sont identiques à ceux de l'encéphalite avec anti-NMDA-R, 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 [13–15].

L'encéphalopathie de Hashimoto, caractérisée par la présence d'anticorps antithyroglobuline et antiperoxydase 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 [16]. 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 [17]. 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-NMDA-R. 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 peuvent être discutés et éliminés par le bilan

systémique et auto-immun [18,19]. 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-NMDA-R dans le lupus à expression neuropsychiatrique [20].

Enfin, les affections psychiatriques, anxiété pathologique, crises psychogènes, hystérie, 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 en psychiatrie et ne répondant pas aux traitements neuroleptiques, voire responsables de décès, aient été des cas d'encéphalites limbiques auto-immunes avec anticorps anti-NMDA-R.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent 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(8):1135–40
2. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al (2000) Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 (Pt 7): 1481–94
3. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al (2001) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124(Pt 6):1138–48
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(Pt 3):701–12
5. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, et al (2007) Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78(4):381–5
6. Graus F, Saiz A, Lai M, et al (2008) Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 71(12):930–6
7. 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(12):1091–8
8. 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(2):679–82
9. Raschilas F, Wolff M, Delattour 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(3): 254–60
10. 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

11. Vrioni G, Kalogeropoulos C, Gartzonika C, et al (2007) Usefulness of Herpes Consensus PCR methodology to routine diagnostic testing for herpes viruses infections in clinical specimens. *Virology* 4:59
12. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al (2008) Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 70 (20):1883–90
13. Blanc F, Ruppert E, Kleitz C, et al (2009) Acute limbic encephalitis and glutamic acid decarboxylase antibodies: a reality? *J Neurol Sci* 287(1-2):69–71
14. Matà S, Muscas GC, Naldi I, et al (2008) Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neuroimmunol* 199(1–2):155–9
15. 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(Pt 10):2553–63
16. Schiess N, Pardo CA (2008) Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 1142(The Year in Neurology 2008):254–65
17. Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, et al (2010) Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 74(3):265–7
18. de Seze J, Delalande S, Vermersch P (2005) Les manifestations neurologiques du Gougerot-Sjögren. *Rev Med Interne* 26(8):624–36
19. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ (2007) CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 69(7):644–54
20. Efthimiou P, Blanco M (2009) Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol* 19(5):457–68