



Une dépression subaiguë

Thomas de Broucker  
Centre Hospitalier de Saint-Denis

# Histoire de Stéphanie

- 35 ans
- psychologue clinicienne
- vit en concubinage depuis 6 mois
- pas d'enfant
- pas d'antécédent ni de traitement en cours
- tabagisme et alcool occasionnel
- pas de notion de prise de toxique
- pas de notion de contagé particulier
- pas d'animaux domestiques
- pas de voyages/ballades en forêt (sauf Landes)

# contexte

- Notion de déceptions universitaires et de difficultés professionnelles fin d'année précédente ;
- Pas de difficulté connue d'insertion dans le milieu de travail choisi (aide aux familles sans logement)
- Depuis quelques mois :
  - modification du comportement avec colères impulsives
  - difficultés d'acceptation de son travail actuel (?)

# alerte

- Le 13 août : en vacances dans les Landes, constatation de troubles mnésiques transitoires (ne reconnaît pas les lieux, pose sans cesse les mêmes questions...)
- Revient de vacances et reprend son travail quelques jours plus tard

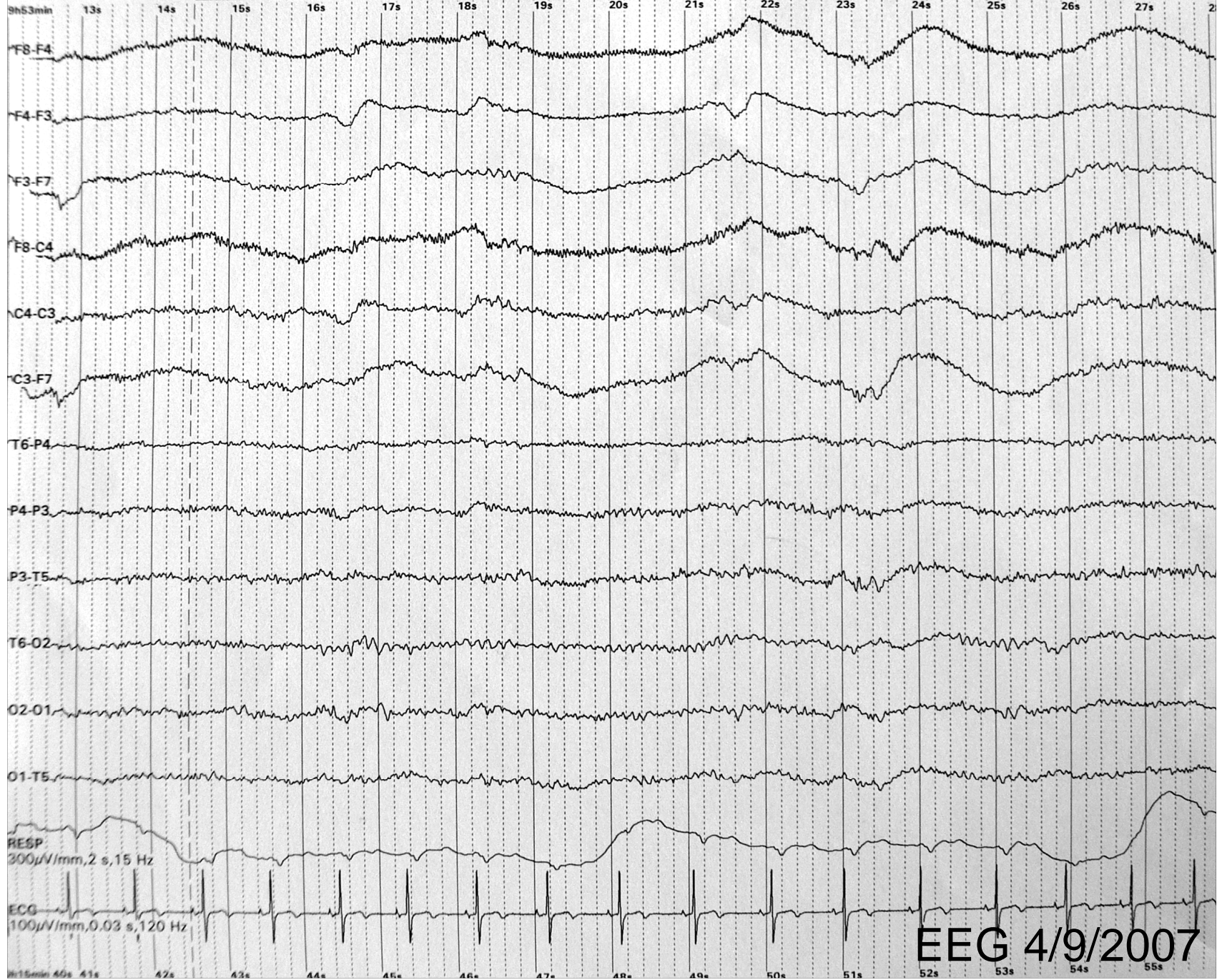
# Ça se précise

- Le 26/08 : survenue d'une crise convulsive généralisée sur son lieu de travail
- Aux urgences:
  - Récidive de crise généralisée
  - Apyrexie
  - Syndrome confusionnel (post-critique ?)
  - Pas de signe de localisation ni méningé
  - LCR : 9 éléments, protéinorachie = 0,7g/l, glycorachie normale, bactériologie < 0
  - scanner cérébral sans contraste : normal
- Hospitalisation en réanimation dans un autre hôpital
  - mise sous Aciclovir iv

# Tableau initial

- en réanimation puis en médecine interne :
  - Apyrétique
  - Troubles du comportement : avec perplexité, déambulations, actions incongrues mais orientées (par ex. s'installe devant le premier terminal d'ordinateur qu'elle croise pendant ses errances)
  - épisodes d'agitation nécessitant le recours aux neuroleptiques
  - bilan biologique courant normal,
  - EEG ralentissement temporal ?
  - 2ème PL (27/08) : 5 éléments, protéinorachie = 0,68, glycorachie normale, PCR HSV négative
- transfert dans le service de neurologie à J8

PARLE SANS CESSE



EEG 4/9/2007

# Phase d'état

- apyrexie, pas d'anomalie de l'examen systémique
- trouble du comportement avec stéréotypies verbales (“je sais pas”) et gestuelles (se frotte les mains sur les cuisses) non élaborées
- Alternance prostration / crises d'agitation clastiques
- désorientation temporo-spatiale
- syndrome amnésique hippocampique majeur sans trouble instrumental ni syndrome frontal
- pas de fabulations ni fausses reconnaissances
- pas d'anomalie de l'examen neurologique standard en dehors d'un syndrome akinétohypertonique motivant l'arrêt des neuroleptiques



# examen neuropsychologique (18/09/07 = J23)

- patiente très ralentie et très fatigable, ne prenant aucune initiative mais pas opposante ; semble perdue et anxieuse et répond très souvent « je ne sais pas » aux questions posées.
- désorientation, ne sait pas où elle est et ne connaît que l'année.
- évocation de souvenirs anciens difficile : ne peut dire où elle a fait ses études de psychologie ni quelle spécialité elle a choisi pour son DESS ou encore le sujet de sa thèse terminée en 2006. Au quotidien, ne peut dire si elle a eu des visites la veille ou si nous nous sommes vues le matin et oublie quelques minutes plus tard les informations transmises.

## Epreuves réalisées :

5 mots de Dubois : 6/10\* avec 3 indiçages, sans intrusion

– rappel immédiat : 5/5, 3 en libre et 2 avec indiçage

## **SYNDROME AMNESIQUE ANTERO ET RETROGRADE**

DO 80 : 58/80\* nombreuses réponses « je ne sais pas » et quelques paraphrasies sémantiques

copie de dessins : correcte avec de légères difficultés de programmation.

Suspicion d'encéphalite limbique...

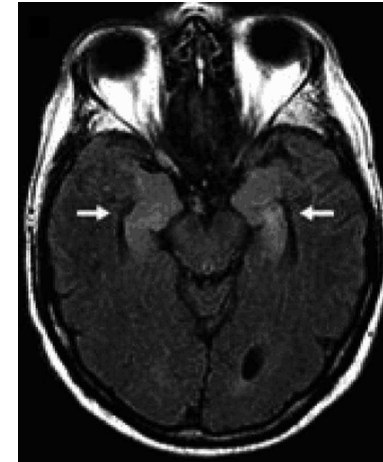
# les encéphalites limbiques paranéoplasiques

(Corsellis et al., Brain, 1968, Gultekin et al, Brain, 2000)

- Précèdent le diagnostic du néoplasme dans >50% des cas
- Cancers les plus fréquents :
  - bronchique (50%), dont 4/5 SCLC,
  - séminome (20%), sein (8%), maladie de Hodgkin (4%)
  - Tératome immature de l'ovaire (4%)
  - Autres tumeurs (8%),
  - Pas de tumeur identifiée (et anticorps positifs) : (4%)
- Symptômes et signes cliniques
  - **Troubles mnésiques** (80%)
  - **Crises épileptiques** (50%) : partielles complexes ou généralisées
  - **Confusion** aiguë (50%)
  - **Troubles psychiatriques** (40%) : troubles des affects, hallucinations, **troubles de la personnalité**
  - Dysautonomie (20%)
  - Troubles cognitifs (15%)
  - Ataxie cérébelleuse (20%)
  - Signes du tronc cérébral (25%)

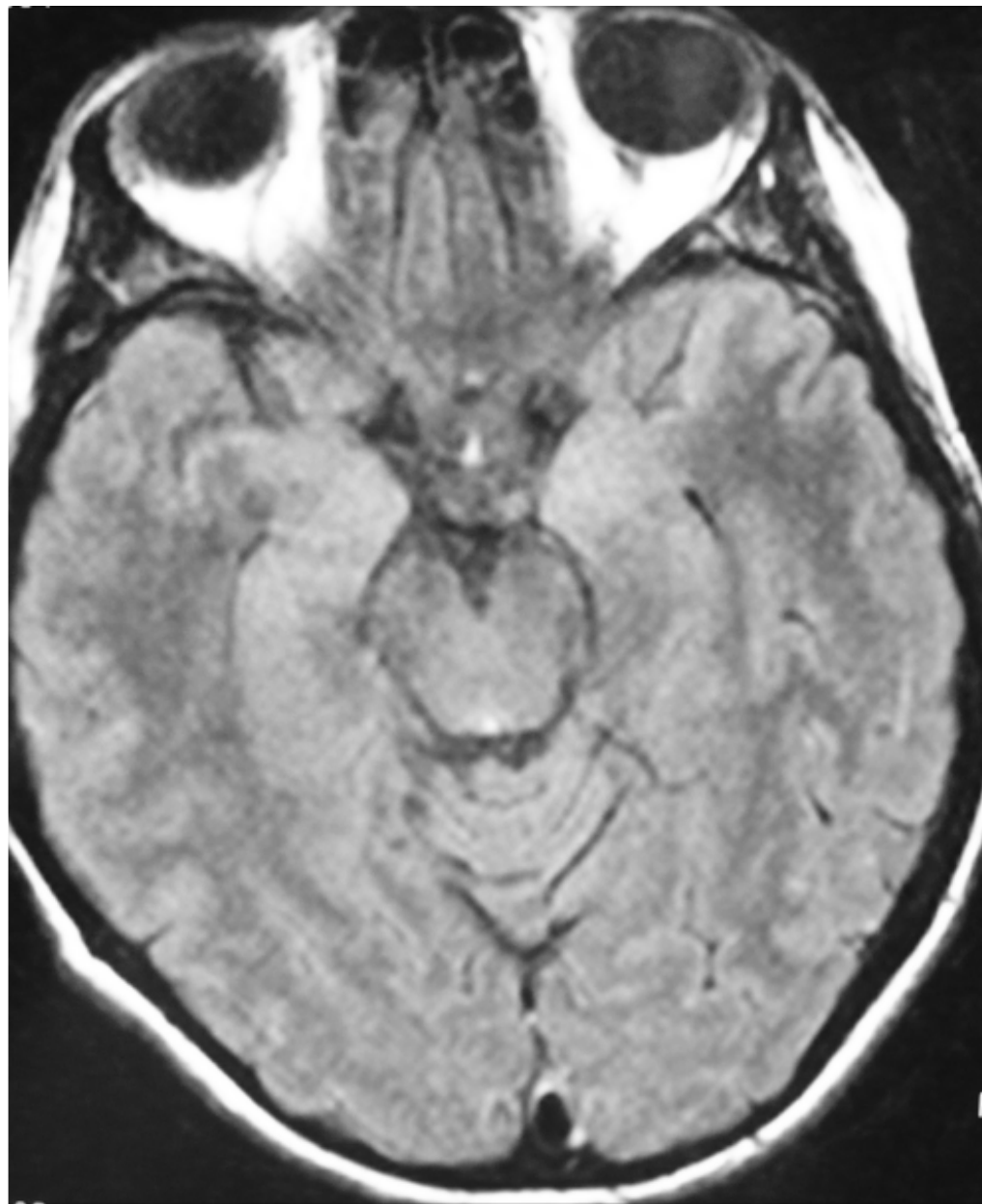
# les encéphalites limbiques paranéoplasiques

- IRM anormale (28/42 cas) : anomalies T2 des lobes temporaux
- LCR anormal (40/49 cas) :
  - Hyperprotéinorachie (50%)
  - pleiocytose lymphocytaire (50%)
  - Synthèse IgG intrathécale (100%)
  - Bandes oligoclonales (85%)
- EEG anormal (80%)
- Anticorps onconeuronaux positifs (34/50)
  - Anti-HU 18, anti-Ta 10, anti-Ma 2
  - Atypiques : 4
  - Négatifs 16
- EVOLUTION
  - Amélioration dans 44% des cas à 8 mois (ablation de la tumeur ou ablation de la tumeur + immunothérapie)
  - Immunothérapie seule inefficace

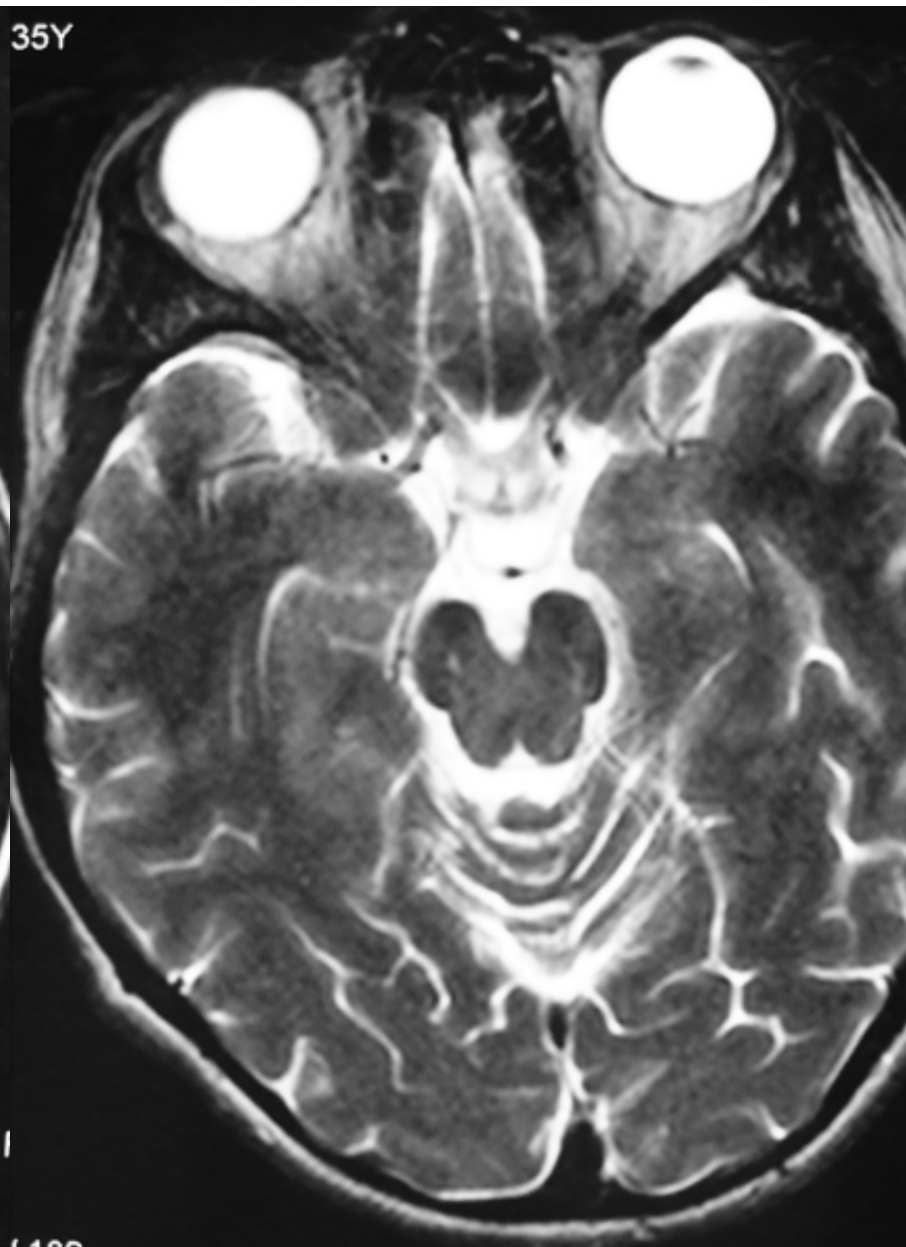


- bilan biologique standard normal
  - pas d'anomalie de la NFS/plaquettes, du ionogramme, du bilan hépatique, de l'hémostase
  - pas de syndrome inflammatoire
  - sérologies VDRL-TPHA, VIH, Lyme, négatives
- bilan auto-immun négatif
  - FAN, antiphospholipides, antiECT, antiDNA, antiTPO et antiTBG
- marqueurs tumoraux :
  - bHCG, ACE, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, NSE, Cyfra 21 négatifs,
  - $\alpha$ FP = 15,7  $\mu$ g/ml (N < 6  $\mu$ g/ml)
- anticorps onconeuronaux : Hu, Ri, Yo, GAD, amphiphysine, CV2, Tr, Ta (dont Ma2) négatifs
- 3ème PL (11/09/07) : 2 éléments, protéinorachie = 0,5, protéine 14-3-3 < 0, NSE < 0
- EEG : ondes lentes bi-temporales
- IRM cérébrale

IRM 13-9-07



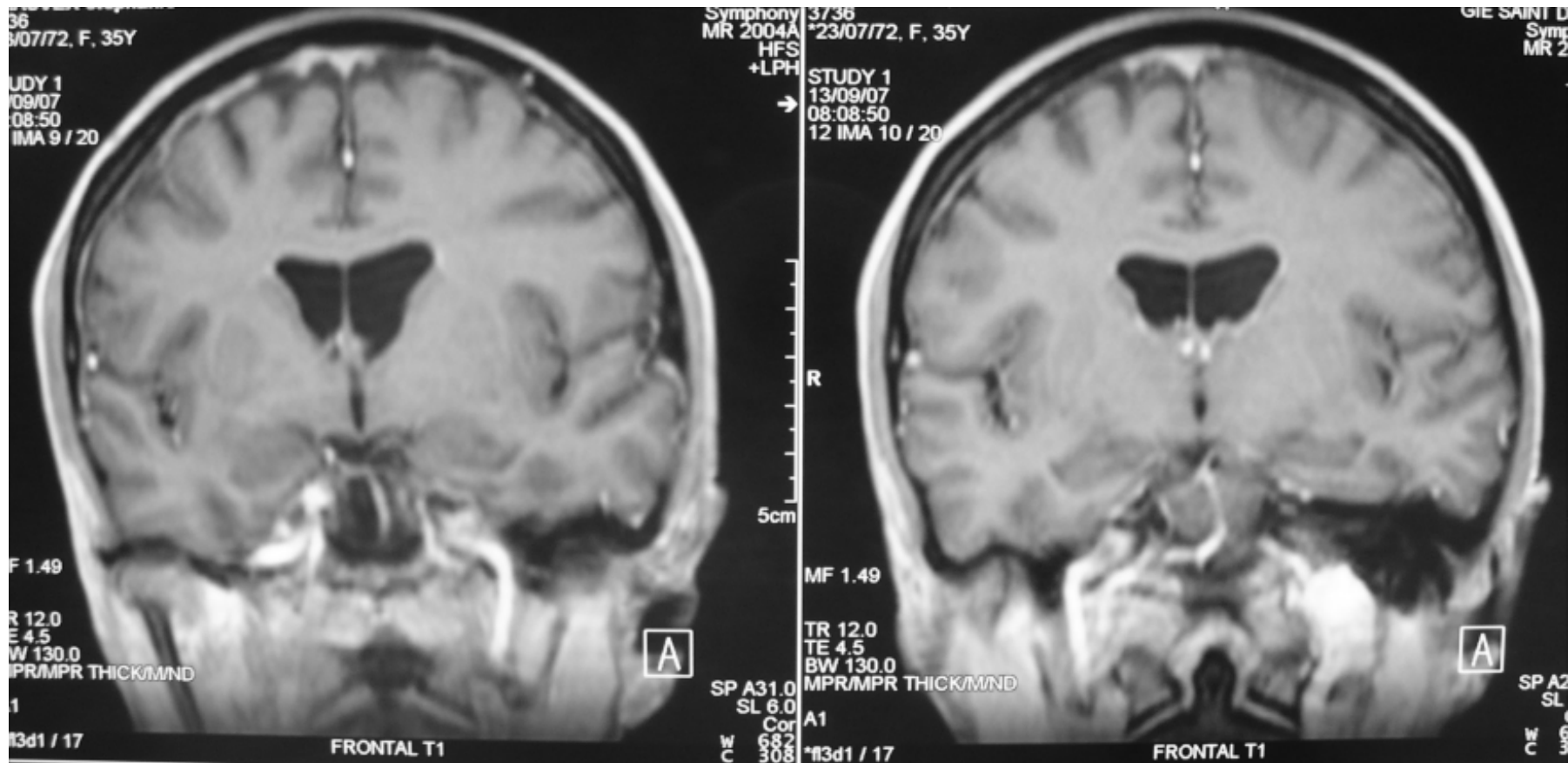
FLAIR



T2

180

IRM 13-9-07



T1 +C

Que faites-vous ?  
Dans quelle(s) hypothèse(s) ?

# scanner thoraco-abdomino-pelvien



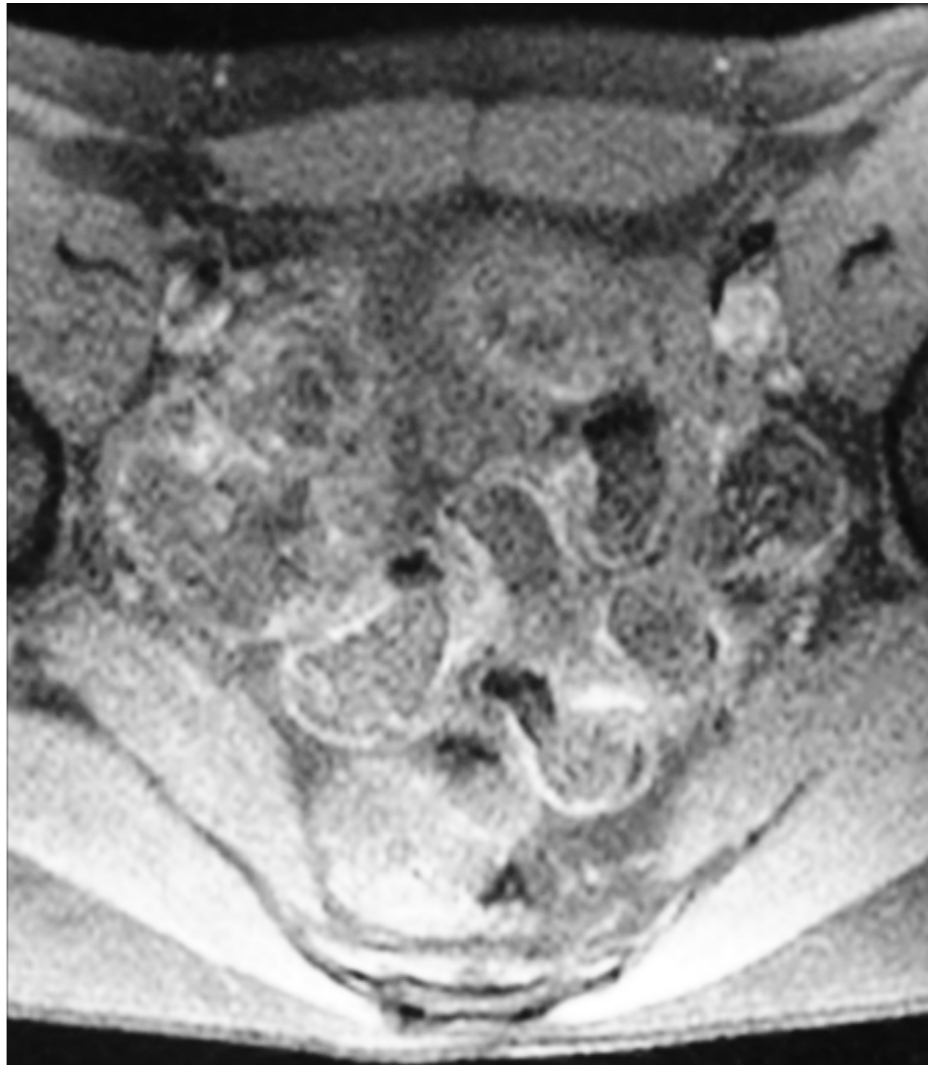
scanner SPC



scanner +C



# IRM pelvienne



AXIAL T1 SAT FAT



GADOLINIUM  
T1 SAT FAT

# IRM pelvienne



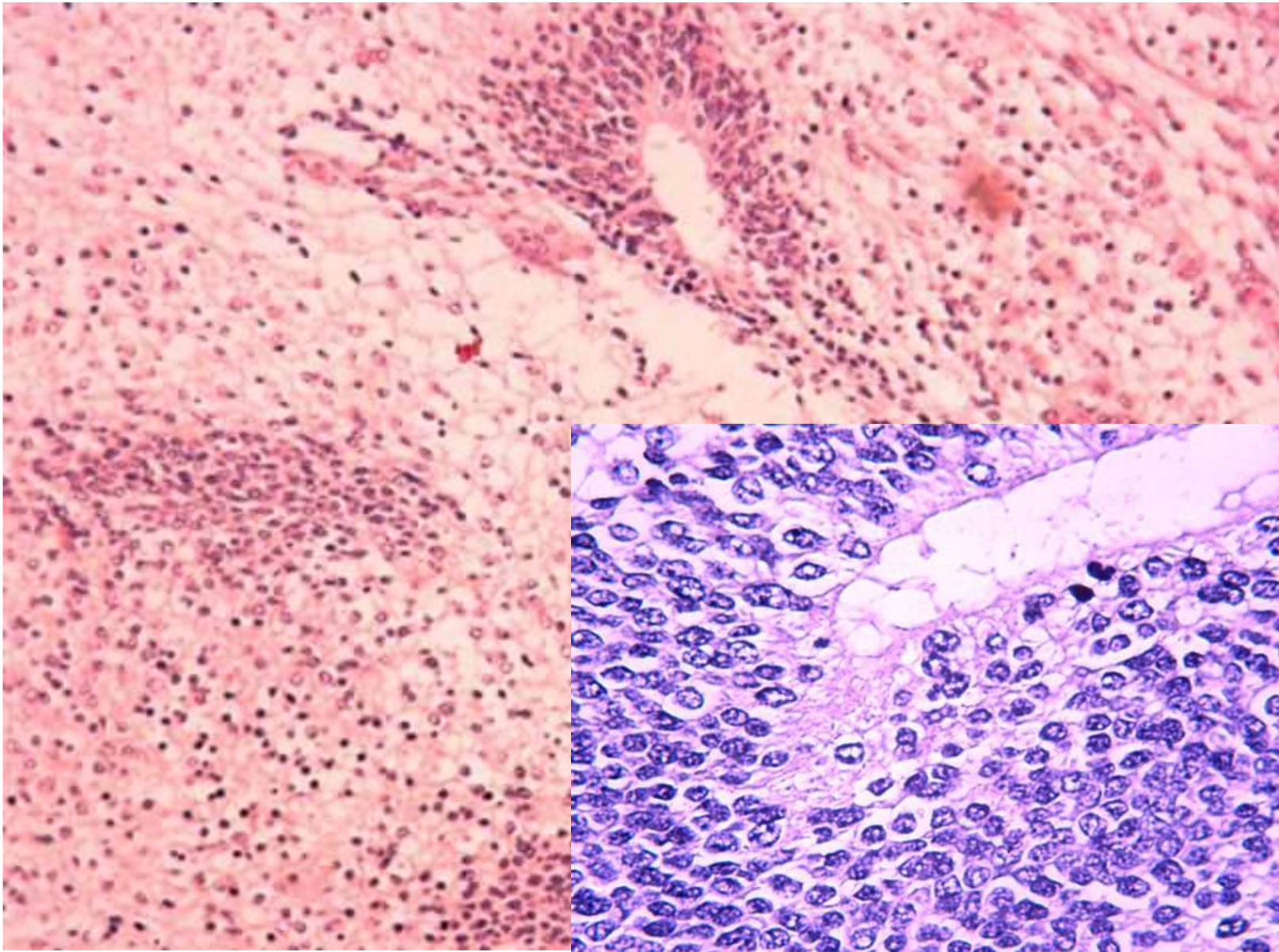
# intervention sous coelioscopie le 20/09/07

- kyste ovarien droit multiloculaire hétérogène adhérent à la trompe (4cm X 7 cm)
- Pas d'anomalie péritonéale
- annexectomie droite
- aspect macroscopique évocateur de tératome

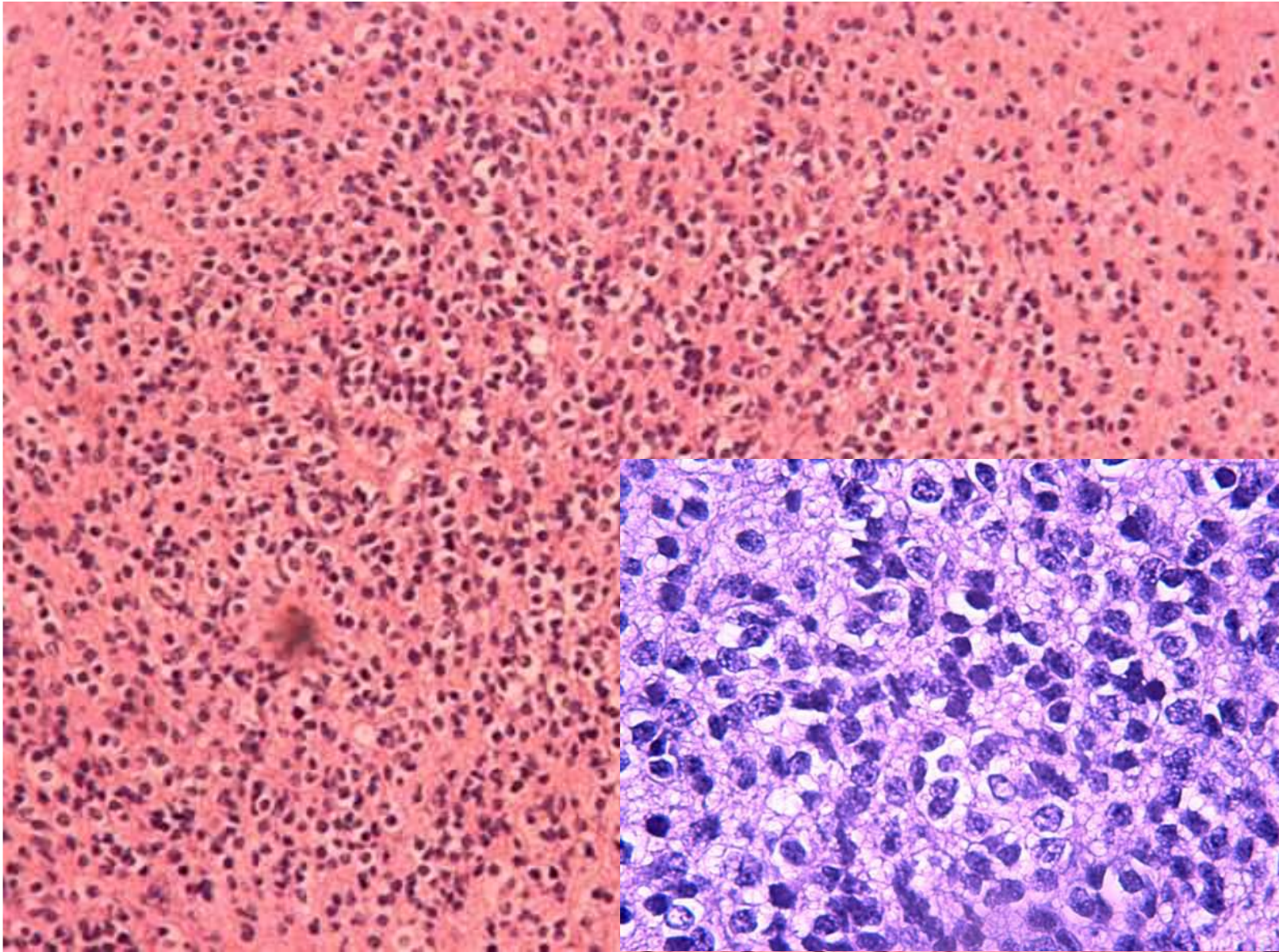
# anatomopathologie

(Dr. Guinebretière, Saint-Denis, Dr Varlet, Sainte-Anne)

- tératome pluri-tissulaire mature avec contingent de neuroépithélium immature mesurant 3mm de grand axe associé à une importante composante de tissu glial



**neuroépithélium immature**



tissu glial suspect avec cellularité augmentée et discrètes irrégularités nucléaires

# au total

- syndrome amnésique aigu et persistant
- + crises convulsives
- + syndrome psychiatrique (organic brain disorder...)
- + anomalies discrètes du LCR,
- + tératome ovarien partiellement immature (et  $\alpha$ FP +)
- *IRM normale*
- *anticorps onconeuronaux négatifs*

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135–40

encéphalite limbique paranéoplasique

# Traitement médical

1. méthylprednisolone 1000mg/j pendant 5 jours

=> pas d'amélioration et persistance de crises anxieuses clastiques

2. immunoglobuline polyvalentes IV

0,4g/Kg/j pendant 5 jours

3. relais par corticothérapie per os

prednisone 1mg/Kg/j

+ lévétiracetam 1000mg/j



## **2ème évaluation neuropsychologique J6 post-opératoire**

- toujours ralentie et passive mais plus présente et concentration meilleure ; se dit toujours un peu perdue et inquiète ; coopération satisfaisante.
- ne sait toujours pas où elle se trouve; l'orientation temporelle est un peu meilleure ; connaît l'année et le mois ; l'évocation des souvenirs anciens est plus précise : peut donner les dates d'obtention des diplômes, les options choisies et le sujet de sa thèse ; peut également évoquer la soirée organisée en juillet 2007 pour son anniversaire.
- oublie toujours rapidement les informations transmises et ne sait jamais si ses parents ou son ami sont venus la voir.

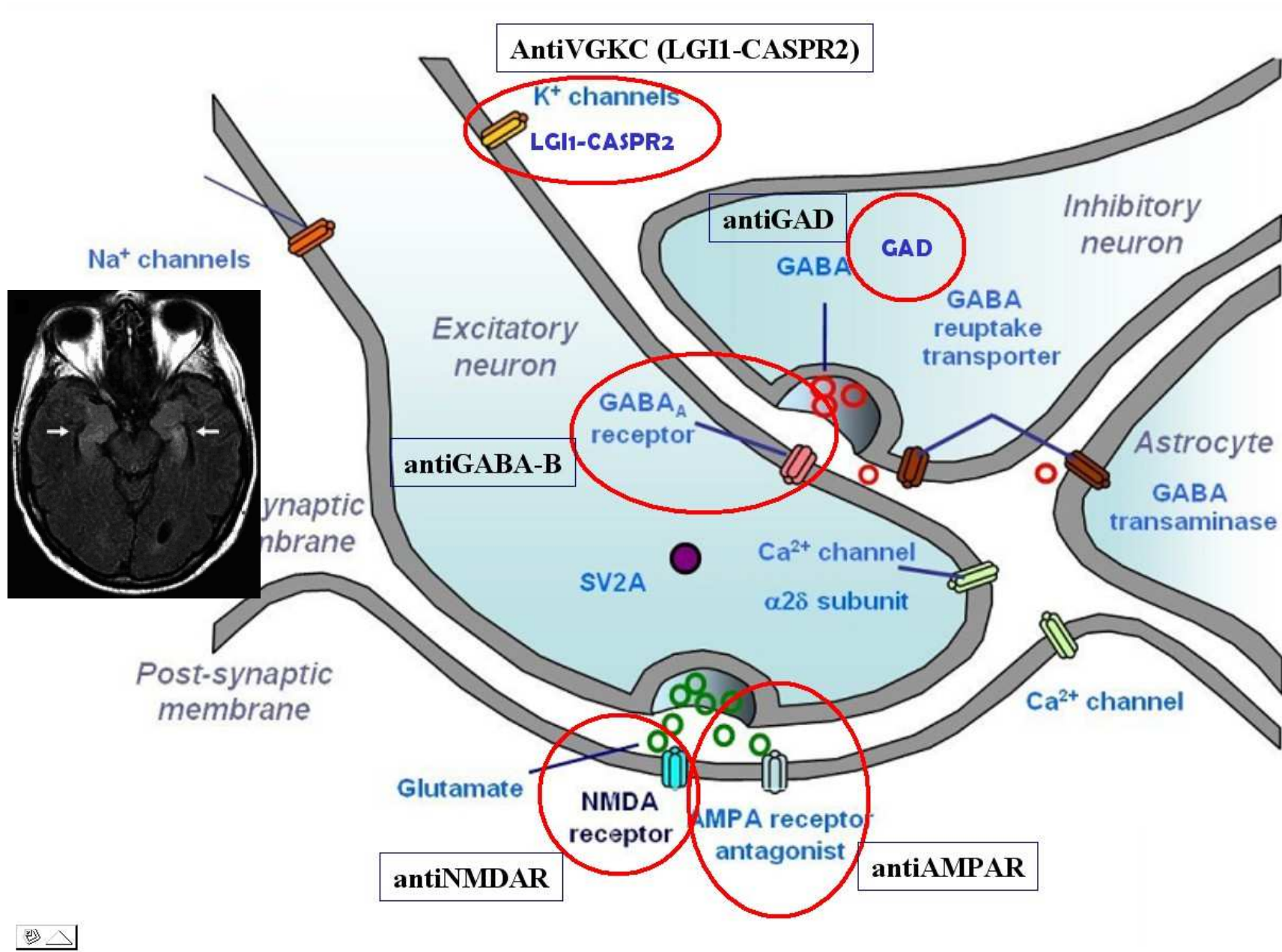
# évolution

- amélioration franche des troubles du comportement
- amélioration nette des troubles mnésiques antérogrades
- Amnésie lacunaire de fin août à fin septembre
- pas de nouvelle crise sous Keppra 500 2cp/j
- sortie dans sa famille après 6 semaines d'hospitalisation

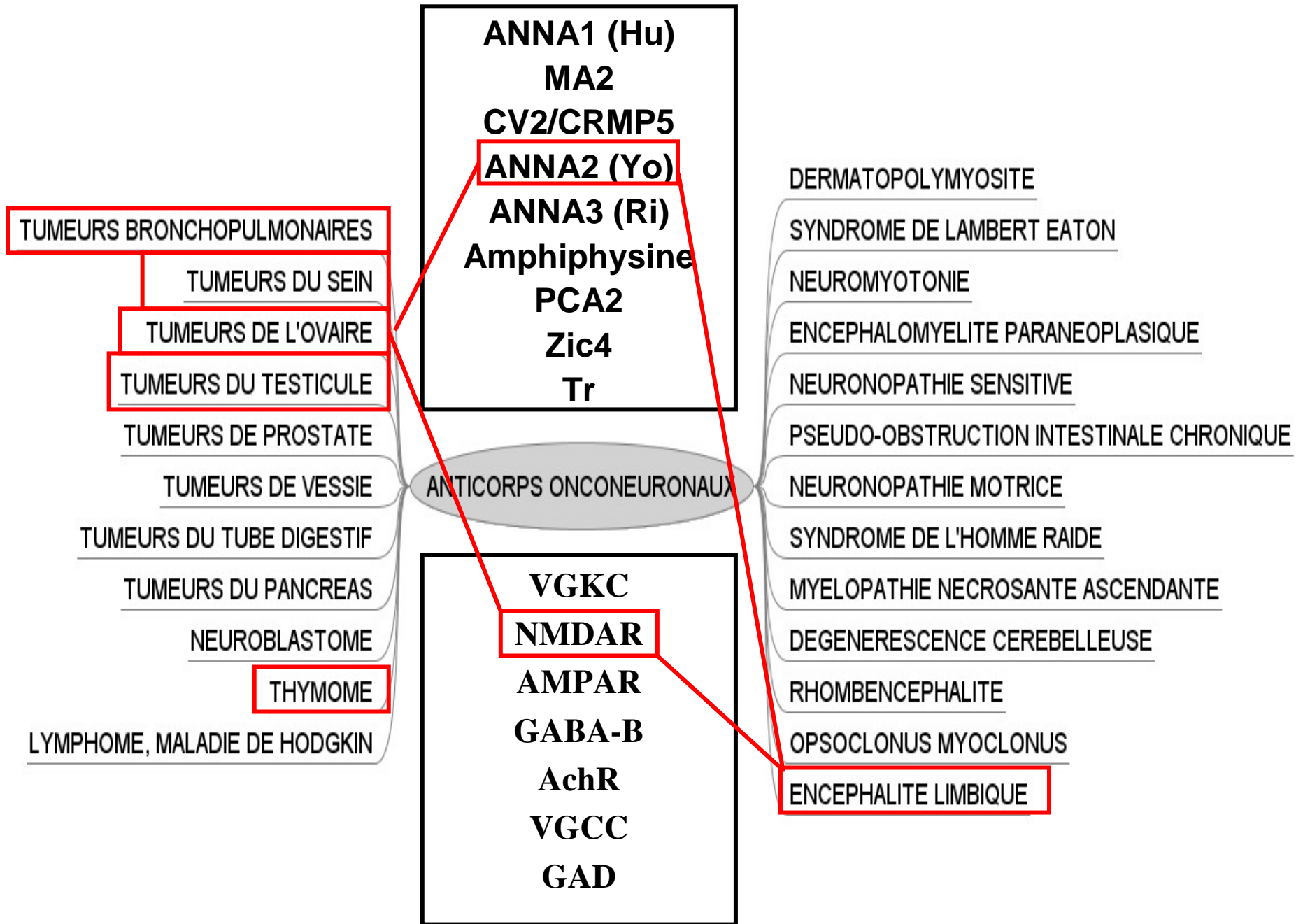
décision oncologique en RCP :

- pas de réintervention chirurgicale
- polychimiothérapie

À la recherche de la cause...

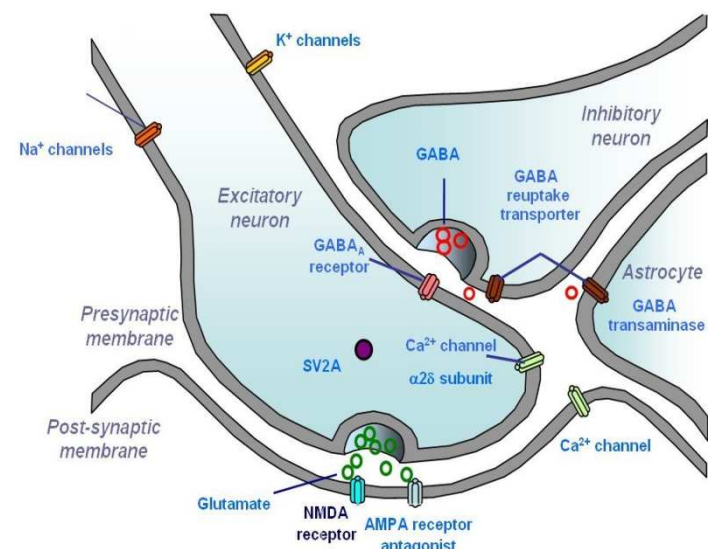
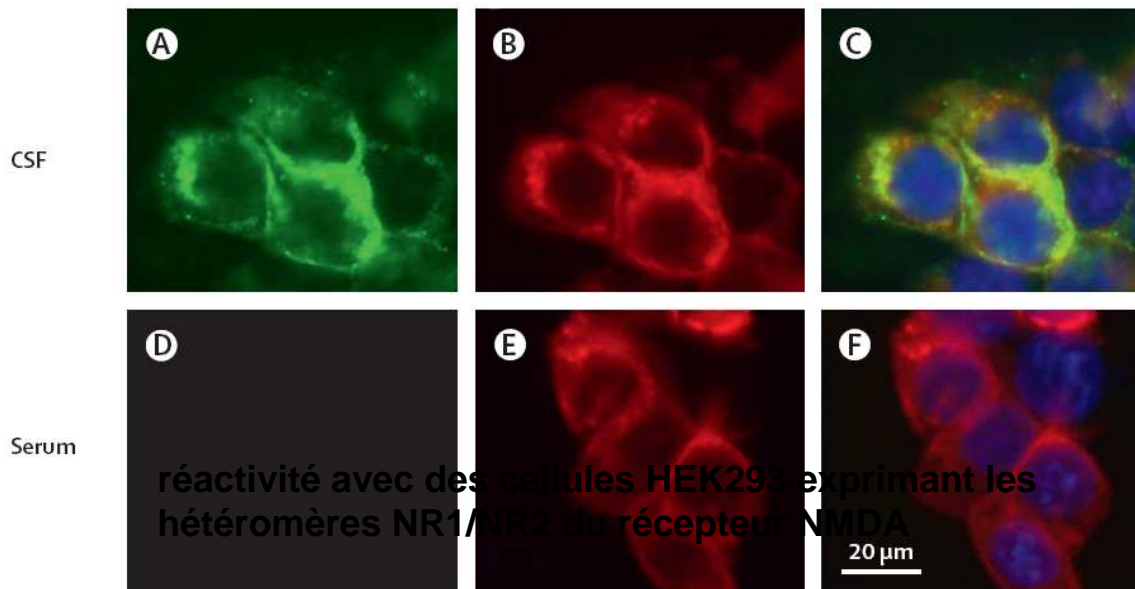


Ac anti-NMDAR + dans le LCR

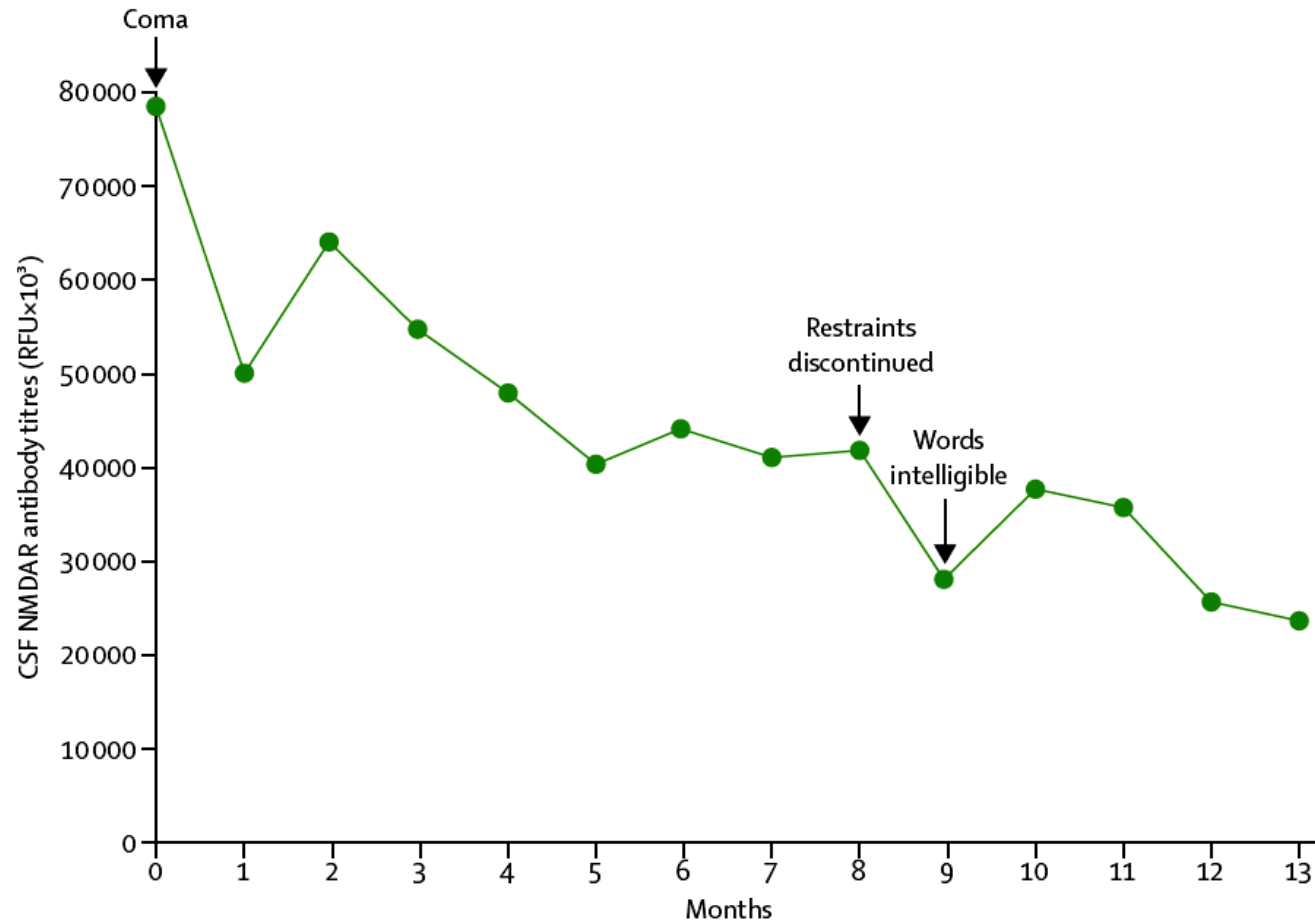


# Encéphalites avec anticorps anti-NMDAR

- Cible : sous unité NR1 du récepteur NMDA du glutamate

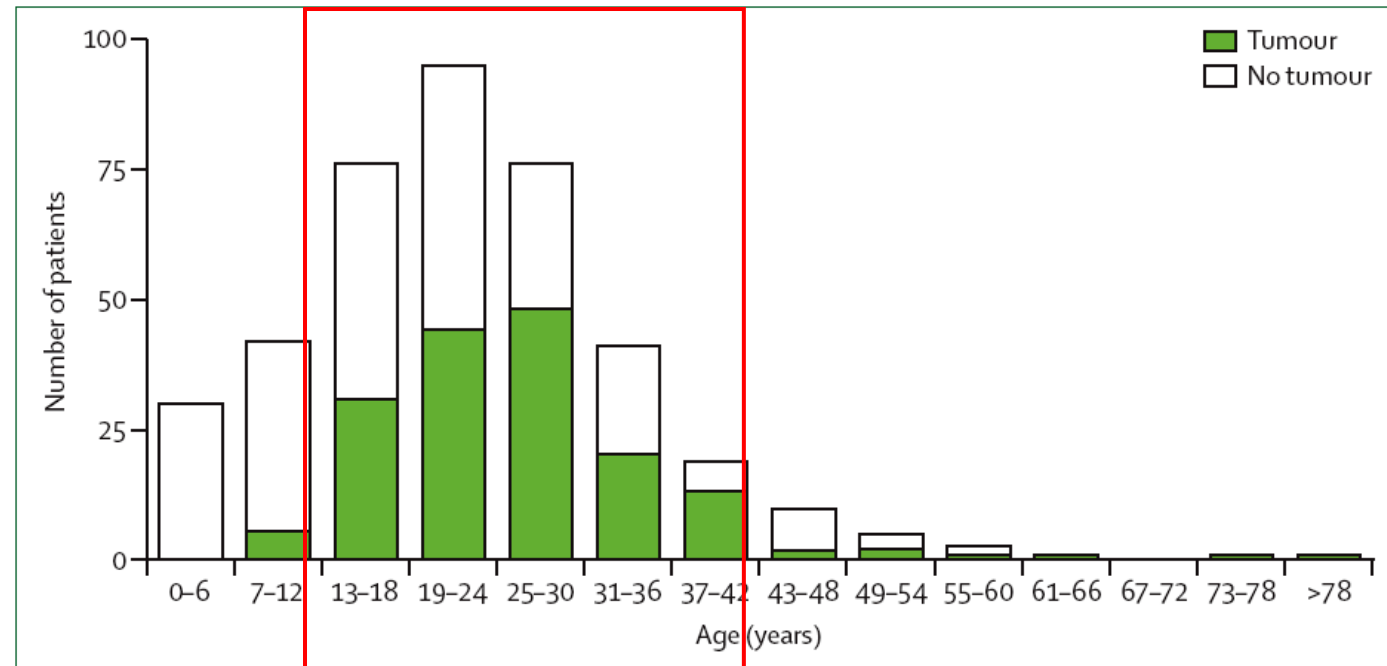


- Les anticorps anti-NMDAR sont pathogènes
  - Démonstration par électrophysiologie in vitro
  - Corrélation taux d'anticorps du LCR / évolution clinique



*Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74

- Épidémiologie : plus de 400 cas rassemblés en 3 ans (2006-2009)
- Sexe : 80% femmes
- Âge :





# clinique

www.thelancet.com/neurology Published online October 13, 2008

100 patients	%
Sexe féminin	91
Âge	Médian = 23 (5-76)
Prodromes	80
Présentation psychiatrique	77
Présentation neuropsychiatrique	23
Crises épileptiques	76
<i>Généralisées</i>	45
<i>partielles</i>	10
<i>Autres</i>	30
Mouvements anormaux	86
<i>Orofaciaux</i>	55
<i>Choreoathetoïdes et complexes</i>	47
<i>Dystoniques/posturaux</i>	47
<i>Autres</i>	25
Dysautonomie	69
Hypoventilation centrale	66

	%
Dysrythmie cardiaque	37 dont 16 tachycardies
Dysrégulation thermique	36 dont 27 hyperthermies
Instabilité tensionnelle	21 dont 12 hypertensions
Hyperhidrose	20
Hypersialorrhée	18
Hyperventilation	6
Ileus paralytique	4

**Cause tumorale = 60%**  
95% tératome mature/immature

# paraclinique

- LCR pathologique = 95% ;
  - Lymphocytose = 91%. Médiane 32 (5-480)
  - Hyperprotéïnorachie = 31%. Médiane 0,67g/l (0,49-2,13)
  - BOC = 26%
  - Ac anti-NMDAR positifs
- Imagerie pathologique = 55% (T2/FLAIR)
  - dont 22% anomalies temporales
  - 14% prises de contraste en T1

# Traitement non codifié

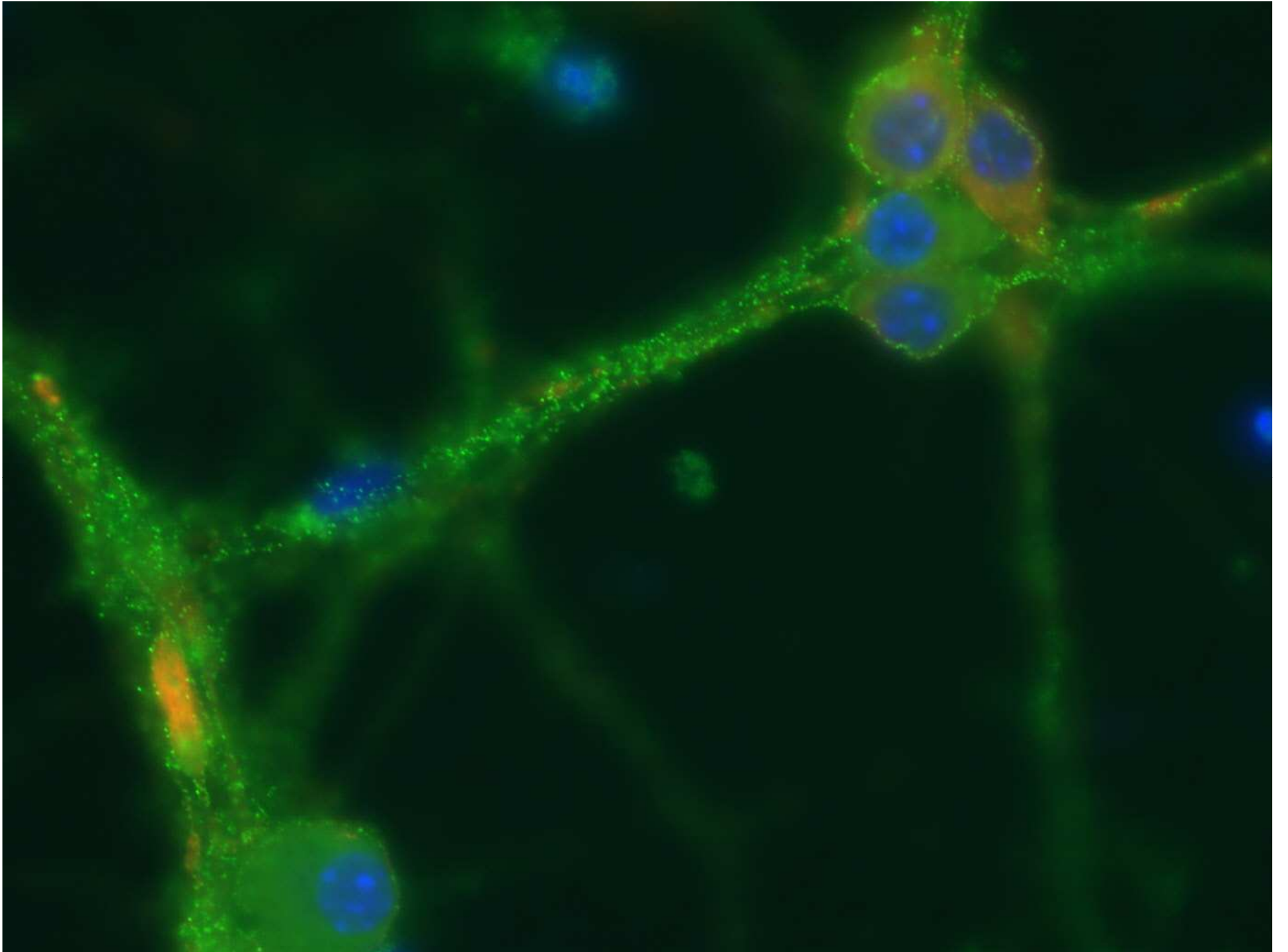
- Traitement de la tumeur au plus tôt
  - Augmente les chances d'efficacité du traitement médical
- Corticoïdes
- IVIg, échanges plasmatiques
- Rituximab
- Immunosuppresseurs

Évolution lente :  
durée d'hospitalisation moyenne  
3-4 mois

Pronostic (tous traitements confondus, 105 patients)

- bon : 80%, séquelles frontales/comportementales (85%)
- mauvais ou décès : 20%
- mortalité : 4%

Récidives : 20-25%



# Histoire de Stéphane

Jeune militaire de 32 ans

*Ambiance tropicale*

Plusieurs missions à l'étranger, notamment en brousse africaine.

En poste en Côte d'Ivoire depuis février 2008

*Ambiance psychiatrique*

Antécédents de syndrome dépressif (2002-2003)

Plaintes somatiques multiples

paresthésies,

douleurs migrantes,

troubles du sommeil

Besoin permanent d'être écouté, multiples consultations médicales

=> Rapatriement sanitaire en secteur psychiatrique au bout de 4 mois

*Apparition de symptômes et signes neurologiques organiques*

désorientation temporo-spatiale,

troubles mnésiques,

hypersomnie,

hyperphagie,

ophtalmoplégie verticale

+

Aggravation sur un mode subaigu-chronique

*Signes généraux*

fièvre au long cours à 38°C en plateau

Scanner cérébral normal

Diagnostic syndromique d'encéphalite limbique

### *Éléments paracliniques neurologiques*

- EEG : souffrance cérébrale diffuse
- PL : liquide acellulaire inflammatoire :  
protéinorachie à 0,64 g/l  
synthèse intrathécale d'immunoglobulines
- IRM cérébrale

### *Bilan étiologique*

syndrome inflammatoire modéré (CRP=25)

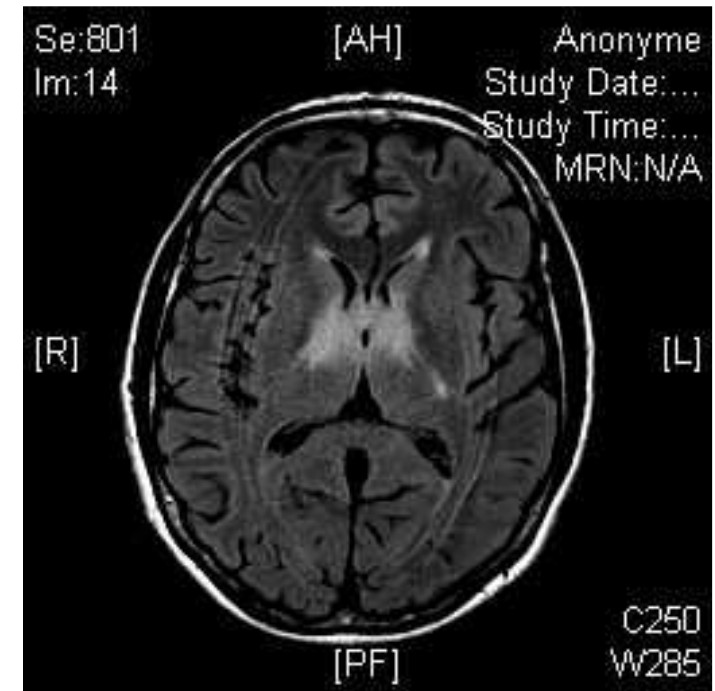
VIH, syphilis, paludisme négatifs, biologie thyroïdienne normale

Pas d'autre anomalie biologique sanguine

Marqueurs tumoraux tous négatifs

scanner thoraco-abdomino-pelvien : embolie pulmonaire bilatérale

TEP-scanner strictement normal





Anticorps anti Ma2 positifs dans le sérum et le LCR

Écho testiculaire = microlithiase testicule droit

Orchidectomie : fibrose et atrophie sans prolifération cellulaire

Traitement corticoïde puis IgIV

Régression des lésions IRM et amélioration clinique lente

# Encéphalites auto-immunes avec antigène membranaire

- Anti-NMDA-R
- Anti-VGKC /LGI1-CASPR2
- Anti-AMPA-R
- Anti-GABA-B

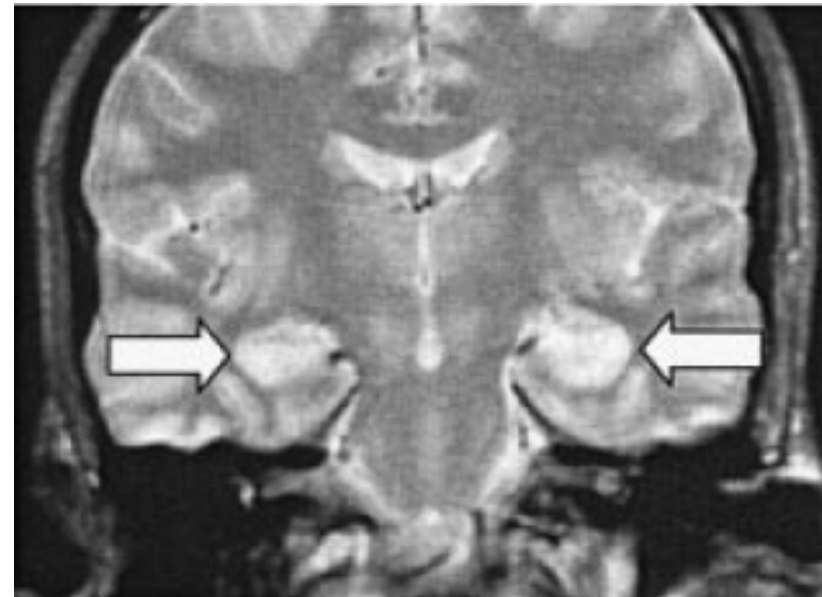
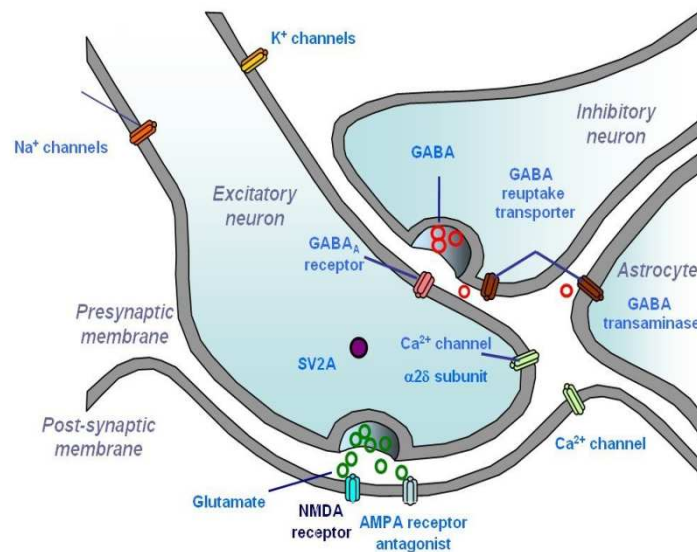
# Encéphalites avec anticorps anti-VGKC

DOI: 10.1093/brain/awh077

Brain (2004), 127, 701–712

## Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis

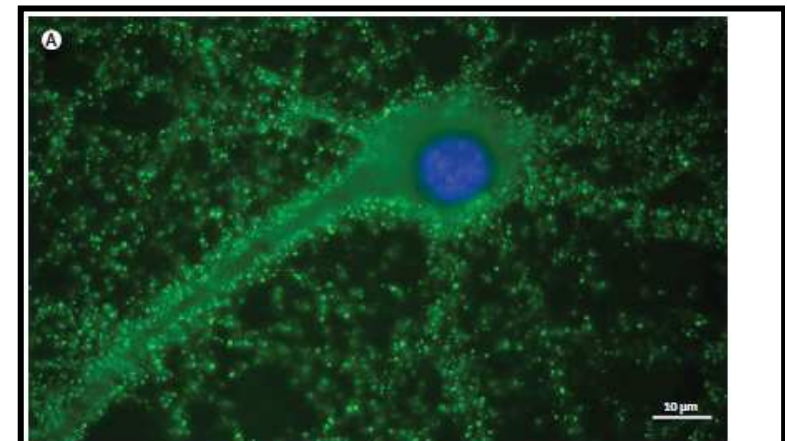
Angela Vincent,<sup>1,2</sup> Camilla Buckley,<sup>1,2</sup> Jonathan M. Schott,<sup>3</sup> Ian Baker,<sup>4</sup> Bonnie-Kate Dewar,<sup>5</sup> Niels Detert,<sup>4</sup> Linda Clover,<sup>1,2</sup> Abigail Parkinson,<sup>1</sup> Christian G. Bien,<sup>6</sup> Salah Omer,<sup>7</sup> Bethan Lang,<sup>1,2</sup> Martin N. Rossor<sup>3</sup> and Jackie Palace<sup>2</sup>



## 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

Sarosh R. Irani,<sup>1,\*</sup> Sian Alexander,<sup>1,\*</sup> Patrick Waters,<sup>1,\*</sup> Kleopas A. Kleopa,<sup>2</sup> Philippa Pettingill,<sup>1</sup> Luigi Zuliani,<sup>1</sup> Elior Peles,<sup>3</sup> Camilla Buckley,<sup>1</sup> Bethan Lang<sup>1</sup> and Angela Vincent<sup>1</sup>

- 96 cas, anti-VGKC +
  - 55 anti-LGI-1 (52 encéphalites limbiques)
  - 19 anti-CASPR2 ( 10 neuromyotonies et syndromes de Morvan)
  - 3 Kv1
  - 5 contactine 2
  - 18 indéterminés



Immunocytochemistry and immunoprecipitation of LGI1 with sera from patients with limbic encephalitis previously attributed to voltage-gated potassium channels

Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series

Meizan Lai\*, Maartje GM Huijbers\*, Eric Lancaster, Francesc Graus, Luis Bataller, Rita Balice-Gordon, John K Cowell, Josep Dalmau

*Lancet Neurol* 2010; 9: 776–85

# Encéphalite limbique avec anticorps anti-VGKC (LGI-1)

## CARACTERISTIQUES CLINIQUES

- **âge : 6<sup>ème</sup> décennie**
- **pas de prédominance de sexe**
- **syndrome amnésique**
- **épilepsie**
- **myoclonies**
- **troubles du sommeil**

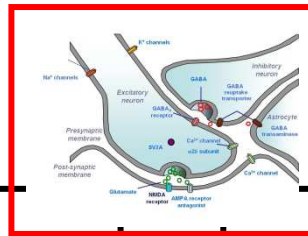
## FREQUENCE

- 72 cas en 6,5 ans (Mayo Clinic),
- 64 cas en 6 ans (Londres),
- 57 cas (Philadelphie, 2010)

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- **Hyponatrémie**
- **Anti-VGKC +**
- **Autres auto-anticorps fréquents**
- **LCR inflammatoire**
- **IRM : anomalies temporales internes**
- **Tumeur associée fréquence variable**

# Autres antigènes membranaires cibles des encéphalites limbiques...



- AMPAR

- 10 cas, 9 femmes
- 60 ans (38-87)
- 7 tumeurs
  - Poumon
  - Sein
  - Thymome
- Immunothérapie efficace (+ traitement de la tumeur)
- Récidives fréquentes

- GABA-B

- 15 cas, 7 femmes
- 62 ans (24-75)
- Épilepsie constante
- 7 tumeurs
  - 6 poumon + 1 médiastin
- Immunothérapie efficace
  - (+ traitement de la tumeur)
- Anticorps associés : 7/15