

# Amnésie d'origine auto-immune chez une femme de 33 ans

Charlotte Petel<sup>a</sup>, Titus Bihl<sup>a</sup>, Vesna Stojanova<sup>b</sup>, Denis Comte<sup>c</sup>, Françoise Colombo<sup>a</sup>, Andrea O. Rossetti<sup>b</sup>

## Description du cas

Une patiente de 33 ans en bonne santé habituelle et sans antécédents médico-chirurgicaux présente une première crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée. L'EEG montre des éléments irritatifs temporaux bilatéraux prédominant à droite, et une IRM cérébrale une tuméfaction hippocampique droite (fig. 1 ). Trois semaines plus tard, l'entourage mentionne des troubles de la mémoire rapidement évolutifs. L'examen internistique et neurologique est normal, mais un premier bilan neuropsychologique confirme un trouble mnésique antérograde verbal et visuo-spatial sévère, ainsi qu'une altération de la mémoire rétrograde pour des faits et connaissances d'actualité datant d'il y a 2 à 10 ans. En revanche, les fonctions langagières, le calcul mental et écrit, les praxies constructives et idéo-motrices, les gnosies visuelles, les fonctions exécutives et l'attention sont préservées.

La ponction lombaire révèle une discrète pléocytose (14/ $\mu$ l) à prédominance lympho-plasmocytaire et une bande monoclonale montrant une synthèse intrathécale d'immunoglobuline. Une origine auto-immune ou paranéoplasique est donc suspectée. Un bilan comprenant un CT thoraco-abdominal, un US vaginal, une mammographie et un US mammaire reste négatif. Une gastro-duodénoscopie et une coloscopie sont sans particularité. Au niveau dermatologique, elle présente de nombreux naevi dont trois d'entre eux présentent des signes atypiques, cependant l'histologie ne révèle pas de signes de malignité. Un syndrome des anticorps anti-phospholipides a été éliminé, un dosage d'auto-anticorps nucléaires et antineuronaux (anti-VGKC, anti-NMDA, anti-GABA[B], Hu, Ri, Yo, Amphysin, CV2, Ta/Ma2, Ma et Recoverin) est entièrement négatif. Finalement, le dosage des anticorps-anti-AMPA-R est positif. Une troisième IRM cérébrale (à 2 mois) montre une nouvelle fois un déplacement des épices de l'atteinte limbique bilatérale avec une atteinte plus importante du côté gauche et une modification de l'atteinte droite (fig. 3 ). Nous retenons finalement le diagnostic d'encéphalite limbique d'origine auto-immune.

Après traitement (corticothérapie à haute dose, plasmaphèreses), la situation clinique est stable avec au premier plan des troubles mnésiques antérogades et rétrogrades très sévères, raison pour laquelle la patiente a été transférée dans un service de neuroréhabilitation. La quatrième IRM effectuée à 3 mois d'évolution (fig. 4 ) montre une amélioration des lésions à gauche mais une tendance à l'atrophie séquellaire dans l'hippocampe postérieur à droite. Un deuxième bilan neuropsychologique à 3 mois confirme un déficit des capacités d'apprentissage avec un quasi-oubli à mesure et le maintien à long terme du matériel appris impossible. En pratique, elle ne peut se déplacer seule sans aide-mémoires externes. Durant la rééducation, elle apprend à gérer ses activités quotidiennes grâce à des aide-mémoires externes: *iphone, to do lists et check lists*.

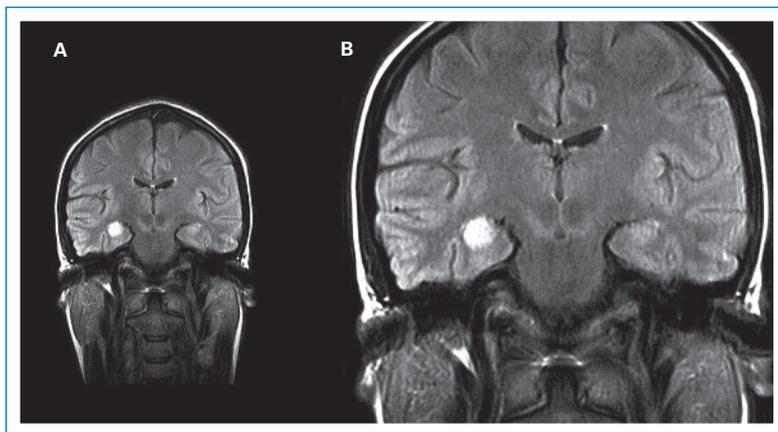
## Discussion

Les encéphalites limbiques sont des processus inflammatoires qui touchent principalement les régions du système du même nom (hippocampe, amygdale, cingu-

<sup>a</sup> Service de Neuroréhabilitation, HFR, Fribourg, Suisse

<sup>b</sup> Service de Neurologie, CHUV, Lausanne, Suisse

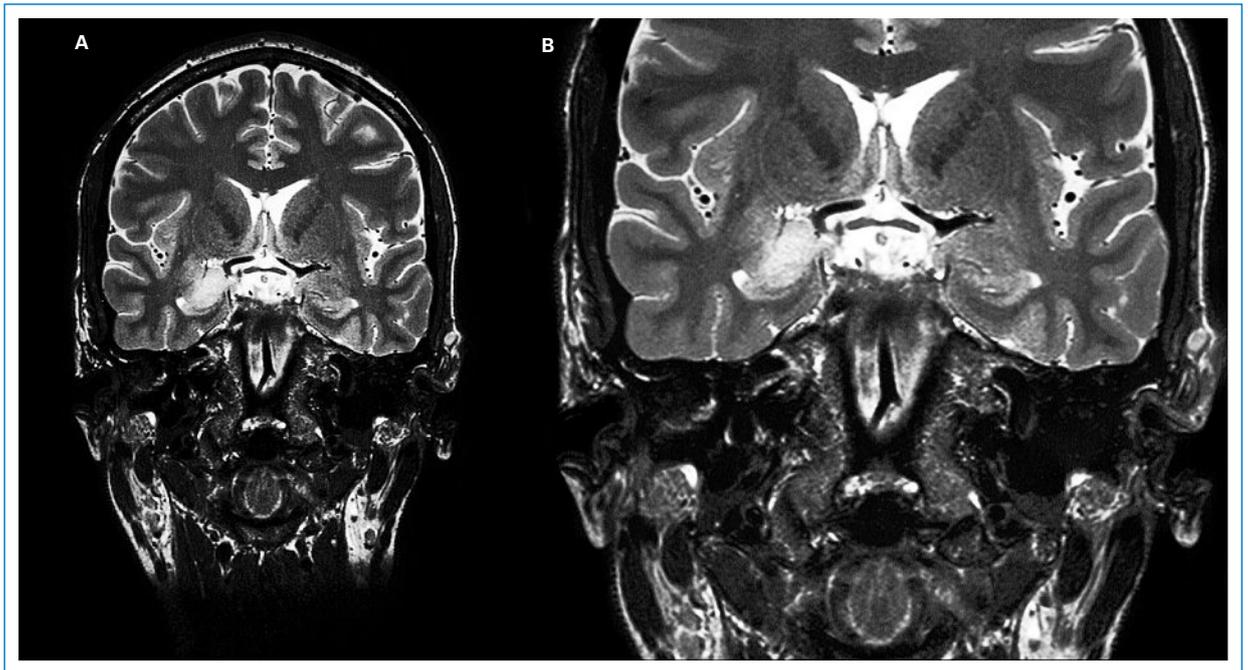
<sup>c</sup> Service d'Immunologie et allergologie, CHUV, Lausanne, Suisse



**Figure 1**  
A, B La 1<sup>re</sup> IRM cérébrale (en séquence T2 FLAIR, coupe coronaire) réalisée chez Givision montre une lésion hippocampique droite (hypersignal).

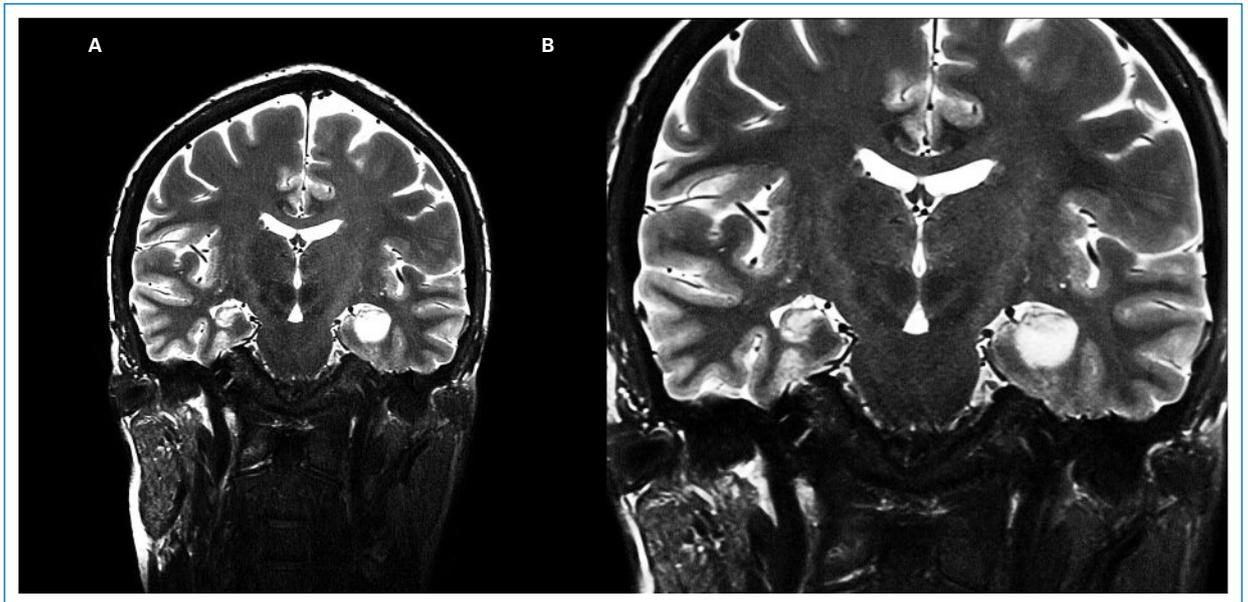
L'EEG montre une aggravation avec des éléments irritatifs dans les régions temporales principalement à droite. Une deuxième IRM montre une atteinte limbique bilatérale prédominante à droite avec migration des lésions par rapport à l'examen précédent, compatible, une encéphalite limbique (fig. 2 ). Le bilan sanguin montre une discrète lymphopénie à 0,8 G/Lm mais pas de syndrome inflammatoire. La fonction thyroïdienne et le dosage des vitamines sont dans la norme. Une borréliose de Lyme et une syphilis ont été écartées. Les sérologies pour HSV1, 2, 6, VZV, CMV, EBV, HIV et Entérovirus ainsi que leur recherche dans le LCR sont négatives.

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.



**Figure 2**

**A, B** La 2<sup>e</sup> IRM (séquence T2, coupe coronaire) réalisée 2 semaines plus tard montre une atteinte limbique bilatérale prédominante à D avec migration des lésions vers la gauche.



**Figure 3**

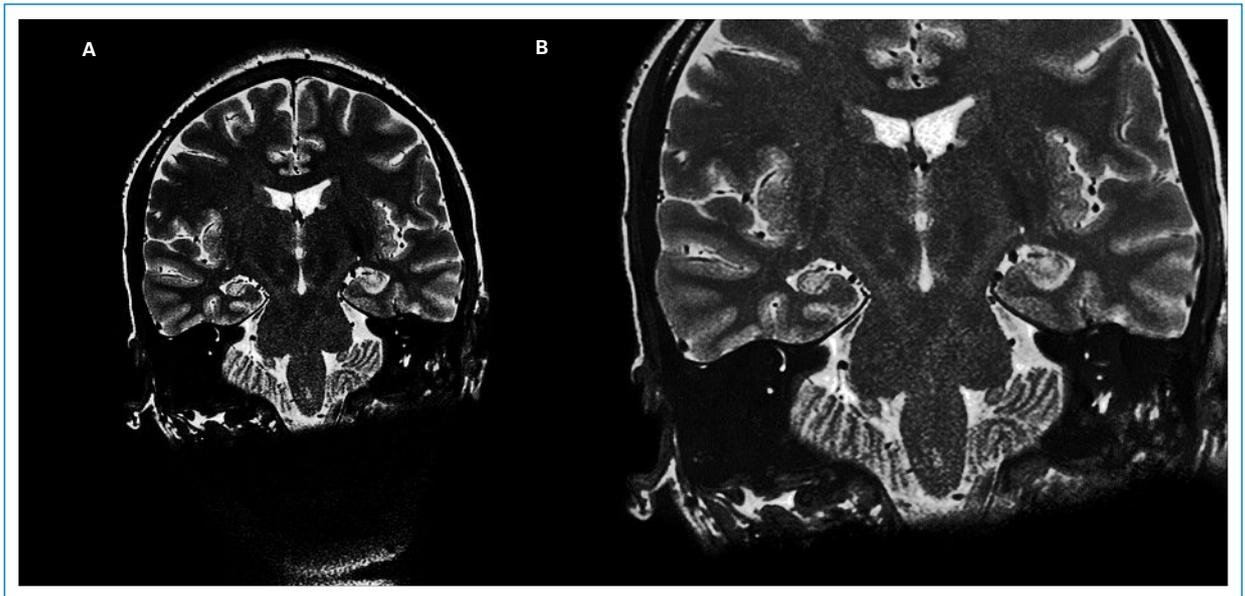
**A, B** La 3<sup>e</sup> IRM (séquence T2, coupe coronaire) réalisée au CHUV montre toujours une atteinte bilatérale avec cette fois une atteinte plus importante du côté gauche.

lum, et autres structures). Cliniquement, l'encéphalite limbique est caractérisée par des troubles de l'humeur, du comportement, des troubles mnésiques antérogrades, des crises d'épilepsie et des troubles des fonctions cognitives. Il peut également exister un dysfonctionnement diencephalique avec des manifestations telles qu'hyperthermie, somnolence ou anomalies endocrines. Elle peut être d'origine infectieuse (virale), autoimmune ou paranéoplasique.

L'étiologie la plus connue est l'encéphalite limbique paranéoplasique; les tumeurs les plus fréquemment associées sont le carcinome pulmonaire à petites cellules,

les séminomes et autres tumeurs testiculaires, le thymome, le cancer du sein et le lymphome de Hodgkin [1]. L'IRM montre en général des lésions mésio-temporales uni- ou bilatérales, mieux visualisées sur les séquences T2 sans produit de contraste; des anomalies inflammatoires du LCR (pléocytose, bandes oligoclonales, synthèse intrathécale d'immunoglobulines, hyperprotéinorachie) sont observées fréquemment [2].

Nous n'avons pas retrouvé d'arguments pour des tumeurs chez notre patiente après un large screening. Cependant, les syndromes paranéoplasiques peuvent se manifester plusieurs mois avant qu'une néoplasie ne



**Figure 4**

**A, B** La 4<sup>e</sup> IRM (séquence T2, coupe coronaire), réalisée au CHUV, montre une amélioration des lésions à gauche mais une tendance à l'atrophie séquelle à droite.

soit détectable. L'étude de Gultekin [1] portant sur 50 cas d'encéphalite limbique a montré que les symptômes neurologiques apparaissent en moyenne 3 mois et demi avant le diagnostic de la tumeur; celui-ci pouvant être fait jusqu'à 33 mois après, ce qui implique un suivi rapproché des patients.

L'encéphalite limbique AMPA-R positive a été décrite en 2009: l'antigène de surface cellulaire impliqué est le récepteur AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionic acid), une sous-unité du récepteur au glutamate impliqué dans les mécanismes de mémoire et d'apprentissage; il est localisé dans le cortex cérébral, les noyaux gris centraux et le cervelet [3]. Sur 10 cas décrits dans l'étude, une tumeur maligne avait été retrouvée chez 7; il se pose donc la question du traitement et du suivi après le diagnostic lorsqu'une cause potentiellement réversible (cancer) n'est pas retrouvée. Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 60 ans et 9 patients sur 10 étaient de sexe féminin. Une autre étude portant sur l'encéphalite à anticorps anti AMPA-R a décrit 4 patientes âgées de 51 à 71 ans; chez deux d'entre-elles, un diagnostic de cancer pulmonaire à petites cellules a été retenu après qu'elles aient présenté des symptômes neurologiques. Les 4 patientes avaient des signes cliniques «classiques» d'encéphalite limbique mais aussi des troubles du comportement ayant au début évoqué une psychose. Ce qu'il est important de noter c'est que les anticorps anti AMPA-R n'étaient pas toujours présents dans le sérum alors qu'ils l'étaient systématiquement dans le LCR [4].

L'étiologie de l'encéphalite limbique autoimmune (d'origine paranéoplasique ou idiopathique) est donc en train de s'élargir de façon exponentielle: depuis peu de temps, les anticorps anti-VGKC, anti-NMDA, anti-GABA[B], et anti-AMPA (ayant une cible de surface) se sont rajoutés aux anticorps antineuronaux avec cible intracellulaire. Si ces derniers sont plutôt considérés comme des marqueurs d'une maladie autoimmune, les premiers ont

vraisemblablement un rôle pathogénique par la modulation de récepteurs de surface impliqués dans la transmission neuronale [3]. De plus, il existe encore actuellement probablement d'autres anticorps interagissant avec les membranes des neurones de l'hypothalamus ou de l'hippocampe qui ne sont pas encore identifiés [3, 4]. Le cas de cette patiente illustre l'importance de persévérer dans la recherche étiologique lorsqu'en présence d'un tableau d'encéphalite limbique les examens de routine restent négatifs. Le suivi à long terme doit comprendre une recherche tumorale et l'évaluation de stratégies immunosuppressives.

#### Remerciements

Des remerciements au laboratoire du Prof. J. Dalmau (Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA) pour la détermination des autoanticorps, au Prof. R. Du Pasquier (Service de Neurologie, CHUV) et à la Dresse A. Leimgruber (Service d'Immunologie et allergologie, CHUV) pour la collaboration dans le suivi de la patiente et aux Proff. R. Meuli et Ph. Maeder (Service de Radiologie, CHUV) pour l'évaluation de la documentation neuroradiologique.

#### Correspondance:

PD Dr A. Rossetti  
Service de neurologie  
CHUV, BH-07  
CH-1011 Lausanne  
[andrea.rossetti@chuv.ch](mailto:andrea.rossetti@chuv.ch)

#### Références

- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(7):1481.
- Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, et al. Treatment responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128:1764-77.
- Lai M, MD, Hughes EG, Peng X, Zhou L, et al. AMPA Receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009;65(4):424-34.
- Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA-receptor encephalitis. *Neurology*. 2010;74:857-9.
- Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau J. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:324-30.