



**HAL**  
open science

# Syndrome et pronostic de l'encéphalite limbique de type séronégatif

Théo Michaud

► **To cite this version:**

Théo Michaud. Syndrome et pronostic de l'encéphalite limbique de type séronégatif. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02549273

**HAL Id: dumas-02549273**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02549273>**

Submitted on 21 Apr 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

*Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2019 par :*

**Théo MICHAUD**

Né le 30 janvier 1990 à Sainte Foy Lès Lyons

**SYNDROME ET PRONOSTIC DE L'ENCÉPHALITE LIMBIQUE DE  
TYPE SÉRONÉGATIF**

*Sous la direction de :* Madame le docteur Cécile MARCHAL

*Membres du jury :*

M. le professeur SIBON, Igor

M. le professeur HONNORAT, Jérôme

M. le professeur BURBAUD, Pierre

M. le professeur TISON, François

Président

Rapporteur

Examineur

Examineur

## RESUME

### OBJECTIF

La présente étude vise en premier lieu à établir une éventuelle différence entre les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints d'une encéphalite limbique auto-immune séronégative et celles de leurs homologues séropositifs. En second lieu, les analyses conduites ont pour objectif de mettre en évidence la présence – ou l'absence – de profils particuliers au sein des patients séronégatifs ainsi que parmi ceux dont la présence d'un marquage neuropile atypique a été relevée.

### METHODES

La cohorte analysée est constituée de 47 patients âgés de plus de 15 ans ayant été diagnostiqués (et/ou traités) d'une encéphalite limbique de mécanisme établi auto-immun au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et juin 2018.

Une première étude comparative entre les patients séronégatifs (SN) et les patients séropositifs a été conduite en s'appuyant sur des analyses statistiques descriptives de la cohorte. Parmi les patients séropositifs, quatre sous-groupes se distinguent : les anti-neuropiles atypiques (ANA), les anti-neuronaux membranaires (ANM), les anti-glutamate acide décarboxylase (GAD65), et les anti-neuronaux intracellulaires (ANI).

Une étude au cas pour cas a ensuite été menée afin de mettre en évidence la présence de profils particuliers au sein des patients séronégatifs, ainsi que parmi les patients présentant un marquage neuropile atypique.

### RESULTATS

Le profil des patients séronégatifs correspond à celui de la cohorte pour plusieurs critères, à savoir le sexe, la présence d'une synthèse intrathécale et d'anomalies sur les régions médio-temporales de la séquence T2-FLAIR et de l'électroencéphalogramme (EEG). En ce qui concerne les autres critères étudiés, le profil des ANM est celui qui se rapproche le plus de celui des patients séronégatifs, que ce soit pour le score modifié de Rankin (mRS), la détection d'une pléiocytose ou de figures épileptiques sur l'EEG. Par ailleurs, la symptomatologie initiale des patients séronégatifs est différente de celle des autres sous-populations, et leur évolution clinique à un an du traitement compte parmi les plus défavorables.

Enfin, l'analyse au cas par cas a mis en évidence une hétérogénéité des profils cliniques, paracliniques, et évolutifs au sein des patients séronégatifs, ainsi que parmi les ANA.

### CONCLUSION

Malgré la récente découverte de nouveaux anticorps, une part significative des encéphalites limbiques auto-immunes sont diagnostiquées *séronégatives*, ou avec un marquage *atypique*. Les profils hétérogènes observés au sein de ces deux sous-groupes évoquent des mécanismes immunologiques différents. Les avancés en termes de techniques de détection des anticorps devraient permettre une identification de ces profils afin d'adapter au mieux la prise en charge des patients.

#### Mots clés :

- Encéphalite limbique
- Mécanisme auto-immun
- Séronégatif
- Pronostic

## ABSTRACT

### OBJECTIVE

To discuss potential differences in patients that presented with autoimmune seronegative encephalitis and their seropositive counterparts. Secondly, to highlight the presence - or absence - of particular profiles in seronegative patients as well as among those whose presence of atypical neuronal cell-surface marking has been noted.

### METHODS

The cohort analyzed consisted of 47 patients over 15 years of age who had been diagnosed (and / or treated) with limbic encephalitis of established autoimmune mechanism at Bordeaux Teaching Hospital between January 2010 and June 2018.

A comparative study between seronegative patients (SN) and seropositive patients was performed based on descriptive statistical analyzes of the cohort. Among the seropositive patients, four subgroups were distinguished: atypical anti-neuronal cell-surface antigens (ANA), anti-neuronal cell-surface antigens (ANM), anti-glutamate acid decarboxylase (GAD65), and anti-neuronal intracellular antigens (ANI).

A case-by-case study was then conducted to highlight the presence of specific profiles in seronegative patients, as well as among patients with atypical neuronal cell-surface markings.

### RESULTS

The seronegative patient profile corresponds to that of the cohort for several criteria, namely sex, the presence of intrathecal synthesis and abnormalities on the medio-temporal regions of the T2-FLAIR sequence and the electroencephalogram (EEG ). As regards the other criteria studied, the ANM profile is the closest to that of seronegative patients, for the modified Rankin score (mRS), pleiocytosis in CSF or epileptic EEG. In addition, the initial symptomatology of seronegative patients is different from that of other subpopulations, and their one-year clinical course of treatment is among the most unfavorable.

Finally, the case-by-case analysis reveals a heterogeneity of clinical, paraclinical, and evolutionary profiles in seronegative patients, as well as among ANA.

### CONCLUSION

Despite the recent discovery of new antibodies, a significant portion of autoimmune limbic encephalitis is diagnosed as *seronegative*, or with *atypical marking*. The heterogeneous profiles observed in these two subgroups imply different immunological mechanisms. Progress in terms of antibody detection techniques would enable these profiles to be identified in order to better adapt patient care.

*Keywords :*

- Limbic encephalitis
- Autoimmune mechanism
- Seronegative
- Prognostic

## REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice Madame le docteur Cécile MARCHAL, pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses conseils durant la rédaction de ma thèse.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Igor SIBON notamment au titre de référent des internes de neurologie du CHU de Bordeaux, pour sa patience et sa mansuétude à mon égard ces quatre années passées, et pour sa participation en tant que président du jury de cette thèse.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT, de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être le rapporteur de cette thèse.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur Pierre BURBAUD et Monsieur le Professeur François TISON qui ont bien voulu être examinateurs.

Aussi je remercie Monsieur le Docteur Frédéric VILLEGA ainsi que les membres du laboratoire d'immunologie du CHU de Bordeaux et de Lyon pour les précieuses informations transmises.

En toute sobriété, je remercie l'ensemble des personnes avec qui j'ai partagé mes années d'internat, notamment mes co-internes la magnanime Juliette Thomas, l'avenant Louis Carla, la solaire Chloé Grégoire, le parfaitement ambivalent Jean Sébastien Liégey, la sphère socio-familiale, essentielle, et Emilie et Sarah Segol pour leur duplicité. Tous reconnaitrons leurs qualités et ma reconnaissance pour le partage qu'ils en font.

# SOMMAIRE

RESUME.....	1
REMERCIEMENTS.....	3
SOMMAIRE.....	4
ABBREVIATIONS .....	5
I. INTRODUCTION.....	7
II. ETAT DES CONNAISSANCES.....	9
A . Historique.....	9
B . Connaissances actuelles.....	11
III. MATERIEL ET METHODES.....	18
A . Objectifs de l'étude.....	18
B . Type d'étude .....	18
C . Population cible.....	18
D . Population source .....	21
E . Critères d'exclusion.....	22
F . Recueil des données et exploitation des résultats.....	24
IV. RÉSULTATS .....	26
A . Étude des profils selon le statut sérologique .....	26
i) Statut sérologique .....	26
ii) Profil sociodémographique.....	26
iii) Profil clinique, radiologique, de l'EEG et du LCR en début de traitement.....	28
iv) Traitement immunologique .....	42
v) Évolution du profil clinique entre trois et six mois après le début du traitement.....	44
vi) Profil clinique et social à un an du traitement.....	45
vii) Profil clinique au long cours.....	48
B . Recherche de profils particuliers parmi les SN et les ANA.....	50
i) Lien entre durée écoulée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique et évolution clinique à un an.....	50
ii) Regroupement des profils similaires.....	53
V. DISCUSSION.....	56
VI. CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE.....	78
ANNEXES.....	86

## ABBREVIATIONS

<b>AAN</b>	Anticorps anti-nucléaire
<b>ADEM</b>	Acute Disseminated EncephaloMyelitis
<b>AK5</b>	Adénylate Kinase 5
<b>AMPA-R</b>	A-amino-3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazole Propionique Acid Récepteur
<b>ANA</b>	Anticorps anti-neuropile atypique
<b>ANI</b>	Anticorps anti-neuronal intracellulaire
<b>ANM</b>	Anticorps anti-neuronal membranaire
<b>CASPR2</b>	Contactin-Associated Protein-like 2
<b>CBA</b>	Cell Based Assay
<b>CBPC</b>	Carcinome bronchique à petites cellules
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CIM-10</b>	Classification internationale des maladies, 10 <sup>ème</sup> révision
<b>CTC</b>	Corticoïdes
<b>CTLA4</b>	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
<b>D2-R</b>	Dopamine 2 récepteur
<b>DPPX</b>	Dipeptidyl peptidase-like protein-6
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme
<b>EP</b>	Échanges Plasmatiques
<b>FIRDA</b>	Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity
<b>FLAIR</b>	Fluid-attenuated inversion recovery
<b>GABA</b>	Gamma-amino-butyric-acid
<b>GAD65</b>	Anticorps anti-glutamate acid decarboxylase 65
<b>GFAP</b>	Glial fibrillary acidic protein
<b>Gly-R</b>	Glycine-récepteur
<b>HEK</b>	Human embryonic kidney
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus
<b>Ig</b>	Immunoglobuline (A, M, G)
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique

<b>IV</b>	Intraveineux
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>LGI1</b>	Leucine-rich glioma inactivated 1
<b>MERS</b>	Mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesion
<b>MGl<sub>u</sub>-R</b>	Metabotropic glutamate-récepteur
<b>NMDA-R</b>	N-méthyl-D-aspartate-récepteur
<b>NORSE</b>	New-onset refractory status epilepticus
<b>MRS</b>	Modified Rankin scale
<b>PD-1</b>	Programmed cell death 1
<b>PERM</b>	Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>RNP</b>	Ribo-nucleo-protein
<b>RTX</b>	Rituximab
<b>Sm</b>	Smith
<b>SN</b>	Séronégatif
<b>TEP-FDG</b>	Tomographie par émission de positons-fluorodésoxyglucose
<b>VGCC</b>	Voltage-gated calcium channel complex
<b>VGKC</b>	Voltage-gated potassium channel complex



# I. INTRODUCTION

L'encéphalite est une atteinte inflammatoire et non suppurée de l'encéphale, dont la topographie et l'extension varient selon l'origine (microbienne, virale ou parasitaire [1]). Peu fréquentes, les encéphalites ont une incidence annuelle de 5 à 8 cas pour 100 000 personnes.

L'encéphalite est qualifiée de limbique lorsque l'atteinte est prépondérante sur le système limbique, à savoir :

- **Le lobe limbique**, une zone corticale composée des gyri cingulaires, sub-terminaux et para-hippocampiques T5 ;
- **La circonvolution intra-limbique**, composée essentiellement de l'hippocampe et du fornix ;
- **Les noyaux limbiques**, correspondant essentiellement à l'amygdale et une partie de l'hypothalamus ;
- **L'aire septale** comprenant le noyau accumbens, le noyau basal de Meynert, les corps mamillaires et le noyau antérieur du thalamus ;
- **Les structures annexes**, correspondant aux reliquats chez l'homme du lobe olfactif des animaux.

Lorsqu'elle est limbique, l'encéphalite se caractérise par d'importants symptômes neuropsychiatriques, au premier rang desquels un changement de comportement, une psychose, mais aussi par des symptômes neurologiques tels que des convulsions, des troubles cognitifs notamment mnésiques, des mouvements anormaux, une dysautonomie ou encore une baisse du niveau de conscience.

Les troubles psychiatriques, y compris les symptômes psychotiques, sont les symptômes cliniques les plus courants au moment de la première manifestation de l'encéphalite limbique (60% des cas). C'est la raison pour laquelle il a été constaté, dans une analyse rétrospective de 100 cas de diagnostic confirmé, qu'un tiers des patients examinés avaient d'abord été hospitalisés dans un service psychiatrique [2].

Par ailleurs, les causes de l'encéphalite limbique sont multiples et ne peuvent être établies pour 40 à 50% des patients diagnostiqués [3].

Toutefois, d'après une étude prospective multicentrique basée sur la population des encéphalites de toutes causes, cette pathologie semble être, dans la majorité des cas, une conséquence d'une infection, généralement virale, ou d'une encéphalomyélite aiguë

disséminée qui est généralement un trouble post infectieux. Plus rarement, l'encéphalite limbique est causée par un trouble auto-immun [3].

Mal connue, l'encéphalite limbique auto-immune souffre encore aujourd'hui de définitions divergentes. Ainsi, il n'est pas rare de voir ce terme employé pour identifier tout type d'encéphalite de mécanisme auto-immun, paranéoplasique ou non, ou dès lors que les patients présentent une épilepsie isolée avec un hippocampe élargi [4].

De la même manière, le terme d'encéphalite médiée par un anticorps a pu être utilisé pour désigner certaines encéphalites auto-immunes seulement, médiées par un anticorps anti-neuronal membranaire [5].

Aussi, dans le cadre de la présente thèse, lorsqu'il est utilisé, le terme d'encéphalite limbique désignera toute encéphalite auto-immune de manifestation limbique prépondérante qui répond aux critères diagnostiques de l'algorithme établi en 2016 par Graus *et al.*, explicité ci-après, indifféremment de l'existence ou non d'une néoplasie sous-jacente et quel que soit le statut sérologique. Seuls les patients répondants à cette définition seront discutés dans cette étude.

Parmi les encéphalites limbiques ainsi définies, 7 à 26% d'entre elles sont qualifiées de séronégatives, dans la mesure où aucun anticorps n'a pu être identifié dans le sérum ou le LCR [6].

Ce type d'encéphalite est à ce jour peu documenté, puisque seules quelques cohortes rétrospectives et de faibles effectifs ont été étudiées [4] [6] [7].

La question se pose alors de l'origine de ces encéphalites. Dans l'hypothèse d'une origine auto-immune avec un anticorps non encore identifié nous avons souhaité préciser les caractéristiques communes éventuelles de ces patients atteints d'une encéphalite limbique auto-immune de type séronégatif, puis de les comparer à celles de personnes porteuses d'une encéphalite limbique dont l'anticorps est connu.

## II. ETAT DES CONNAISSANCES

Lors de sa découverte, l'encéphalite limbique de mécanisme auto-immun était considérée comme associée à l'existence d'un cancer sous-jacent et était traitée en conséquence (Partie A).

La mise en évidence notamment à compter de 2007 de nouvelles catégories d'anticorps dans certains cas d'encéphalite limbique a conduit à une réévaluation diagnostique, pronostique et thérapeutique de la maladie, impliquant la mise en place d'une nouvelle prise en charge (Partie B).

### A . Historique

En 1960, la première description de l'encéphalite limbique est effectuée par Brierley *et al.* [8]. Trois patients sont rapportés comme présentant une « *encéphalite subaiguë à l'âge adulte, touchant principalement les régions limbiques* », et porteurs d'un cancer pour deux d'entre eux (dont un confirmé à l'autopsie).

En 1968, Corsellis *et al.* [9] réemploient le terme d'encéphalite limbique à propos de deux patients présentant un tableau de démence avec des troubles mnésiques prépondérants, et un patient souffrant de troubles mnésiques sévères à court terme en association avec un carcinome bronchique. L'autopsie cérébrale des trois patients montre alors « *la présence de modifications inflammatoires et dégénératives concentrées dans les parties temporales de la matière grise limbique* ». Corsellis *et al.* ont examiné à postériori huit autres cas, et un lien entre l'encéphalite limbique et le cancer est évoqué pour la première fois. L'encéphalite limbique, alors considérée comme un trouble rare et presque toujours associée à une néoplasie [10], verra sa fréquence réévaluée à la hausse au moyen de techniques de neuroimagerie plus efficaces et grâce à la découverte de nombreux anticorps anti-neuronaux qualifiés de paranéoplasiques<sup>1</sup> [11] [12].

Au travers d'études sur des modèles animaux, il est révélé que ces auto-anticorps neuronaux paranéoplasiques sont dirigés contre des antigènes intracellulaires (nucléaires et cytoplasmiques) mais ne sont pas directement pathogènes. En effet, des transferts passifs ou une vaccination active avec l'antigène cible n'ont pas permis de reproduire les syndromes cliniques en rapport, et d'autres résultats ont montré que la mort des cellules neuronales était due à une cytotoxicité à médiation par les lymphocytes T. Par ailleurs, il sera constaté

---

<sup>1</sup> Notamment à la fin des années 80 puis au cours des années 90.

que ces auto-anticorps sont associés à certaines néoplasies seulement, et qu'ils impliquent une très grande variété de manifestations neurologiques variant des troubles psychiatriques aux manifestations épileptiques, et pouvant dépasser le cadre de l'encéphalite limbique. L'évolution clinique du patient porteur de ces auto-anticorps est généralement monophasique et progressive. Le pronostic est réservé, tandis que le traitement tend à traiter en priorité la malignité sous-jacente.

Plusieurs associations clinico-immunologiques ont été établies durant cette période (par exemple, anticorps anti-Ma2 et à tumeurs germinales testiculaires ; anticorps anti-Hu et carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) [13] [14]. Il convient de distinguer l'anticorps dirigé contre l'adénylate kinase 5 (AK5, 2007). De découverte plus récente par rapport à bien des anticorps onconeuronaux, cet anticorps bien que ciblant un antigène intracellulaire neuronal n'est pas associé à une néoplasie et donc non classé comme onconeuronale. Toutefois, par soucis de simplicité, le cas unique de notre cohorte d'un patient souffrant d'une encéphalite limbique médiée par un anti-AK5 sera traité conjointement avec le groupe des onconeuronaux, intracellulaires eux-aussi.

Il importe également de distinguer l'anticorps anti-neuronale anti GAD65, dirigé contre la Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) : les antigènes cibles, intracellulaires, peuvent se retrouver en contact direct avec les anticorps au moment de la transmission synaptique, pourvoyeur alors de réactions immunitaires cellulaires et humorales, sans savoir encore laquelle serait prépondérante. Aussi, l'auto-anticorps anti-GAD65 est à l'origine de syndromes neurologiques divers, à la fois non paranéoplasiques et immunosensibles. McKeon et al [15] ont identifié la présence d'anticorps anti-GAD65 dans certains cas d'encéphalite limbique (potentiellement associés avec d'autres anticorps anti-neuronaux tels que l'anticorps anti AMPA-R), ainsi que dans le diabète de type 1, le syndrome de Stiff man, l'épilepsie du lobe temporal et l'ataxie cérébelleuse. Toutefois, lorsqu'ils sont associés à des troubles neurologiques, les anticorps anti-GAD65 ont généralement un titre beaucoup plus élevé (> 1000 unités internationales / ml) que les titres observés chez les patients atteints de diabète de type 1 [16].

Enfin, au travers d'études toujours plus nombreuses, accompagnées d'une prise de conscience progressive de cette entité en pratique clinique, une identification de syndromes similaires est possible à la fin des années 90 et début des années 2000, sans anticorps paranéoplasiques ni tumeurs, sinon des tumeurs qualifiées d'« atypiques » [17] [18] et désignant des néoplasies bénignes ou malignes, tels que les thymomes ou les tératomes,

lesquels étaient rarement pris en compte dans les descriptions précédentes d'encéphalite limbique [11] [19].

## B . Connaissances actuelles

Les études paraissant à partir des années 2000 vont décrire les anticorps anti neuronaux membranaires, dirigés contre des antigènes à la surface des cellules neuronales, comme principaux pourvoyeurs d'encéphalites limbiques [20]. Bien qu'exprimés de manière ubiquitaire dans le système nerveux, ces antigènes sont généralement exprimés de façon prépondérante dans l'hippocampe et parfois le cervelet [21].

Le premier de ces anticorps neuronaux membranaires a été décrit par Dalmau *et al.* en 2007. Il est dirigé contre le récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA-R) [22]. C'est ainsi que l'encéphalite limbique, jusqu'alors décrite comme une affection particulièrement rare, satellite d'un cancer et réfractaire au traitement est aujourd'hui connue comme une maladie auto-immune relativement fréquente, dont certaines variantes cliniques et immunologiques répondent au traitement immunologique, et inconstamment liée à une néoplasie [23].

Ces auto-anticorps neuronaux membranaires sont souvent qualifiés de "neuropiles", et sont dirigés contre des protéines, des canaux ioniques ou des récepteurs à la surface des cellules neuronales.

Les cibles neuronales membranaires identifiées à ce jour comprennent:

- la sous-unité GluN1 du récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA-R, 2007) ;
- des composants des canaux potassiques voltage dépendants (VGKC, 2004), tels que le leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1, 2010), contactin-associated protein-like 2 (Caspr2, 2010), et dipeptidyl peptidase-like protein-6 (DPPX, une sous-unité auxiliaire des canaux potassiques Kv4.2., 2013) ;
- le récepteur de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA-R, 2009) ;
- les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique B (GABAB-R, 2010), et A (GABAA-R, 2014) ;
- le récepteur métabotrope du glutamate type 5 (mGluR5, 2011) ;
- le neurexin-3alpha (2016) ;

Les encéphalites en rapport ont souvent un profil évolutif récurrent, un meilleur pronostic et sont moins souvent paranéoplasiques.

**Tableau 1. Caractéristiques cliniques et radiologiques de l'encéphalite limbique auto-immune selon l'anticorps anti neuronal membranaire**

Anticorps (nombre de patients)	Âge moyen (minimum-maximum) Ratio Homme : Femme	Principales caractéristiques cliniques initiales	Anomalie en IRM cérébrale (% de patient)	Cancer associé (% de patient)
<b>NMDA-R (&gt;1500)</b>	21 ans (2 mois-85 ans) 1 : 4	Troubles du comportement et psychiatriques	Normale (70) ou anomalies aspécifiques	Selon sexe et âge Téatome ovarien femme 18 – 45 ans (58).
<b>AMPA-R (80)</b>	56 ans (23-81) 1 : 2.3	Confusion, troubles mnésiques. Rarement, troubles psychiatriques	Hypersignaux temporaux internes (67)	CBPC, thymome, cancer du sein (56).
<b>LGI1 (400)</b>	64 ans (31-84) 2 : 1	Troubles mnésiques, crises dystoniques brachiofaciales, hyponatrémie.	Hypersignaux temporaux internes (83)	Thymome (<5).
<b>CASPR2 (120)</b>	66 ans (25-77) 9 : 1	Troubles mnésiques, dysautonomie, insomnie, ataxie, hyperexcitabilité nerveuse périphérique, douleur neuropathique.	Hypersignaux temporaux internes (67)	Fonction du syndrome (5 en tout).
<b>DPPX (45)</b>	52 ans (13-76) 2.3 : 1	Confusion, diarrhée, perte de poids.	Normale ou anomalies aspécifiques (100)	Lymphome B (<10)
<b>mGLU-R5 (11)</b>	29 ans (6-75) 1.5 : 1	Confusion, troubles psychiatriques.	Normale pour 5/11 patients	Lymphome de Hodgkin chez 6/11 patients
<b>GABA-A-R (70)</b>	40 ans (2 mois-88 ans) 1 : 1	Crises comitiales, confusion, troubles du comportement.	Anomalies de signal FLAIR cortico-sous-corticales de deux régions ou plus.	Thymome (27)
<b>GABA-B-R (80)</b>	61 ans (16-77) 1.5 : 1	Crises comitiales, troubles mnésiques, confusion.	Hypersignaux temporaux internes (45)	CBPC (50)
<b>Neurexin-3α (6)</b>	44 ans (23-57) 2 : 4	Confusion, crises comitiales.	Normale pour 4/6 patients	Aucun

Source : Inspiré de Dalmau *et al*, Antibody-mediated encephalitis. New England Journal of Medicine.

Ne seront pas traités dans ce cadre les différents anticorps suivants :

- Les anticorps anti-VGCC (2002), bien que ciblant des composants du voltage-gated calcium channel complex, synaptiques, responsables d'un tableau de dégénérescence cérébelleuse et/ou de syndrome de Lambert-Eaton.
- Les anticorps ciblant le mGluR1 (2000), bien que ciblant un récepteur métabotrope du glutamate, neuronaux membranaires, responsables d'un tableau de dégénérescence cérébelleuse.
- Les anticorps contre le récepteur de la glycine (Gly-R, 2011), bien que ciblant la surface neuronale, avant tout responsables de tableau de PERMs et d'encéphalites du tronc cérébral. Des cas exceptionnels d'encéphalite limbique ont été relevés.

- Les anticorps anti récepteurs à la Dopamine de type 2 (D2-R, 2012), bien que ciblant la surface neuronale, responsables d'un tableau d'encéphalite des ganglions de la base, principalement chez les sujets pédiatriques.
- Les IgLON5 (2014), bien que ciblant la surface neuronale, responsables de troubles du sommeil caractéristiques précédés ou accompagnés de symptômes bulbaires, de troubles de l'équilibre et oculomoteurs et, moins fréquemment, d'un déclin cognitif.

Plusieurs facteurs déclenchants/favorisant les encéphalites médiées par les neuropiles sont suspectés à ce jour :

- Une éventuelle prédisposition génétique à ces troubles, en l'absence d'événement précipitant apparent d'ordre immunologique retrouvé chez de nombreux patients, notamment une association d'encéphalite anti-LGI1 avec les gènes HLA de classe II [24] [25] ;
- Les tumeurs, en ce sens que certaines des tumeurs impliquées contiennent du tissu nerveux, ou bien les cellules tumorales expriment de façon ectopique les protéines neuronales ciblées par les auto-anticorps [26], pouvant jouer un rôle dans l'initiation de la réponse auto-immune.
- Les encéphalites virales, notamment l'encéphalite à HSV (herpès simplex virus), peuvent déclencher la production d'anticorps contre le NMDA-R et d'autres protéines à la surface des cellules neuronales ; de tels anticorps pourraient expliquer les symptômes neurologiques récurrents qui apparaissent plusieurs semaines après le début de l'encéphalite à HSV [27] [28], dans près de 20% des cas [27] [29].

Ces découvertes ont été suivies d'une amélioration des prises en charge diagnostiques et thérapeutiques des encéphalites limbiques, dont certaines étaient jusqu'alors étiquetées séronégatives, ou non/mal diagnostiquées. Toutefois, malgré la découverte récente de nombreux nouveaux auto-anticorps, certains patients présentent encore à ce jour certaines formes d'encéphalite limbique demeurant séronégatives.

Il convient cependant de noter que la valeur prédictive négative des tests d'anticorps au niveau sérique est limitée, car dans près de la moitié des cas où la clinique et l'IRM suggèrent une encéphalite auto-immune, aucun des anticorps connus ne peut être détecté dans le sérum du patient [30]. Il importe de ce fait d'en faire la recherche conjointement dans le LCR, pouvant néanmoins également conduire à un test négatif. Toutefois, il est primordial

de prendre également en considération que le nombre d'auto-anticorps testés varie considérablement d'un laboratoire à l'autre [31].

Pour de tels cas, et afin d'affiner le diagnostic de l'encéphalite auto-immune +/- limbique même en l'absence d'un anticorps connu, Graus *et al.* ont mis en place en 2016 un algorithme décisionnel, fondés sur différents critères, qui montre la nécessité d'une combinaison de caractéristiques cliniques et d'imagerie pour pouvoir poser un tel diagnostic [31]. Il s'agit avant tout d'encéphalites auto-immunes non infectieuses avec des mécanismes immunologiques présumés, mais sans anticorps pathogène établi ou antigène neuronal ciblé correspondant.

Ainsi, le diagnostic d'une encéphalite auto-immune **possible** pourrait être établi dès lors que les trois critères suivants sont réunis :

**1-** L'installation de manière subaiguë, en moins de 3 mois, d'un tableau de confusion, de perte de mémoire à court terme, de changements de comportement, ou d'une symptomatologie psychiatrique.

**2-** la présence de l'un des éléments suivants :

- Signe(s) d'atteinte focale du système nerveux central ;
- Crises comitiales non expliquées par une maladie épileptique antérieure ;
- Pléiocytose dans le LCR (à savoir un nombre de globules blancs supérieur ou égal à cinq cellules par mm<sup>3</sup>)
- des caractéristiques de l'IRM cérébrale suggérant une encéphalite, à savoir un signal hyper intense sur les séquences en T2 FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) particulièrement limité à un ou aux deux lobes temporaux médians ou à des zones multifocales impliquant la matière grise, la substance blanche ou les deux, et compatibles avec une démyélinisation ou une inflammation (voir ANNEXE 2).

**3-** L'exclusion raisonnable de causes alternatives.

Il convient de souligner que l'IRM cérébrale est sans anomalie notable chez environ 50% des patients atteints d'encéphalite auto-immune malgré un tableau clinique grave alors qu'environ 90% présentent des anomalies significatives dans le LCR et à l'EEG et par conséquent, en cas de suspicion clinique d'encéphalite auto-immune, EEG et LCR devraient toujours être faits [32].

L'analyse du LCR tend à montrer une pléiocytose lymphocytaire légère à modérée chez la plupart des patients atteints d'encéphalite limbique et un indice d'IgG élevé ou la présence de bandes oligoclonales dans environ 50% des cas [31].



L'EEG semble limité pour différencier les patients atteints d'épilepsie et / ou d'encéphalopathie d'étiologie auto-immune possible de ceux d'étiologie non-immunologique. Cependant, il convient d'évoquer une encéphalite associée à un anticorps anti-neuronal en contexte d'état de mal épileptique, notamment supra-réfractaire, chez un patient jusqu'alors non-connu épileptique. Par ailleurs, la présence de figures EEG à type d'ondes lentes continues, de FIRDA et de delta-brush voire extrême delta-brush doit faire envisager une étiologie auto-immune à des crises convulsives [33].

Par ailleurs, le diagnostic d'encéphalite auto-immune **séronégative probable** pourrait être posé lorsque les quatre critères suivants sont remplis :

- 1- l'installation de manière subaiguë, en moins de 3 mois, d'un tableau de confusion, de perte de mémoire à court terme, de changements de comportement, ou d'une symptomatologie psychiatrique ;
- 2- l'exclusion de syndromes bien définis d'encéphalites auto-immunes (par exemple l'encéphalite limbique définie, l'encéphalite de Bickerstaff, l'encéphalomyélite aiguë disséminée ou ADEM) ;
- 3- l'absence d'auto-anticorps bien caractérisés dans le sérum et le LCR, et au moins deux des critères suivants :
  - des anomalies au niveau de l'IRM suggérant une encéphalite auto-immune ;
  - une pléiocytose du LCR, des bandes oligoclonales spécifiques du LCR ou un indice élevé d'IgG du LCR, ou les deux ;
  - une biopsie cérébrale montrant des infiltrats inflammatoires et excluant d'autres causes, à l'instar d'une tumeur ;
- 4- L'exclusion raisonnable de causes alternatives.

Ce dernier point est important puisque certaines pathologies héréditaires mitochondriales et métaboliques peuvent présenter à l'IRM cérébrale des anomalies symétriques ou asymétriques, et des signes d'inflammation du LCR ressemblant à une maladie auto-immune acquise.

Enfin, d'après l'algorithme susvisé, le diagnostic d'une encéphalite **limbique** auto-immune **définie** peut être posé dès lors que l'IRM révèle un hypersignal FLAIR / T2 dans la face médiane des deux lobes temporaux (voir ANNEXE 3), même en l'absence d'anticorps neuronaux, à condition toutefois que les autres causes possibles soient exclues de manière raisonnable.

Les critères de cet algorithme ont été ultérieurement étudiés par différents auteurs, afin d'en définir la sensibilité et la spécificité diagnostiques. En 2017, les auteurs Li *et al.* ont ainsi utilisés ces critères rétrospectivement sur une cohorte de 95 patients diagnostiqués avec une encéphalite auto-immune et non auto-immune. Il s'avérera que la sensibilité et la spécificité des critères proposés par Graus *et al.* sont respectivement de 84% et 94% pour l'encéphalite auto-immune possible, et de 38% et 96% pour l'encéphalite limbique auto-immune définie. Ils relèvent toutefois que la sensibilité des deux critères précités et la spécificité pour l'encéphalite auto-immune possible demeurent faibles au stade précoce de la maladie [34]. En 2018, Wagner *et al.* ont également évalué ces critères rétrospectivement dans le cadre d'une cohorte de 84 patients diagnostiqués avec une encéphalite auto-immune et non auto-immune, pour la sensibilité et la spécificité diagnostiques au cours de la première semaine de présentation. Leur analyse a montré que cette sensibilité et spécificité étaient incontestablement dépendantes du temps écoulé après l'hospitalisation et de la connaissance des résultats des tests microbiologiques [35].

Ainsi, si l'on accepte cette limitation vis à vis du paramètre aigu, l'algorithme reste un outil de diagnostic précieux pour l'encéphalite auto-immune séronégative ou dans les centres médicaux à ressources limitées. En effet, cet algorithme décisionnel est justifié par le fait que malgré l'avancée des connaissances sur le sujet, et particulièrement pour les formes séronégatives, il persiste un manque d'information notamment en termes de fréquence et de caractéristiques cliniques, ce qui conduit bien souvent à un mauvais diagnostic du patient.

Pourtant, une morbidité et une mortalité significative peuvent être associées si ces encéphalites ne sont pas traitées rapidement, et inversement une identification précoce des caractéristiques cliniques, des méthodes de diagnostic fiables et une immunothérapie rapide peuvent conduire à un résultat favorable [36] [37].

Ainsi, lorsqu'un bilan étiologique étendu revient négatif, notamment sur le plan infectieux, et que les traitements à mesure anti-infectieuse sont mis en échec, une immunothérapie est recommandée pour ces encéphalites "séronégatives", similaire à celle utilisée pour les formes séropositives. La réponse satisfaisante à une immunothérapie pourrait être considérée comme un critère de diagnostic clinique dans le cas d'une encéphalite auto-immune "probable" ou "possible" (selon la classification de Graus *et al.* (2016)). Toutefois ce critère est discutable compte tenu du risque majoré d'une corticothérapie en cas de troubles psychiatriques, ou encore de la réponse extrêmement variable de cette thérapeutique selon la forme d'encéphalite auto-immune.

La **reconnaissance précoce** d'une affection potentiellement réversible, telle que l'encéphalite limbique, est toujours cruciale pour un traitement ciblé approprié, et elle est associée à de meilleurs résultats cliniques [70] [71] [72]. Aussi, selon une étude rétrospective de 100 cas confirmés de diverses formes d'encéphalite auto-immune [2], le délai moyen entre le début des symptômes et le dosage des autoanticorps était souvent long, mais il a pu être réduit en améliorant la prise de conscience clinique de 483 jours (années 2007-2012) à 74 jours (années 2013-2016). C'est afin d'en faciliter plus encore une reconnaissance précoce que Graus *et al.* ont établi en 2016 des scores et algorithmes diagnostiques [31] [73] [74]. Pourtant, un retard diagnostique reste fréquemment observé en pratique clinique, en particulier dans les cas de présentation clinique initiale subtile [73] [75]. Pour autant en ce qui concerne la présente étude, il s'agira de pondérer l'importance du retard de prise en charge pour certains du fait que de nombreux patients ont été relevés dans la période 2010-2016, soit avant la diffusion des critères de Graus *et al.*

Il convient toutefois de relever qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune norme de traitement factuelle pour les encéphalites auto-immunes +/- limbiques séronégatives. En 2011 et à nouveau en 2016, l'équipe de Lancaster *et al.* a étudié de manière approfondie les options thérapeutiques pour les encéphalites limbiques liées aux anticorps onconeuronaux et neuropiles, sans préciser toutefois le traitement des formes séronégatives [32] [38]. Ainsi, les recommandations concernant ces formes reposent sur les avis d'experts et des séries de cas [39] [40], de sorte que les traitements de première intention consistent en de fortes doses de corticoïdes IV (1 g de méthylprednisolone par jour pendant 5 jours) et / ou d'immunoglobuline IV (0,4 g / kg / jour pendant 5 jours). Les plasmaphérèses sont moins fréquemment utilisées en raison d'effets secondaires.

Les traitements de deuxième intention sont le Rituximab ou le Cyclophosphamide. Il n'est pas mentionné de durée particulière des différentes thérapeutiques. Les crises comitiales doivent être traitées de manière agressive au moyen de médicaments antiépileptiques, souvent nécessaires en associations, en raison du risque élevé de développer une épilepsie pharmacorésistance.

### III. MATERIEL ET METHODES

#### A . Objectifs de l'étude

##### **Objectif principal**

La présente étude a pour objectif d'établir un profil sociodémographique, clinique, paraclinique, évolutif et pronostique de la cohorte des séronégatifs.

##### **Objectifs secondaires**

Une partie des analyses menées auront pour but d'établir une comparaison du profil sociodémographique, clinique et évolutif des SN par rapport à celui des patients atteints de la même pathologie mais de profil séropositif (ANA, ANM, GAD65, ANI).

Aussi, une étude des SN et des ANA sera conduite afin d'identifier une éventuelle hétérogénéité des profils parmi ces deux sous-populations. L'existence d'un profil unique évoquerait un mécanisme immunologique commun voire un anticorps responsable en particulier. Inversement, une hétérogénéité des profils au sein des SN et/ou des ANA suggérerait différents anticorps anti-neuronaux sous-jacents, voire un mécanisme étiologique autre.

#### B . Type d'étude

La présente étude est rétrospective, descriptive, monocentrique et transversale. Les données analysées s'étendent sur la période de janvier 2010 à septembre 2019.

#### C . Population cible et critères d'inclusion

Les patients qui constituent la cohorte analysée dans cette étude ont été diagnostiqués d'une encéphalite limbique de mécanisme établi auto-immun (ou présumé<sup>2</sup>).

Afin de garantir la pertinence des résultats, seuls les patients répondant aux conditions suivantes ont été retenus dans l'étude :

- Le diagnostic doit avoir eu lieu à partir de janvier 2010, afin de prendre en compte le délai de mise en place dans les pratiques d'un dosage de routine des anticorps<sup>3</sup> et celui du remplissage du PMSI pour chaque patient hospitalisé ;

---

<sup>2</sup> Selon les critères de Graus *et al.*

- La durée de suivi clinique est d'au minimum de 12 mois ;
- La symptomatologie a débuté à l'âge de 15 ans ou plus (la population pédiatrique ayant des caractéristiques différentes)

Les patients cibles se répartissent en sous-groupes suivant le type d'anticorps anti-neuronal mis en évidence :

-ANM : Autoanticorps anti neuronaux membranaires ou neuropiles. Ils ont été recherchés par méthode directe, à savoir un panel spécifique d'anticorps utilisant un procédé d'immunocytochimie à base cellulaire, et indirecte par immunomarquage avec le sérum et le LCR des patients sur des cerveaux de rats dont le tissu a été perméabilisé pour permettre l'entrée d'anticorps. Les titres d'anticorps des patients et les sous-types d'IgG dans le sérum ou le LCR ont été identifiés à l'aide des cellules de type HEK293 transfectées avec les antigènes d'intérêt.

-ANA : Autoanticorps anti neuronaux membranaires/neuropiles atypiques, détectés par la mise en évidence en méthode indirecte d'une fixation membranaire neuronale en immunohistochimie par contact du LCR du patient sur des coupes de cerveau de rat, et la négativité des panels d'anticorps anti neuronaux membranaires spécifiques connus.

-ANI : Autoanticorps anti neuronaux intracellulaire/onconeuronaux, en lien avec une néoplasie sous-jacente, à l'origine des syndromes paranéoplasiques. Ils ont été recherchés en utilisant une méthode d'immunoblotting. Ont été retenus seuls ceux à expression limbique prépondérante.

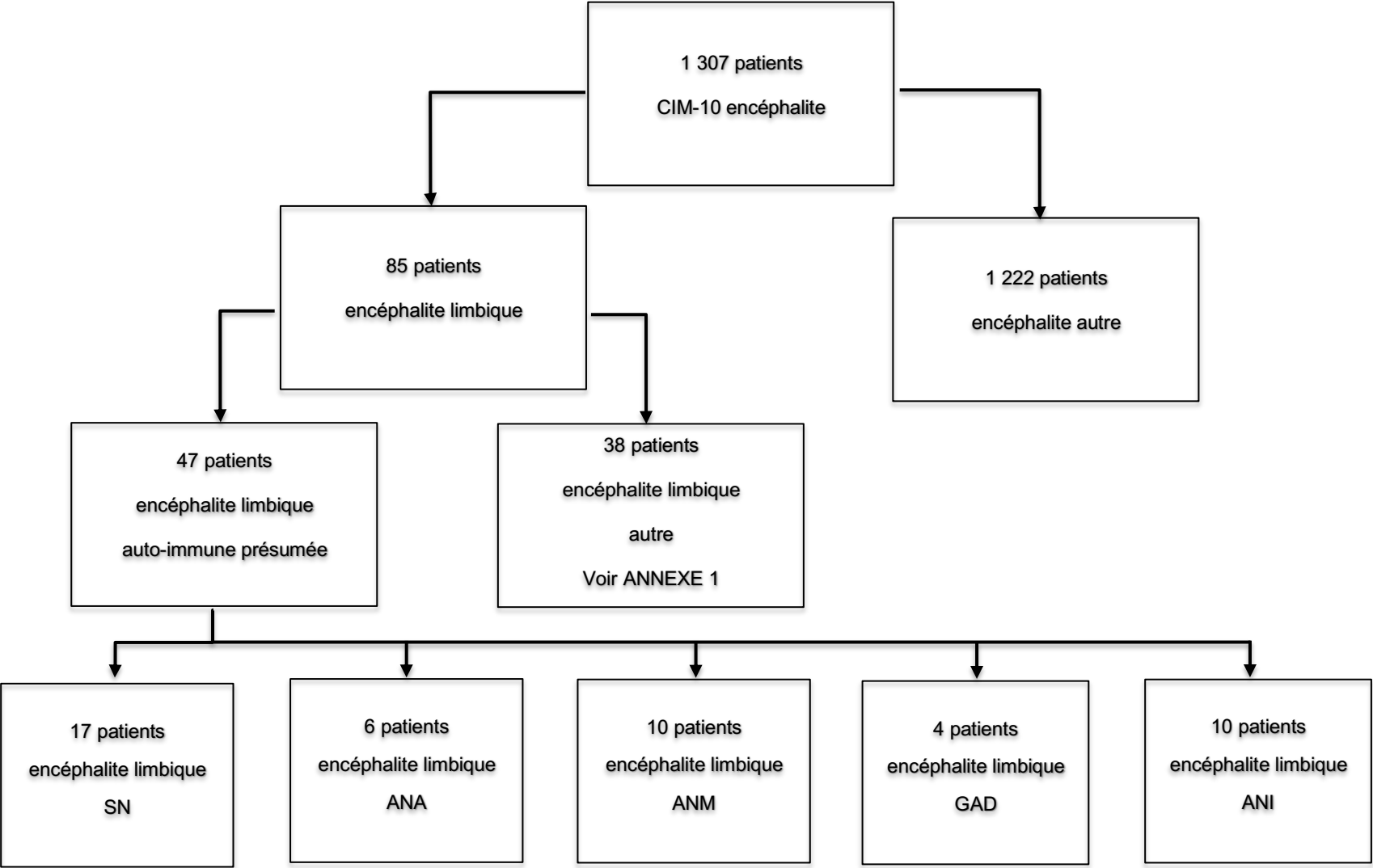
-Il convient de distinguer des catégories précédentes l'anticorps anti-GAD65, dirigé contre le Glutamic acid decarboxylase (GAD), du fait qu'il s'agit d'un antigène intracellulaire, responsable pour autant de syndromes neurologiques non paranéoplasiques et immunosensibles.

-SN : Séronégatif. Aucun anticorps parmi les catégories suscitées n'a été mis en évidence par les méthodes directes et indirectes précitées, chez un patient répondant aux critères diagnostiques de Graus *et al.*

---

<sup>3</sup> Les premiers anticorps anti-neuronaux membranaires (NMDA-R) ont été découverts à partir de 2007.

Figure 1. Répartition du nombre de patients selon le diagnostic



## D . Population source

La population source est constituée de 47 patients à partir de l'âge de 15 ans, identifiés au travers des données PMSI du CHU de Bordeaux et selon le code CIM-10 d'encéphalite, et présentant des caractéristiques cliniques et/ou IRM d'encéphalite limbique, et de mécanisme auto-immun présumé selon les critères de Graus *et al.*, et dont le sérum et le LCR ont été envoyés pour analyse d'anticorps au sein du service d'immunologie du laboratoire de biologie médicale multisite du CHU de Lyon +/- du CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2018. À ce titre, il était nécessaire de recueillir à partir des données, informatiques et papiers, consécutives aux séjours hospitaliers des patients les informations démographiques, les symptômes et les signes cliniques initiaux, les résultats des tests biologiques, d'électroencéphalogramme et de neuroimagerie, des traitements reçus et des évaluations cliniques à la sortie et pendant le suivi afin notamment d'étiqueter le syndrome d'encéphalite limbique. Les IRM cérébrales devaient être disponibles pour une relecture. Un délai d'un an était également nécessaire entre le moment du diagnostic et du recrutement afin d'examiner les résultats à long terme des patients.

Les patients SN étaient ensuite sous-classés comme encéphalite limbique possible, probable ou définie. En ce qui concerne les ANA, le mode de liaison des anticorps à la surface neuronale suggère un mécanisme physiopathologique probablement similaire aux ANM, avec une pathogénicité impliquant des cellules B autoréactives et des plasmocytes sécrétant des anticorps, même si la cible épitopique indéterminée exclut la preuve finale. À ce titre, en l'absence de certitude permettant de considérer le marquage détecté comme nécessairement pathogène et plus encore un marquage qui pouvait parfois se révéler mixte membranaire et intra cellulaire, sans possibilité de déterminer de façon certaine quelle en était la signification, il convenait par prudence de classer les patients en possible/probable/définitif selon les critères diagnostics de Graus *et al.* L'encéphalite était considérée comme paranéoplasique lorsqu'une tumeur était diagnostiquée dans les 5 ans suivant l'apparition des symptômes neurologiques.

Concernant la détection d'anticorps anti neuronaux et le dépistage d'auto-antigènes de surface cellulaire, tous les échantillons de sérum et de LCR de chaque patient ont été examinés à la recherche des anticorps anti-onconeuronaux (Hu, Yo, Ri, CV2 (CRMP5), amphiphysine, Ma1, Ma2, Tr (DNER), Zic4 et SOX1), GAD65, AK5 et les anticorps de surface cellulaire (NMDAR, AMPAR, GABAAR, GABABR, IgLON5, CASPR2, LGI1, DPPX, neurexine 3 $\alpha$ , mGluR1 et mGluR5) en utilisant les techniques de référence. Il convient

toutefois de signaler que certains patients, de par l'ancienneté du diagnostic d'encéphalite limbique, n'ont pas bénéficié de la recherche de certains anticorps anti-neuronaux découverts postérieurement à leur encéphalite (par exemple, un patient diagnostiqué d'une encéphalite limbique en 2011, alors que les anticorps anti-DPPX ont été découverts en 2016). Il importe de ce fait de souligner que certains de ces patients, alors diagnostiqués anti-neuronaux/neuropiles atypiques pourraient avoir été porteur alors d'un anticorps découvert à postériori, et donc non recherché chez eux. Néanmoins, les échantillons de tous les patients ont également été examinés pour rechercher des anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux inconnus, par immunohistochimie sur des cerveaux de rats (post-fixée avec du paraformaldéhyde et de l'immunofluorescence sur des neurones d'hippocampe vivants et des cellules HEK293 transfectées avec les antigènes appropriés (comme sus-indiqué).

## E . Critères d'exclusion

Les patients ont été exclus si l'examen des dossiers retenait un diagnostic autre que l'encéphalite limbique.

De ce fait, les patients ayant présenté une encéphalite auto-immune ou de mécanisme immunitaire, en lien ou non avec la présence d'anticorps anti-neuronaux, de manifestation principale autre que limbique ne seront pas discutés. En effet, il est relevé un large spectre clinique de ce type d'affection :

- Encéphalomyélites progressives avec myoclonies et rigidité (PERM);
- Encéphalomyélites paranéoplasiques progressives (avec neuropathie périphérique);
- Opsoclonus myoclonus (avec ataxie);
- Ataxies cérébelleuses;
- Dysautonomies (dont le syndrome de pseudoocclusion colique) ;
- Le MERS (Mild Encephalitis with Reversible Splenial lesion) et l'encéphalomyélite aiguë disséminée ("ADEM" ou Acute Disseminated EncephaloMyelitis), qui sont généralement des troubles post-infectieux.
- La dégénérescence cérébelleuse, la neuromyérite optique, et le syndrome de Stiff-Man.
- Le syndrome de Morvan et l'encéphalite de Rasmussen, dans la plupart des cas présentant une évolution plus chronique, et où les symptômes initiaux ou prédominants (hyperexcitabilité du nerf périphérique, crises convulsives et déficits unilatéraux) diffèrent de ceux mentionnés ci-dessus.
- Le syndrome de Kleine-Levin.



- L'encéphalite de Bickerstaff, qui est une rhombencéphalite faisant partie des syndromes des antigangliosides, et constitue un chevauchement avec les syndromes de Guillain-Barré et surtout de Miller-Fisher (ophtalmoplégie-ataxie-aréflexie).
- Sclérose en plaque.
- L'astrocytopathie à anticorps anti-GFAP (glial fibrillary acidic protein-IgG, 2016), ciblant un antigène non pas neuronal mais astrocytaire. Les manifestations classiques chez les patients porteurs d'anticorps anti-GFAP, la plupart de 40 ans d'âge ou plus, consistent en un tableau d'installation aiguë ou subaiguë de fièvre, céphalées, confusion, mouvements involontaires, myélite et troubles visuels. Les lésions touchent la substance blanche sous-corticale, les noyaux gris centraux, l'hypothalamus, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière. Une anomalie caractéristique de ces lésions en IRM cérébrale est leur prise de contraste avec le Gadolinium, linéaire, radiale, périvasculaire et au sein de la substance blanche perpendiculaire aux ventricules.

Par ailleurs, dans les encéphalites limbiques auto-immunes, il n'existe pas de manifestation systémique autre qu'un éventuel syndrome dysautonomique, de sorte que ce groupe de maladies est séparable des maladies auto-immunes systémiques traditionnelles tel que le lupus érythémateux systémique.

Aussi, les patients souffrant d'encéphalite limbique évoluant dans le cadre d'une pathologie auto-immune systémique, (lupus érythémateux systémique, sarcoïdose...) ont été écartés .

Enfin, les encéphalites de mécanisme autre que auto-immun seront exclues :

- infectieuses, lesquelles sont généralement virales.
- pathologies néoplasiques: métastases, tumeurs primitives, méningite carcinomateuse.
- iatrogènes, toxiques, sevrages.
- Maladie de Creutzfeldt Jakob.
- métaboliques, mitochondriales.
- pathologies vasculaires cérébrales: infarctus cérébral, vascularite primaire du système nerveux central.
- pathologies épileptiques: épilepsie focale isolée avec un hippocampe élargi, état de mal épileptique.

## F . Recueil des données et exploitation des résultats

La base de données a été constituée sur le logiciel Excel à partir d'une extraction de données issue de la base source PMSI. Les analyses descriptives (distributions, tris croisés) ont également été menées à l'aide du logiciel Excel.

Les résultats des différentes explorations neuropsychologiques n'ont pas été traités en raison de l'absence de standardisation des explorations, à savoir une réalisation inconstante de ces tests d'un patient à un autre, un délai par rapport au début de la maladie et une fréquence de réalisation variables, des épreuves divergentes suivant les moments d'explorations et les explorateurs.

Des scores de mRS (modified Rankin Scale), une échelle de handicap moteur avec des scores allant de 0 pour aucun symptôme à 6 pour le décès, ont été attribués. Un score à l'admission et à la sortie de l'hôpital a été attribué à chaque participant sur la base de la documentation dans le dossier clinique ainsi qu'au dernier suivi neurologique sur la base de la documentation dans le dossier clinique. Comme cela a été fait dans d'autres études sur l'encéphalite auto-immune, un score « bon » a été défini par mRS 0-1, « moyen » par mRS 2-3, « médiocre » par mRS 3-5, le décès étant représenté par mRS 6.

L'évolution pour chaque patient a été évaluée en trois temps :

- Dans un premier temps, le mRS a été relevé dans la période entre 3 et 6 mois après l'introduction du premier traitement immunologique, et comparé au mRS en début de traitement. Ce délai semble consistant avec le délai moyen recommandé afin d'évaluer l'efficacité/échec d'un traitement immunologique. La fourchette de délai a sciemment été choisie large afin de prendre en considération la possibilité d'une efficacité plus ou moins retardée des thérapeutiques immunologiques, en raison notamment de l'importante variabilité de l'état clinique initial inter-individu. L'intérêt de regarder l'évolution précoce entre 3 et 6 mois est de s'affranchir d'éventuels biais de confusion à type de rechute de l'encéphalite et/ ou de la néoplasie associée, dont le risque est d'autant plus important à mesure de l'évolution dans le temps et/ou la décroissance de certaines thérapeutiques initiales (notamment une corticothérapie), mais intervenant le plus souvent dans la première année de suivi. Il a été considéré une stabilité si le mRS restait inchangé, une amélioration en cas de perte de 1 point ou plus de mRS, et inversement une aggravation en cas de gain de 1 point ou plus de mRS.

- Dans un second temps, l'état clinique a été relevé à 12 mois de l'introduction du premier traitement immunologique. L'objectif étant alors de s'affranchir d'éventuels biais de confusion lors de l'évaluation entre 3 et 6 mois, par exemple une amélioration initiale du fait des thérapeutiques associées comme le traitement des crises d'épilepsie, d'une infection favorisée par un état grabataire initial, qui logiquement n'intervient plus sur l'évolution à plus long terme. L'état clinique à un an a été évalué sur :
  - L'existence d'une rechute de l'encéphalite limbique entre 3 et 12 mois ;
  - Les symptômes psychiatriques à un an ;
  - Les symptômes cognitifs à un an ;
    - L'aspect moteur/ d'autonomie au travers du mRS à un an ;
    - Le statut socioprofessionnel à un an ;
    - Le statut de l'épilepsie.

Ces critères ont été établis en raison du caractère rétrospectif du recueil des données, relevées à l'époque en l'absence de score clinique et/ou d'une évaluation clinique standardisés. Pourtant, afin d'évaluer au mieux de façon interindividuelle, il a été primordial de formuler a posteriori des critères suffisamment objectifs et pertinents, au risque d'un probable manque de sensibilité et/ou de spécificités individuelles. Pour chaque cadre symptomatologique précité, l'état a été caractérisé suivant les définitions suivantes :

- Non concerné si le patient était décédé dans l'année ;
  - Asymptomatique, alors qu'initialement le symptôme en question était absent ;
  - Inchangé si le symptôme était relativement stable par rapport au stade initial ;
  - Défavorable en cas d'aggravation de la symptomatologie, accompagnée d'un retentissement direct jugé significatif sur l'autonomie du quotidien ;
  - Favorable en cas d'une résolution complète de la symptomatologie ;
  - Partiellement favorable, si la symptomatologie est améliorée par rapport au stade initial, et non-accompagnée d'un retentissement direct jugé significatif sur l'autonomie du quotidien.
- Enfin, lorsque disponible, l'évolution au long cours a été évaluée, au travers du dernier mRS connu, comparé au mRS à un an de l'introduction du premier traitement immunologique, et comparé au mRS en début de traitement. En effet, en raison du risque de rechute tardive (après un an) possible, ou encore d'une poursuite de l'amélioration mise en évidence dans la première année de suivi, ou enfin l'apparition de complications de révélation tardive (par exemple la révélation de crises comitiales séquellaires d'une

atrophie hippocampique secondaire à l'encéphalite limbique), un suivi au-delà d'un an est intéressant voire nécessaire lorsque disponible.

## IV. RÉSULTATS

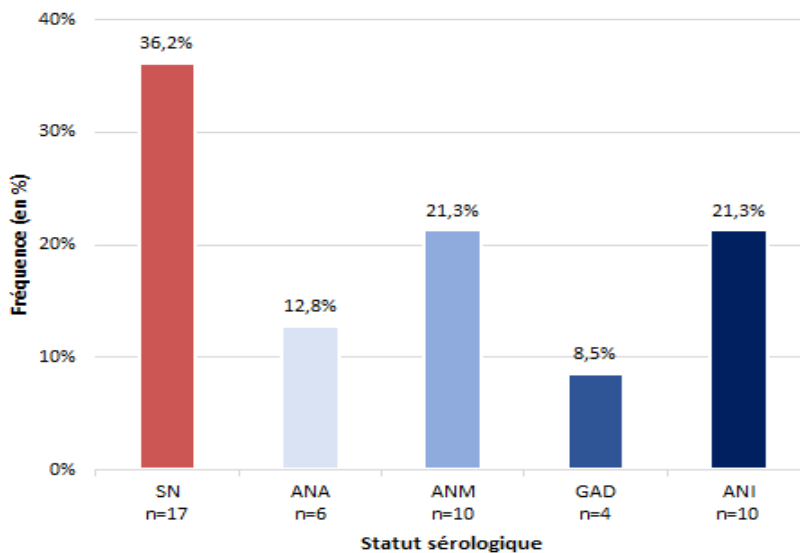
### A . Étude des profils selon le statut sérologique

L'objectif de cette partie est de comparer le profil des patients séronégatifs par rapport à ceux des autres groupes (ANA, ANM, GAD65 et ANI), afin de mettre en évidence d'éventuelles spécificités.

#### i) Statut sérologique

La population est constituée de 47 patients. Plus d'un tiers (36,2 %) constitue la population d'intérêt - les séronégatifs.

**Figure 2. Répartition du statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 47 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, 36,2% sont séronégatifs.

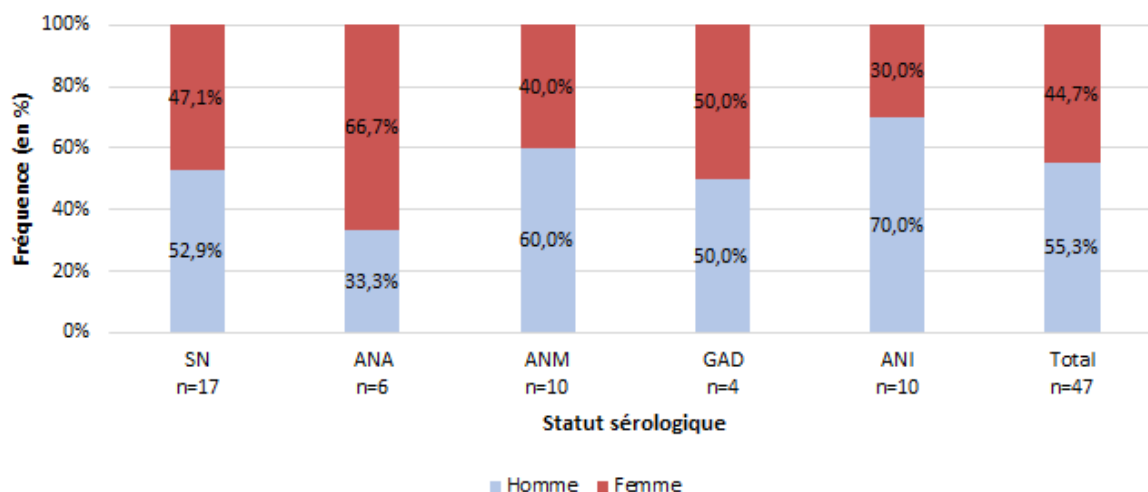
#### ii) Profil sociodémographique

## Sexe

Les hommes et les femmes sont relativement équirépartis dans la cohorte (respectivement 55,3 % et 44,7 %), ainsi que dans la population d'intérêt des SN (52,9 % contre 47,1 %).

Par contre, les femmes sont surreprésentées parmi les ANA (66,7 %)<sup>4</sup>.

**Figure 3. Répartition du sexe selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 47 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, 36,2% sont séronégatifs.

## Âge

La population est relativement âgée puisqu'une personne sur deux a plus de 46 ans lors de la manifestation des premiers symptômes de la pathologie.

Le groupe des séronégatifs comprend les deux âges extrêmes enregistrés sur l'ensemble de la cohorte, 17 ans<sup>5</sup> pour le patient le plus jeune et 85 ans pour le plus âgé. Les sujets sont en moyenne plus jeune (46 ans contre 49 ans quel que soit le statut sérologique).

Toutefois, ce sont les ANA et les ANM qui comportent la plus grande part de sujets jeunes avec un patient sur quatre âgé de moins de 25 ans.

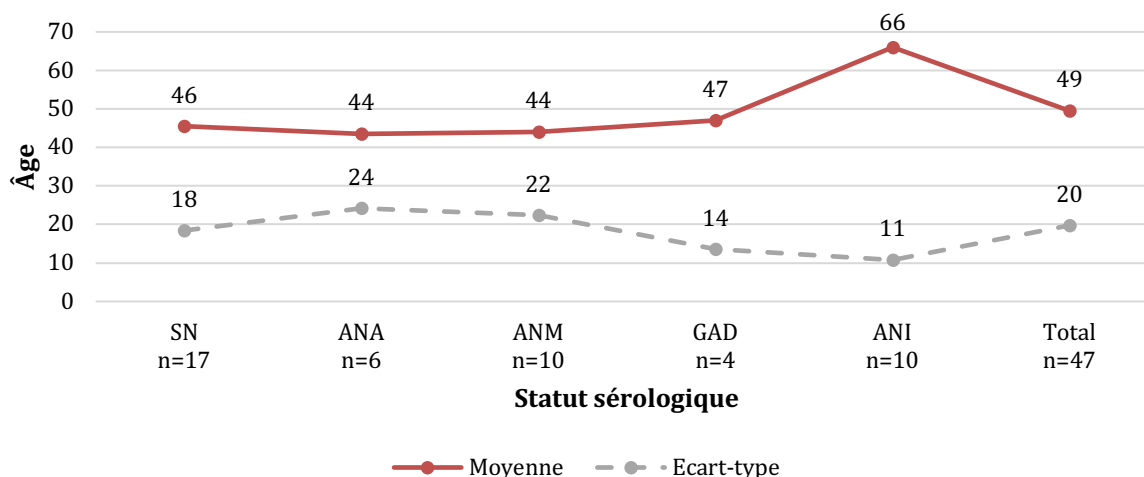
Par ailleurs, les ANI sont très différents des autres groupes. La personne la plus jeune a 44 ans - soit l'âge minimum le plus élevé de la cohorte. L'âge moyen est de 66 ans (le plus important de la population totale et supérieur de 17 ans par rapport à l'âge moyen total), et la

<sup>4</sup> Il n'existe pas de publication connue à ce jour concernant une cohorte d'ANA.

<sup>5</sup> Une seule personne mineure, âgée de 17 ans, est recensée parmi les SN.

proportion de sujets à l'âge avancé est particulièrement élevée avec un quart des patients âgés de plus de 76 ans - contre un patient sur quatre âgé de plus de 65 ans dans l'ensemble des groupes.

**Figure 4. Distribution de l'âge selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, l'âge moyen s'élève à 46 ans (écart-type=18).

### iii) Profil clinique, radiologique, de l'EEG et du LCR en début de traitement

#### *Durée de suivi depuis le début du premier traitement immunologique*

Au sein du groupe des patients séronégatifs, la durée moyenne de suivi depuis le premier traitement immunologique s'élève à 2,4 ans. Cette valeur est proche de celle observée dans l'ensemble de la cohorte (2,1 ans), les GAD étant ceux qui bénéficient du suivi le plus long (3,8 ans) et les ANI le plus court (1,2 ans).

**Tableau 2. Durée de suivi depuis le début du premier traitement immunologique (en années), selon le statut sérologique**

	SN (n=16)	ANA (n=6)	ANM (n=10)	GAD (n=4)	ANI (n=10)	Total (n=46)
Moyenne	2,4	2,8	1,4	3,8	1,2	2,1
Écart-type	2,3	3,1	0,8	3,9	1,5	2,4

Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

*Note de lecture* : La moyenne de durée de suivi depuis le premier traitement immunologique jusqu'au dernier suivi des patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative est égale à 2,4 ans (écart-type=2,3 ans).

### *Symptômes en début du traitement*

Les symptômes initiaux participent à l'établissement du diagnostic, mais présentent également un intérêt pronostique notamment selon leur intensité et leur mode d'apparition<sup>6</sup>.

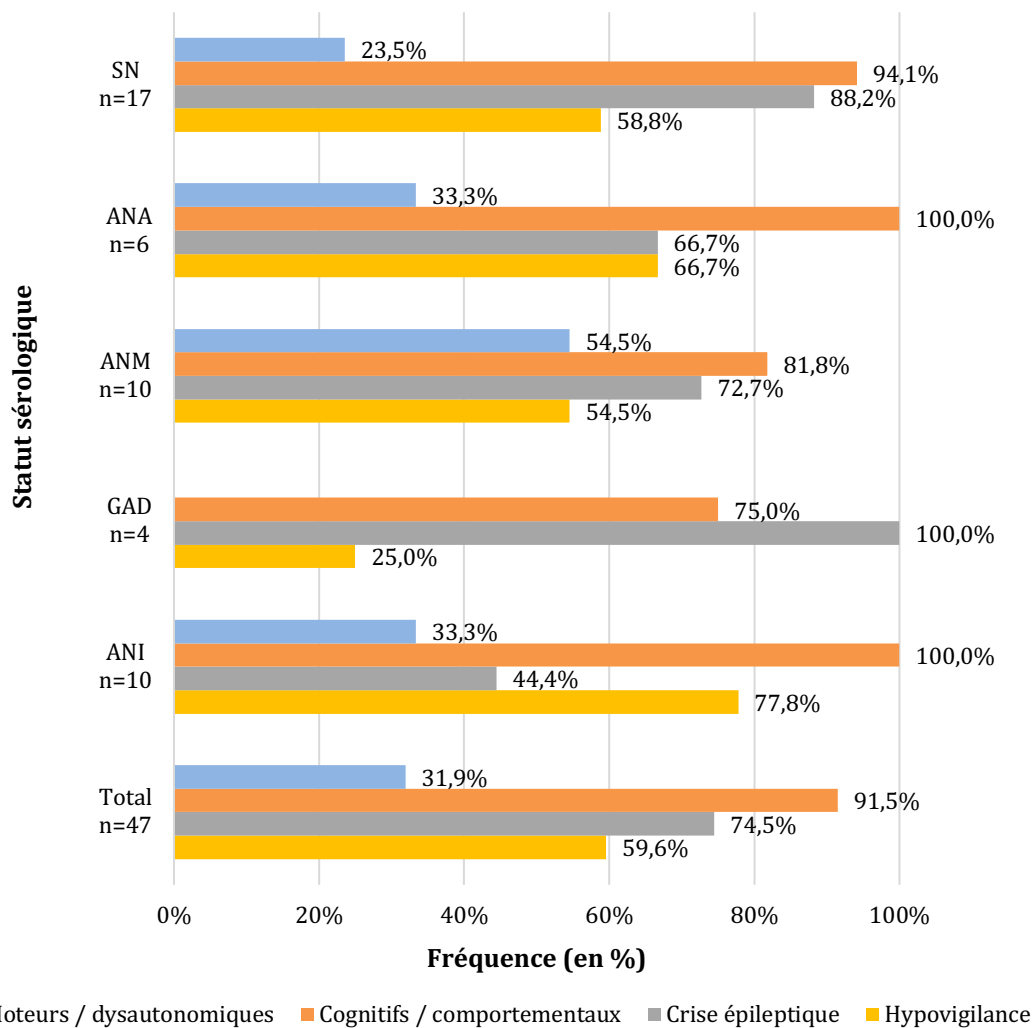
Les patients séronégatifs sont moins fréquemment atteints de troubles moteurs ou dysautonomiques que les autres (23,5 % contre 33,3 % sur l'ensemble de la population). En ce qui concerne les troubles cognitifs et comportementaux et l'hypovigilance, le profil des séronégatifs correspond au profil moyen sur l'ensemble de la cohorte, avec respectivement 94,1 % et 58,8% des patients affectés.

Par ailleurs, près de 9 patients séronégatifs sur 10 (88,2 %) ont connu au moins un épisode épileptique avant le traitement, contre 74,5 % sur l'ensemble de la population.

### **Figure 5. Répartition du type de symptômes en début de traitement selon le statut sérologique**

---

<sup>6</sup> Aigüe, subaigüe ou progressive.



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 23,5% présentent des troubles moteurs et/ou dysautonomiques en début de traitement.

### Néoplasie sous-jacente

Aucun des patients séronégatifs de cette cohorte ne souffre d'une néoplasie. Ainsi, pour ce critère, les séronégatifs ont le même profil que les ANA<sup>7</sup>.

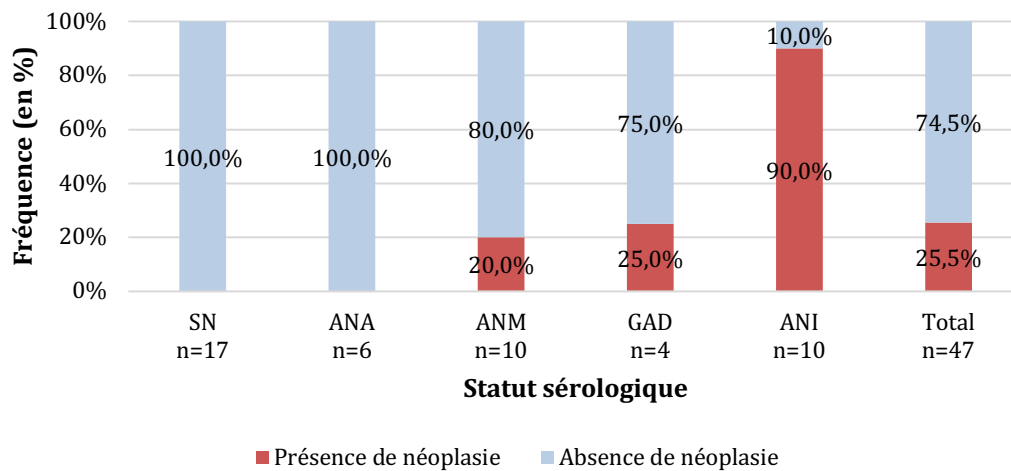
Par définition, 100% des ANI ont une néoplasie associée. Toutefois, cette dernière peut ne pas être relevée initialement en raison d'une production très précoce d'anticorps responsables de l'encéphalite dans l'histoire de la maladie cancéreuse, à savoir pour des tumeurs de taille infra-centimétrique. Aussi les examens TDM TAP et TEP corps entier peuvent souffrir d'un manque de sensibilité du fait de cette petite taille. Ainsi un suivi

<sup>7</sup> Un patient porteur d'ANA et connu pour une néoplasie type mélanome n'a pas été considéré comme paranéoplasique en raison du contexte associé, un traitement par PEMBROLIZUMAB.



radiographique est recommandé jusqu'à cinq ans après le développement de l'encéphalite. Cette limite explique probablement l'existence d'un patient porteur d'ANI de la présente cohorte chez lequel il n'était pas retrouvé de néoplasie initialement, et décédé quelques semaines après un tableau encéphalitique relativement aigu et sévère.

**Figure 6. Taux de patients atteints d'une néoplasie sous-jacente selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

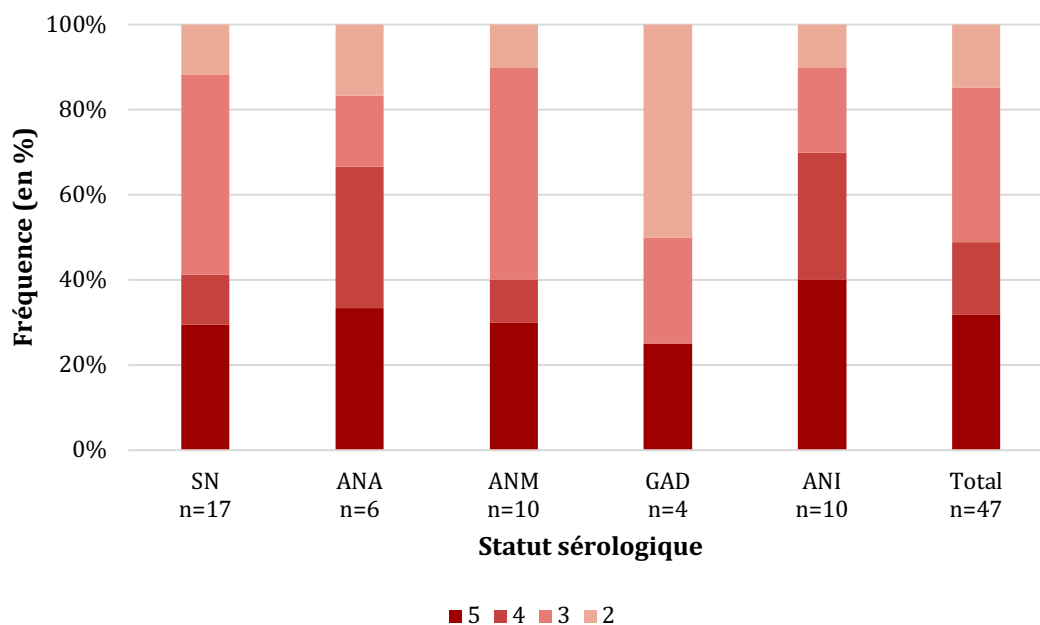
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, aucun n'est atteint d'une néoplasie sous-jacente.

### Statut fonctionnel

Avec 41,2% de patients ayant un score modifié de Rankin (mRS ou modified Rankin Scale) supérieur ou égal à 4 en début de traitement, la population séronégative a un profil similaire à celui des ANM (parmi lesquels 40,0 % de patients ont un mRS supérieur ou égal à 4). Les ANA et les ANI ont les scores les plus défavorables, avec respectivement 66,7% et 70,0% de patients dont le score mRS s'élève à 4 ou plus.

**Figure 7. Répartition du score modifié de Rankin (mRS) au premier traitement immunologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

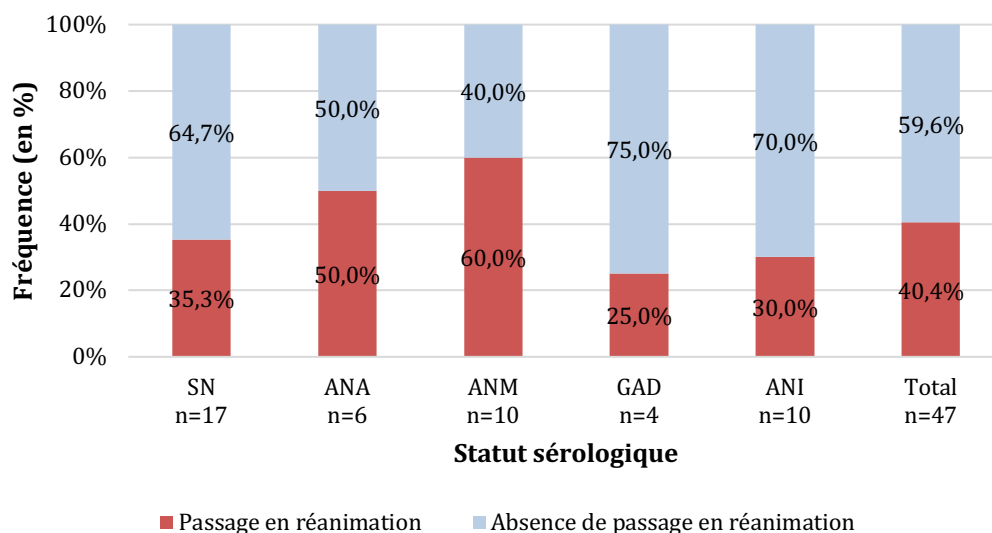
Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 29,4% présentent en début de traitement un score de Rankin modifié égal à 5.

### *Passage en service de réanimation*

Il est convenu que la nécessité d'un séjour en service de réanimation est un critère de gravité et de mauvais pronostic à court terme.

Environ un tiers (35,3%) des patients séronégatifs ont effectué au moins un passage en réanimation, ce qui est proche de la proportion relative à la totalité de la cohorte (40,4%). A l'inverse des GAD65, pour lesquels au moins un passage en réanimation a été enregistré pour seulement un patient sur quatre, les ANM ont pour la majorité (60,0 %) effectué un séjour en service de réanimation.

**Figure 8. Taux de patients ayant effectué un passage en réanimation selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 35,3% ont effectué au moins un passage en réanimation.

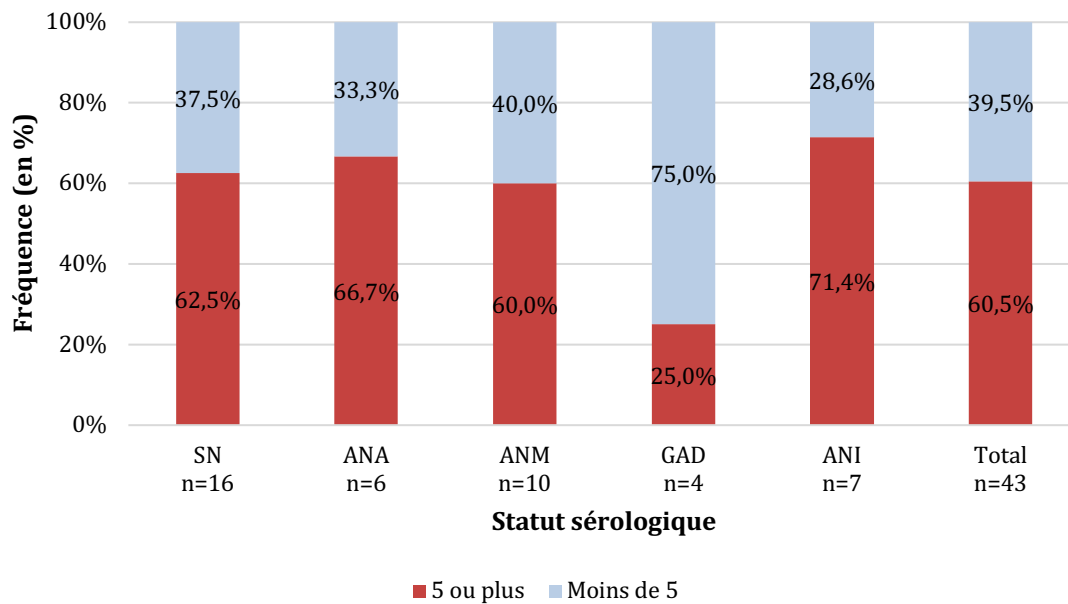
### Le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)

La présence d'une pléiocytose dans le LCR<sup>8</sup> est un marqueur d'inflammation aspécifique du système nerveux central, cependant évocatrice d'une affection dysimmune en cas de prépondérance de lymphocytes participants à cette pléiocytose.

Le profil des séronégatifs est similaire au profil général, tout statut sérologique confondu (62,5% des patients séronégatifs présentent une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, ce taux étant égal à 60,5 % pour les patients de l'ensemble de la cohorte). Il est bien moins fréquent de détecter une pléiocytose parmi les GAD65 qu'au sein des ANI (25,0% contre 71,4%).

<sup>8</sup> Une pléiocytose correspond à un nombre de globules blancs supérieur ou égal à cinq cellules par mm<sup>3</sup> dans le liquide céphalo-rachidien.

**Figure 9. Répartition du nombre de lymphocytes dans le LCR (en cellules par mm<sup>3</sup>) selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, et dont le taux de lymphocytes dans le LCR est connu (n=43).

Note de lecture : Parmi les 16 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative et dont le taux de lymphocytes dans le LCR est connu, 62,5% ont un nombre de lymphocytes supérieur ou égal à 5.

### *Synthèse intrathécale*

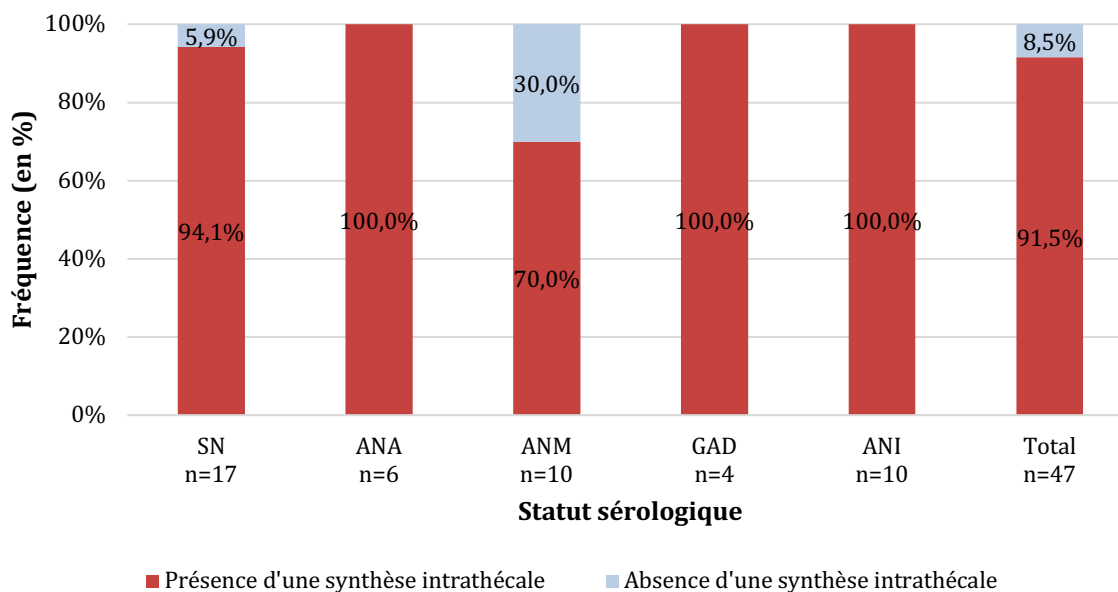
La synthèse intrathécale est un critère objectif d'inflammation du système nerveux central, mais non spécifique de l'encéphalite limbique.

La présence d'une synthèse intrathécale est courante, puisqu'elle a été détectée pour l'ensemble des patients de la majorité des sous-populations (ANA, GAD65 et ANI).

Parmi les patients séronégatifs, seul 1 cas sur 17 était dépourvu de synthèse intrathécale, contre 3 sur 10 parmi les ANM.

Ainsi, pour ce critère, les séronégatifs présentent un profil intermédiaire entre les ANM et le reste de la population.

**Figure 10. Nombre de personnes présentant une synthèse intrathécale selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, (n=47).

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 94,1% présentent une synthèse intrathécale.

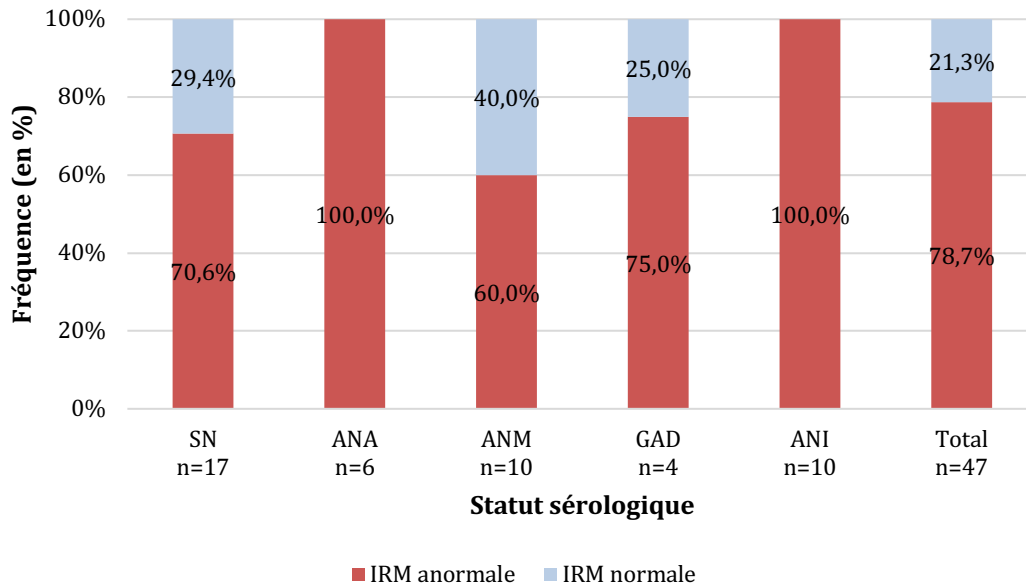
### *L'IRM cérébrale*

L'IRM cérébrale compte parmi les critères étudiés pour établir le diagnostic de d'encéphalite limbique<sup>9</sup>, via notamment la détection d'anomalies évocatrices de lésions inflammatoires, à fortiori lorsque celles-ci prédominent sur les régions limbiques.

Les séronégatifs – à l'exception des ANA – présentent moins souvent que les autres une IRM anormale (70,6 %, contre un taux variant entre 75,0% et 100,0 % parmi les autres patients aux statuts sérologiques distincts).

<sup>9</sup> L'IRM cérébrale fait partie des critères diagnostics de Graus *et al.*

**Figure 11. Taux de patients présentant une IRM anormale en début de traitement selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

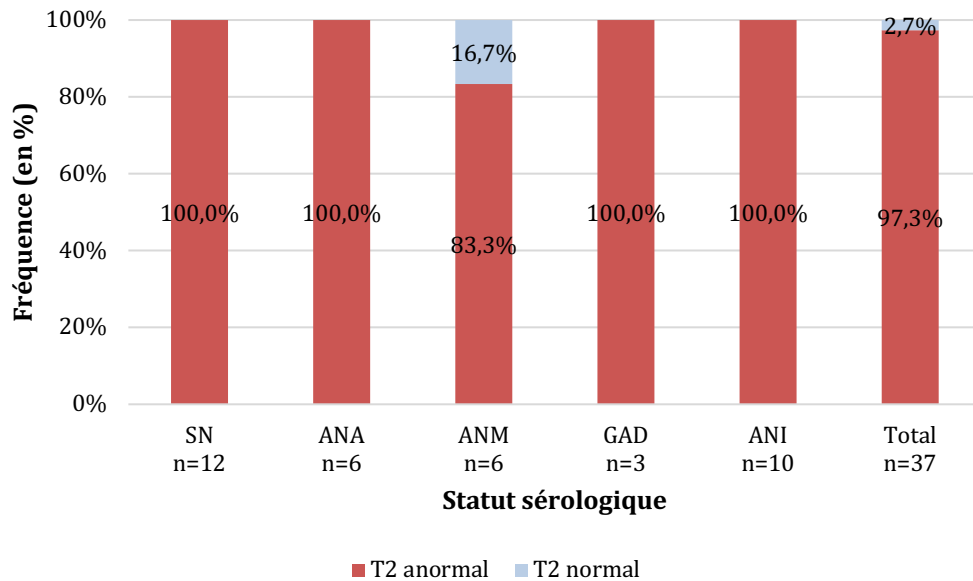
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 (n=47).

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune SN, 70,6% présentent une IRM anormale.

Parmi les patients dont l'IRM est anormale, l'analyse de la séquence T2-FLAIR présente un intérêt particulier pour la mise en évidence éventuelle de lésions hyper intenses. La morphologie peut évoquer des lésions d'allure inflammatoire.

Sur l'ensemble de la cohorte, seul un patient ANM présente une séquence T2-Flair dépourvue d'anomalie.

**Figure 12. Taux de patients présentant une séquence T2-FLAIR anormale en début de traitement, selon le statut sérologique, et parmi les patients dont l'IRM est anormale (n=37)**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

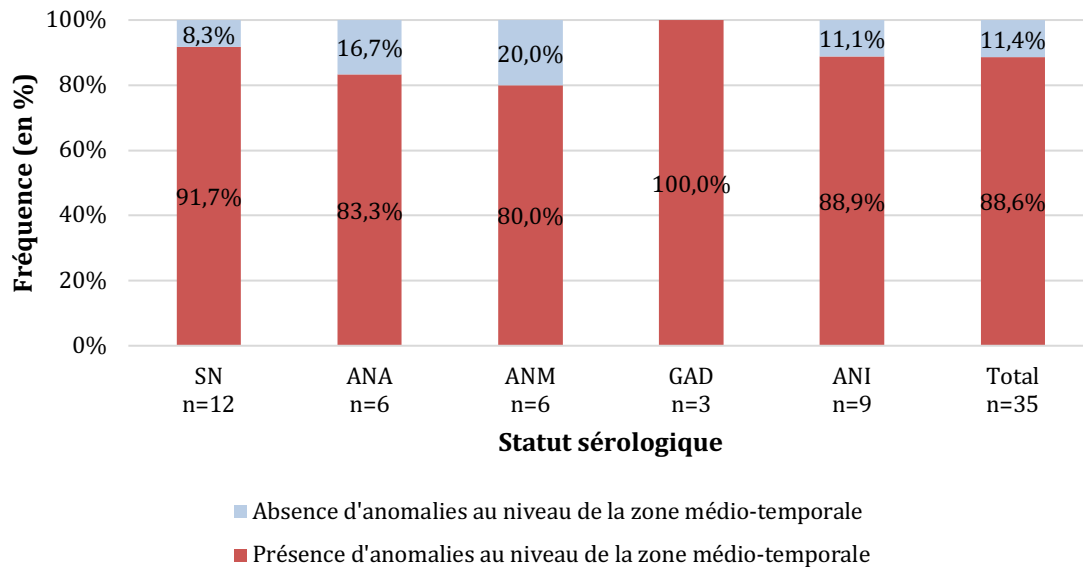
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, dont l'IRM présente des anomalies (n=37).

Note de lecture : Parmi les 12 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune SN et dont l'IRM est anormale, 100,0% présente des anomalies sur la séquence T2-Flair.

Les lésions d'allure inflammatoire relevées sur la séquence T2-FLAIR et localisées - de façon prépondérante ou non - au niveau de la ou des régions médio-temporales indiquent une atteinte du système limbique.

La grande majorité des patients, pour chaque sous-population selon le statut sérologique, présente des anomalies sur la séquence T2-FLAIR au niveau de la ou des régions médio-temporales.

**Figure 13. Taux de patient présentant des anomalies de la séquence T2-FLAIR sur la ou les régions médio-temporales et dont l'IRM est anormale, selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, dont l'IRM et la séquence T2-FLAIR présentent des anomalies et pour lesquels ces informations sont connues (n=35).

Note de lecture : Parmi les 12 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune SN et dont l'IRM et la séquence T2-FLAIR sont anormales, 91,7 % présentent des anomalies sur la séquence T2-FLAIR au niveau de la ou des régions médio-temporales.

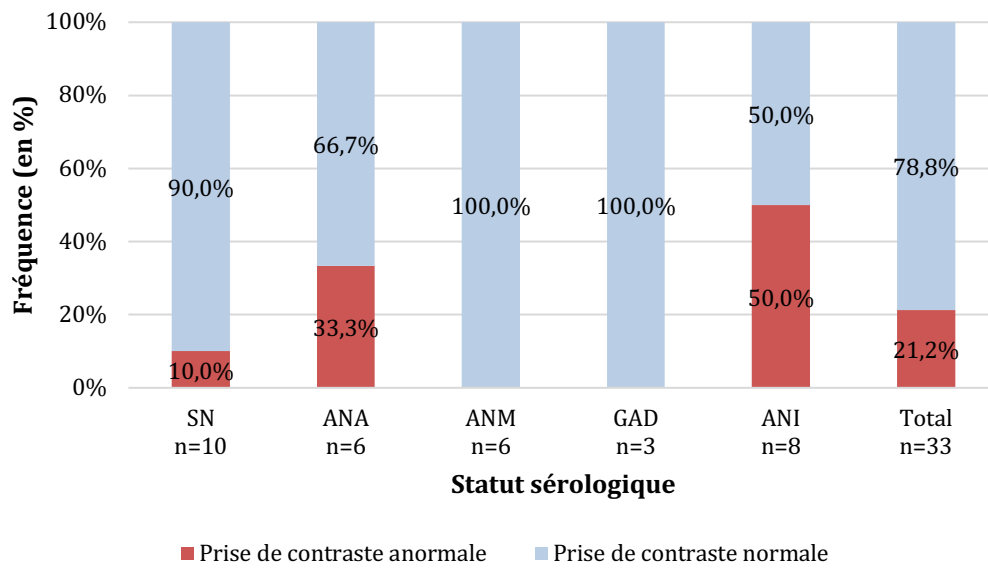
#### *Prise de contraste après injection de Gadolinium*

Une prise de contraste anormale peut apporter une information quant à l'existence d'une éventuelle rupture de la barrière hémato-encéphalique au niveau d'une lésion inflammatoire, sans critère de spécificité. Elle peut également renseigner sur la possibilité d'un diagnostic autre qu'une encéphalite limbique auto-immune, par exemple dans le cas d'une prise de contraste évocatrice d'une tumeur sous-jacente à la lésion hyper intense sur le T2-FLAIR.

Il est peu fréquent que les patients de la cohorte présentent une prise de contraste pathologique à l'injection de Gadolinium, avec seulement un patient sur dix séronégatifs concerné, et aucune prise de contraste pathologique détectée au sein des ANM et des GAD65. Les ANI présentent le taux le plus élevé avec une prise de contraste anormale concernant un patient sur deux.



**Figure 14. Taux de patient présentant une prise de contraste anormale selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, dont l'IRM présente des anomalies et pour lesquels la prise de contraste a été examinée (n=33).

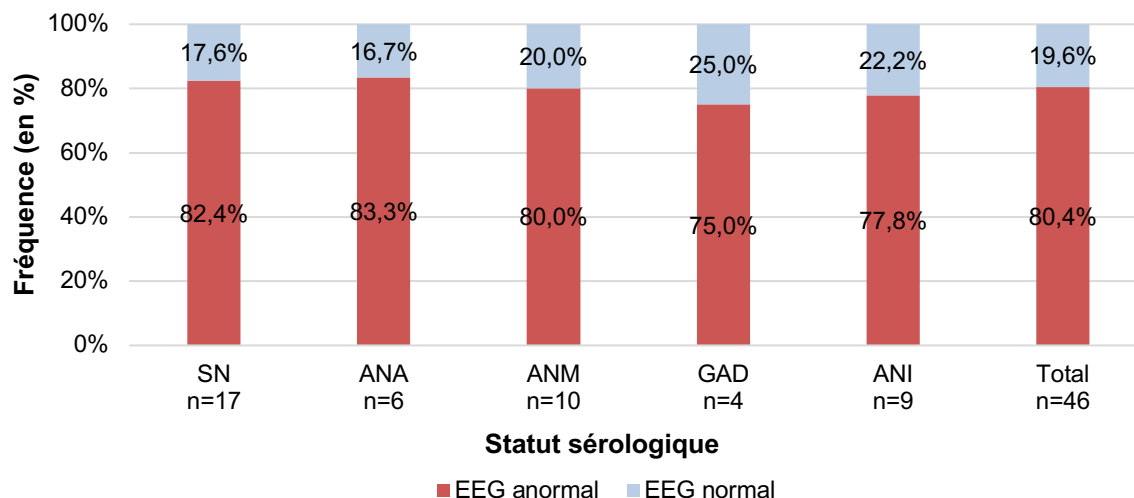
Note de lecture : Parmi les 10 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative et dont l'IRM est anormale, 10,0% présentent une prise de contraste anormale.

#### *L'électroencéphalogramme (EEG) standard*

L'EEG permet la mise en évidence d'un ralentissement global de l'électrogénèse compatible avec une encéphalopathie et/ou un ralentissement focal (foyer lent, temporal uni ou bilatéral), des anomalies paroxystiques diffuses ou focales.

Sur l'ensemble de la cohorte, huit patients sur dix (80,4%) présentent un EEG anormal. Ce taux est relativement stable sur l'ensemble des sous-populations selon le statut sérologique, variant de 75,0% à 83,3%.

**Figure 15. Taux de patients présentant un EEG anormal en début de traitement selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, pour lesquels l'EEG a été examiné (n=46).

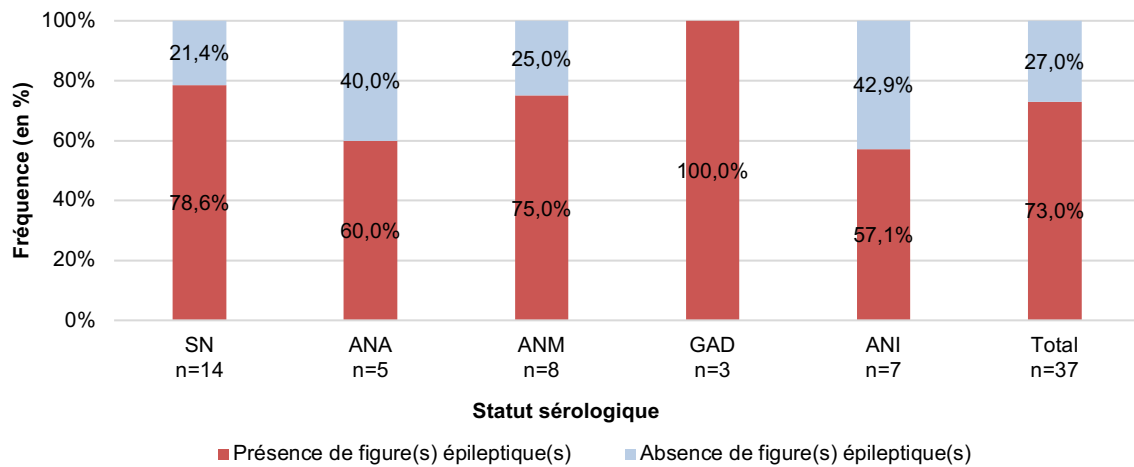
Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 82,4% présentent un EEG anormal.

La détection d'anomalies paroxystiques permet de valider la présence d'une comitialité sous-jacente, d'origine focale et/ou diffuse. Elle corrobore la notion de souffrance corticale compatible avec le diagnostic d'encéphalite limbique, à fortiori en cas d'anomalies au niveau temporel, uni ou bilatéral.

Au total, près de trois quarts des patients (73,0%) présentent une ou plusieurs anomalies paroxystiques sur l'EEG. Ce taux s'élève à 78,6% au sein des patients séronégatifs. Alors que les ANI sont les moins concernés (57,1%), l'examen de l'EEG des GAD65 a révélé pour l'ensemble des cas des anomalies paroxystiques.

Toutefois, aucune figure EEG à type d'ondes lentes continues, de FIRDA et de delta-brush voire extrême delta-brush n'a été relevée parmi les ANM. Un patient SN présentait des anomalies paroxystiques frontales intermittentes non rythmiques de type delta-brush sur son EEG initial.

**Figure 16. Taux de patients présentant une ou plusieurs anomalies paroxystiques en début de traitement selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, pour lesquels l'EEG est anormal (n=37).

Note de lecture : Parmi les 14 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative et dont l'EEG est anormal, 78,6% présentent une ou plusieurs anomalies paroxystiques.

La présence d'un foyer lent (temporal, uni ou bilatéral) est signe d'une souffrance cérébrale focalisée au niveau temporal, sans préjuger du mécanisme sous-jacent (notamment inflammatoire ou postcritique). Ce foyer lent a été observé parmi l'ensemble des patients ayant un EEG anormal, quel que soit leur statut sérologique.

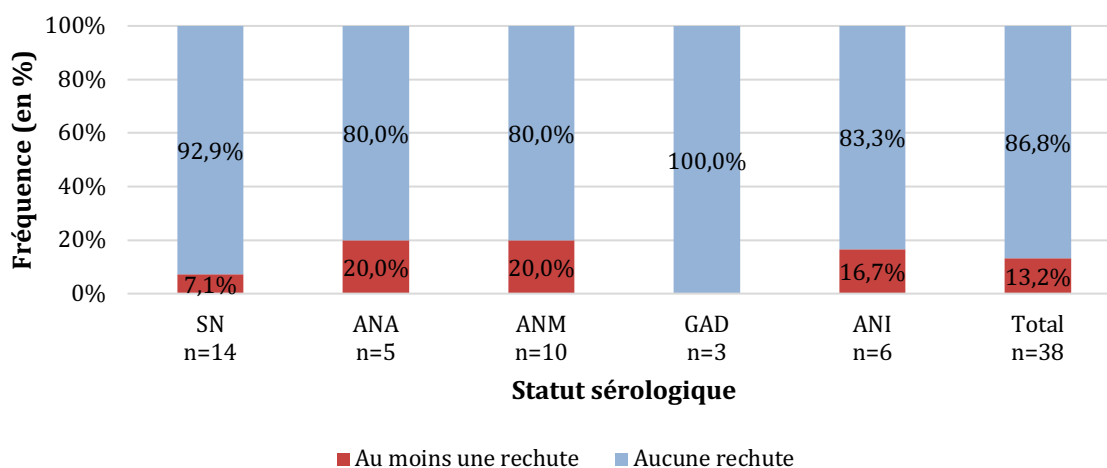
#### *Risque de récurrence/rechute*

Cette notion relève un intérêt pronostique et thérapeutique. Il s'agit de redoubler de vigilance quant au risque de récurrence, à même d'avoir un potentiel impact négatif sur l'évolution clinique à court, moyen et/ou long terme afin d'optimiser le délai de renforcement et/ou de reprise thérapeutique. La récurrence (ou rechute) se définit comme une réapparition de toute ou partie de la symptomatologie initiale et/ou de lésions inflammatoires compatibles sur l'IRM cérébrale de contrôle.

38 patients ont été suivis un an après le premier traitement immunologique, neuf patients non, un du fait d'un manque d'information fiable sur cette période, un n'ayant reçu aucun traitement immunologique, sept décédés précocement. Il a été relevé cinq cas de récurrence au total, un ANI, deux ANM, un ANA et un SN, parmi les 38 patients concernés. Concernant les deux ANM, l'ANA et le SN, cette récurrence est intervenue de façon concomitante à la décroissance d'une corticothérapie orale introduite initialement. Il n'a pas été fait la preuve d'une rechute de la néoplasie sous-jacente dans le cas de la récurrence radio-clinique de l'ANI.

32 patients ont été suivis plus d'un an après le premier traitement immunologique (maximum 5 ans). Six cas supplémentaires de récurrence au total ont été identifiés. Il s'agissait alors d'un ANM (à distance de l'arrêt des cures d'immunoglobulines), un SN (en contexte d'un arrêt d'un traitement par Azathioprine deux mois auparavant), un ANI (concomitante d'une rechute tardive de la néoplasie associée), deux GAD65 (le premier près de deux ans après l'arrêt des thérapeutiques de première ligne, le second malgré un traitement par Cyclophosphamide et Rituximab), un ANA (près de trois ans après l'arrêt des thérapeutiques de première ligne).

**Figure 17. Taux de patients ayant fait une rechute au cours de la première année de traitement selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, et pour lesquels l'information relative à la rechute au cours de la première année du traitement est connue.

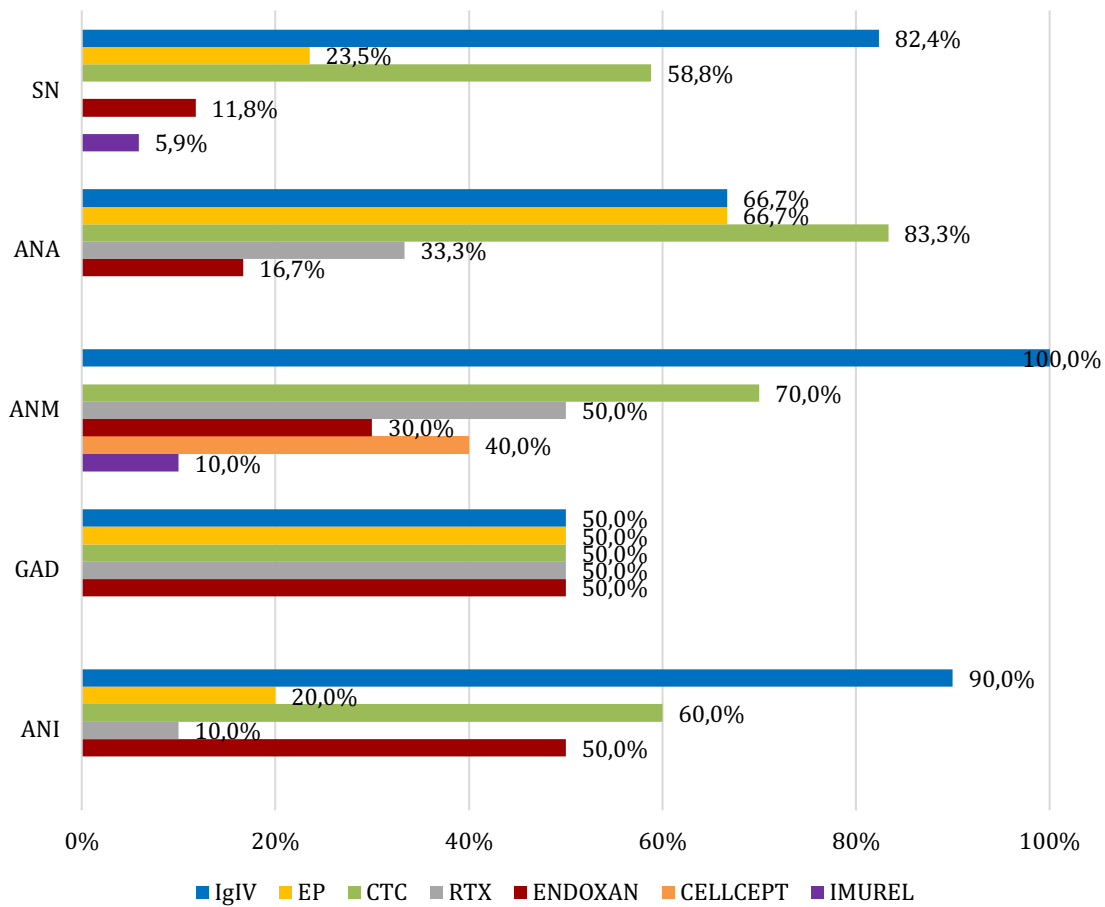
Note de lecture : Parmi les 14 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative dont l'information relative à la rechute au cours de la première année de traitement est connue, 7,1% ont connu au moins une rechute au cours de la première année de traitement.

#### iv) Traitement immunologique

##### Type de traitement

Les immunothérapies de première ligne employées, IgIV, EP et CTC, sont relativement comparables en termes de fréquence entre les différents sous-groupes, avec toutefois une nette prépondérance pour l'usage d'IgIV, et un moindre emploi des EP. Un renforcement thérapeutique par une immunothérapie de seconde ligne, RTX, Endoxan, Cellcept ou Imurel est nettement moindre parmi les SN. Ce renforcement, principalement par RTX et Endoxan, est l'apanage des ANM, GAD65 et ANI. À ce titre, les ANA tiennent un profil intermédiaire.

**Figure 18. Type de traitement reçu selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

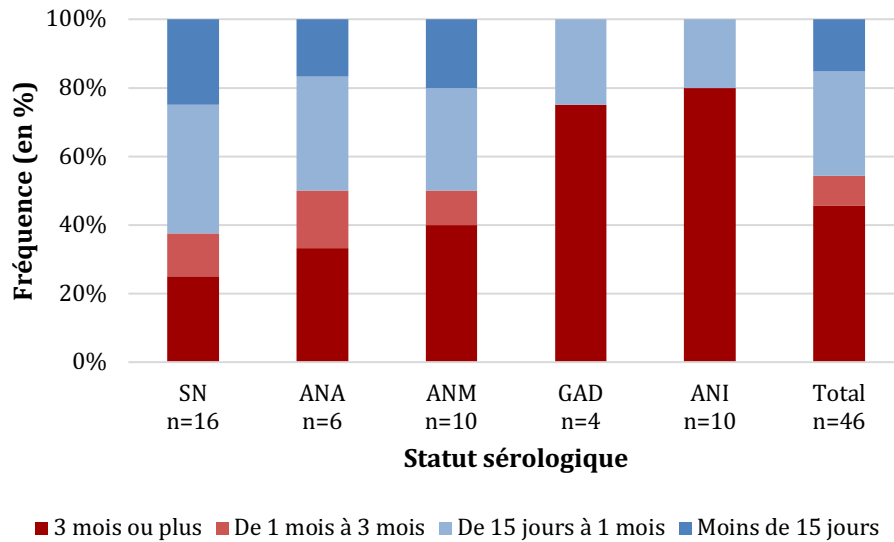
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019.

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 82,4 % ont reçu un traitement IgIV.

### *Délai avant traitement*

Pour les GAD65 et les ANI, le délai écoulé entre les premiers symptômes et le premier traitement immunologique est plus long que pour les SN, ANA et ANM, qui eux ont un profil similaire.

**Figure 19. Durée écoulée entre les premiers symptômes et le premier traitement immunologique selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

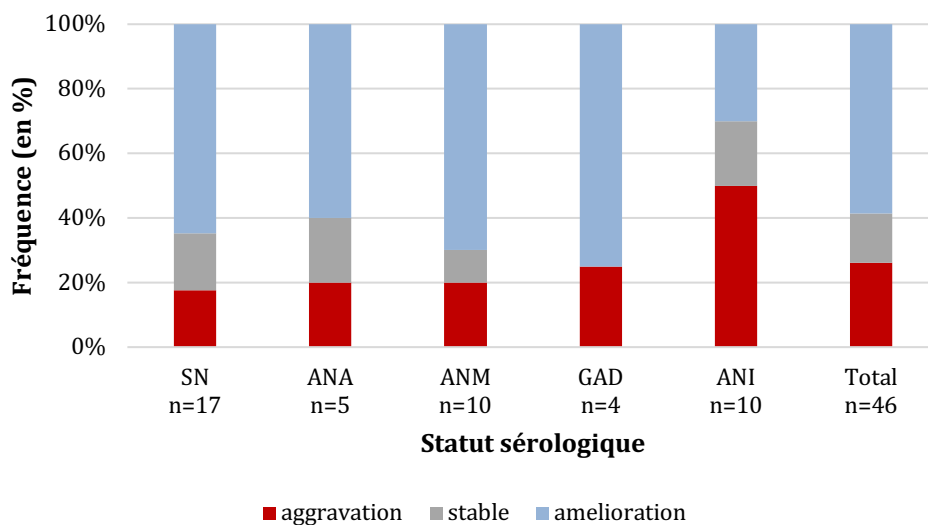
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 et ayant reçu un traitement immunologique.

Note de lecture : Parmi les 16 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative et ayant reçu un traitement immunologique, la durée écoulée entre les premiers symptômes et le premier traitement immunologique s'élève à 3 mois ou plus dans 25,0 % des cas.

## v) Évolution du profil clinique entre trois et six mois après le début du traitement

Quel que soit le statut sérologique, aux alentours de 20% des patients connaissent une aggravation de leur profil clinique, en terme relatif du mRS relevé à 3-6 mois comparé au score mRS initial, entre trois et six mois après le début du traitement – à l'exception des ANI au sein desquels une personne sur deux est dans cette situation.

**Figure 20. Évolution du mRS à 3-6mois après le début du traitement, par rapport au mRS initial et selon le statut sérologique :**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

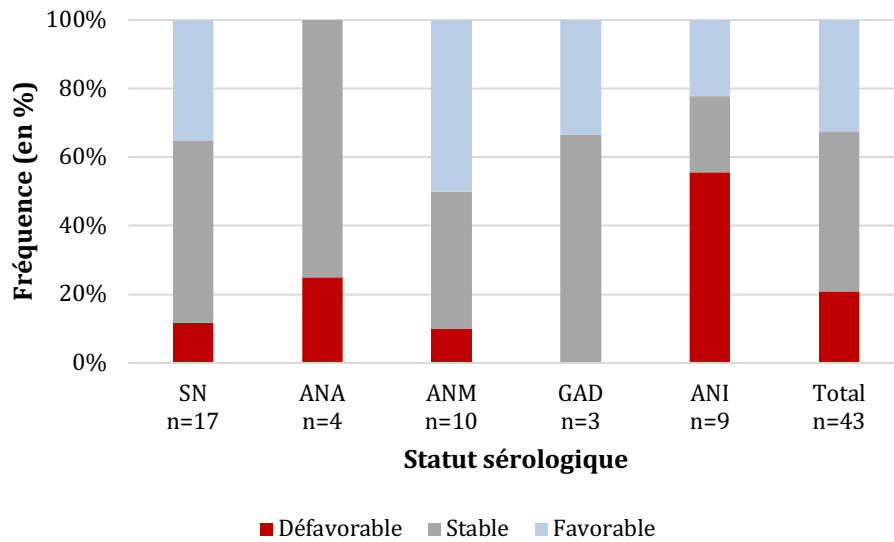
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, dont le profil clinique entre trois à six mois du traitement est connu (n=46).

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 3 (17,7%) présentent une aggravation de leur état clinique entre trois et six mois après le début du traitement.

## vi) Profil clinique et social à un an du traitement

L'évolution du mRS à un an après le traitement par rapport à celui recueilli à 3 à 6 mois est la moins défavorable pour les SN (2 patients sur 17) et pour les ANM (1 patient sur 10). La fréquence d'évolutions défavorables du mRS dans ce délai de 6 à 9 mois est la plus importante au sein des ANI (5 patients sur 9).

**Figure 21. Répartition de l'évolution du score modifié de Rankin (mRS) à un an comparé à celui recueilli entre 3 à 6 mois après le début du traitement, selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

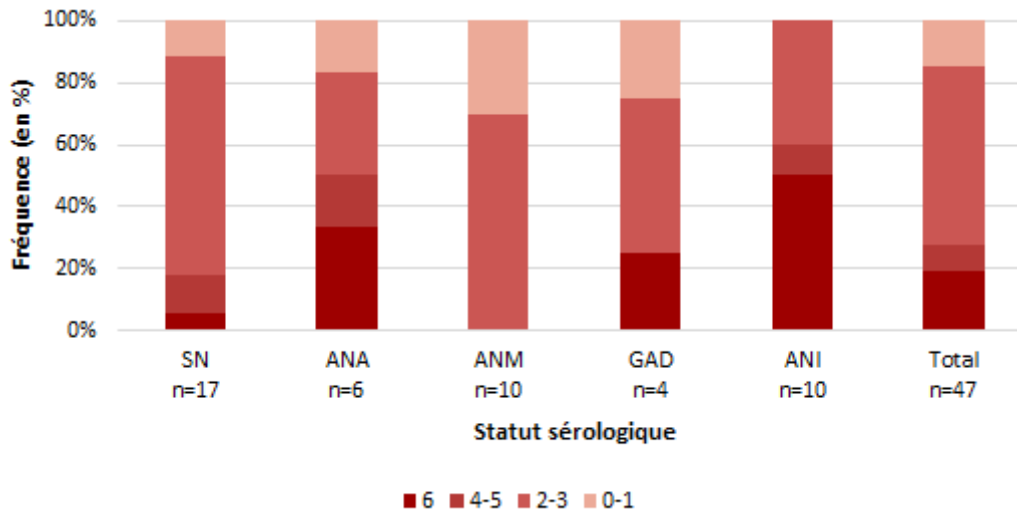
Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, dont le profil clinique entre trois à six mois et celui à un an du traitement est connu (n=43).

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 2 (11,8%) présentent une aggravation de leur état clinique à un an du traitement par rapport à celui à 3 à 6 mois après le début du traitement.

Parmi les 17 patients SN, 3 (17,6 %) présentent un score modifié de Rankin élevé (supérieur ou égal à 4). Pour ce critère, le profil des SN est moins défavorable que celui des autres statuts sérologiques, pour lesquels entre 25,0 % (GAD65) et 60,0 % (ANI) des patients ont un score supérieur ou égal à 4, à l'exception des ANM, qui présentent tous un score inférieur à 4.



**Figure 22. Répartition du score modifié de Rankin (mRS) à un an selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 (n=47).

Note de lecture : Parmi les 17 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, 1 (5,9%) présentent un score mRS égal à 6 à un an du traitement.

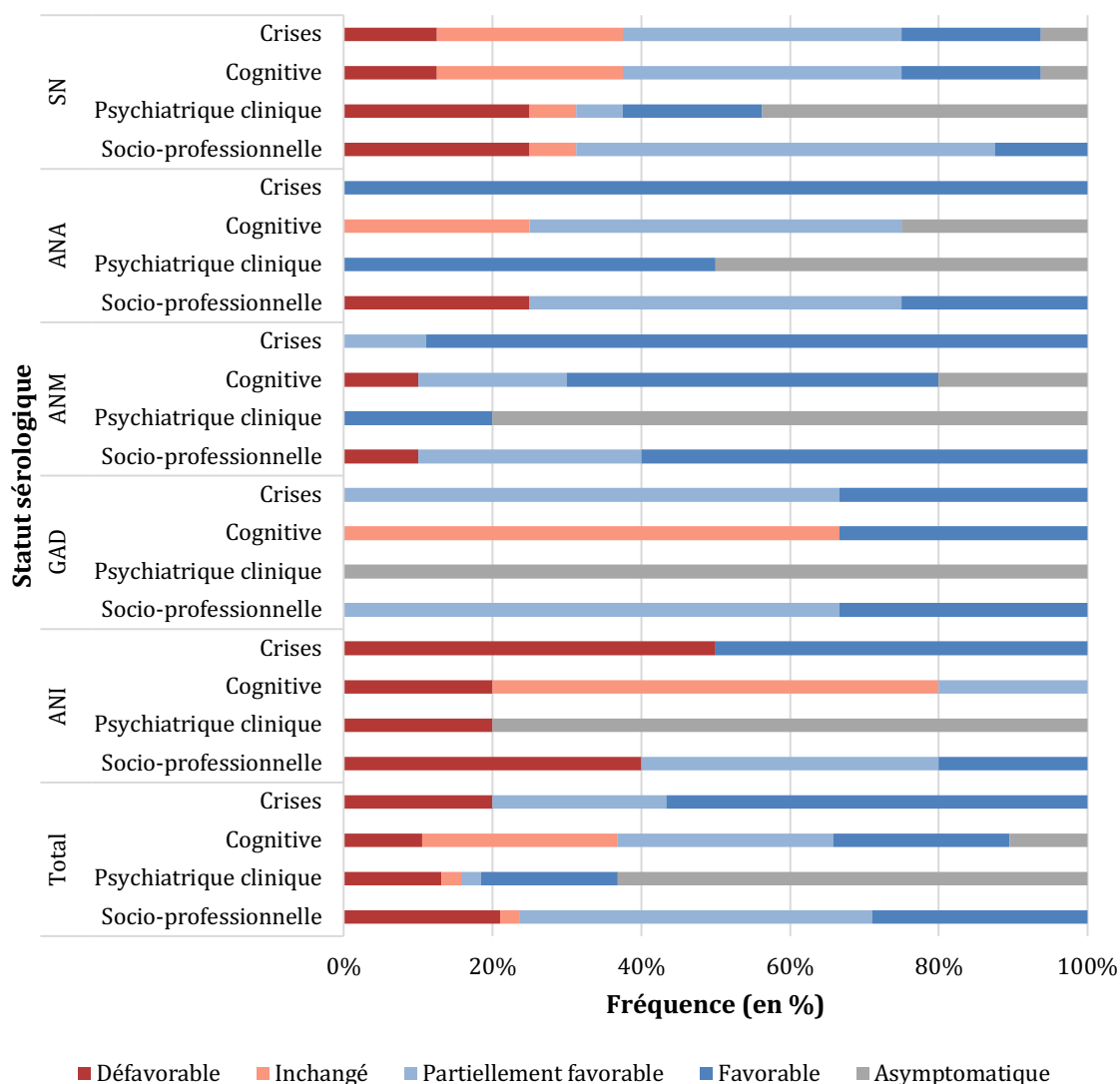
Les SN ont le profil le moins favorable après les ANI à un an en termes d'évolution épileptique et psychiatrique.

Les SN ont le profil le moins favorable en termes d'évolution psychiatrique à un an.

En ce qui concerne l'évolution cognitive, le profil des SN est intermédiaire entre ANI et GAD65 (les plus défavorables) et ANA et ANM (les plus favorables).

L'évolution à un an parmi les SN est retrouvée inchangée voire aggravée par rapport à la situation initiale, dans près de 38% des cas en ce qui concerne la comitialité et les troubles cognitifs, 30% des cas sur le plan psychiatrique, avec un retentissement socioprofessionnel patent dans près de 30% des cas.

**Figure 23. Répartition de l'évolution de la symptomatologie des patients après un an de traitement selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019, pour lesquels les évolutions des crises (N=30), cognitive (N=38), psychiatrique clinique (N=38) et socio-professionnelle (N=38) sont connues.

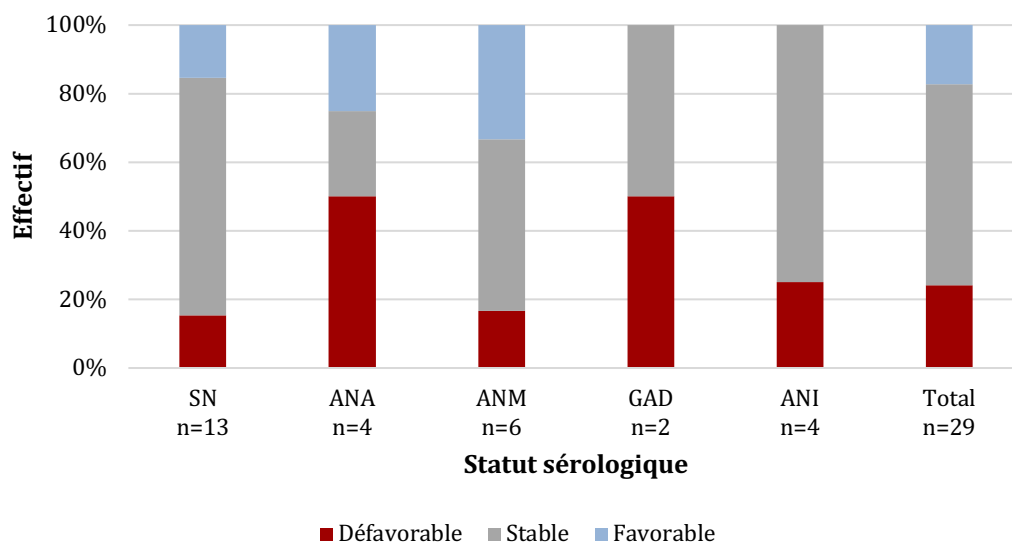
Note de lecture : Parmi les 16 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative pour lesquels l'évolution des crises est connue, pour 2 patients l'évolution défavorable, pour 4 patients elle est inchangée, pour 6 patients elle est partiellement favorable, pour 3 patients elle est favorable et pour 1 patient elle est asymptomatique.

## vii) Profil clinique au long cours

Il a été étudié ici l'évolution du mRS au long cours par rapport à celui recueilli à un an après le traitement. La fréquence d'évolution défavorable du mRS des patients SN est la plus faible

avec 2 patients sur 13 pour un total de 7 patients sur 29. Les taux les plus importants sont relevés au sein des ANA (2 patients sur 4) et les GAD65 (1 patient sur 2).

**Figure 24. Répartition de l'évolution de la symptomatologie des patients après un an de traitement selon le statut sérologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 et pour lesquels la symptomatologie à un an du traitement est connue (n=29).

Note de lecture : Parmi les 13 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative pour lesquels la symptomatologie à un an du traitement est connue, 2 (15,4%) présentent une évolution défavorable de leur symptomatologie à un an du traitement.

### Décès

7 patients des 10 ANI sont décédés, tous en contexte d'une néoplasie non éligible à une thérapeutique à visée curative.

2 décès parmi les ANA, une jeune femme de 27 ans après 4 mois en service de réanimation pour un état de mal épileptique généralisé de novo supra-réfractaire et une femme de 68 ans après 3 ans d'évolution de son encéphalite et en contexte d'un lymphome non-Hodgkinien.

3 patients SN sont décédés, un homme de 36 ans plus de 6 ans après le début de son encéphalite limbique du fait d'une infection opportuniste sous Azathioprine, un homme de 64 ans près de 2 ans après le début de sa symptomatologie psychiatrique dans le cadre de son encéphalite limbique, pas autolyse et un homme de 29 ans près de deux mois après l'installation de son tableau d'encéphalite limbique, du fait d'un arrêt cardio-respiratoire sur une récurrence d'un état de mal épileptique généralisé.

1 patiente ANM est décédée à l'âge de 77 ans, des complications d'une démence consécutive à une encéphalite limbique à anticorps anti-LGI1 évoluant depuis 3 ans.

## B . Recherche de profils particuliers parmi les SN et les ANA

### i) Lien entre durée écoulée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique et évolution clinique à un an

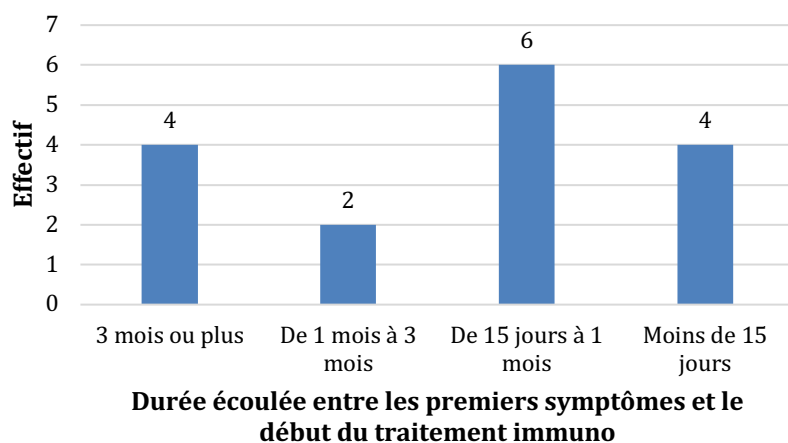
#### SN

Il est présumé que le délai entre les premiers symptômes et le début du traitement peut avoir une influence sur l'évolution clinique des patients à un an. En effet, au regard des mécanismes physiopathologiques suspectés sous-jacents, l'inflammation, quel qu'en soit l'origine, entraîne une mort neuronale si non traitée. Il en va de même de la cytotoxicité secondaire aux crises comitiales répétées, voire à un état de mal épileptique. Enfin, un patient dont l'état psychiatrique, cognitif et/ou de vigilance est altéré est plus sujet aux événements de vie négatifs (traumatismes, accidents, ...)

Afin d'analyser le lien entre la durée écoulée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique et l'évolution clinique à un an des patients, ces derniers ont été classés en deux sous-populations :

- Patients traités moins d'un mois après la manifestation des premiers symptômes (n=10)
- Patients traités un mois ou plus après l'apparition des premiers symptômes (n=6)

**Figure 25. Nombre de patients séronégatifs selon la durée écoulée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 (n=16)

Note de lecture : Parmi les 16 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative et ayant reçu un traitement immunologique, la durée écoulée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique étaient de 3 mois ou plus pour 4 patients.

*Note* : Une personne atteinte d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative n'a pas reçu de thérapie immunologique.

L'analyse des deux groupes selon l'évolution clinique à un an met en évidence plusieurs éléments. Alors que 3 patients sur 6 connaissent une évolution défavorable de leur mRS à un an du traitement parmi le groupe dont les durées écoulées entre les premiers symptômes et le début du traitement sont les plus longues, seulement 1 patient sur 10 est dans cette même situation parmi les patients dont les durées sont les plus courtes

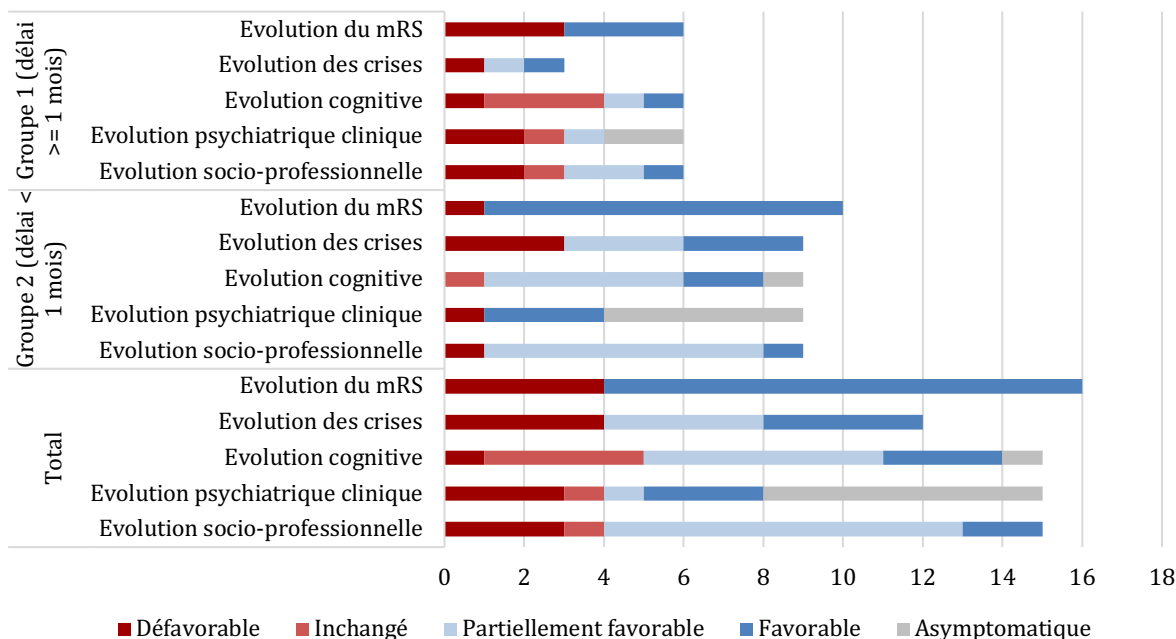
Par ailleurs, le délai ne semble pas influencer sur l'évolution des crises (1 patient sur 3 connaît une évolution défavorable des crises dans le groupe 1, 3 patients sur 9 dans le groupe 2) ;

Sur le plan cognitif, le groupe dont la durée entre les premiers symptômes et le traitement immunologique est la plus longue (supérieure ou égale à un mois) semble avoir une évolution plus défavorable que le groupe dont le délai entre les premiers symptômes et le traitement est le plus faible (inférieur à un mois) : 4 patients sur 6 ont une évolution cognitive défavorable ou inchangée, contre 1 patient sur 9 à l'évolution inchangée parmi le groupe qui est traité le plus rapidement.

Aussi, alors que la moitié des patients (trois sur six) du groupe dont le délai entre les premiers symptômes et le traitement est le plus long ont une évolution à un an défavorable ou inchangée sur le plan psychiatrique clinique et socio-professionnelle, seulement un patient sur neuf du groupe 2 connaît une évolution défavorable pour ces deux critères.

Les éléments susmentionnés semblent indiquer une corrélation entre la durée écoulée entre la manifestation des premiers symptômes et le début du traitement immunologique et l'évolution clinique à un an des patients.

**Figure 26. Nombre de patients séronégatifs selon la durée écoulée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique et l'évolution à un an du profil clinique et socio-professionnel**



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 (n=17)

Note de lecture : Parmi les 6 patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative et dont la durée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique est supérieure ou égale à un mois, la moitié ont connu une évolution défavorable du mRS à un an du traitement.

Afin de tenir compte de l'effet potentiel du délai entre les premiers symptômes et le début du traitement sur l'évolution clinique et sociale du patient, les deux groupes de patients ont été analysés séparément.

Le groupe des patients ayant un délai entre l'apparition des premiers symptômes et le début du traitement immunologique supérieur à un mois est constitué seulement de six personnes, la recherche de profils différents parmi ce groupe n'est pas pertinente en raison du faible nombre d'observations. De plus, les durées entre les premiers symptômes et le début du traitement sont comprises entre 1 mois et un peu plus de 4 ans pour ces patients, indiquant une potentielle hétérogénéité des profils.

### ANA

Les patients ANA n'étant qu'au nombre de 6, la probabilité que les comparaisons entre la durée écoulée depuis les premiers symptômes et le début du traitement immunologique et l'évolution clinique et socio-professionnelle à un an du traitement soient fiables est faible.

Par cohérence des analyses, seuls les patients ANA dont la durée écoulée depuis les premiers symptômes et le début du traitement immunologique est inférieure à 1 mois seront retenus pour la suite, à savoir 4 des 6 patients.

## **ii) Regroupement des profils similaires**

*SN*

Le Tableau 3 ne semble pas mettre en relief l'existence éventuelle d'un profil unique aussi bien clinique, paraclinique qu'en terme d'évolution au sein des SN qui suggérerait alors la possibilité d'une étiologie commune.

Toutefois, l'existence initiale de crises comitiales est systématique, ainsi que de troubles cognitifs et/ou psychiatriques à l'exception d'un cas.

**Tableau 3. Profil sociodémographique et clinique des SN dont la durée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique est inférieure à un mois**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Femme										
Âge inférieur à la médiane (36 ans)										
Diagnostic défini selon les critères de Graus										
Autre(s) anticorps détecté(s)										
Synthèse intrathécale										
Pléiocytose										
IRM cérébrale anormale										
Séquence T2-Flair anormale										
Anomalies sur la zone médio-temporale										
EEG anormale										
Présence de figures épileptiques sur l'EEG										
Passage en réanimation										
Symptômes cognitifs/psy										
Mouvements moteurs / dysautonomiques										
Crise(s)										
Hypovigilance										
mRS >=4										
mRS à un an favorable								-		
Évolution symptômes psychiatriques à un an favorable ou partiellement favorable								-		
Évolution cognitive à un an favorable								-		
Évolution des crises à un an favorable								-		
Évolution socio-professionnelle à un an favorable								-		
Contexte tabagique										
Contexte cannabis										

Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 et pour lesquels la durée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique est inférieure à un mois (n=10)

Note de lecture : Le patient 1 est une femme.



## ANA

Le Tableau 2 ne semble pas mettre en évidence de profil particulier sur l'ensemble et au sein de la cohorte.

Les terrains et comorbidités, les profils cliniques initiaux, les anomalies du LCR et à l'IRM cérébrale diffèrent sensiblement.

Néanmoins, un critère notable semble partagé parmi les patientes 1, 2 et 3, la gravité clinique initiale comme indiquée par la présence d'un mRS supérieur ou égal à 4, d'une hypovigilance et la nécessité d'un séjour en service de réanimation. Les patientes 1 et 2 ont présenté une évolution clinique plutôt positive à un an comme indiqué notamment par le mRS à un an favorable. La patiente 3 est décédée précocement au cours du séjour initial en service de réanimation.

**Tableau 4. Profil sociodémographique et clinique des ANA dont la durée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique est inférieure à un mois**

	1	2	3	4
Femme				
Âge inférieur à la médiane (27 ans)				
Diagnostic défini selon les critères de Graus				
Autre(s) anticorps détecté(s)				
Synthèse intrathécale				
Pléiocytose				
IRM cérébrale anormale				
Prise de contraste				
Séquence T2-Flair anormale				
Anomalies sur la zone médio-temporale				
EEG anormale				
Présence de figures épileptiques sur l'EEG				
Passage en réanimation				
Symptômes cognitifs/psy				
Mouvements moteurs / dysautonomiques				
Crise(s)				
Hypovigilance				
mRS >=4				
mRS à un an favorable			-	
Évolution symptômes psychiatriques à un an favorable ou partiellement favorable			-	
Évolution cognitive à un an favorable			-	
Évolution socio-professionnelle à un an favorable			-	
Évolution des crises à un an favorable			-	
Tabac				

Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmunes et présentant des anticorps neuropiles atypiques, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 et pour lesquels la durée entre les premiers symptômes et le début du traitement immunologique est inférieure à un mois (n=4)

Note de lecture : Le patient 1 est une femme.

## V. DISCUSSION

La cohorte analysée dans cette étude est composée de 47 patients répartis en 5 catégories selon la présence d'un type d'anticorps (ANA, ANM, GAD65, ANI) ou en l'absence (SN). Les effectifs sont relativement faibles, ne permettant pas d'effectuer des tests statistiques afin de déterminer une éventuelle dépendance entre 2 variables. Les analyses conduites sont ainsi exclusivement descriptives.

Concernant le sous-groupe des ANA, les résultats obtenus n'ont pu être comparés à ceux de la littérature en raison d'un manque de publication sur le sujet. En effet, il n'existe pas de publication connue à ce jour concernant les ANA en dehors de la description d'un cas unique par Thanarajah *et al.* en mars 2019: il s'agit d'un cas atypique d'une femme de 67 ans ayant présenté un tableau d'encéphalite avec dysfonctionnement cérébelleux et temporal mais sans comitialité, sans pléiocytose dans le LCR, mais associé à des taux élevés d'anticorps neuropiles dans le LCR dirigés contre un épitope encore inconnu de la surface neuronale du cervelet, de l'hippocampe, du thalamus et du bulbe olfactif. La patiente a été traitée avec succès par corticothérapie, une plasmaphérèse et du Rituximab [41].

### A . Le sous-groupe SN et la littérature

Concernant le sous-groupe des SN, afin de juger de la représentativité des résultats obtenus, ces derniers ont été comparés à ceux obtenus dans 3 cohortes SN de la littérature [6] [7] [4]. Le profil sociodémographique n'est pas tout à fait comparable aux autres cohortes, avec notamment une proportion plus forte de femmes. La faiblesse des effectifs peut en être la cause, et dans ce cas les résultats obtenus doivent être interprétés avec précaution.

En ce qui concerne le statut clinique initial dans la présente cohorte, près de 9 patients séronégatifs sur 10 (88,2 %) ont connu au moins un épisode épileptique avant le traitement, et des troubles cognitifs et comportementaux et une hypovigilance dans respectivement 94,1 % et 58,8% des cas. 41,2% des patients SN avaient un score modifié de Rankin supérieur ou égal à 4 en début de traitement. 35,3% des patients séronégatifs ont effectué au moins un passage en réanimation. 62,5% des patients séronégatifs présentaient une pléiocytose à prédominance lymphocytaire. 70,6% des IRM cérébrales relevaient des anomalies parmi les SN, dont 100% des lésions hyper intenses en séquence T2 FLAIR, de topographie temporale dans 91,7% des cas, et prenant le contraste à l'injection de Gadolinium dans 10% des cas.

Dans la cohorte SN de Dalmau *et al.*, la plainte initiale la plus fréquente était un trouble de la mémoire à court terme. Le LCR montrait une pléocytose chez 7 (58%) avec une médiane de 13 globules blancs / mm<sup>3</sup> (extrêmes : 9-25). Il n'est pas précisé le statut de la synthèse intrathécale [6].

Dans la cohorte SN de Lee *et al.*, il était relevé une prépondérance de troubles cognitifs/comportementaux (100%) et de crises comitiales (60%), 10% de mRS 2, 45% de mRS 3, 40% de mRS 4, 5% de mRS 5, puis près de 50% de mRS 4 ou 5 au moment le plus défavorable [7].

Dans la cohorte SN de Von Rhein *et al.*, 100% des patients présentaient une épilepsie du fait qu'il s'agissait de la population d'intérêt initialement, 86% (24 sur 28) étaient altérés dans les fonctions exécutives ou de la mémoire, 39% (10 sur 25) étaient déprimés, 64% (18 sur 28) présentaient des mesures physiologiques du LCR, 18% (5 sur 28) présentaient des perturbations de la barrière hémato-encéphalique, 11% (3 sur 28) montraient des bandes oligoclonales, un patient présentait une synthèse intrathécale d'IgG, et un patient présentait des mesures élevées de lactate. À l'IRM cérébrale, une hypertrophie et/ou une hyperintensité uni et/ou bilatérales des amygdales et / ou des hippocampes a été relevé chez tous les patients initialement, et 21% (6 sur 28) souffraient d'une atteinte bilatérale [4].

Aucune néoplasie n'a été mise en évidence dans le groupe SN malgré une exploration paraclinique approfondie et un suivi pour certains pouvant s'étaler sur plusieurs années. Néanmoins il ne peut être exclu avec certitude une cause néoplasique qu'après au moins 5 ans sans l'apparition d'une néoplasie sous-jacente [42] [43]. Ce résultat diffère de la cohorte de Dalmau *et al.*, qui a relevé quatre patients avec des tumeurs solides (un adénocarcinome pulmonaire, deux adénocarcinome œsophagiens, et deux adénopathies cervicales métastatiques de tumeur primitive inconnue) et un avec une leucémie lymphocytaire chronique ; ainsi que pour la cohorte de Lee *et al.*, qui a retrouvé un tératome ovarien, un CBPC, une leucémie et un méningiome ; mais concorde avec la cohorte de Von Rhein *et al.*, dans laquelle aucune néoplasie sous-jacente n'a été découverte.

Concernant la prise en charge thérapeutique, près de 60% des SN de la présente cohorte ont bénéficié d'un traitement de première ligne dans le premier mois, dont près de 25% dans les deux premières semaines. Il a été relevé dans ce sous-groupe l'usage des immunothérapies de première ligne de façon similaire aux 3 cohortes SN suscitées [6] [7] [4] et compatibles avec les recommandations d'experts.

En ce qui concernant le délai d'introduction d'une immunothérapie, les analyses menées dans le sous-groupe des SN semblent conforter l'existence d'un lien entre l'introduction précoce d'une immunothérapie et l'évolution clinique favorable à un an, corroborant ainsi la notion selon laquelle la reconnaissance précoce d'une affection potentiellement réversible, telle que l'encéphalite limbique, est toujours cruciale pour un traitement ciblé approprié, et elle est associée à de meilleurs résultats cliniques [70] (71) (72). En effet, ce lien semble se vérifier pour l'évolution à un an du mRS, des troubles cognitifs et psychiatriques, du statut socioprofessionnel, mais de façon surprenante pas des crises comitiales dont l'évolution est identique quelle que soit le délai de mise en route du traitement (3 des 9 patients traités précocement ont développé une épilepsie focale invalidante séquellaire, contre 1 des 3 traités après un mois d'évolution). On peut émettre l'hypothèse selon laquelle une sensibilité clinique nettement plus importante des crises comitiales par rapport aux autres facteurs rapportés, et une lésion corticale nettement moindre suffisante pour pourvoir un retentissement clinique épileptique par rapport aux autres facteurs, justifierait cette différence de résultats.

Au sein de la cohorte de Lee *et al.*, cette donnée n'a pas été analysée séparément pour les SN. Toutefois, sur l'ensemble de leur cohorte d'encéphalite limbique autoimmune, l'introduction d'une immunothérapie dans le premier mois d'évolution n'était pas associée de façon significative à une amélioration du mRS pendant le suivi, sans impact significatif du statut sérologique, en analyse uni et multivariée.

Dans la cohorte de Dalmau *et al.*, le délai moyen d'hospitalisation était de quelques semaines (temps médian : 2 semaines ; plage : 0,5-12). Toutefois, l'analyse du délai d'introduction d'une immunothérapie n'a pas été effectuée au sein des cohortes de Dalmau *et al.* et Von Rhein *et al.*

Au regard de l'évolution au cours du suivi, dans la présente cohorte, une amélioration précoce du mRS a pu être relevée au sein de la majorité des patients SN, se maintenant voire se poursuivant à un an, et pour certains au long cours. Aussi, l'évolution, favorable, à un an semblait relativement homogène concernant les différents symptômes étudiés et le statut socioprofessionnel.

Dans la cohorte de Dalmau *et al.*, chez quatre patients, le dysfonctionnement de la mémoire à court terme est resté comme symptôme isolé tout au long de l'évolution de la maladie. Les convulsions, la somnolence et les problèmes psychiatriques étaient inhabituels. Une amélioration clinique est survenue chez 6 (54%) des 11 patients évaluables [6].

Dans la cohorte de Von Rhein *et al.*, après un suivi médian de 18 mois après introduction de l'immunothérapie, 46% (13/28) des patients étaient libres de crise (> 2 mois), 48% (13/27)

présentaient des améliorations de l'IRM (réduction du volume de l'amygdale et / ou de l'hippocampe), une évolution variable de la cognition, améliorée dans 57% (16/28), aggravée dans 32% (9/28), et de l'humeur, améliorée dans 14% (4/25) et détérioré dans 11% (3/25). L'immunothérapie a été interrompue à 75% (21/28). Les différentes évolutions cliniques n'étaient pas corrélées les unes aux autres et les résultats ne pouvaient pas être prédits ni attribuables avec certitude au traitement immunologique [4].

Dans la cohorte de Lee *et al.*, le suivi moyen était de 22.5 +/- 12.2 mois, et une amélioration du mRS était relevée dans 90% des cas, avec un mRS jugé favorable dans 80% des cas. Toutefois il importe de rappeler que tous les patients avaient bénéficié de cures de Rituximab [7].

Ainsi, certains des résultats obtenus concernant les cas séronégatifs de la présente cohorte reviennent bien différents des résultats obtenus au travers des trois cohortes SN relevées dans la littérature, notamment celle présentée par Dalmau *et al.* Ces différences pourraient avant tout être majorées/expliquées en tout ou partie en raison de critères diagnostiques de sélection des patients suspectés présenter une encéphalite limbique séronégative variables selon les études précitées. En effet, nous avons retenu des critères de sélection larges, en lien avec ceux proposés par l'équipe de Graus *et al.*, en incluant les diagnostics possibles, probables et définis, ce qui n'a pas toujours été le cas en ce qui concerne la littérature. Par ailleurs, seuls les tableaux cliniques et/ou radiologiques répondant au diagnostic d'encéphalite limbique ont été pris en compte dans la présente cohorte, ce qui n'a pas été le cas dans la cohorte de Lee *et al.*, où toutes les formes radio-cliniques compatibles avec un encéphalite auto-immune, limbique ou non, ont été investiguées [7].

**Tableau 5. Comparaison du sous-groupe des SN avec les cohortes de SN étudiées à ce jour**

	<b>Présente cohorte</b>	<b>Dalmau <i>et al.</i></b>	<b>Lee <i>et al.</i></b>	<b>Von Rhein <i>et al.</i></b>
<b>Taille de l'échantillon (nb de patient)</b>	17	12	35	28
<b>Age (intervalle)</b>	46 ans (17-95)	62 ans (40-79)	40 ans	48 ans +/- 15
<b>Homme (%)</b>	53	75	55	71
<b>Symptômes initiaux prépondérants</b>	94% de troubles cognitifs tout type. 88% de crises comitiales. 59% d'hypovigilance.	100% de troubles mnésiques. 30% de confusion.	100% de troubles cognitifs tout type. 60% de crises comitiales. 50% mouvements anormaux/ dysautonomie.	100% de crises comitiales (critère d'inclusion). 86% de troubles cognitifs tout type. 46% de troubles mnésiques.
<b>mRS initial à 4 ou 5</b>	41%	Non renseigné	40%	Non renseigné
<b>Néoplasie (nb de patient)</b>	0	5	4	0
<b>Réanimation (nb de patient)</b>	6	Non renseigné	Non renseigné	0
<b>Pléiocytose (nb de patient)</b>	10	7	Non renseigné	5
<b>IRM FLAIR anormale (nb)</b>	12	12	Non renseigné	28

<b>de patient)</b>				
<b>IRM temporo-médial anormal (nb de patient)</b>	11	12 bilatéral. (critère d'inclusion)	Non renseigné	6, bilatéral. 22 unilatéral.
<b>Ralentissement EEG (nb de patient)</b>	14	10	Non renseigné	Non renseigné
<b>Paroxysme EEG (nb de patient)</b>	13	0	Non renseigné	Non renseigné
<b>Délai symptômes-immunothérapie (intervalle)</b>	Moins de 1 mois pour 10 patients (7 jours-50 mois).	2 semaines (0.5-12).	Non renseigné	Âge moyen au début des crises 45 ans +/- 16.
<b>Durée moyenne de suivi (mois)</b>	29 (écart-type : 28)	56 (1-168)	Non renseigné	18 +/- 17
<b>Évolution favorable pendant le suivi (nb de patient)</b>	À un an, près de 60% pour le mRS, les crises, les troubles cognitifs et les AVQ.	6/11 (3 partiellement, 3 entièrement) en terme d'autonomie pour les AVQ.	80% d'amélioration du mRS. 70% d'évolution favorable du mRS	13/28 pour les crises comitiales. 16/28 pour les troubles cognitifs tout type.
<b>Rechute</b>	1 avant 1 an. 1 après un an.	0	Non renseigné	Non renseigné

Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, cohortes de Dalmau *et al.* [6], Lee *et al.* [7] et Von Rhein *et al.* [4]

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune séronégative, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 (n=17)

Signalons que parmi la cohorte de Dalmau *et al.*, une patiente a subi une transplantation cardiaque onze ans avant l'apparition de l'encéphalite limbique. Au moment du diagnostic, cette personne bénéficiait d'un traitement constitué de faibles doses de stéroïdes et de Mycophénolate.

En ce qui concerne la cohorte de Lee *et al.*, nombres d'analyses du sous-groupe SN ont été effectuées conjointement avec les autres sous-groupes d'encéphalites séropositives. Ainsi, les informations ne peuvent être évaluées séparément.

## B . Le sous-groupe SN comparé aux sous-groupes séropositifs

### i) Dans la présente cohorte

Le délai de prise en charge entre les premiers symptômes et le premier traitement immunologique est le plus court parmi les SN, puis les ANA, par rapport aux autres sous-groupes. Ceci pourrait s'expliquer du fait d'un tableau clinique d'évolution plus aiguë et/ou bruyante que pour les autres sous-groupes.

Concernant le traitement, il a été relevé chez les SN l'usage des immunothérapies de première ligne de façon similaire aux GAD65, ANM et ANI. Néanmoins, dans cette même catégorie, l'emploi d'une immunothérapie de seconde ligne était exceptionnel en l'absence

d'argument immunologique fort qu'était la mise en évidence d'un anticorps anti neuronal et donc un rapport bénéfice risque habituellement jugé défavorable pour un renforcement thérapeutique. Ces données sont compatibles avec celles de la littérature et les recommandations d'experts. Un renforcement thérapeutique chez les ANA était effectué avec une fréquence intermédiaire entre les SN et les autres sous-groupes. Ceci tient certainement du caractère incertain du marquage neuropile atypique, mais pour autant conférant un argument immunologique supérieur aux SN.

L'évolution a donc été évaluée de façon relative et en trois temps par rapport à l'introduction de la première immunothérapie : le mRS à 3-6 mois par rapport au mRS initial, le mRS à un an par rapport au mRS à 3-6mois et le mRS au dernier suivi par rapport au mRS à un an. Elle relève notamment au sein des SN et des ANA une amélioration précoce dès la période de 3-6 mois pour la majorité des patients. L'amélioration se poursuit pour certains dans une mesure plus faible à un an et également au long cours, avec en parallèle une tendance prépondérante à une stabilisation clinique. Une minorité semble poursuivre une aggravation du mRS à un an puis au long cours. Ceci souligne l'intérêt d'une prise en charge dépassant un an. Toutefois, ces analyses relatives ne permettent pas de mettre en évidence les cas de patients ayant présenté une amélioration initiale après introduction du traitement immunologique, et qui pourtant ont montré un profil défavorable à un an. Ni si les cas en amélioration à 3-6mois sont les mêmes à un an et au long cours, et inversement pour la stabilité voire l'aggravation.

L'évolution a aussi été évaluée de façon absolue à un an. Concernant le mRS à un an, les SN et ANA semblent avoir un profil intermédiaire entre les ANM et les ANI, avec toutefois des ANA globalement plus sévères que les SN. Ce profil intermédiaire des SN semble exister également en termes d'évolution des crises comitiales, des troubles cognitifs et psychiatriques et du statut socioprofessionnel. Néanmoins, les ANA présentent pour ces mêmes critères un profil globalement plus favorable que les SN, et qui tend à se rapprocher de celui des ANM. Ceci corrobore l'hypothèse d'un mécanisme commun entre ANA et ANM, sous-tendu par une cible antigénique à la surface membranaire neuronale. Ces différences d'évolution intergroupes sont à pondérer du fait de la différence d'effectifs et de délai d'introduction d'une première immunothérapie entre les groupes, mais aussi de la gravité clinique neurologique initiale. En effet les SN sont environ deux fois plus nombreux que les ANA et ANM, et bénéficient d'une prise en charge globalement plus précoce. A l'inverse, les ANA sont globalement discrètement plus sévères neurologiquement initialement que les SN et ANM qui eux sont similaires. Enfin, deux ANA étaient porteurs de comorbidités graves.

Par ailleurs, il convient de relever qu'il est souvent difficile au stade aigu initial d'évaluer la présence ou l'absence d'une altération cognitive et/ou psychiatrique sous-jacente en raison de l'association fréquente de crises ou encore d'un syndrome confusionnel. Ainsi, passée la phase aiguë, l'amélioration de troubles cognitifs et/ou psychiatriques peut être liée à l'amélioration du syndrome confusionnel et/ou critique initiaux. Or, il importe en termes de pronostic de distinguer les troubles cognitifs/psychiatriques de mécanisme critique/post critique, des troubles attentionnels/de la vigilance, ou directement en lien avec l'inflammation de l'encéphalite, ou encore la nécrose neuronale secondaire. A noter que pour pallier à cette difficulté, une équipe Coréenne a proposé en 2019 un score CASE (Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis) afin d'évaluer la sévérité clinique de différentes formes d'encéphalite auto-immune au stade initial et sur l'évolution à long terme. Cette nouvelle échelle a bénéficié d'une excellente fiabilité inter-observateur (ICC = 0,97) et intra-observateur (ICC = 0,96) pour les scores totaux, d'une forte corrélation avec le mRS ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ) et a présenté une cohérence interne acceptable (alpha de Cronbach = 0,88). Enfin, dans la cohorte de validation, l'échelle a montré une fiabilité inter-observateur élevée (ICC = 0,99) et une bonne cohérence interne (alpha de Cronbach = 0,92) [45]. Nos données étant rétrospectives, cette échelle n'a pas été utilisée, mais pourra l'être dans les cas futurs.

Le risque de récurrence est apparu relativement indépendant du statut sérologique, à un an et à long terme. À court terme, ce risque était principalement associé à une décroissance d'une corticothérapie initiale. Les six patients ayant récidivé après un an n'avaient pas récidivé au cours de la première année, et souvent ils étaient libres de toute thérapeutique immunologique depuis au moins deux mois. L'effectif de récurrence après un an est discrètement plus élevé que celui avant un an, mettant en lumière l'intérêt d'un suivi prolongé.



**Tableau 6. Comparaison du sous-groupe des SN avec les sous-groupes séropositifs**

	<b>SN</b>	<b>ANM</b>	<b>ANA</b>	<b>ANI</b>	<b>GAD</b>
<b>Taille de l'échantillon (nb de patient)</b>	17	10	6	10	4
<b>Âge (intervalle)</b>	46 ans (17-95)	44 ans +/- 22	44 ans +/- 24	66 ans +/- 11	47 ans +/- 14
<b>Homme (%)</b>	53	60	33	70	50
<b>Symptômes initiaux prépondérants</b>	94% de troubles cognitifs tout type. 88% de crises comitiales. 59% d'hypovigilance.	82% de troubles cognitifs tout type. 73% d'épilepsie. 54.5% d'hypovigilance. 54.5% de mouvements anormaux/ dysautonomie	100% de troubles cognitifs tout type. 67% de crises comitiales. 67% hypovigilance.	100% de troubles cognitifs tout type. 78% d'hypovigilance. 44% de crises d'épilepsie.	100% de crises d'épilepsie. 75% de troubles cognitifs tout type. 25% d'hypovigilance.
<b>mRS initial à 4 ou 5</b>	41%	40%	65%	70%	25%
<b>Néoplasie (nb de patient)</b>	0	2	0	9	1
<b>Réanimation (nb de patient)</b>	6	6	3	3	1
<b>Pléiocytose (nb de patient)</b>	10	6	4	5	1
<b>Synthèse intrathécale (nb de patient)</b>	16	7	6	10	4
<b>IRM c. anormale (nb de patient)</b>	12	6	6	10	3
<b>FLAIR anormal (nb de patient)</b>	12	5	6	10	3
<b>IRM temporo-médial anormal (nb de patient)</b>	11	4	5	8	3
<b>Ralentissement EEG (nb de patient)</b>	14	8	5	7	3
<b>Paroxysme EEG (nb de patient)</b>	13	6	3	4	3
<b>Délai symptômes-immunothérapie &lt; 1 mois (intervalle).</b>	10 patients (7 jours-50 mois).	5 patients.	3 patients.	2 patients.	1 patient.
<b>Durée moyenne de suivi en années (écart-type)</b>	2,4 (2,3)	1,4 (0,8)	2,8 (3,1)	1,2 (1,5)	3,8 (3,9)
<b>Évolution à un an de suivi (%)</b>	15% mRS 0-1. 75% mRS 2-3.	30% mRS 0-1. 70% mRS 2-3.	50% mRS 0-3. 50% mRS 4-6.	40% mRS 2-3. 60% mRS 4-6.	25% mRS 0-1. 50% mRS 2-3.
<b>Rechute</b>	1 avant 1 an. 1 après un an.	2 avant 1 an. 1 après 1 an.	1 avant 1 an. 1 après 1 an.	1 avant 1 an. 1 après 1 an.	0 avant 1 an. 2 après 1 an.

Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Champ : Patients atteints d'une encéphalite limbique dysimmune, pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2010 et septembre 2019 (n=47)

## ii) Analyse comparative des sous-groupes dans la littérature

Au sein de la littérature, seule l'équipe de Lee *et al.* a effectué une analyse comparative, toutefois partielle, des sous-groupes de sa cohorte.

À l'instar de la présente étude, le sous-groupe SN a eu une meilleure réponse partielle à l'immunothérapie de première intention que le sous-groupe ANI. Par ailleurs, il était observé plus souvent des hypersignaux T2 anormaux à l'IRM dans le sous-groupe SN et plus fréquemment une atteinte cérébelleuse dans le sous-groupe ANI par rapport aux ANM.

Contrairement à la présente étude, il a été mis en évidence que le sous-groupe ANM présentait un score mRS plus favorable lors de l'administration d'immunothérapie de première intention et une durée de suivi plus longue par rapport au sous-groupe SN. Surtout, il n'était observé aucune différence dans les profils évolutifs parmi les sous-groupes, mais ce après un traitement systématique par Rituximab : en effet, la découverte la plus remarquable de l'étude de Lee *et al.* a été que les effets du Rituximab dans le sous-groupe SN et le sous-groupe ANI étaient comparables à ceux du sous-groupe ANM.

## C . Recherche de profils communs parmi les SN et au sein des ANA

### i) SN

L'absence de mise en évidence d'un profil unique au sein des patients séronégatifs peut avant tout s'expliquer au travers des critères diagnostics utilisés, qui acceptent plusieurs niveaux de fiabilité diagnostique (possible, probable et définie). Pour autant, lors de l'étude au cas par cas au sein de ce sous-groupe, il peut être relevé différents clusters de patients pour lesquels le terrain, le profil clinique initial et l'évolution évoquent l'existence d'une même entité pathologique (cf. description SN cas par cas). Il importe de mentionner certaines particularités individuelles difficiles à mettre en évidence sur le plan statistique principalement en raison du faible échantillon de patients étudié :

- Deux patients, une femme d'une trentaine d'années et un homme d'une soixantaine d'années, ont développé un tableau d'encéphalite limbique dans le mois suivant une **chirurgie rachidienne**. Les deux cas ont été retenus comme possible selon les critères de Graus *et al.* L'une, après une chirurgie de décompression radiculaire dans le cadre d'une névralgie cervico-brachiale, a présenté une épilepsie focale temporale de novo, des troubles mnésiques à mesure et une synthèse intrathécale d'IgG significative à trois reprises. Elle n'a jamais reçu de traitement immunologique. Elle s'est aggravée progressivement sur le plan mnésique (de type hippocampique selon des bilans neuropsychologiques itératifs) sur les 3 ans depuis le début de la symptomatologie, et conserve une épilepsie réfractaire traitée par 3 anti épileptiques oraux. Le second, après une chirurgie d'arthrodèse lombaire, a développé une symptomatologie psychiatrique sévère réfractaire aux traitements anti psychotiques, des mouvements anormaux non

étiquetés et des crises comitiales focales de novo avec à l'EEG initial un état de mal épileptique focal frontal gauche et la visualisation de figures type delta brush. Il a bénéficié à 14 mois du début des symptômes de 6 cures d'immunoglobulines mensuelles et d'une corticothérapie orale à 1mg/kg/jour. Au décours il était noté une relative stabilité de son état général, mais la persistance d'importants troubles thymiques et d'une épilepsie focale réfractaire. Son décès par autolyse est survenu peu après son transfert en service de psychiatrie. La clinique, les anomalies EEG et l'évolution défavorable malgré une immunothérapie de première ligne font se poser la question d'un éventuel faux négatif dans la recherche des anticorps anti neuronaux sous-jacent, notamment à anti-NMDA-R, comme expliqué précédemment au travers des limites techniques en particulier pour les anticorps anti NMDA-R. En outre, l'existence d'un geste neurochirurgical précédant l'encéphalite pour ces deux patients fait suspecter la possibilité d'une brèche iatrogène de la barrière hématoencéphalique alors responsable d'une réaction immunitaire inhabituelle (par exemple une exposition autoantigène-autoanticorps) à l'origine du trouble présumé auto-immun. Bien qu'aucun cas d'encéphalite autoimmune après un geste neurochirurgical n'ait été publié, l'existence de cas de myélite transverse récurrente et de syndrome de Guillain-Barré et ses apparentés, développés après une chirurgie élective du rachis évoque la possibilité un mécanisme similaire [46] [47] [48].

- Deux patients masculins d'une trentaine d'années, connus pour une **consommation cannabinique chronique importante**, ont développé un tableau clinique similaire de céphalées fébriles suivies d'un état de mal épileptique généralisé. Le diagnostic retenu dans les deux cas a été celui d'encéphalite autoimmune limbique définie selon les critères de Graus *et al.* L'évolution pour l'un a été favorable dès la première cure d'immunoglobuline instaurée à 17 jours du début des symptômes, mais il conservait une épilepsie imparfaitement contrôlée par une bithérapie anti comitiale à 3 ans d'évolution. Le second a présenté une résolution initiale de l'état de mal épileptique moyennant une thérapeutique anti comitiale de rigueur, une cure de SOLUMEDROL avec relai par corticoïdes per os à 1mg/kg/jour, et 5 échanges plasmatiques, le tout instauré à 11 jours du début des symptômes. La récurrence dans les jours qui ont suivi d'un état de mal épileptique généralisé s'est compliquée d'un arrêt cardiorespiratoire et du décès du patient. En dépit d'une importante littérature concernant les nombreux effets secondaires d'ordre neuropsychiatrique aigus et chroniques du cannabis, en prise ponctuelle comme chronique [49], aucun cas d'encéphalite limbique autoimmune définie n'a fait l'objet d'une publication. Par ailleurs, le second patient, sans antécédent personnel ou familial de maladie coeliaque, présentait une positivité sérique significative pour des anticorps de

type IgA anti-gliadine (45ua/ml, N<15), sans pouvoir déterminer leur signification exacte, pathologique ou fortuite, réaction immunologique croisée... Une revue de la littérature a relevé la publication d'un cas d'allure similaire de NORSE (New Onset Refractory Status Epilepticus ou état de mal épileptique réfractaire de novo) associé à ce que les auteurs ont qualifiés de **crise coéliqua** en contexte d'une maladie coéliqua découverte à cette occasion [50].

- Chez deux hommes âgés d'une quarantaine d'années, il était relevé initialement la présence d'**anticorps anti-VGKC** au niveau sérique, négatifs dans le LCR et pour la recherche des sous-types LGI1 et CASPR2. L'ensemble a été recontrôlé négatif à deux reprises. Or, dans la littérature, les anticorps anti-LGI1 et anti-CASPR2 sont associés à des syndromes différents mais bien définis, alors que l'importance clinique des anticorps anti-VGKC sans spécificité pour LGI1 et CASPR2 est discutable. Les résultats soulignent l'importance de définir ces troubles en fonction de l'identité moléculaire des cibles (LGI1 ou CASPR2) et de mettre en garde contre l'utilisation d'anticorps anti-VGKC pour le diagnostic et le traitement de patients sans définition supplémentaire de l'antigène [51]. Des études de radioimmunoassay ont montré que les anticorps dirigés contre le complexe VGKC qui ne ciblent pas LGI1 ou CASPR2 ne sont pas spécifiques d'un syndrome en particulier et ne peuvent pas être utilisés comme preuve d'une pathogenèse à médiation immunitaire [52] [53], la positivité initiale a été jugée faussement positive, et les deux patients ont été classés dans le sous-groupe SN. Néanmoins les deux profils clinico-radiologiques initiaux différaient, l'un ayant été diagnostiqué encéphalite autoimmune possible et l'autre encéphalite limbique autoimmune définie, selon les critères de Graus et al. sans pour autant présenter des caractéristiques évocatrices d'un anticorps LGI1, CASPR2 ou DPPX sous-jacent. L'évolution quant à elle était compatible avec d'autres formes séronégatives, à savoir une évolution plutôt favorable pour les deux patients sous immunothérapie de première ligne seule.

L'un de ces deux patients présentait un tableau clinique psychiatrique et mnésique aigu et des crises comitiales focales temporales gauches, serait après exclusion de la positivité des anti-VGKC à classer d'encéphalite autoimmune possible selon les critères de Graus *et al.* Toutefois, un diagnostic différentiel devient alors plus probable que l'encéphalite limbique, celui d'une **sclérose hippocampique primitive** chez un patient connu pour des crises convulsives fébriles dans l'enfance, l'atteinte radiologique et électro-encéphalographique hippocampique unilatérale révélée en contexte possiblement favorisant de syndrome pseudo-grippal, et l'absence d'altération cognitive sur le bilan neuropsychologique initial ainsi que la résolution de la symptomatologie

psychiatrique après le contrôle des crises comitiales. Ce cas précis souligne la difficulté de différentier au stade aigu d'une éventuelle encéphalite limbique le mécanisme sous-jacent des troubles mnésiques et/ou psychiatriques selon qu'il y a des crises comitiales focales, une hypovigilance, un facteur iatrogène ou autre, menant alors à une réévaluation diagnostique dans un second temps pour certains cas.

## ii) ANA

Aucun profil particulier ne semble se détacher du regroupement des patients ayant bénéficié d'un traitement immunologique dans le premier mois d'évolution parmi les ANA. Ce résultat renvoie à l'idée de l'absence d'un anticorps anti neuronal unique qui sous-tende ces entités, voire d'un éventuel marquage neuropile aspécifique pour certains.

Néanmoins, il est relevé qu'en dépit d'un tableau initial sévère présenté par deux jeunes femmes, une évolution plutôt favorable est obtenue au moyen d'une immunothérapie précoce. Cette évolution corrobore l'idée d'un mécanisme physiopathologique similaire aux anticorps anti-neuronaux membranaires connus, préférentiellement d'ordre inflammatoire indirecte et non cytotoxique directe. Il importe de mentionner certaines particularités individuelles difficiles à mettre en évidence sur le plan statistique principalement en raison du faible échantillon de patients :

- Un homme de 80 ans traité par un **inhibiteur de check-point** de type Pembrolizumab pour un mélanome multi métastatique a développé de façon subaiguë, à deux mois de l'introduction du traitement, des difficultés mnésiques à mesure, justifiant l'arrêt du Pembrolizumab deux mois plus tard. Le diagnostic d'encéphalite limbique auto-immune définie a été posé selon les critères de Graus *et al.* Le laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon a relevé dans le LCR du patient par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat la présence d'un marquage neuropile atypique mais aussi neuronal intracellulaire atypique. Son état neurologique a été jugé stable après un traitement immunologique de première ligne (6 cures d'immunoglobuline mensuelles et une corticothérapie orale de 1mg/kg/jour) instauré à 4 mois du début des symptômes neurologiques. Le patient a subi une rechute de sa néoplasie neuf mois plus tard, sans récurrence neurologique et une négativation du marquage atypique dans le LCR. Il est décédé en suivant. Malgré l'emploi relativement récent de ce type de thérapeutique que sont les inhibiteurs de check-points, déjà plusieurs cas de troubles immunitaires, en particulier d'ordre neurologique et même d'encéphalite limbique auto-immune ont été publiés dans la littérature en contexte d'introduction récente de la thérapeutique en question [54] [55]. La physiopathologie est encore débattue, et il semble y avoir plusieurs mécanismes en jeu : des polymorphismes du CTLA4, du PD-1, des antigènes communs exprimés à la fois sur

les tissus de la tumeur et de l'hôte entraînent des lésions des tissus sains, l'inhibition de PD-1 et de CTLA4 stimulerait la production d'anticorps, entraînant des maladies auto-immunes induites par les anticorps, ou encore l'inhibition du check-point peut précipiter des troubles auto-immuns sous-jacents déjà présents.

- Une femme d'une vingtaine d'année sans antécédent notable a développé un tableau aigu de confusion avec des éléments d'ordre psychiatrique, suivi rapidement d'un état de mal généralisé supra-réfractaire (**NORSE supra-réfractaire**), et ce malgré un traitement immunologique de première ligne (échanges plasmatiques, Solumédrol, immunoglobulines) introduit à 21 jours du début des symptômes, rapidement supplémenté par du Rituximab et de l'Endoxan. Le diagnostic d'encéphalite limbique probable a été posé selon les critères de Graus *et al.* Son décès est survenu après 4 mois passés en service de réanimation, des suites de cet état de mal supra-réfractaire, sans amélioration intermittente constatée. Le laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon a relevé dans le LCR de la patiente par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat la présence d'un marquage neuropile atypique, confirmé sur deux nouveaux prélèvements. Une autopsie a été effectuée sur le parenchyme cérébral, évoquant alors une panencéphalite sclérosante évocatrice de rougeole. Une sérologie de la rougeole a retrouvé des IgM négatifs et des IgG positifs, sans connaissance du statut vaccinal de la patiente ni d'un éventuel contage, mais l'existence associée d'IgG positifs et IgM négatifs en sérique pour la rubéole et les oreillons. Aucune PCR rougeole dans le sang ou le LCR n'a pu être effectuée. Les résultats de la recherche d'éventuelles inclusions rougeoleuses à l'autopsie cérébrale sont en attente. Une hypothèse demeure possible, celle d'une encéphalite auto-immune favorisée en contexte d'encéphalite virale rougeoleuse [56].
- Une femme d'une soixantaine d'année, traitée par Mycophénolate Mofétil, Tacrolimus et Solumédrol cinq milligrammes depuis près de 15 ans en raison d'une **greffe cardiaque et rénale**, a développé de façon subaiguë des troubles cognitifs et psychiatriques. Un diagnostic d'encéphalite auto-immune probable selon les critères de Graus *et al.* est suspecté, notamment devant la mise en évidence de lésions d'allure inflammatoire à l'IRM cérébrale, au niveau hippocampique bilatéral, mais aussi des capsules externes et des corona radiatas, et sur l'ensemble du cordon médullaire, et certaines révélant une prise de contraste punctiforme à l'injection de Gadolinium ; la présence d'une synthèse intrathécale en IgG significative, d'une méningite lymphocytaire sans cellule suspecte retrouvée à l'analyse cytologique; et enfin la présence d'un marquage neuropile atypique mais aussi neuronal intracellulaire atypique par immunohistochimie sur coupe de cerveau

de rat au contact du LCR de la patiente, au laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon. La patiente a alors bénéficié à partir de trente mois d'évolution du tableau neurologique d'un traitement immunologique de première ligne (quatre échanges plasmatiques et une corticothérapie orale à 1mg/kg/jour). Ce dernier a permis une amélioration clinique rapide et la négativation du marquage atypique contrôlé à 6 mois du traitement. Une rechute clinico-radiologique neurologique a eu lieu lors de la décroissance en corticoïdes, justifiant d'une majoration de ces derniers, et de la reprise des échanges plasmatiques. Le renforcement thérapeutique a été toutefois mis en échec, motivant des explorations paracliniques supplémentaires révélant l'existence d'un **lymphome non Hodgkinien** sous-jacent. La patiente est décédée deux mois après la récurrence. Il paraît licite à posteriori de remettre en question le diagnostic d'encéphalite auto-immune, du fait notamment du lourd terrain immunologique sous-jacent avec la possibilité d'un marquage neuronal en réalité non interprétable/aspécifique. Par ailleurs, la probabilité d'une atteinte neurologique centrale d'origine lymphomateuse, qui répondrait alors rapidement aux corticoïdes malgré un relatif retard thérapeutique, semble plus pertinent, à fortiori avec la notion de rechute lors de la décroissance en corticoïdes, et malgré la négativation du marquage neuronal initial. Une dernière hypothèse est celle d'un premier épisode d'origine immunitaire, suivi d'un second de mécanisme lymphomateux. Ce cas souligne donc le risque déjà précédemment discuté de mésinterpréter un marquage neuronal en immunohistochimie. Toutefois, allant dans le sens de l'hypothèse auto-immune, une publication de 2018 relate le cas similaire d'une patiente de 58 ans traitée au long cours par immunosuppresseur, consécutif à une transplantation d'organe, qui a développé une encéphalite auto-immune à anticorps anti NMDA-R, et pour qui un lymphome non Hodgkinien sous-jacent a été découvert [57].

- Une femme d'une vingtaine d'année a présenté un tableau de troubles cognitifs subaigus et d'une comitialité secondairement compliquée d'un état de mal épileptique généralisé, diagnostiqué encéphalite auto-immune limbique définie selon les critères de Graus *et al.* Le laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon a relevé dans le LCR de la patiente par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat la présence d'un marquage neuropile atypique, confirmé sur un nouveau prélèvement. Une amélioration a été obtenue après un traitement immunologique de première ligne (Corticoïdes à 1mg/kg/jour, cures d'immunoglobulines et échanges plasmatiques) introduit à 16 jours du début des symptômes, rapidement renforcé par du Rituximab, avec toutefois la persistance de crises comitiales focales contrôlées au moyen de 3 anti comitiaux oraux, et des difficultés cognitives néanmoins peu invalidantes sur ses activités quotidiennes. A l'occasion du suivi au long cours, une neutropénie modérée persistante déjà relevée un an après la

résolution de l'encéphalite a conduit cinq ans après le traitement de l'encéphalite à des explorations complémentaires et au diagnostic de **Lupus quiescent** devant la mise en évidence d'une forte positivité des anticorps anti-Sm, anti-RNP et anti AAN (1/320). Ce cas souligne le risque majoré, notoire, de développer d'autres troubles auto-immuns chez une personne déjà porteuse d'une affection auto-immune.

### iii) Cas particuliers

Il convient par ailleurs de signaler l'existence du cas isolé au sein de notre cohorte d'un homme de 78 ans ayant développé un tableau aigu de troubles mnésiques et psychiatrique, répondant aux critères de Graus *et al.* pour une encéphalite limbique auto-immune définie, et conduisant à la phase initiale de sa prise en charge à la mise en évidence au sein du laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon, par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat, d'un anticorps anti neuronal atypique, révélé être un **anticorps anti AK-5** deux ans plus tard. Le patient a présenté une relative stabilité clinique au décours d'un traitement immunologique de première ligne (six cures d'immunoglobulines et de Solumédrol) introduit à partir de 6 mois du début des symptômes et rapidement renforcé par de l'Endoxan, dix cures au total. La reprise d'une aggravation insidieuse de son état global a été soulignée plus d'un an après l'arrêt des thérapeutiques immunologiques, menant à une grabatisation progressive et un décès des complications en découlant. Ce cas souligne l'importance d'un recontrôle de ces marquages atypiques à distance dans l'espoir de bénéficier d'une amélioration des techniques de détection et/ou de la mise en évidence d'un des nouveaux anticorps découvert dans l'intervalle, dans le contexte actuel de découverte d'environ un nouvel anticorps anti-neuronal par an.

Certains patients, dans la présente cohorte comme dans la littérature, indépendamment de leur statut sérologique, ont présenté un **syndrome pseudo-grippal** précédant de quelques semaines à quelques jours le tableau d'encéphalite limbique, faisant alors suspecter une origine post-virale. Il est clairement fait état de l'existence d'une possible encéphalite immunitaire, séropositive, après une encéphalite virale (par exemple une encéphalite à anti-NMDA-R développée quelques semaines après une méningoencéphalite herpétique [58] [59]). Il a également été rapporté dans la littérature l'existence de cas d'encéphalite limbique auto-immune développées au décours relativement proche d'un syndrome pseudo-grippal évocateur d'une infection, sans manifestation neurologique ou encéphalitique franche. Pour autant, le terme d'encéphalite post-virale semble révolu eu égard à la littérature récente, avec semble-t-il en lieu et place l'utilisation du terme d'encéphalite auto-immune présumée, sans expliciter quelle différence/distinction éventuelle peut s'y trouver.



On peut en rapprocher le cas d'un homme de soixante-dix-huit ans qui, un mois après un rappel du **vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche**, a présenté un tableau confusionnel d'installation subaiguë accompagné de crises comitiales focales temporales bilatérales et une méningite lymphocytaire, un profil SN, le tout répondant au diagnostic d'encéphalite autoimmune possible selon les critères de Graus *et al.* Aucune amélioration n'a été obtenue sous anti-comitiaux oraux, antibiotiques et antiviraux. Le traitement immunologique de première ligne par Solumédrol seul, introduit à trente jours du début des symptômes, a été suivi d'une amélioration clinique rapide et une restitution ad-integrum de l'état du patient la semaine suivante. Un renforcement thérapeutique a été effectué au moyen de six cures mensuelles d'immunoglobulines IV. L'hypothèse d'une réaction immunitaire induite par le vaccin est retenue.

## D . Avantages et limites de l'étude

L'un des intérêts principaux de cette étude est de pouvoir contribuer aux connaissances actuelles – peu nombreuses – sur l'encéphalite limbique de forme séronégative, à l'aide d'une analyse comparative portant notamment sur l'évolution en trois temps (de 3 à 6 mois, à 1 an, puis au long cours) des différentes formes d'encéphalites limbiques autoimmunes au sein d'une cohorte de 47 patients. À notre connaissance, il s'agit de la première étude proposant une comparaison exhaustive du sous-groupe des SN de la cohorte avec ceux des autres formes séropositives, et d'une recherche d'un ou d'éventuels profils particuliers partagés par les SN. Il s'agirait également de la première étude traitant plus particulièrement des formes dotées d'un marquage neuropile atypique, là encore afin d'en détacher potentiellement un ou des profils similaires.

Néanmoins, cette étude semble être limitée par plusieurs facteurs, notamment son caractère rétrospectif, la petite taille de l'échantillon et l'hétérogénéité de la cohorte à l'étude, en termes de délai entre les premiers symptômes et le diagnostic/le traitement, de lésions documentées par IRM, de profils sérologiques, de schémas thérapeutiques et d'évaluations psycho-cognitives. Compte tenu de ces limites, la représentativité des résultats obtenus n'est pas assurée. Des études longitudinales sur des échantillons plus volumineux permettraient de lever ce biais.

En outre, une limite inhérente au caractère séronégatif de certaines encéphalites limbiques, à savoir l'absence d'un anticorps reconnu pathogène, amène à questionner la pertinence et

fiabilité d'un tel diagnostic en dépit des critères de Graus *et al.* qui se veulent progressifs de possible à défini.

Du fait que le diagnostic repose entre autre sur l'absence d'anticorps anti-neuronal associé, il convient aussi d'explorer la fiabilité et les limites des tests employés à l'identification desdits anticorps, et à leur interprétation. Ainsi, la **fiabilité des tests d'identification** des anticorps peut également être discutée sur plusieurs aspects :

- D'une part, il se peut que la séronégativité soit due à des auto-anticorps qui n'ont pas encore été détectés par les techniques actuelles.
- D'autre part, la sensibilité et la spécificité concernant la recherche d'anticorps anti-neuronaux dans le sérum sont inférieures à celles concernant le LCR, le sérum seul ne devant donc pas être considéré suffisant sur le plan diagnostique [38] [60], excepté peut-être la sensibilité des tests aux anticorps LGI1 et CASPR2 qui peuvent être moins sensibles dans le LCR [61]. Toutefois dans notre étude chaque patient a bénéficié de la recherche conjointe sang/LCR.
- La propriété immunoadsorbante forte du cerveau peut entraîner la liaison des auto anticorps à leurs antigènes respectifs, ce qui limite leur détection dans le sérum et le LCR [62].
- Par ailleurs, les techniques actuelles d'identification des anticorps peuvent pour certaines ne pas détecter l'ensemble des anticorps connus à ce jour suivant le panel en vigueur, ou encore souffrir d'un manque de sensibilité plus important selon la technique employée. En effet, la technique la plus fréquemment utilisée dans les études rapportées (*Fixed CBA*, disponible dans le commerce) aurait une spécificité élevée mais une sensibilité plus faible [63]. Par exemple, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est provoqué par des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants de type P et/ou Q. Ces anticorps sont déterminés par radioimmunoassay mais ils sont indétectables par les techniques immunohistochimiques ou immunocytochimiques utilisées dans cette étude.
- En outre, la plupart des tests actuellement disponibles dans le commerce ne détectent pas les anticorps inconnus et rares, en particulier si seul le sérum est analysé. Par conséquent, un bilan complet du LCR et du sérum utilisant l'immunohistochimie semble justifié. Là encore, chaque patient de la cohorte a bénéficié d'une recherche directe par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat. Toutefois, cette recherche directe par immunohistochimie souffre également de certaines limites techniques, en lien notamment avec la qualité de la coupe de cerveau (la concentration de l'antigène sur la coupe/l'éventuelle altération de l'antigène cible par les techniques de fixation de coupe),

ou encore du fait d'une possible concentration faible de l'anticorps dans le LCR disponible, d'une affinité faible de cet anticorps pour l'antigène cible.

- De plus, l'auto-immunité peut être due à une auto-immunité innée ou à médiation par des cellules T, non encore définie, plutôt qu'à des auto-anticorps en circulation [64].
- Enfin, il s'agit de rappeler que le matériel utilisé pour ces techniques provient de coupes de cerveau de rat. Pourtant, en dépit des caractéristiques particulièrement proches entre l'homme et le rat sur le plan immunologique, il convient d'accorder la possibilité de certaines divergences de traits immunologiques, soulevant l'éventualité d'un cas séropositif chez l'homme qui ne démontrerait aucune fixation chez le rat.

Au-delà des problèmes de fiabilité inhérents aux tests diagnostiques, un problème majeur est celui de la subjectivité de **l'interprétation des tests** [65] :

- D'une part, la détection isolée de faibles titres d'anticorps anti-neuronaux **sériques** sans signe d'encéphalite clinique/dans le LCR serait insuffisante pour le diagnostic d'encéphalite auto-immune et ne justifierait pas la mise en œuvre d'un traitement immunomodulateur [66]. De fait, une étude longitudinale portant sur 228 patients souffrants de troubles psychotiques, sans signe clinique d'encéphalite associé, a montré que les patients porteurs d'un faible taux d'anticorps sériques dirigés contre NMDA-R, LGI1, Caspr2 ou GABA évoluaient de manière comparable aux patients séronégatifs sur une période de 6 mois, même sans immunothérapie [67]. De plus, près de 1% des personnes non atteintes de maladie neuropsychiatrique présenterait des anticorps de type IgG anti NMDA-R sériques [66].
- D'autre part, il est primordial de s'assurer que la détection des anticorps anti-NMDA-R consiste en des IgG dirigés contre la sous-unité GluN1 du NMDA-R, seule signature de l'encéphalite à anti-NMDA-R [68]. En effet, des anticorps contre les épitopes linéaires de GluN2 ou de GluR  $\epsilon$ 2 ont été rapportés dans de nombreux troubles et leur signification clinique est incertaine [69], mais aussi des anticorps de type IgA ou IgM sont retrouvés de façon inconstante et aspécifique dans d'autres maladies, et ne modifient pas les taux de NMDA-R contrairement aux IgG [65].
- Concernant la recherche directe par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat, certaines limites d'interprétation peuvent être relevées, telles qu'estimer si la fixation mise en évidence est significative ou non, ou encore quelle est la topographie exacte de cette fixation (membranaire, intracellulaire, astrocytaire...). En pratique, il est question de distinguer la notion de marquage neuronal atypique, qui peut être interprété souvent comme un marquage neuronal mixte au niveau membranaire et intracellulaire, sur des cibles antigéniques non connues (et pas nécessairement de nature neuropile ou

onconeuronale), d'un marquage neuropile atypique, fixant plus particulièrement un neuropile mais de cible exacte inconnue.

**En pratique**, au sein de la présente cohorte, si une fixation était révélée par immunohistochimie sur coupe de cerveau de rat, alors était effectué un test sur panel commercial de neuropiles spécifiques. En cas de positivité de la première étape mais d'un panel spécifique négatif, alors le LCR était envoyé au laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon pour élargir le panel de recherche et/ou préciser le type de fixation si nécessaire. En cas de négativité de la première étape, un contrôle était effectué à distance en particulier si la clinique restait évocatrice d'encéphalite limbique et si les diagnostics différentiels avaient été éliminés. À noter qu'avant 2017, date de mise en place de ce type de technique au centre immunologique du CHU de Bordeaux, l'ensemble des recherches des anti-neuronaux, membranaires en particulier, étaient effectuées au centre immunologique Lyonnais.

## E . Vers une détection de nouveaux anticorps ?

L'équipe de Von Rhein *et al.* suggère que, du fait de l'absence de biomarqueurs pour diagnostiquer de façon fiable l'encéphalite limbique SN, il paraît licite qu'en présence de manifestations légères et après le début du traitement antiépileptique, le traitement immunosuppresseur ne soit débuté que devant une évolution négative en IRM cérébrale, sur le plan comitial, de la cognition ou du comportement [4].

Ainsi, le problème de la prise en charge des SN est l'absence d'anticorps mise en évidence. Pour autant, nous avons vu les limites dans les techniques de détection d'anticorps actuelles. Certaines études sont en développement afin de tenter de pallier à cette limite :

- Certains des ANA de la cohorte sont anciens, et de nouveaux ANM ont depuis été découverts. À ce titre, une étude sera prochainement réalisée au sein du CHU de Lyon, visant à une relecture des cas de marquage atypique afin d'y confronter les découvertes récentes autour des ANM.
- Par ailleurs, une étude en recherche fondamentale est actuellement en cours au sein du CHU de Bordeaux, visant au développement d'une technique de détection d'un processus pathologique au niveau membranaire neuronal plus sensible : mise en contact de l'échantillon biologique du patient avec des cellules de rats voire humaines neuronales ou transfectées afin de déterminer la présence d'une éventuelle pathogénicité présente dans le prélèvement sur les récepteurs NMDA. Le NMDA-R est une clé de voute de la réponse immunologique dans les cas de nombreux anticorps anti neuronaux membranaires autre qu'anti-NMDA-R. Cette technique

relève la présence d'un pathogène dans l'échantillon disponible de façon plus sensible que les techniques traditionnelles, sans toutefois déterminer la cible antigénique exacte autre qu'un passage par le NMDA-R, ni l'anticorps exact.

Enfin, une étude prospective longitudinale sur une cohorte plus importante, multicentrique permettrait de pallier à plusieurs des limites suscitées.

## VI. CONCLUSION

Malgré l'accumulation des connaissances relatives à l'encéphalite limbique, certains aspects fondamentaux de cette pathologie n'ont pas encore été mis en évidence à ce jour.

Ainsi, en pratique clinique, la définition du stade de la maladie et du pronostic peut être difficile, en particulier dans les cas où l'immunothérapie ne permet pas un rétablissement complet [70].

En effet, chez une proportion significative de patients, il peut être relevé la persistance de crises et/ou de symptômes psycho-cognitifs, et il est souvent difficile de déterminer si de telles manifestations cliniques sont l'expression d'un processus immunologique actif ou des séquelles à long terme d'une condition "en rémission", voire guérie.

Parmi les patients séronégatifs, la proportion d'hommes est similaire à celle observée parmi les GAD65 et plus généralement dans l'ensemble de la cohorte (environ une personne sur deux). L'âge médian (39 ans) des patients séronégatifs n'est pas le plus élevé ni le plus faible par rapport aux patients présentant un autre statut sérologique, mais néanmoins moins avancé que celui de l'ensemble de la cohorte (46 ans).

S'agissant du profil clinique des patients, l'étude comparative entre les patients séronégatifs et les patients séropositifs a menée aux résultats suivants :

- Une absence de **néoplasie**, à l'instar des ANA ;
- Une **symptomatologie initiale** différente de celle des autres sous-populations de statuts sérologiques différents, avec moins d'un quart des patients étant atteints de troubles moteurs et/ou dysautonomiques, une grande majorité de crises comitiales et de dysfonctionnements cognitifs et comportementaux, et plus de la moitié présentant une hypovigilance ;
- Une part importante de patients (4 patients sur 10) ont un **mRS** supérieur ou égal à 4, cette proportion étant similaire parmi les ANM ;
- La présence d'une **pléiocytose** pour 6 patients sur 10, à l'instar des ANM ;
- La présence d'une **synthèse intrathécale** pour presque l'ensemble des patients, cette dernière ayant été relevée pour tous les patients des autres sous-populations, à l'exception des ANM (70,0 %) ;
- Une **IRM cérébrale** anormale pour 70,6 % des patients, proportion proche de celle observée au sein des GAD (75,0 %). Des anomalies ont été observées sur la séquence **T2-Flair** chez l'ensemble des patients dont l'IRM était anormale de chaque sous-population, à l'exception des ANM (83,3 %). Ces anomalies étaient présentes sur les **régions médio-temporales** pour plus de 9 patients sur 10 parmi les patients

séronégatifs, cette proportion étant relativement stable au sein de chaque sous-groupe. Enfin, une **prise de contraste** anormale a été décelée pour un patient séronégatif sur 10, ce taux étant variable selon la sous-population considérée ;

- Un **EEG** anormal pour environ 80% des patients quel que soit leur statut sérologique. Des **figures épileptiques** ont été observées pour 78,6% des patients séronégatifs présentant un EEG anormal, cette proportion étant similaire à celle observée parmi les ANM.

Les évolutions psychiatrique et socio-professionnelle des patients séronégatifs à un an du traitement sont les moins favorables comparées aux autres sous-populations (dans les deux cas 31,3 % des patients ont connu une évolution défavorable ou inchangée). Avec 37,5 % des patients n'ayant connu une amélioration des crises, le groupe des séronégatifs connaît l'évolution la moins favorable après les ANI. Sur le plan cognitif, l'évolution des patients séronégatifs n'est ni la plus favorable ni la plus défavorable par rapport aux autres sous-populations, avec 37,5% de patients pour lesquels la situation ne s'est pas améliorée.

L'analyse au cas par cas des patients séronégatifs a mis en évidence des profils cliniques, paracliniques, et évolutifs hétérogènes au sein des patients séronégatifs. De même, parmi les patients ANA, les différences observées concernant les terrains et comorbidités, les profils cliniques initiaux, les anomalies du LCR et à l'IRM cérébrale mettent en lumière une variété de profils au sein de cette sous-population.

Ainsi, certains aspects essentiels des encéphalites limbiques séronégatives et de celles en présence d'anticorps neuropiles atypiques ne semblent toujours pas résolus. Les études en cours portant sur l'amélioration des techniques de détection des anticorps devraient pouvoir permettre d'augmenter la fiabilité du diagnostic et *in fine* l'adaptation de la réponse thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine », Version 2019, <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=enc%C3%A9phalite>.
2. Herken, Julia, et Harald Prüss. « Red Flags : Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients ». *Frontiers in Psychiatry* 8 (16 février 2017). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00025>.
3. Granerod, Julia, Helen E. Ambrose, Nicholas Ws Davies, Jonathan P. Clewley, Amanda L. Walsh, Dilys Morgan, Richard Cunningham, et al. « Causes of Encephalitis and Differences in Their Clinical Presentations in England: A Multicentre, Population-Based Prospective Study ». *The Lancet. Infectious Diseases* 10, n° 12 (décembre 2010): 835-44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X).
4. Rhein, B. von, J. Wagner, G. Widman, M. P. Malter, C. E. Elger, et C. Helmstaedter. « Suspected Antibody Negative Autoimmune Limbic Encephalitis: Outcome of Immunotherapy ». *Acta Neurologica Scandinavica* 135, n° 1 (janvier 2017): 134-41. <https://doi.org/10.1111/ane.12575>.
5. Dalmau, Josep, et Francesc Graus. « Antibody-Mediated Encephalitis. » *The New England journal of medicine* 378, n° 9 (2018): 840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>.
6. Graus, F., D. Escudero, L. Oleaga, J. Bruna, A. Villarejo-Galende, J. Ballabriga, M. I. Barceló, et al. « Syndrome and Outcome of Antibody-Negative Limbic Encephalitis ». *European Journal of Neurology* 25, n° 8 (2018): 1011-16. <https://doi.org/10.1111/ene.13661>.
7. Lee, Woo-Jin, Soon-Tae Lee, Jung-Ick Byun, Jun-Sang Sunwoo, Tae-Joon Kim, Jung-Ah Lim, Jangsup Moon, et al. « Rituximab Treatment for Autoimmune Limbic Encephalitis in an Institutional Cohort ». *Neurology* 86, n° 18 (03 2016): 1683-91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002635>.
8. Brierley, J. B., J. a. N. Corsellis, R. Hierons, et S. Nevin. « Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas ». *Brain* 83, n° 3 (1 septembre 1960): 357-68. <https://doi.org/10.1093/brain/83.3.357>.
9. Corsellis, J. A., G. J. Goldberg, et A. R. Norton. « "Limbic Encephalitis" and Its Association with Carcinoma ». *Brain: A Journal of Neurology* 91, n° 3 (septembre 1968): 481-96. <https://doi.org/10.1093/brain/91.3.481>.
10. Bakheit, A. M., P. G. Kennedy, et P. O. Behan. « Paraneoplastic Limbic Encephalitis: Clinic-Pathological Correlations ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 53, n° 12 (décembre 1990): 1084-88. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.12.1084>.
11. Gultekin, S. H., M. R. Rosenfeld, R. Voltz, J. Eichen, J. B. Posner, et J. Dalmau. « Paraneoplastic Limbic Encephalitis: Neurological Symptoms, Immunological Findings and Tumour Association in 50 Patients ». *Brain: A Journal of Neurology* 123 ( Pt 7) (juillet 2000): 1481-94. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1481>.



12. Graus, F., et A. Saiz. « [Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome] ». *Neurologia (Barcelona, Spain)* 20, n° 1 (février 2005): 24-30.
13. Alamowitch, S., F. Graus, M. Uchuya, R. Reñé, E. Bescansa, et J. Y. Delattre. « Limbic Encephalitis and Small Cell Lung Cancer. Clinical and Immunological Features ». *Brain: A Journal of Neurology* 120 ( Pt 6) (juin 1997): 923-28. <https://doi.org/10.1093/brain/120.6.923>.
14. Voltz, R., S. H. Gultekin, M. R. Rosenfeld, E. Gerstner, J. Eichen, J. B. Posner, et J. Dalmau. « A Serologic Marker of Paraneoplastic Limbic and Brain-Stem Encephalitis in Patients with Testicular Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 340, n° 23 (10 juin 1999): 1788-95. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402303>.
15. McKeon, Andrew, et Jennifer A. Tracy. « GAD65 Neurological Autoimmunity ». *Muscle & Nerve* 56, n° 1 (2017): 15-27. <https://doi.org/10.1002/mus.25565>.
16. Gagnon, Maude-Marie, et Martin Savard. « Limbic Encephalitis Associated With GAD65 Antibodies: Brief Review of the Relevant Literature ». *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 43, n° 4 (juillet 2016): 486-93. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.13>.
17. Bien, C. G., A. Schulze-Bonhage, M. Deckert, H. Urbach, C. Helmstaedter, T. Grunwald, C. Schaller, et C. E. Elger. « Limbic Encephalitis Not Associated with Neoplasm as a Cause of Temporal Lobe Epilepsy ». *Neurology* 55, n° 12 (26 décembre 2000): 1823-28. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.12.1823>.
18. Buckley, C., J. Oger, L. Clover, E. Tüzün, K. Carpenter, M. Jackson, et A. Vincent. « Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis ». *Annals of Neurology* 50, n° 1 (juillet 2001): 73-78.
19. Vitaliani, Roberta, Warren Mason, Beau Ances, Theodore Zwerdling, Zhilong Jiang, et Josep Dalmau. « Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma ». *Annals of neurology* 58, n° 4 (octobre 2005): 594-604. <https://doi.org/10.1002/ana.20614>.
20. Bataller, L, K A Kleopa, G F Wu, J E Rossi, M R Rosenfeld, et J Dalmau. « Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 78, n° 4 (avril 2007): 381-85.
21. Ances, Beau M., Roberta Vitaliani, Robert A. Taylor, David S. Liebeskind, Alfredo Voloschin, David J. Houghton, Steven L. Galetta, et al. « Treatment-Responsive Limbic Encephalitis Identified by Neuropil Antibodies: MRI and PET Correlates ». *Brain: A Journal of Neurology* 128, n° Pt 8 (août 2005): 1764-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awh526>.
22. Dalmau, Josep, Erdem Tüzün, Hai-yan Wu, Jaime Masjuan, Jeffrey E. Rossi, Alfredo Voloschin, Joachim M. Baehring, et al. « Paraneoplastic Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma ». *Annals of Neurology* 61, n° 1 (janvier 2007): 25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>.

23. Dalmau, Josep, et Luis Bataller. « Clinical and Immunological Diversity of Limbic Encephalitis: A Model for Paraneoplastic Neurologic Disorders ». *Hematology/oncology clinics of North America* 20, n° 6 (décembre 2006): 1319-35. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.09.011>.
24. Sonderen, Agnes van, Dave L. Roelen, Johannes A. Stoop, Robert M. Verdijk, Geert W. Haasnoot, Roland D. Thijs, Paul W. Wirtz, et al. « Anti-LGI1 Encephalitis Is Strongly Associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4 ». *Annals of Neurology* 81, n° 2 (février 2017): 193-98. <https://doi.org/10.1002/ana.24858>.
25. Kim, Tae-Joon, Soon-Tae Lee, Jangsup Moon, Jun-Sang Sunwoo, Jung-Ick Byun, Jung-Ah Lim, Yong-Won Shin, et al. « Anti-LGI1 Encephalitis Is Associated with Unique HLA Subtypes ». *Annals of Neurology* 81, n° 2 (février 2017): 183-92. <https://doi.org/10.1002/ana.24860>.
26. Lancaster, Eric, Meizan Lai, Xiaoyu Peng, Ethan Hughes, Radu Constantinescu, Jeffrey Raizer, Daniel Friedman, et al. « Antibodies to the GABA(B) Receptor in Limbic Encephalitis with Seizures: Case Series and Characterisation of the Antigen ». *The Lancet. Neurology* 9, n° 1 (janvier 2010): 67-76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70324-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70324-2).
27. Armangue, Thaís, Germán Moris, Verónica Cantarín-Extremera, Carlos Enrique Conde, Kevin Rostasy, Maria Elena Erro, Juan Carlos Portilla-Cuenca, et al. « Autoimmune Post-Herpes Simplex Encephalitis of Adults and Teenagers ». *Neurology* 85, n° 20 (17 novembre 2015): 1736-43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002125>.
28. Linnoila, Jenny J., Matthew J. Binnicker, Masoud Majed, Christopher J. Klein, et Andrew McKeon. « CSF Herpes Virus and Autoantibody Profiles in the Evaluation of Encephalitis ». *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 3, n° 4 (août 2016): e245. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000245>.
29. Hacohen, Yael, Kumaran Deiva, Phillipa Pettingill, Patrick Waters, Ata Siddiqui, Pascale Chretien, Esse Menson, et al. « N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies in Post-Herpes Simplex Virus Encephalitis Neurological Relapse ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29, n° 1 (janvier 2014): 90-96. <https://doi.org/10.1002/mds.25626>.
30. Dubey, Divyanshu, Sean J. Pittock, Cecilia R. Kelly, Andrew McKeon, Alfonso Sebastian Lopez-Chiriboga, Vanda A. Lennon, Avi Gadoth, et al. « Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a Comparison to Infectious Encephalitis ». *Annals of Neurology* 83, n° 1 (2018): 166-77. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>.
31. Graus, Francesc, Maarten J. Titulaer, Ramani Balu, Susanne Benseler, Christian G. Bien, Tania Cellucci, Irene Cortese, et al. « A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis ». *The Lancet. Neurology* 15, n° 4 (avril 2016): 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
32. Lancaster, Eric, Eugenia Martinez-Hernandez, et Josep Dalmau. « Encephalitis and Antibodies to Synaptic and Neuronal Cell Surface Proteins ». *Neurology* 77, n° 2 (12 juillet 2011): 179-89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224afde>.

33. Baysal-Kirac, Leyla, Erdem Tuzun, Ebru Altindag, Esme Ekizoglu, Demet Kinay, Basar Bilgic, Pinar Tekturk, et Betul Baykan. « Are There Any Specific EEG Findings in Autoimmune Epilepsies? » *Clinical EEG and Neuroscience* 47, n° 3 (juillet 2016): 224-34. <https://doi.org/10.1177/1550059415595907>.
34. Li, Lin, Lin Sun, Rong Du, Yuanchu Zheng, Feifei Dai, Qiuying Ma, et Jiawei Wang. « Application of the 2016 Diagnostic Approach for Autoimmune Encephalitis from Lancet Neurology to Chinese Patients ». *BMC Neurology* 17, n° 1 (6 novembre 2017): 195. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0974-3>.
35. Wagner, Judith N., Ognian Kalev, Michael Sonnberger, Ingomar Krehan, et Tim J. von Oertzen. « Evaluation of Clinical and Paraclinical Findings for the Differential Diagnosis of Autoimmune and Infectious Encephalitis ». *Frontiers in Neurology* 9 (2018): 434. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00434>.
36. Darnell, Robert B., et Jerome B. Posner. « A new cause of limbic encephalopathy. » *Brain: a journal of neurology* 128, n° Pt (2005): 1745-46. <https://doi.org/10.1093/brain/awh592>.
37. Vincent, Angela, Christian G. Bien, Sarosh R. Irani, et Patrick Waters. « Autoantibodies Associated with Diseases of the CNS: New Developments and Future Challenges ». *The Lancet. Neurology* 10, n° 8 (août 2011): 759-72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70096-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70096-5).
38. Lancaster, Eric. « The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis ». *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 12, n° 1 (janvier 2016): 1-13. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.1>.
39. McKeon, Andrew. « Immunotherapeutics for Autoimmune Encephalopathies and Dementias ». *Current Treatment Options in Neurology* 15, n° 6 (décembre 2013): 723-37. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0251-8>.
40. Zuliani, Luigi, Margherita Nosadini, Matteo Gastaldi, Marianna Spatola, Raffaele Iorio, Marco Zoccarato, Sara Mariotto, et al. « Management of Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis in Adults and Children: Literature Review and Consensus-Based Practical Recommendations ». *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40, n° 10 (octobre 2019): 2017-30. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03930-3>.
41. Edwin Thanarajah, Sharmili, Harald Prüss, Clemens Warnke, Michael T. Barbe, Michael Schroeter, Gereon R. Fink, et Oezguer A. Onur. « Atypical Autoimmune Encephalitis With Neuropil Antibodies Against a Yet Unknown Epitope ». *Frontiers in Neurology* 10 (5 mars 2019). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00175>.
42. Graus, F., J. Y. Delattre, J. C. Antoine, J. Dalmau, B. Giometto, W. Grisold, J. Honnorat, et al. « Recommended Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurological Syndromes ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 8 (août 2004): 1135-40. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>.

43. Dalmau, Josep, et Myrna R. Rosenfeld. « Paraneoplastic Syndromes of the CNS ». *The Lancet. Neurology* 7, n° 4 (avril 2008): 327-40. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70060-7).
44. Steriade, Claude, Ahsan N. V. Moosa, Stephen Hantus, Richard A. Prayson, Andreas Alexopoulos, et Alexander Rae-Grant. « Electroclinical Features of Seizures Associated with Autoimmune Encephalitis ». *Seizure* 60 (août 2018): 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.021>.
45. Lim, Jung-Ah, Soon-Tae Lee, Jangsup Moon, Jin-Sun Jun, Tae-Joon Kim, Yong-Won Shin, Suhailah Abdullah, et al. « Development of the Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis ». *Annals of Neurology* 85, n° 3 (mars 2019): 352-58. <https://doi.org/10.1002/ana.25421>.
46. Boghani, Zain, Andrew D. Livingston, Ericka P. Simpson, Paul J. Holman, et Robert G. Grossman. « Acute Onset of Guillain-Barré Syndrome After Elective Spinal Surgery ». *World Neurosurgery* 84, n° 2 (août 2015): 376-79. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.036>.
47. Banit, Daxes M., Anthony H. Wheeler, et Bruce V. Darden. « Recurrent Transverse Myelitis after Lumbar Spine Surgery: A Case Report ». *Spine* 28, n° 9 (1 mai 2003): E165-168. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000058729.24510.C8>.
48. Miscusi, Massimo, Antonio Currà, Carlo Della Rocca, Paolo Missori, et Vincenzo Petrozza. « Acute Motor-Sensory Axonal Neuropathy after Cervical Spine Surgery ». *Journal of Neurosurgery. Spine* 17, n° 1 (juillet 2012): 82-85. <https://doi.org/10.3171/2012.4.SPINE11932>.
49. Ford, Talitha C., Amie C. Hayley, Luke A. Downey, et Andrew C. Parrott. « Cannabis: An Overview of Its Adverse Acute and Chronic Effects and Its Implications ». *Current Drug Abuse Reviews* 10, n° 1 (2017): 6-18. <https://doi.org/10.2174/1874473710666170712113042>.
50. Filippín, Federico A., Alejandra Alfonso, et Héctor López-Presas. « [Refractory encephalitis because of seronegative celiac disease: a case report] ». *Revista De Neurologia* 62, n° 7 (1 avril 2016): 311-16.
51. Sonderen, Agnes van, Mar Petit-Pedrol, Josep Dalmau, et Maarten J. Titulaer. « The Value of LGI1, Caspr2 and Voltage-Gated Potassium Channel Antibodies in Encephalitis ». *Nature Reviews. Neurology* 13, n° 5 (mai 2017): 290-301. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.43>.
52. Huda, S., S. H. Wong, P. Pettingill, D. O'Connell, A. Vincent, et M. Steiger. « An 11-Year Retrospective Experience of Antibodies against the Voltage-Gated Potassium Channel (VGKC) Complex from a Tertiary Neurological Centre ». *Journal of Neurology* 262, n° 2 (février 2015): 418-24. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7588-0>.
53. Klein, Christopher J., Vanda A. Lennon, Paula A. Aston, Andrew McKeon, Orna O'Toole, Amy Quek, et Sean J. Pittock. « Insights from LGI1 and CASPR2 Potassium Channel

- Complex Autoantibody Subtyping ». *JAMA Neurology* 70, n° 2 (février 2013): 229-34. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.592>.
54. Salam, Sharfaraz, Timothy Lavin, et Ayse Turan. « Limbic Encephalitis Following Immunotherapy against Metastatic Malignant Melanoma ». *BMJ Case Reports* 2016 (23 mars 2016). <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215012>.
55. Williams, Tanya J., David R. Benavides, Kelly-Ann Patrice, Josep O. Dalmau, Alexandre Leon Ribeiro de Ávila, Dung T. Le, Evan J. Lipson, John C. Probasco, et Ellen M. Mowry. « Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer ». *JAMA Neurology* 73, n° 8 (1 août 2016): 928-33. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1399>.
56. Joubert, B., et J. Dalmau. « The Role of Infections in Autoimmune Encephalitides. » *Revue Neurologique* 175, n° 7-8 (2019): 420-26. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.004>.
57. Randall, Anna, Saif Huda, Anu Jacob, et Andrew J. Larner. « Autoimmune Encephalitis (NMDAR Antibody) in a Patient Receiving Chronic Post-Transplant Immunosuppression ». *Practical Neurology* 18, n° 4 (août 2018): 320-22. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001923>.
58. Armangue, Thaís, Marianna Spatola, Alexandru Vlăgea, Simone Mattozzi, Marc Cárceles-Cordon, Eloy Martínez-Heras, Sara Llufríu, et al. « Frequency, Symptoms, Risk Factors, and Outcomes of Autoimmune Encephalitis after Herpes Simplex Encephalitis: A Prospective Observational Study and Retrospective Analysis ». *The Lancet. Neurology* 17, n° 9 (2018): 760-72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30244-8).
59. Leypoldt, Frank, Maarten J. Titulaer, Esther Aguilar, Janine Walther, Marlene Bönstrup, Stefanie Havemeister, Bianca Teegen, et al. « Herpes simplex virus–1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: Case report ». *Neurology* 81, n° 18 (29 octobre 2013): 1637-39. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f531>.
60. Honnorat, J., et L. O. Plazat. « Autoimmune Encephalitis and Psychiatric Disorders ». *Revue Neurologique* 174, n° 4 (avril 2018): 228-36. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.11.004>.
61. Gadoth, Avi, Sean J. Pittock, Divyanshu Dubey, Andrew McKeon, Jeff W. Britton, John E. Schmelting, Aurelia Smith, et al. « Expanded Phenotypes and Outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-Positive Patients ». *Annals of Neurology* 82, n° 1 (juillet 2017): 79-92. <https://doi.org/10.1002/ana.24979>.
62. Castillo-Gomez, Esther, Anne Kästner, Johann Steiner, Anja Schneider, Bilke Hettling, Giulia Poggi, Kristin Ostehr, et al. « The Brain as Immunoprecipitator of Serum Autoantibodies against N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit NR1 ». *Annals of Neurology* 79, n° 1 (janvier 2016): 144-51. <https://doi.org/10.1002/ana.24545>.
63. Jézéquel, Julie, Véronique Rogemond, Thomas Pollak, Marilyn Lepleux, Leslie Jacobson, Hélène Gréa, Conrad Iyegbe, et al. « Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With

First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project ». *Biological Psychiatry* 82, n° 10 (15 novembre 2017): 766-72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.015>.

64. Najjar, Souhel, Johann Steiner, Amanda Najjar, et Karl Bechter. « A Clinical Approach to New-Onset Psychosis Associated with Immune Dysregulation: The Concept of Autoimmune Psychosis ». *Journal of Neuroinflammation* 15, n° 1 (13 février 2018): 40. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1067-y>.
65. Hara, Makoto, Eugenia Martinez-Hernandez, Helena Ariño, Thais Armangué, Marianna Spatola, Mar Petit-Pedrol, Albert Saiz, Myrna R. Rosenfeld, Francesc Graus, et Josep Dalmau. « Clinical and Pathogenic Significance of IgG, IgA, and IgM Antibodies against the NMDA Receptor ». *Neurology* 90, n° 16 (17 2018): e1386-94. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005329>.
66. Dahm, Liane, Christoph Ott, Johann Steiner, Beata Stepniak, Bianca Teegen, Sandra Saschenbrecker, Christian Hammer, et al. « Seroprevalence of Autoantibodies against Brain Antigens in Health and Disease ». *Annals of Neurology* 76, n° 1 (juillet 2014): 82-94. <https://doi.org/10.1002/ana.24189>.
67. Lennox, Belinda R., Emma C. Palmer-Cooper, Thomas Pollak, Jane Hainsworth, Jacqui Marks, Leslie Jacobson, Bethan Lang, et al. « Prevalence and Clinical Characteristics of Serum Neuronal Cell Surface Antibodies in First-Episode Psychosis: A Case-Control Study ». *The Lancet. Psychiatry* 4, n° 1 (janvier 2017): 42-48. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30375-3).
68. Gleichman, Amy J., Lynn A. Spruce, Josep Dalmau, Steven H. Seeholzer, et David R. Lynch. « Anti-NMDA Receptor Encephalitis Antibody Binding Is Dependent on Amino Acid Identity of a Small Region within the GluN1 Amino Terminal Domain ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32, n° 32 (8 août 2012): 11082-94. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0064-12.2012>.
69. Takahashi, Yukitoshi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, et al. « Autoantibodies and Cell-mediated Autoimmunity to NMDA-type GluR2 in Patients with Rasmussen's Encephalitis and Chronic Progressive Epilepsia Partialis Continua ». *Epilepsia* 46 (29 juin 2005): 152-58. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01024.x>.
70. Dubey, Divyanshu, Zehra Farzal, Ryan Hays, L. Steven Brown, et Steven Vernino. « Evaluation of Positive and Negative Predictors of Seizure Outcomes among Patients with Immune-Mediated Epilepsy: A Meta-Analysis ». *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 9, n° 5 (septembre 2016): 369-77. <https://doi.org/10.1177/1756285616656295>.
71. Irani, Sarosh R., Charlotte J. Stagg, Jonathan M. Schott, Clive R. Rosenthal, Susanne A. Schneider, Philippa Pettingill, Rosemary Pettingill, et al. « Faciobrachial Dystonic Seizures: The Influence of Immunotherapy on Seizure Control and Prevention of Cognitive Impairment in a Broadening Phenotype ». *Brain: A Journal of Neurology* 136, n° Pt 10 (octobre 2013): 3151-62. <https://doi.org/10.1093/brain/awt212>.

72. Malter, M. P., C. Frisch, J. C. Schoene-Bake, C. Helmstaedter, K. P. Wandinger, W. Stoecker, H. Urbach, et al. « Outcome of Limbic Encephalitis with VGKC-Complex Antibodies: Relation to Antigenic Specificity ». *Journal of Neurology* 261, n° 9 (septembre 2014): 1695-1705. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7408-6>.
73. Malter, Michael P., Guido Widman, Norbert Galldiks, Winfried Stoecker, Christoph Helmstaedter, Christian E. Elger, et Jan Wagner. « Suspected New-Onset Autoimmune Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement ». *Epilepsia* 57, n° 9 (2016): 1485-94. <https://doi.org/10.1111/epi.13471>.
74. Dubey, Divyanshu, Abdulradha Alqallaf, Ryan Hays, Matthew Freeman, Kevin Chen, Kan Ding, Mark Agostini, et Steven Vernino. « Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology ». *JAMA Neurology* 74, n° 4 (01 2017): 397-402. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5429>.
75. Quek, Amy M. L., Jeffrey W. Britton, Andrew McKeon, Elson So, Vanda A. Lennon, Cheolsu Shin, Christopher Klein, et al. « Autoimmune Epilepsy: Clinical Characteristics and Response to Immunotherapy ». *Archives of Neurology* 69, n° 5 (mai 2012): 582-93. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2985>.

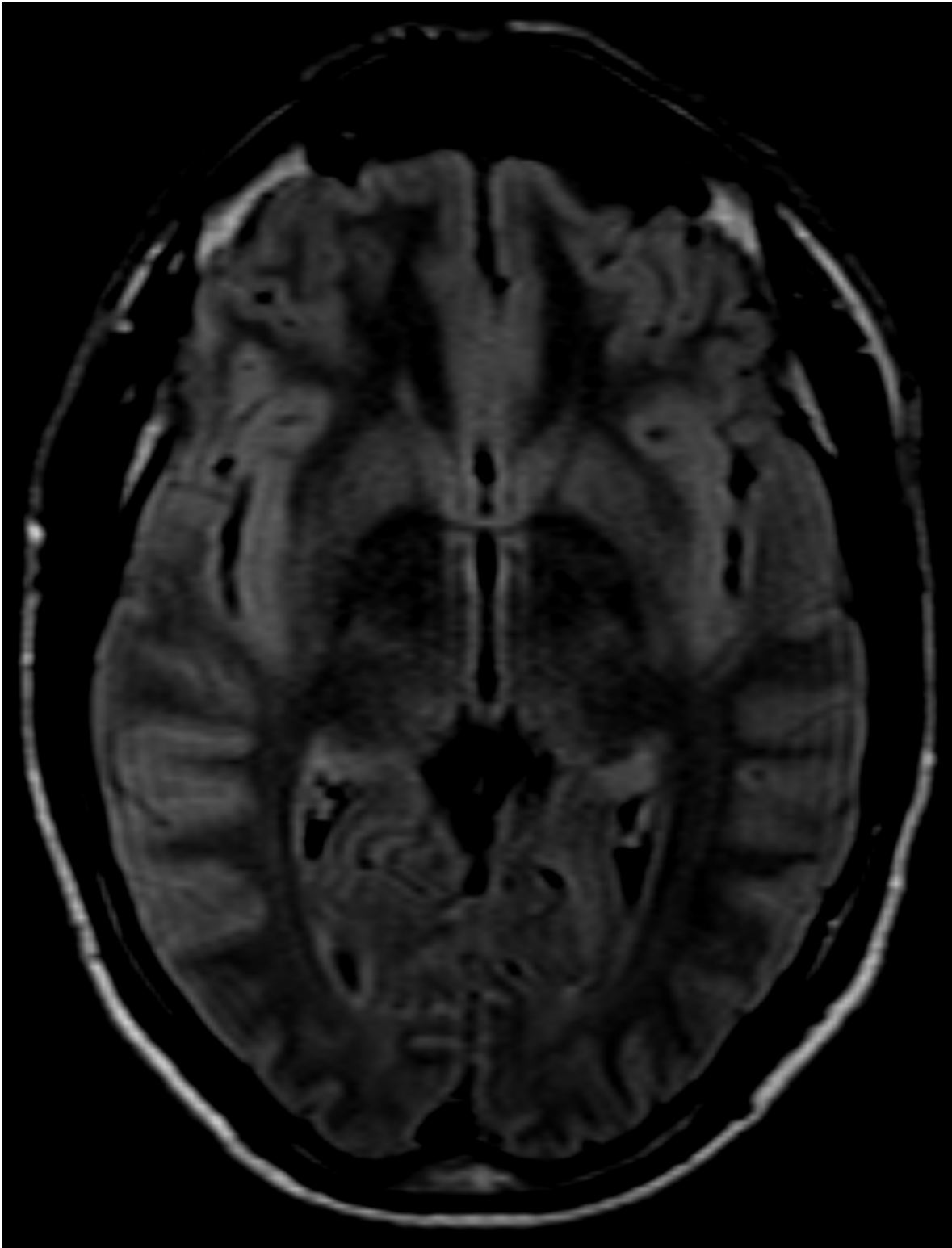
# ANNEXES

**ANNEXE 1. Diagnostics différentiels constitués des patients à partir de l'âge de 15 ans, identifiés au travers des données PMSI du CHU de Bordeaux et selon le code CIM-10 d'encéphalite, et présentant des caractéristiques cliniques et/ou IRM d'encéphalite limbique, mais de mécanisme autre qu'auto-immun et ne répondant pas aux critères diagnostics de Graus *et al.* :**

- **Infectieux** : une neuro-cysticercose, un neuro-paludisme, une encéphalite à HHV6 en contexte d'immunodépression, un neuro-Whipple, une méningoencéphalite à HSV1, une encéphalite à CMV, une maladie de Creutzfeldt Jakob, une encéphalite virale bénigne, une encéphalopathie en contexte de sepsis sévère à *Bacillus Pumilus*.
- **Auto-immun** : un neuro-lupus, un MERS (Mild Encephalopathy with a Reversible Splenial lesion), une connectivité mixte, une poussée inaugurale de sclérose en plaque de forme rémittente récurrente.
- **Oncologique** : deux lymphomes B diffus à grandes cellules, un oligo-astrocytome, deux méningites carcinomateuses, une métastase cérébrale d'un adénocarcinome pulmonaire.
- **Métabolique** : une hyponatrémie sévère en contexte de Myélome Multiple, une encéphalopathie carencielle post-bypass, une neuro-histiocytose.
- **Neurodégénératif** : une Démence Lobaire Fronto-Temporale du sujet jeune, un syndrome confusionnel aigu inaugural d'un trouble neurodégénératif débutant.
- **Psychiatrique** : une décompensation maniaque chez un patient bipolaire depuis 30 ans, deux accès conversifs aigus.
- **Épileptique** : deux épilepsies focales temporales d'étiologie indéterminée, deux scléroses hippocampiques primitives, une épilepsie focale amnésiante d'origine indéterminée, une épilepsie focale temporale en contexte de démence pugilistique.
- **Toxique** : une épilepsie focale temporale en contexte d'éthylisme chronique.



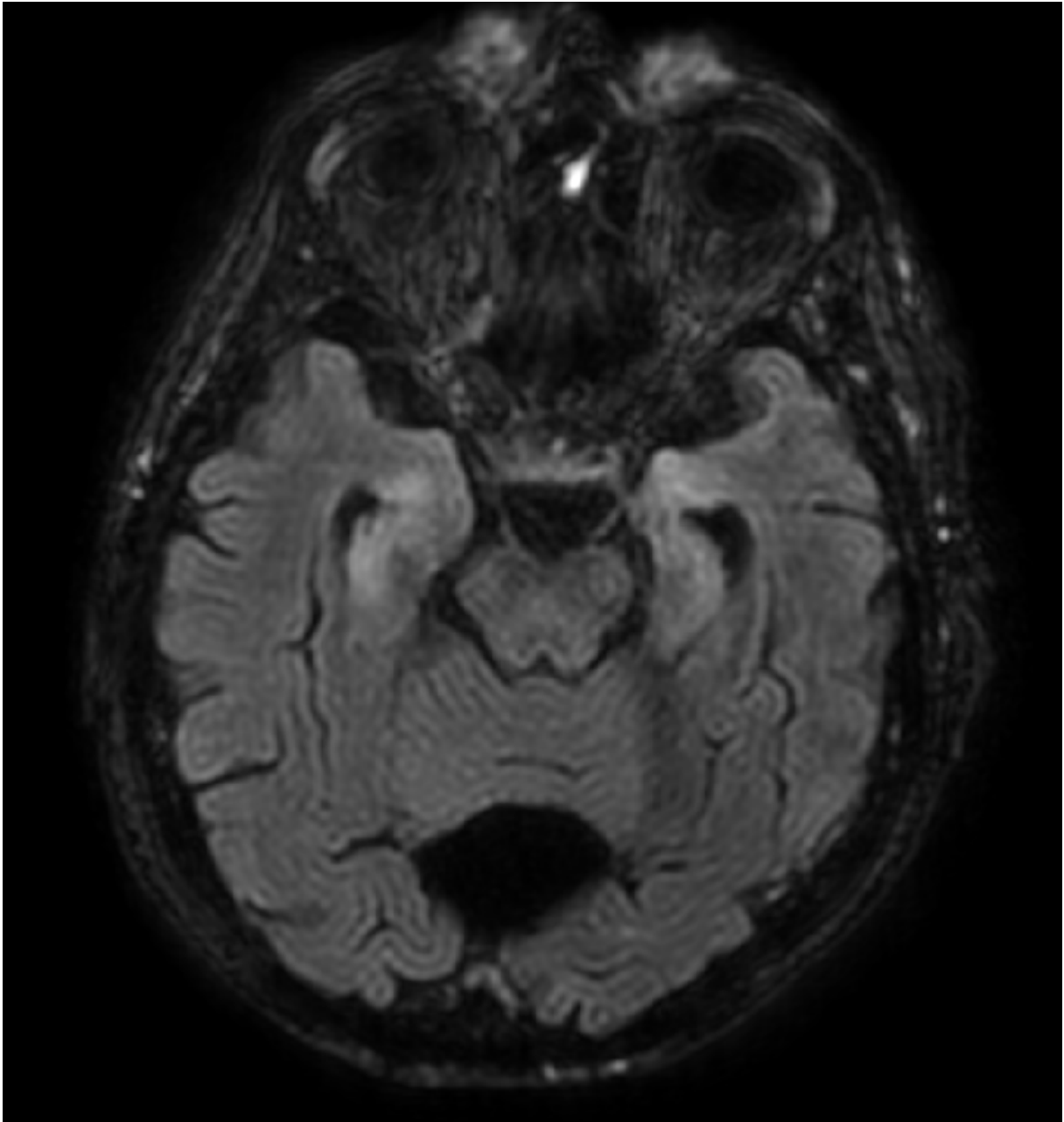
**ANNEXE 2.** Exemple d'une coupe d'IRM cérébrale en séquence T2 FLAIR d'un cas d'encéphalite présumée autoimmune au sein de la présente cohorte.



*Source :* Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

*Note de lecture :* Hypersignaux bilatéraux insulaires et hémisphérique cortico-sous-cortical droit d'allure inflammatoire évocateurs d'une encéphalite autoimmune.

**ANNEXE 3.** Exemple d'une coupe d'IRM cérébrale en séquence T2 FLAIR d'un cas d'encéphalite limbique autoimmune au sein de la présente cohorte.



Source : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.

Note de lecture : Hypersignaux bilatéraux médio-temporaux d'allure inflammatoire évocateurs d'une encéphalite limbique.

#### **ANNEXE 4. Apport de la TEP-FDG cérébrale dans la présente cohorte.**

La TEP-FDG n'a pas été effectuée pour tous les patients. Au total, 25 des 47 patients en contexte d'une suspicion d'encéphalite limbique en ont bénéficié.

Plus de la moitié (16) se sont révélées normales. L'ensemble de ces cas présentaient des anomalies à l'IRM cérébrale et/ou l'EEG.

Parmi les 9 cas pourvus d'anomalies de métabolisme cérébral à la TEP-FDG, 7 présentaient des anomalies à type d'hypermétabolisme préférentiellement localisé dans les régions limbiques, et 2 un hypométabolisme focal situé en région limbique. L'ensemble de ces cas présentaient des anomalies à l'IRM cérébrale et/ou l'EEG, plus particulièrement en région(s) temporale(s).

Par ailleurs, il semble intéressant de discuter l'apport de la TEP-FDG cérébrale en cas de suspicion d'une encéphalite limbique. Au sein de la présente cohorte, celle-ci n'a pas été effectuée de façon systématique, et ne semble pas avoir apporté d'information supplémentaire par rapport à l'IRM cérébrale et/ou l'EEG, d'autant qu'elle pouvait être relevée normale dans certains cas où l'IRM et/ou l'EEG ne l'était pas. Ceci peut toutefois s'expliquer par un délai de réalisation plus important pour la TEP, les anomalies ayant pu se négativer entre temps. Aussi, la littérature concède que la TEP peut contribuer au diagnostic d'encéphalite limbique, puisqu'un hypermétabolisme temporal médial est fréquemment observé [44]. Elle y contribue d'autant plus qu'elle peut dans certains cas révéler des anomalies métaboliques compatibles alors qu'EEG et IRM cérébrale sont revenus normaux. Les anomalies mises en évidence ne sont toutefois pas spécifiques d'une origine inflammatoire et/ou dysimmune. En outre, compléter l'examen par l'étude du corps entier peut être utile pour le diagnostic d'une néoplasie sous-jacente associée.

## **Serment d'Hippocrate.**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.