



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R : présentation initiale et  
évolution à long terme**

Présentée et soutenue publiquement le 12/06/17 à 16h

au Pôle Formation

**Par Aurélien Maureille**

---

**JURY**

***Présidente :***

**Madame le Professeur Florence Pasquier**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe Derambure**

**Monsieur le Professeur Jérôme Honnorat**

**Monsieur le Docteur Didier Feriby**

**Madame le Docteur Hélène Zéphir**

**Monsieur le Docteur Thibaud Lebouvier**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Jérôme Honnorat**

# Table des matières

Résumé.....	4
I. Introduction et pré-requis.....	5
.....	
1.Des syndromes neurologiques paranéoplasiques aux encéphalites auto-immunes.....	5
.....	
2.Encéphalite limbique.....	7
.....	
3.Rappels sur le système limbique.....	8
.....	
4.Les encéphalites limbiques auto-immunes.....	9
.....	
5.Encéphalite à anticorps anti-GABA <sub>B</sub> R.....	11
.....	
6.Récepteurs GABA-B :.....	12
a)Structure et topographie.....	12
b)Fonction cellulaire.....	13
c)Fonctions de régulation au sein du réseau.....	14
i.État de « repos » : régulation de l'oscillation.....	14
ii.État « activé » : régulation de la potentiation à long terme (PLT).....	14
d)Corrélations cliniques.....	15
i.Épilepsie absence.....	15
ii.Épilepsie temporale.....	15
iii.Sommeil.....	15
iv.Mémoire et apprentissage.....	16
v.Effets au niveau spinal.....	16
vi.Corrélations pharmacologiques .....	16
.....	
7.Objectifs.....	16
I.Patients et méthode.....	17
.....	
1.Patients.....	17
.....	
2.Définition des événements cliniques.....	17
II.Résultats.....	18
.....	
1.Patients.....	18
.....	
2.Tableaux cliniques.....	18
a)Phase précoce.....	18
b)Phase encéphalitique.....	20

c)Phase cognitive.....	20
3.Examens paracliniques.....	23
4.Etude anatomopathologique.....	25
5.Prise en charge des patients.....	26
a)Immunothérapie.....	26
b)Cancer.....	28
III.Discussion.....	31
1.Introductif.....	31
2.Méthodologie.....	32
3.Population.....	32
a)Sélection géographique et sous-diagnostic.....	32
b)Biais de suivi.....	33
c)Caractéristiques de la population.....	34
4.Phase épileptique.....	35
5.Phase encéphalitique.....	36
6.Phase cognitive.....	37
7.Immunothérapie.....	37
8.Immunologie du cancer.....	39
9.Hypothèse physiopathologique.....	40
10.Place dans la nosologie des encéphalites auto-immunes de l'adulte.....	40
IV.Enjeux et perspectives.....	43
1.Frapper plus vite.....	43
2.Frapper plus fort.....	43
V.Conclusion.....	44
VI.Références bibliographiques.....	45

## Résumé

**Objectif.** Décrire la présentation Clinique et le devenir à long terme de 22 patients présentant une encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub> récepteurs..

**Méthode.** Tous les cas diagnostiqués au centre national de référence ont été collectés. Les données cliniques ont été obtenues et évaluées rétrospectivement.

**Résultats.** Nous avons identifiés 22 patients dont 4 femmes, d'un âge médian de 64 ans (55-85). Tous les cas étaient paranéoplasiques : 20 cancers bronchiques à petites cellules, un thymome malin et une masse pulmonaire non caractérisée. Le premier symptôme était des troubles du comportement chez 3 patients, un état de mal épileptique (EDME) de novo chez deux patients, et des crises isolées dans 17 cas (77%). La durée médiane de ces crises récurrentes avant survenue d'une phase encéphalitique associée à une confusion (100%) et un EDM (n=17, 81%) était de 10 jours (1-30). Un EDM non convulsivant fut observé dans 53% des cas et la dysautonomie a conduit au décès de trois patients. L'immunothérapie fut réalisée après un délai médian de 26 jours (extrêmes : 6-65) et une réponse neurologique partielle fut observée chez la moitié des patients, mais sans aucune réponse complète. A deux ans, une amnésie antérograde massive affectait tous les patients avec toutefois une autonomie résiduelle (mRs médian à 2, extrêmes : 1-3). Neufs patients sont décédés de l'évolution du cancer (survie médiane : 1,2 ans).

**Conclusion.** L'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub> récepteurs débute généralement par une phase d'épilepsie auto-immune sans troubles cognitifs ou affectifs, avant une phase encéphalitique avec dysautonomie. Le pronostic fonctionnel est réservé mais un diagnostic et un traitement plus précoces pourraient améliorer le pronostic neurologique à long terme.

# I. Introduction et pré-requis

## 1. Des syndromes neurologiques paranéoplasiques aux encéphalites auto-immunes

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont des affections rares du système nerveux (central, périphérique ou les deux), associées à un cancer, non expliquées par une complication métabolique, carencielle, métastatique, infectieuse ou iatrogène (1). Le début est généralement aigu ou subaigu et précède la découverte du cancer dans 65% des cas (2). L'incidence des SNP reste mal connue en raison des difficultés diagnostiques. Dans une étude européenne regroupant 11 pays et 20 centres, 980 SNP avaient été identifiés en neuf ans, avec toutefois de grandes disparités entre les centres (2). Sur le plan physiopathologique, la découverte des anticorps onconeuronaux associés à ces SNPs a permis d'affirmer le mécanisme auto-immun. En effet il existe une corrélation nette bien qu'imparfaite entre type d'anticorps retrouvé, type de SNP exprimé et type histologique du cancer. Ainsi l'expression ectopique de protéines neurales par la tumeur serait responsable d'une immunisation, à l'origine de la maladie auto-immune. Les anticorps onconeuronaux ne semblent toutefois pas avoir de rôle pathogène direct, accompagnant une réaction classiquement à médiation cellulaire plutôt qu'humorale. Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) sont les plus grands pourvoyeurs de SNPs (38,4%), loin devant le cancer de l'ovaire (10,5%) et du sein (9.7%) (2). L'exérèse de la tumeur est généralement le seul moyen de stabiliser le patient. Les premiers anticorps décrits étaient dirigés contre des antigènes intracellulaires mais plus récemment des anticorps dirigés contre un antigène de surface membranaire (ASM) ont été décrits. Ces antigènes sont généralement des récepteurs ou des protéines extramembranaires associées à ces récepteurs ; plusieurs modèles cellulaires et animaux suggèrent un effet pathogène direct des anticorps reconnaissant des cibles membranaires via la perturbation des voies de signalisation, notamment au niveau synaptique, à l'origine du concept de synaptopathie auto-immune. A l'inverse des anticorps onconeuronaux classiques et intracellulaires, l'évolution clinique est au moins en partie réversible en cas d'immunothérapie, en particulier lorsqu'elle vise l'immunité humorale comme les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), les plasmaphérèses ou le rituximab (anticorps anti-CD20, antigène exprimé par les lymphocytes B). Les ASM sont moins souvent associés à un cancer, ce qui a amené à utiliser le terme plus générique d'encéphalite

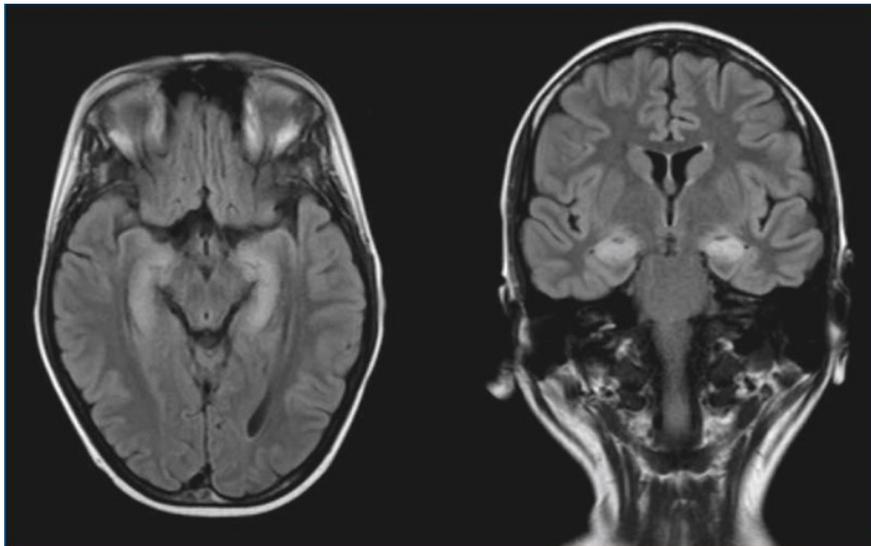
auto-immune (Tableau 1). Alors que les premiers tableaux d'encéphalite limbique (EL) ont historiquement été décrits comme associés à des anticorps onconeuronaux classiques et à un cancer, il apparaît aujourd'hui que les encéphalites limbiques liées aux ASM sont les plus fréquentes.

Anticorps	Fréquence du cancer	Type de cancer
<b>Anticorps contre des antigènes intracellulaires</b>		
Hu	>95%	Cancer bronchique à petites cellules
Ma2	>95%	Séminome
GAD	25%	Thymome, cancer bronchique à petites cellules
<b>Anticorps contre des récepteurs synaptiques</b>		
Récepteur NMDA	Dépend de l'âge et du sexe	Tératome de l'ovaire
Récepteur AMPA	65%	Thymome, cancer bronchique à petites cellules
Récepteur GABA <sub>A</sub>	<5%	Thymome
Récepteur GABA <sub>B</sub>	50%	Cancer bronchique à petites cellules
mGluR5	70%	Lymphome de Hodgkin
<b>Anticorps contre des canaux ioniques ou des protéines de surface</b>		
LG11	5-10%	Thymome
CASPR2	20-50%	Thymome
DPPX	<10%	Lymphome

*Tableau 1: Principales encéphalites limbiques auto-immunes (d'après Graus et al, Lancet 2016)*

## 2. Encéphalite limbique

L'EL est classiquement un syndrome neurologique d'installation aiguë ou subaiguë secondaire à une atteinte du système limbique, notamment des structures temporales internes. Il est caractérisé par la triade clinique troubles psychiatriques et du comportement, crises temporales, trouble de la mémoire antérograde (3). Les troubles psychiatriques peuvent aller d'une simple irritabilité à un tableau délirant avec hallucinations et crises clastiques, pouvant en imposer pour une pathologie psychiatrique lorsqu'ils sont isolés, en particulier en l'absence de crises d'épilepsie. Les troubles de la mémoire sont présents précocement mais ne peuvent généralement être constatés qu'à la phase d'état ; il s'agit d'une amnésie antérograde massive se traduisant par un oubli à mesure, parfois associé à une amnésie rétrograde plus ou moins étendue; lorsque les troubles sont sévères on peut observer des confabulations.

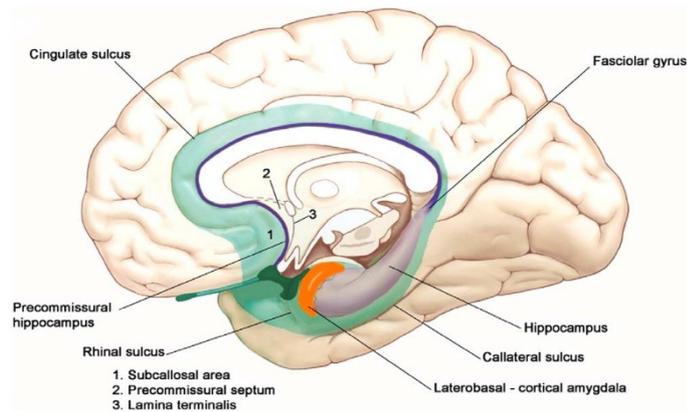


*Figure 1: Hypersignal flair temporal interne au cours d'une EL*

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) montre de manière inconstante (40% des cas) un hypersignal temporel interne uni- ou bilatéral sur les séquences T2 Flair. L'électroencéphalogramme (EEG) peut montrer en regard des lobes temporaux des crises d'épilepsie ou un ralentissement delta intercritique pouvant s'associer à des pointes. Il peut toutefois être normal si les crises sont limitées aux régions temporales internes. L'examen du liquide céphalorachidien (LCR) montre généralement une hyperlymphocytose, une hyperprotéinorachie modérée et des bandes oligoclonales, mais il peut être normal, sans éliminer le diagnostic.

### 3. Rappels sur le système limbique

Le système limbique désigne un ensemble de structures profondes (figure 2) interconnectées et impliquées dans le comportement, les émotions et la mémoire (4). Le système limbique dérive phylogénétiquement d'une structure très ancienne, le rhinencéphale, présent chez les



**Figure 2: Anatomie du système limbique d'après L. Heimer et G.W. Van Hoesen (2006)**

reptiles et associé aux afférences sensorielles et en particulier les bulbes olfactifs ; il est responsable des comportements élémentaires. Chez les mammifères, le développement du néocortex va refouler les structures archicorticales (bulbe olfactif, hippocampe) et diencephaliques en bas, les structures paléocorticales en dedans (gyrus parahippocampique et rhinencéphale). Enfin chez les primates, le néocortex envahit les structures anciennes, en particulier paléocorticales tandis que le bulbe olfactif s'atrophie ; l'olfaction perd son rôle central tandis que le développement du cortex préfrontal vient complexifier la relation entre afférence sensorielle et comportements. Chez l'homme, le système limbique a donc principalement un rôle d'interface entre les fonctions cognitives, affectives et les afférences végétatives/sensorielles. Il s'agit donc d'une structure extrêmement connectée.

Cette fonction d'intégration explique également le rôle majeur du système limbique dans la formation des souvenirs, c'est à dire la mémoire épisodique, et l'apprentissage. Le principal réseau impliqué est le circuit de Jakob-Papez ; en cas de lésion, il est observé un syndrome de Korsakoff qui, s'il est complet, se caractérise par une amnésie antérograde massive, une désorientation temporo-spatiale, une anosognosie, des fabulations et fausses reconnaissances, des persévérations, une apathie et un émoussement émotionnel.

#### 4. Les encéphalites limbiques auto-immunes

La clinique des encéphalites auto-immunes liées à un ASM a longtemps été vue à l'aune de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteurs, la première décrite, en 2007 (5,6) et qui en fait, est plutôt une encéphalite diffuse qu'une encéphalite strictement limbique. Celle-ci associe un début psychiatrique aigu, puis des crises d'épilepsie, des dyskinésies bucco-faciales, une dysautonomie et des épisodes catatoniques (6). D'autres anticorps ont ensuite été décrits, généralement associés dans l'article princeps à une clinique plutôt générique d'EL. Sur le plan conceptuel, supposer un rôle pathologique direct de l'anticorps sur le fonctionnement du neurone, mais décrire une clinique uniforme pour des anticorps aux cibles pourtant différentes manquait toutefois de cohérence. Des descriptions sémiologiques plus fines advenues par la suite ont confirmé qu'il existait des spécificités propres à l'anticorps, en premier lieu le terrain, l'âge, le mode de début, et enfin la sévérité et l'évolution. Il apparaît également qu'au delà d'un « socle » clinique limbique commun, l'intensité et la chronologie de survenue des trois axes de la triade de l'EL (troubles de la mémoire, troubles du comportement, crises d'épilepsie) varient fortement en fonction de l'anticorps associé. Il apparaît même aujourd'hui que la présence des trois axes n'est pas obligatoire : ainsi il n'est pas observé de crises au cours de l'encéphalite à anticorps anti-AK5 (7). Enfin, il peut exister des signes pathognomoniques d'un anticorps comme l'aspect très caractéristique d'extreme delta brush dans l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR (8) ou les dystonies brachio-faciales associées aux anticorps anti-LGI1 (9). L'homogénéité clinique supposée des encéphalites auto-immunes relève donc davantage de l'insuffisance descriptive ou de la simplification que de la réalité. On assiste donc à une individualisation sémiologique progressive en fonction de l'anticorps associé (Tableau 2), qui a pour l'heure surtout bénéficié au syndrome associé à l'encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteurs que Graus et al (3) distinguaient en 2016 du syndrome « encéphalite limbique ». Tendre vers une meilleure individualisation par anticorps ne relève pas que du raffinement sémiologique. En effet, l'enjeu fondamental des encéphalites auto-immunes est de réduire le délai diagnostique afin d'accélérer la mise en place d'une immunothérapie, qui conditionne le pronostic (10). Or le diagnostic biologique de l'anticorps prend plusieurs semaines et aide donc peu la prise en charge aiguë. De même on l'a vu, l'IRM est souvent prise en défaut. Une clinique suffisamment évocatrice et spécifique permettrait donc de discuter précocement l'immunothérapie, avec

pour objectif d'accélérer la récupération et de réduire les séquelles neurologiques, fonctionnelles et sociales.

<b>Anticorps</b>	<b>Terrain</b>	<b>Mode de début</b>	<b>Présentation</b>	<b>Signes très évocateurs</b>
<b>Anti-NMDAR</b>	Femme jeune	Aigu	Trouble psychiatrique aigu puis crises d'épilepsie, dysautonomie,	Dyskinésies bucco-faciales, Extreme delta-brush en EEG
<b>Anti-AMPAR</b>	F>H, 60 ans	Aigu	Variable (EL classique, encéphalite diffuse, fulminante)	
<b>Anti-GABA<sub>A</sub>R</b>		Aigu	EL avec crises d'épilepsie réfractaire	
<b>Anti-GABA<sub>B</sub>R</b>	H>F	Aigu	EL avec crises et EDME	
<b>Anti-mGluR5</b>	<45 ans	Aigu	EL	Syndrome d'Ophelia
<b>Anti-DPPX</b>		Aigu	EL avec signes d'hyperexcitabilité (myoclonus, hyperekplexie, PERM)	Diarrhée profuse
<b>Anti-AK5</b>	H, 60 ans	Subaigu	Amnésie antérograde au premier plan, pas de crise	
<b>Anti-LGI1</b>	H/F, 60 ans	Progressif	Troubles du comportement au premier plan, troubles de la mémoire et crises	Crises dystoniques brachio-faciales
<b>Anti-CASPR2</b>	H, 60 ans	Progressif	Crises temporales, troubles de la mémoire, ataxie épisodique dans 25% des cas	Syndrome de Morvan
<b>Anti-GAD</b>	F>H, Médiane 45 ans	Progressif	Epilepsie temporale progressivement pharmacorésistante, troubles de la mémoire	Antécédent d'ataxie cérébelleuse

**Tableau 2: Présentation clinique habituelle des encéphalites auto-immunes associées à différents anticorps chez l'adulte**

*H : Homme, F : Femme, EL:encéphalite limbique, EDME ; état de mal épileptique, PERM;progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus*

## 5. Encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R

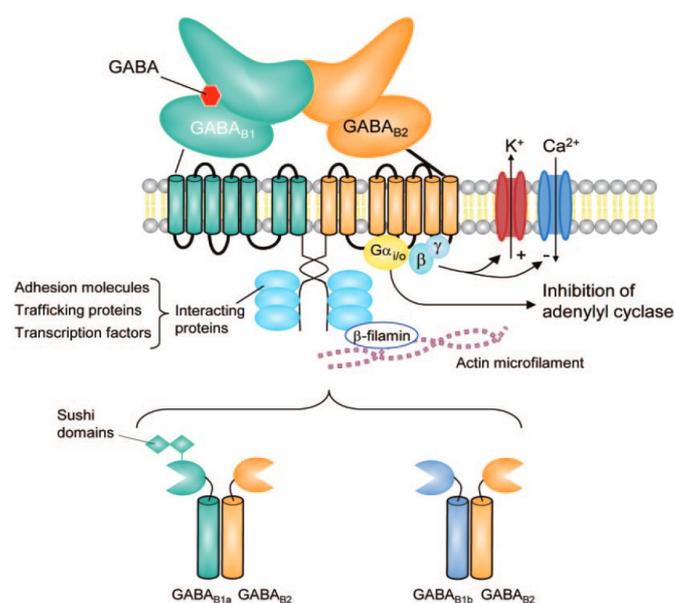
Cette entité clinique a été décrite en 2010 par Lancaster et al (11) comme une encéphalite limbique de début subaigu, très épileptique, souvent associée à un cancer bronchique à petites cellules (CBPC), dont le pronostic est médiocre. Quelques cas non limbiques ont également été décrits, de symptomatologie diverse (opsoclonus-myoclonus, encéphalomyélite, ataxie cérébelleuse), parfois en association avec d'autres anticorps. Environ 83 cas toutes présentations confondues sont décrits dans la littérature (12–18).

Nous avons donc cherché à identifier des spécificités dans la présentation de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R. Par ailleurs, le pronostic vital et plus encore fonctionnel à long terme est rarement disponible chez ces patients, alors que leur sévérité clinique initiale amène parfois à discuter des limitations réanimatoires voire thérapeutiques, notamment sur le plan carcinologique. Il apparaît donc extrêmement important de décrire la sémiologie de ces encéphalites.

## 6. Récepteurs GABA-B :

### a) Structure et topographie

Les récepteurs GABA-B ( $GABA_B R$ ) sont des récepteurs métabotropiques couplés à des protéines G fixant le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur (19,20). Ils sont ubiquitaires au sein du système nerveux central avec toutefois des régions préférentielles : noyau interpédonculaire, cervelet, corne dorsale de la moelle épinière, noyaux thalamiques et dans une moindre mesure amygdale et hippocampe. Le récepteur  $GABA_B$  est une structure hétérodimérique composée de deux sous-unités (Figure 3):  $GABA_{B1}$  possède un large domaine extracellulaire qui permet la fixation du GABA ou du Baclofène (agoniste GABAergique) tandis que  $GABA_{B2}$  lie le récepteur à la protéine G effectrice grâce à son domaine intracellulaire.  $GABA_{B1}$  a deux isoformes dont la répartition est asymétrique:  $GABA_{B1a}$  est plutôt présynaptique, axonal et possède une paire de domaines extracellulaires supplémentaires (appelée « sushi domain ») tandis que  $GABA_{B1b}$  est plutôt post-synaptique à proximité des épines dendritiques. On suppose que le « sushi domain » est notamment responsable de la ségrégation spatiale des deux isoformes via les interactions protéine-protéine (21). Ainsi les terminaisons glutamatergiques expriment très majoritairement l'isoforme  $GABA_{B1a}$  tandis que les récepteurs glutamatergiques sont associés à des récepteurs  $GABA_{B1b}$  (22).



**Figure 3: Structure des  $GABA_B R$  d'après Benarroch**



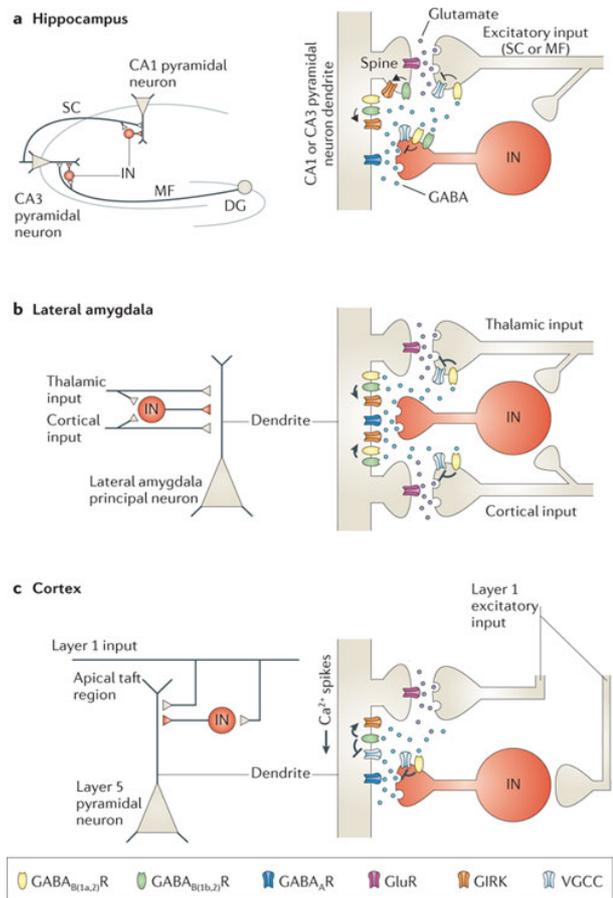
## c) Fonctions de régulation au sein du réseau

### i. État de « repos » : régulation de l'oscillation

Les réseaux neuronaux corticaux fluctuent spontanément entre un état activé « up » et quiescent « down ». Alors qu'une stimulation excitatrice répétée conduit au déclenchement et au maintien de l'état activé, les récepteurs GABA-B contribuent à y mettre fin (23). Ils modifient également la fréquence d'oscillation des réseaux thalamo-corticaux : l'inhibition par les récepteurs GABA<sub>A</sub> donnent une activité rapide ressemblant aux fuseaux tandis que l'inhibition par les récepteurs GABA<sub>B</sub> donnent une oscillation paroxystique lente à 3 Hz ressemblant au motif EEG caractéristique de l'épilepsie absence (24).

### ii. État « activé » : régulation de la potentiation à long terme (PLT)

Le principal rôle du récepteur GABA-B est de différencier des états d'activation faible ou forte, ce qui conditionne la plasticité cérébrale. En cas de stimulation faible, l'activation des récepteurs NMDA n'est pas suffisante pour vaincre le tonus inhibiteur au niveau du bouton présynaptique; il n'y a pas de modification structurale post-synaptique. En cas de stimulation forte, la dépolarisation est suffisante pour recruter de nouveaux récepteurs NMDA, activer des synapses silencieuses post-synaptiques via l'incorporation de récepteurs AMPA, et entraîner une PLT, puis le tonus inhibiteur permet le retour à un nouvel équilibre dynamique.



**Figure 5: Fonctions neuronales régulées par les GABA<sub>B</sub>R (d'après Gassmann et Bettler)**

Cette modification structurale, durable, est une condition sine qua none de la plasticité. Ainsi, l'ablation sélective de  $GABA_{B1a}$  chez la souris entraîne une absence de récepteurs GABA-B au niveau des terminaisons glutamatergiques présynaptiques et donc une augmentation de la fréquence de décharge des fibres moussues (25), l'absence de synapses silencieuses post-synaptiques recrutables et donc une diminution très prononcée de la PLT des synapses du CA3–CA1 de l'hippocampe (20) (Figure 5). On observe un processus similaire dans l'amygdale. Schématiquement, l'absence de récepteurs GABA-B, en particulier de  $GABA_{B1a}$ , entraîne donc un état unique, non oscillant, d'activation chronique : il n'y a plus ni état de repos ni état hyperactivé.

#### **d) Corrélations cliniques**

##### **i. Épilepsie absence**

L'augmentation de l'activité  $GABA_B$ R favorise la survenue de crises d'épilepsie absence dans des modèles animaux tandis que les antagonistes diminuent ce risque (26). Ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi certains antiépileptiques augmentant la concentration intracérébrale en GABA, comme la vigabatrine ou la tiagabine, peuvent aggraver une épilepsie absence (27).

##### **ii. Épilepsie temporale**

La diminution ou l'absence d'activité  $GABA_B$ R est associée à des crises temporales dans des modèles expérimentaux animaux. Chez l'homme, certains polymorphismes génétiques du récepteur confèrent une susceptibilité pour l'épilepsie temporale mésiale. Une étude in vitro suggère que les récepteurs  $GABA_B$  présynaptiques des fibres moussues pourraient prévenir la propagation épileptique dans l'hippocampe et le système limbique (28). Chez la souris, l'inactivation du récepteur semble favoriser l'activité épileptique et la survenue de crises (29).

##### **iii. Sommeil**

L'inactivation du récepteur entraîne une déstructuration du sommeil (29) : perte du rythme circadien, sommeil fragmenté avec éveils multiples et parfois prolongés, perturbation de la synchronisation en sommeil paradoxal.  $GABA_{B1a}$  semble indispensable à la consolidation du sommeil.

#### iv. Mémoire et apprentissage

Des études suggèrent que l'apprentissage est dépendant de la synchronisation de réseaux neuronaux par un signal fort, entraînant une potentiation à long terme, c'est à dire une modification durable de l'état d'activation. Il semble que chez les souris  $GABA_{B1a}^{-/-}$ , les processus de synchronisation et de renforcement synaptique sont altérés alors que le fonctionnement basal est indemne ; les capacités d'apprentissage et de mémorisation sont très altérés chez ces souris (30,31).

#### v. Effets au niveau spinal

Les  $GABA_B$ R inhibent le relargage du glutamate et de neuropeptides algogènes par les fibres C, tandis que des récepteurs post-synaptiques sont exprimés sur le soma et les dendrites des neurones de la corne postérieure et participent au gate-control. L'activité des  $GABA_B$ R présynaptiques semble également bloquer l'activation de l'arc réflexe, ce qui pourrait expliquer l'effet du baclofène sur la spasticité

#### vi. Corrélations pharmacologiques

Le baclofène est le principal agoniste  $GABA_B$  disponible en pratique clinique. Historiquement utilisé pour lutter contre la spasticité, il a connu depuis les années 2000 un regain d'intérêt en raison de ses propriétés addictolytiques, principalement pour lutter contre le craving chez le cocaïnoman (32) et pour le maintien de l'abstinence dans l'éthylisme chronique (33). Ceci donne actuellement lieu à une intense recherche en pharmacopsychiatrie concernant les effets du baclofène sur le fonctionnement limbique et en particulier la modulation du circuit de la récompense. A cet égard, l'usage de plus en plus répandu de cette molécule à forte dose chez les patients éthyliques chroniques, a rendu moins confidentiel le sevrage en baclofène. Ce dernier peut mimer une encéphalite limbique : prodromes affectifs avec troubles du sommeil pendant quelques jours, apparition de troubles du comportement, d'un syndrome confusionnel, de crises, de fluctuations de vigilance. Contrairement au délirium tremens que l'on peut aussi craindre chez ces patients, les benzodiazépines sont inefficaces. La réintroduction du traitement entraîne un arrêt des symptômes en 24 à 48h, avec amnésie complète de l'épisode.

### 7. Objectifs

Identifier des spécificités anamnestiques, cliniques ou paracliniques de l'encéphalite à anticorps anti- $GABA_B$ R et décrire la réponse thérapeutique ainsi que le pronostic cognitif et fonctionnel à long terme.

## I. Patients et méthode

### 1. Patients

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 22 patients pour lequel le diagnostic d'encéphalite auto-immune a été porté après étude de prélèvements de LCR au sein du centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques de Lyon entre janvier 2011 et mars 2017. L'analyse du LCR devait répondre aux critères suivants pour être considérée comme positive:

- les échantillons devaient produire un aspect évocateur d'encéphalite auto-immune en immunofluorescence sur coupes de cerveau de rat,
- puis être confirmé sur cellules HEK293 exprimant GABA<sub>B1a</sub> et GABA<sub>B2</sub>.

Les informations cliniques ont été récupérées d'emblée en cas de patients suivis directement, auprès des médecins les prenant en charge soit au cours d'entretiens téléphoniques au moment du diagnostic biologique, soit via des questionnaires remplis par le neurologue référent, soit via les compte rendus d'hospitalisation. Aucun des patients présentés ici n'a fait l'objet d'une publication préalable. Des échantillons de sérum et de LCR des patients ont été stockés dans la collection biologique « Neurobiotec » des HCL.

### 2. Définition des événements cliniques

Les premiers symptômes étaient ceux rapportés par les patients ou leur entourage (crise, trouble comportemental, trouble affectif, trouble de la mémoire) ou le premier diagnostic médical en cas de début hyperaigu (état de mal épileptique, coma). Les symptômes suivants correspondaient aux signes cliniques qui apparaissaient après un délai d'au moins 24h. Les symptômes étaient classés selon les catégories suivantes : 1) crises isolées 2) état de mal (EDME) 3) confusion 4) troubles du comportement 5) coma stade 3 6) dysautonomie. Le délai entre le premier symptôme et les suivants, le délai diagnostique, le délai entre le premier symptôme et le traitement immunomodulateur et oncologique ont tous été calculés. Le handicap neurologique était mesuré a posteriori à l'aide de l'échelle de Rankin modifié (34). Les résultats des IRM et des EEG étaient classés en fonction des conclusions des neurologues référents. La réponse complète à l'immunothérapie était définie comme une autonomie complète à trois mois. Une réponse partielle était définie par la fin des crises, une extubation ou une amélioration cognitive ou de l'autonomie dans les 15 jours suivant l'immunothérapie. Lorsqu'une nouvelle aggravation succédait dans le mois à la réponse initiale, la réponse était dite transitoire.

## II. Résultats

### 1. Patients

Nous avons inclus 22 patients (dont seulement 4 femmes) avec des anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R, d'un âge médian de 64 ans (extrêmes : 55-85 ans). Presque tous les patients (n=20) présentaient de manière concomitante un cancer bronchique à petite cellule (CBPC). Le délai diagnostique moyen était de 27 jours (extrêmes : 9-63 jours). Trois patients présentaient une pathologie dysimmune préexistante : myasthénie généralisée chez le patient 2 diagnostiquée 18 ans avant l'encéphalite, lupus érythémateux systémique chez le patient 18 plusieurs années avant, purpura thrombopénique idiopathique chez la patiente 13 4 mois avant la survenue de l'encéphalite alors qu'elle était en cours de chimiothérapie pour un CBPC. Aucun n'était préalablement épileptique. Tous les patients sauf un avaient un antécédent de tabagisme chronique et environ un tiers (n=8, 36%) un antécédent d'éthylisme chronique. Nous avons étudiés avec toute la précision possible tous les signes cliniques des patients au cours de la maladie et nous avons pu identifier trois phases.

### 2. Tableaux cliniques

#### a) Phase précoce

Le diagnostic d'encéphalite a été discuté chez tous les patients au cours de l'hospitalisation pour confusion aiguë associée à un état de mal partiel ou généralisé. Toutefois, d'autres symptômes neurologiques ont été observés au préalable chez la quasi-totalité des patients (n=20). Trois patients ont développé dans un premier temps des troubles affectifs ou du comportement : anxiété inhabituelle et irritabilité pendant 3 semaines (patient 7), anxiété, insomnie et apathie pendant 3 mois chez le second (patient 8), persévérations verbales pendant deux mois chez le dernier (patient 12). Cependant, des crises isolées constituait le symptôme principal dans 77% des cas (n=17/22, Tableau 3). Les crises pouvaient être partielles (n=5, 29%), partielles secondairement généralisées (n=4, 24%) ou généralisées (n=8, 47%). En cas de crises partielles, les symptômes suggéraient un point de départ temporel interne. Aucun trouble cognitif ou affectif interictal n'était rapporté et l'examen neurologique était strictement normal entre les crises. La durée médiane de ces crises isolées chez ces 17 patients était de 10 jours (extrêmes : 1-30 jours). Le délai entre la première et la seconde crise pouvait être prolongé, jusqu'à 10

jours. Chez 10 patients, l'anamnèse évoquait un processus dynamique jusqu'à la survenue d'une encéphalite clinique : augmentation progressive de la fréquence des crises chez 7 patients parfois jusqu'à plusieurs crises par jour, augmentation progressive de l'étendue des crises (de partielle simple vers généralisée). Cette présentation étant la plus fréquente, nous avons appelé « phase épileptique » cette période de crises isolées. Durant cette phase, la plupart des patients (n=13/17, 76%) ont eu une première hospitalisation du fait des crises isolées puis sont retournés à la maison au vu de leur excellent état général ; chez tous ces patients, l'apparition de la phase encéphalitique a conduit à une réhospitalisation et à un nouveau bilan diagnostique.

<b>Patients (n = 22)</b>	<b>Phase épileptique (n=17)</b>	<b>Phase encéphalitique (n=22)</b>
<b>Symptômes</b>	(n=17, durée médiane 10 jours, 1-30)	(n=22)
<b>Crises isolées</b>	17 (77%)	0
- partielles	9 (41%)	
- généralisées	8(36%)	
<b>Confusion</b>	0	22 (100%)
<b>Etat de mal épileptique confirmé</b>	0	17 (81%)
<b>Troubles du comportement ou agitation</b>	0	13 (64%)
<b>Coma stade 3</b>	0	13 (59%)
<b>Durée médiane de réanimation (jours)</b>	NA	12.5 (2-54)
<b>Intubation</b>		12 (55%)
<b>Dysautonomie</b>	0	8 (38%)
<b>IRM</b>	(n=5)	(n=22)
<b>Hypersignal temporal interne</b>	0	14 (64%)
<b>Prise de contraste</b>	0	4 (18%)
<b>Normale</b>	5 (100%)	5 (23%)
<b>EEG</b>	(n=9)	(n=17)
<b>Crise temporale</b>	0	7 (41%)
<b>Focalisation lente temporale</b>	1 (11%)	4 (24%)
<b>Ralentissement diffus</b>	1 (11%)	3 (18%)
<b>Normal</b>	7 (78%)	6 (35%)
<b>LCR</b>	(n=3)	(n=21)
<b>Pléiocytose et hyperprotéinorachie</b>	2 (67%)	11 (52%)
<b>Pléiocytose uniquement</b>	1 (33%)	6 (29%)
<b>Hyperprotéinorachie uniquement</b>	0	3 (14%)
<b>Bandes oligoclonales</b>	1/1	8/11 (73%)
<b>Normal</b>	0	1 (5%)

*Tableau 3: Caractéristiques cliniques et paracliniques en fonction de la phase de la maladie*

## **b) Phase encéphalitique**

Cette seconde phase, que nous avons appelé phase encéphalitique, est caractérisée par l'association symptomatique aiguë de crises d'épilepsie et de troubles cognitifs, thymiques ou comportementaux (Tableau 3). Cette phase débutait par un syndrome confusionnel (100%) et un état de mal épileptique (EDME) partiel ou généralisé (n=17, 81%), dont environ un tiers (n=6, 35%) était réfractaire. Des états de mal non convulsivants ont été observés chez 53% des patients. Chez 38% des patients (n=8) s'y associait des épisodes dysautonomiques avec apnée centrale et bradycardie menaçant le pronostic vital : un patient est décédé d'un arrêt respiratoire, un autre a présenté un arrêt cardiaque et a nécessité par la suite la pose d'une sonde d'entraînement électrosystolique. Ces bradycardies peuvent être résistantes à l'atropine. Le transfert en unité de soins intensifs ou de réanimation était souvent nécessaire (n=14, 64%), en raison de l'état de mal (n=9, 64%), d'un coma (n=4, 29%) ou de la dysautonomie (n=1, 7%) ; l'intubation endotrachéale a été nécessaire chez 13 patients. La durée médiane de séjour était de 12.5 jours ( extrêmes :2-54 jours). Chez les trois patients hospitalisées d'emblée en soins intensifs, la durée de séjour semblait beaucoup plus courte (médiane 3 jours, extrêmes :2-3 jours, vs 20 jours, extrêmes :2-54 jours). La complication la plus fréquente était la pneumopathie d'inhalation (n=8, 38%) ; son association à la bradypnée pouvait être létale (2 patients). Aucun des patients décédés au cours de la phase encéphalitique n'a séjourné en réanimation. A ce stade l'état général et les fonctions supérieures étaient profondément altérés : coma stade 3 (59%), troubles du comportement ou épisodes d'agitation (64%), parfois alternants. L'examen physique était pauvre et pouvait montrer une fièvre inexplicquée (n=3), une hémiparésie (n=2) ou un syndrome extrapyramidal (n=1). A la fin du séjour en réanimation, le tableau clinique était surtout marqué par des troubles comportementaux sévères (n=13, 59%) : agitation, confusion, agressivité, déambulation. Le délai médian entre le début de la phase encéphalitique et la fin de l'hospitalisation était de 79 jours (extrêmes :18-106 jours).

## **c) Phase cognitive**

Suite à la phase encéphalitique où trois patients sont décédés, nous avons observé une récupération cognitive lente et partielle aboutissant à des séquelles chez tous les patients (Tableau 4). Tous étaient initialement très handicapés : 53% (n=10) nécessitaient une présence quotidienne et chez 37% (n=7) d'entre eux, le retour à domicile était impossible ; le score de Rankin modifié (mRS) à ce stade était de 4 (extrêmes :2-5). Le

patient 6 était le seul patient mRS 2 à ce stade alors qu'il n'avait bénéficié d'aucune immunothérapie. Les symptômes neurologiques étaient principalement une amnésie antérograde (n=13), une désorientation temporo-spatiale (n=14), et des troubles du comportement (n=9) qui nécessitaient fréquemment des neuroleptiques (n=5). Des troubles visuo-spatiaux semblaient présents chez quatre patients (apraxie constructive chez les patients 6 et 9, agnosie visuelle et prosopagnosie chez le patient 16, planotopokinésie chez le patient 17) mais n'ont pas été confirmés par des tests neuropsychologiques. Cinq patients présentaient des hallucinations ou des fabulations associées pouvant faire évoquer un syndrome de Korsakoff. Aucun patient ne présentait de troubles du langage à ce stade. Des informations sur le devenir à long terme étaient disponibles pour 13 des 14 patients à 12 mois et 5 des 6 patients à 24 mois. Les crises étaient beaucoup plus rares à 12 mois (n=5, 38%) : crises sporadiques chez quatre patients (crises partielles chez le patient 3, généralisées chez les patients 7,14,et 15) et une épilepsie pharmacorésistante chez le patient 16 dans un contexte de SIADH. Il n'y avait plus de crises rapportées à 24 mois sous traitement efficace. Chez 6 patients ayant un recul suffisant pour affirmer avec certitude une stabilisation clinique, la durée médiane de récupération était de 10 mois (8 à 22 mois). Il est à noter que le seul patient avec une phase de récupération supérieure à un an (22 mois) a été diagnostiqué de son cancer 8 mois après la date du premier symptôme.

L'amnésie antérograde était le symptôme cardinal, concernant tous les patients à 12 et 24 mois. La désorientation était le deuxième symptôme le plus fréquent et affectait 73% des patients. Les autres fonctions cognitives semblaient récupérer progressivement, les fonctions postérieures plus rapidement que les fonctions antérieures. Les tests neuropsychologiques montraient habituellement un trouble mnésique antérograde sévère en lien avec un déficit prédominant de l'encodage et du stockage, parfois associé à des difficultés attentionnelles et des troubles dyséxécutifs légers. Seule la patiente 19, non traitée pour son cancer, présentait toujours un syndrome de Korsakoff complet à 12 mois. Les troubles du comportement déclinaient progressivement : 54% (n=7/13) à 12 mois, 17% (n=1/6) à 24 mois. Deux tiers des patients à 24 mois présentaient un syndrome dépressif. L'autonomie s'améliorait : mRS médian à 3 (extrêmes :2-5) à 12 mois, 2 (extrêmes :1-3) à 24 mois. Presque tous les patients en vie à 12 mois (n=10/13) avaient rejoint le domicile. Aucun patient n'a récupéré ses fonctions cognitives prémorbides et aucun n'a pu retravailler.

Patient	Suivi (en mois)	Traitement	Devenir à 12 mois		Devenir à 24 mois		Evolution du cancer
			Cognition	Autonomie	Cognition	Autonomie	
2	15	Corticoïdes puis IgIV	Troubles cognitifs diffus sévères, désorientation, troubles du comportement	Rankin 4 (EHPAD)			Progression locale, soins palliatifs, décès (15 mois)
3	13	Corticoïdes puis IgIV, CT et RT médiastinale	Amélioration partielle puis stabilisation, crises partielles	Rankin 3 (Domicile)			Décès (13 mois, ischémie mésentérique et choc septique)
4	38	Aucun initialement puis CP, CT, RT médiastinale	Oubli à mesure, DTS, dépression, troubles du comportement	Rankin 2 (Domicile et SR)	Amnésie antérograde, dépression, troubles du comportement	Rankin 2 (Domicile)	Rémission
6	51	Corticoïdes et IgIV, CT, RT médiastinale	Oubli à mesure, DTS, agitation nocturne	Rankin 3 (Domicile)	Amnésie antérograde, dépression	Rankin 3 (Domicile)	Rémission
7	12	IgIV, CT	Oubli à mesure, DTS, troubles du comportement, déambulation	Rankin 5 (USP)			CT interrompue en raison de la toxicité et de la sévérité neurologique
9	29	Corticoïdes et IgIV, puis CP, chirurgie	Amnésie antérograde légère, MMSE : 27/30, MOCA 23/30	Rankin 2 (Domicile)	Amnésie antérograde légère	Rankin 2 (Domicile)	Rémission
10	26	Corticoïdes et IgIV, CT, puis CP	Amnésie antérograde, persévérations	Rankin 2 (Domicile)	Stabilisation	Rankin 1 (Domicile)	Pas de réponse à la CT Décès (26 mois,)
11	44	IgIV, CT, RT cérébrale et médiastinale, CP	Oubli à mesure due à un déficit majeur de l'encodage et du stockage, DTS, dépression,	Rankin 3 (Domicile)	Oubli à mesure, DTS, dépression MMSE : 21/30	Rankin 3 (Domicile)	Rechute métastatique cérébrale Décès du cancer (44 mois)
14	14	IgIV, CT, RT cérébrale et médiastinale	Amnésie antérograde, troubles du comportement, MMSE 24/30, crises généralisées	Rankin 3 (Domicile)	Amnésie antérograde, dépression, test de Dubois : 3+4	Rankin 3 (domicile)	Rémission
15	12	IgIV et corticoïdes, CT	Oubli à mesure, DTS, troubles du comportement	Rankin 3 (EHPAD)			Arrêt de la CT pour toxicité, stabilité du cancer
16	15	Corticoïdes puis IgIV, CT puis CP	Oubli à mesure, DTS, troubles du comportement, épilepsie pharmacorésistante	Rankin 5 (Domicile)			Réponse partielle, Décès (15 mois)
17	14	IgIV, CT	Amélioration clinique, amnésie antérograde et rétrograde légère	Rankin 2 (Domicile)			Rechute métastatique
19	17	IgIV puis corticoïdes puis soins palliatifs	Syndrome de Korsakoff	Rankin 3 (Domicile)			Confine au lit, Décès (17 mois, pneumopathie d'inhalation)

**Tableau 4: Suivi à long terme**

(IgIV : Immunoglobulines intraveineuses, CP : Cyclophosphamide, CT : Chimiothérapie, RT : Radiothérapie, DTS : Désorientation temporo-spatiale, USP : Unité de Soins Palliatifs, SR : Séjour de Répit)

### 3. Examens paracliniques

Au cours de la phase épileptique, l'IRM cérébrale et les EEG inter-ictaux étaient généralement normaux (100% et 78% respectivement, Tableau 3); seulement un EEG montrait une focalisation lente temporale, sans crises. L'étude du LCR était rare à ce stade (n=3/17, 18%) mais montrait toujours des anomalies; la pléiocytose était constante (10 à 184 cellules/mm<sup>3</sup>, à prédominance lymphocytaire). Deux d'entre elles montraient également une hyperprotéinorachie (0,52 g/L et 0,92 g/L); la recherche de bandes oligoclonales réalisée chez deux patients était positive dans les deux cas.

A l'inverse, la sensibilité des examens augmentait fortement au cours de la phase encéphalitique. Un hypersignal FLAIR temporal interne était fréquemment retrouvé (n=14, 64%), avec parfois une prise de contraste (n=4, 18%). Il a également été observé chez la patiente 21 un hypersignal T2 pallidal bilatéral. Chez 5 patients l'IRM est demeurée normale durant cette phase: l'un d'eux a présenté une positivité différée (hypersignal trois mois après la survenue de l'encéphalite). Le délai médian pour affirmer l'existence d'un hypersignal était de 19 jours (extrêmes: 9-49 jours) après le premier symptôme et de 12 jours (extrêmes: 0-46 jours) après le début de la phase encéphalitique. L'EEG devenait plus spécifique: crises temporales (n=7/17, 41%), focalisation lente temporale (n=2/17, 12%). Les EEG normaux étaient plus rares (n=6/17, 35%). Nous avons pu récupérer des résultats du LCR pour 21 patients étant donné qu'un patient n'a été prélevé qu'une seule fois pendant la phase épileptique. Le LCR était inflammatoire dans la quasi-totalité des cas (n=20/21, 95%) et pouvait montrer un profil de méningite lymphocytaire (n=11/21, 52%); lorsqu'elle était présente, la pléiocytose (n=17/21, 81%) était évidente (médiane 20,5 cellules/mm<sup>3</sup>, de 8 à 128). Lorsque le LCR a bénéficié d'un examen anatomopathologique, on retrouvait souvent des lymphocytes hyperbasophiles, des lymphoplasmocytes et des plasmocytes activés, tandis que la néoptérine était modérément augmentée lorsqu'elle était dosée (n=3, entre 7,1 et 7,4, N<5). L'hyperprotéinorachie (n=14/21, 67%) était modérée (médiane: 0.69 g/L, 0,44 à 1,02). Lorsqu'elles étaient recherchées, les bandes oligoclonales étaient fréquentes (n=8/11, 73%). Seulement un patient parmi les 22 (5%) a toujours gardé un LCR normal malgré des ponctions lombaires répétées. Les études virales et bactériennes

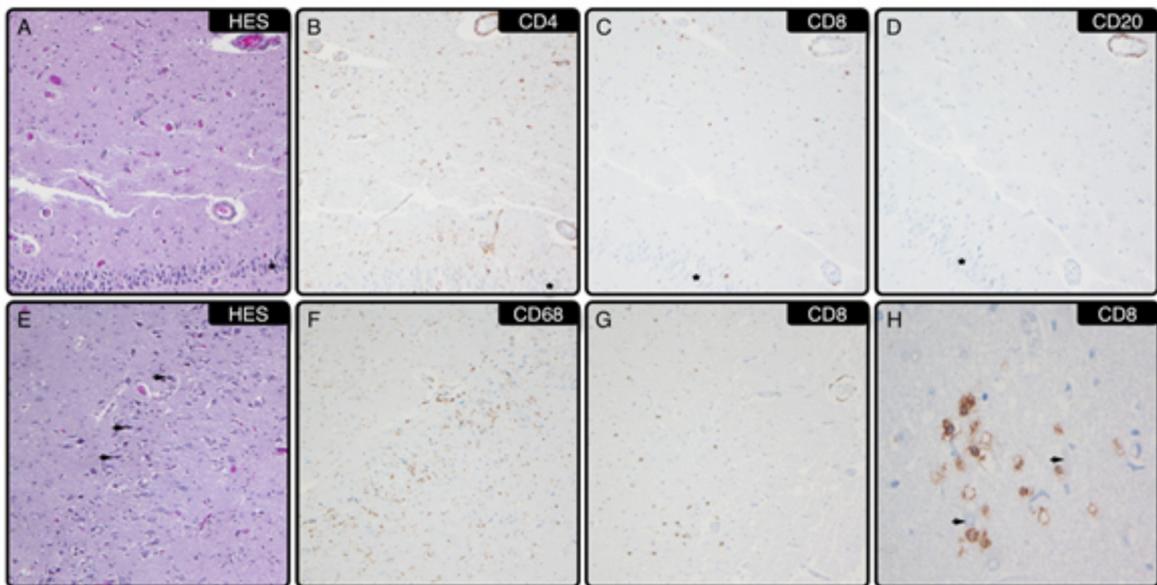
étaient négatives sauf chez deux patients (PCR mycoplasma pneumoniae et EBV positive chez le patient 4, PCR HHV6 positive chez la patiente 21). Chez trois patients les biomarqueurs du LCR ont été étudiés au cours de la phase encéphalitique et fournissaient des arguments pour une lyse neuronale (tableau 5) : les trois patients avaient une élévation isolée de tau et un patient avait également une protéine 14-3-3 augmentée.

<b>Patient</b>	<b>Tau</b> (N<315 ng/L)	<b>Ptau</b> <b>181</b> (N<54 ng/L)	<b>Aβ 1-</b> <b>42</b> (N>770 ng/L)	<b>14-3-3</b>
<b>4</b>	1109	52	1194	Douteuse
<b>11</b>	1274	48	1481	Positive
<b>14</b>	1120	40	1006	Négative

*Tableau 5: Marqueurs de lyse neuronale*

#### 4. Etude anatomopathologique

Le patient 12, décédé d'une détresse respiratoire lors de la phase encéphalitique malgré les IgIV et les corticoïdes, a été autopsié. L'examen macroscopique était sans particularité. A l'inverse l'examen microscopique (Figure 6) montrait des infiltrats inflammatoires et une gliose dans les deux lobes temporaux, en particulier dans l'hippocampe. Ces infiltrats étaient majoritairement constitués d'une population lymphocytaire T mixte CD4+ et CD8+, localisés à la fois en intra-parenchymateux et en périvasculaire, quelle que soit la taille des vaisseaux. S'y associaient des astrocytes et une microglie activée. Dans les espaces périvasculaires, on retrouvait également des manchons lymphocytaires B et des macrophages. Au sein des hippocampes, les neurones pyramidaux de la corne d'Ammon apparaissaient dispersés, parfois rétractés et apoptotiques. On ne peut exclure que ces lésions neuronales soient secondaires à l'hypoxie ou aux crises convulsives. Toutefois, la présence de lymphocytes T cytotoxiques au contact des neurones plaide en faveur d'une attaque immunologique directe.



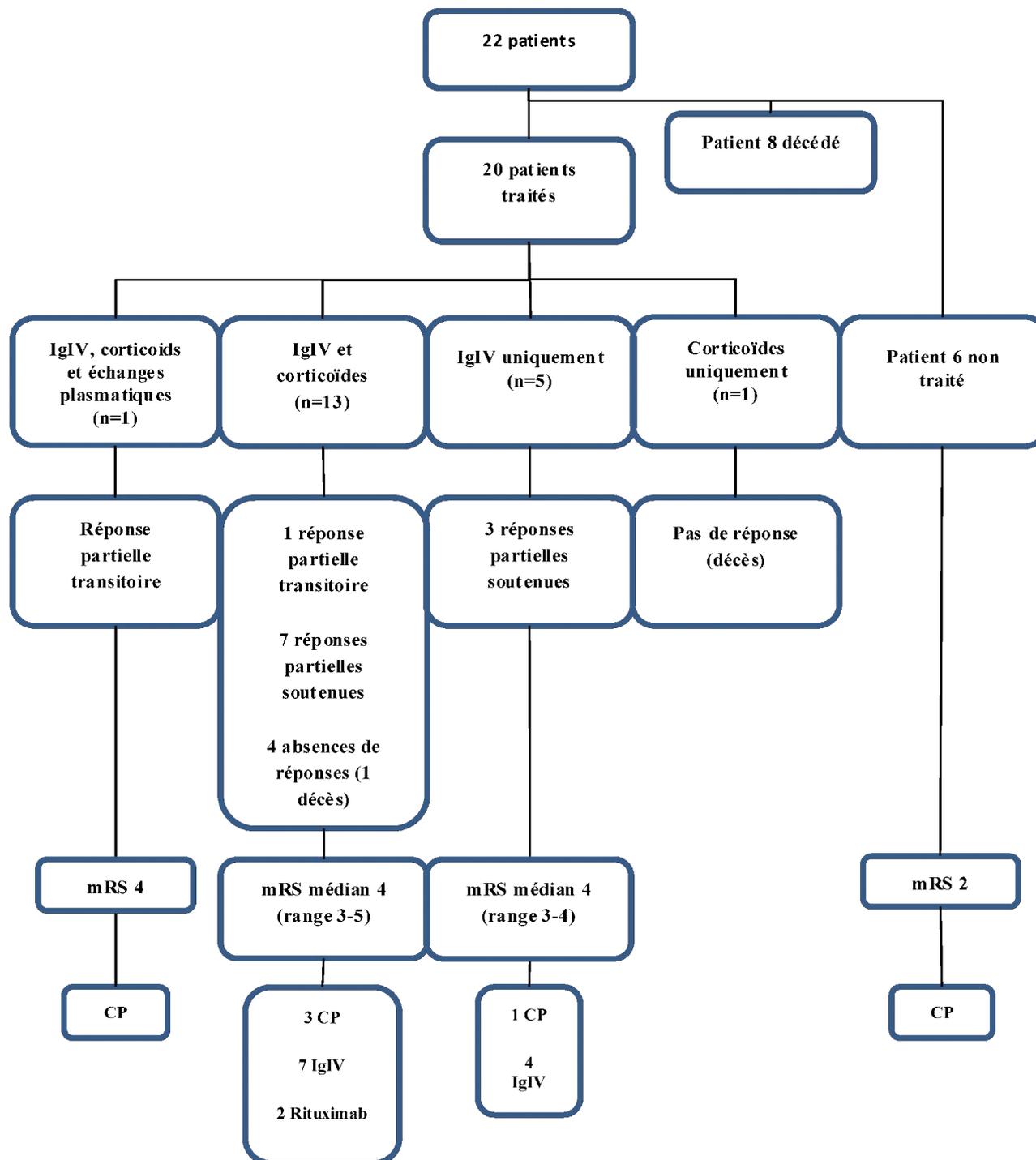
**Figure 6: Observations microscopiques à l'examen post-mortem du patient 12**

- A-E: la coloration HES montre des remaniements de la corne d'Ammon (astérisque) caractérisés par des neurones dispersés et acidophiles associés à une gliose (faible (A) et fort (E) grossissement)
- B-F: le marquage CD68 de la même région confirme l'activation microgliale massive dans les lobes temporaux CD68 (faible (B) et fort (F) grossissement)
- C-H: le marquage CD8 révèle la présence anormale de lymphocytes T cytotoxiques dans l'hippocampe, au contact étroit des neurones (faible (C) et fort (H) grossissement)

## 5. Prise en charge des patients

### a) Immunothérapie

L'immunothérapie de première ligne (Diagramme 1) incluait les IgIV (n=19, 86%), les corticoïdes intraveineux (n=15, 68%), les échanges plasmatiques (n=1, 5%). Chez 14 patients (64%) les IgIV et les corticoïdes étaient combinés, un patient a reçu des IgIV puis effectué des échanges plasmatiques. Le délai médian de traitement était de 26 jours après le premier symptôme (extrêmes :6-65 jours) ; les patients étaient traités alors que la phase encéphalitique avait débuté depuis une médiane de 17 jours (extrêmes :3-65 jours). Deux patients (9%) n'ont reçu aucune immunothérapie à la phase initiale : un est décédé d'une détresse respiratoire aiguë un mois après le début des symptômes avant tout traitement, le second n'a reçu un traitement par cyclophosphamide que 3 mois après le début de la phase encéphalitique. Chez deux patients une réponse transitoire était rapportée (amélioration cognitive) ; chez 9 autres patients (41%), une réponse partielle soutenue était obtenue : fin des crises dans 4 cas, fin du coma dans 4 cas, amélioration cognitive dans un cas. Aucune réponse complète n'a été observée. Trois patients sont décédés à la phase aiguë. 95% des patients survivants (n=18/19) ont reçu un traitement de fond : soit IgIV mensuelle (n=11, 64%), soit cyclophosphamide (n=5, 28%) soit rituximab (n=2, 11%).



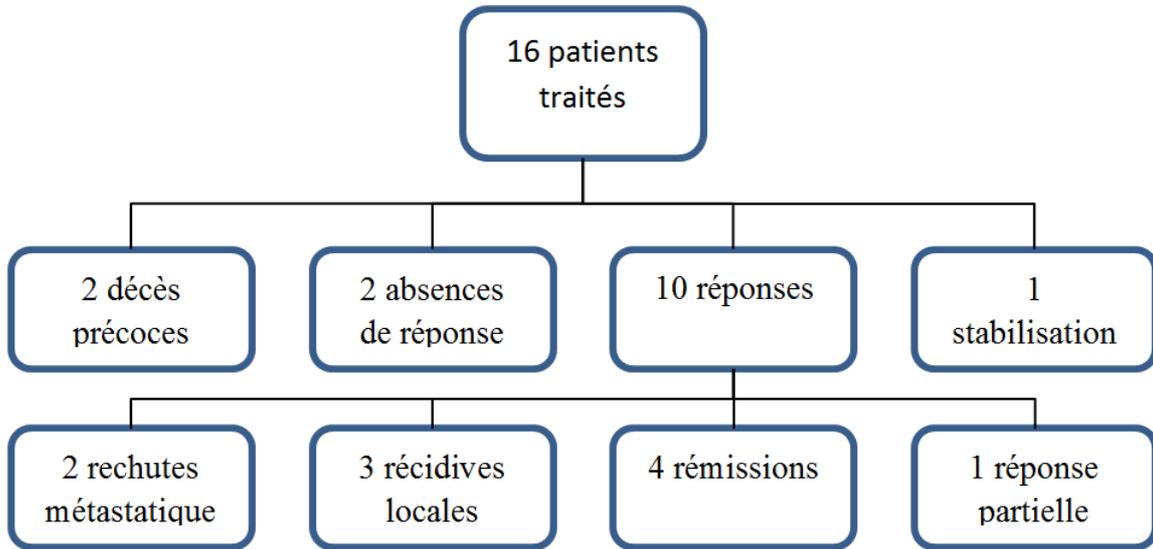
**Diagramme 1: Prise en charge immunologique des patients**

TTT: Traitement, IgIV : Immunoglobulines intraveineuses, CP : Cyclophosphamide, mRS : score de Rankin modifié

## b) Cancer

Nos 22 cas étaient tous associés à des cancers, principalement à un CBPC (n=20, 91%). Un patient a développé un thymome malin, et la dernière présentait un vraisemblable cancer du poumon non documenté histologiquement. Dans 27% des cas (n=6), les premières biopsies étaient non contributives. Chez une patiente la recherche de la preuve histologique a été abandonnée suite à cet échec initial ; une médiastinoscopie (n=3), une échoendoscopie (n=1) ou une biopsie guidée par scanner (n=1) ont été nécessaires. Le syndrome neurologique précédait le diagnostic de cancer dans 95% des cas (n=21), avec un délai médian de 7 semaines (extrêmes :2-47 semaines). Chez un patient l'évaluation oncologique initiale (scanner thoraco-abdomino-pelvien et TEP) était négative et le CBPC n'a pu être diagnostiqué que 8 mois plus tard, au stade métastatique. Chez une patiente, le syndrome neurologique a débuté 18 semaines après le diagnostic, alors qu'elle était considérée comme étant en rémission. Enfin un patient avait été guéri d'un premier CBPC sans syndrome paranéoplasique 8 ans avant la récurrence dévoilée par l'encéphalite. Seuls 14% des CBPC (n=3) étaient disséminés au diagnostic. Un SIADH a été noté chez 3 patients (14%). Des anticorps anti-Hu et anti-Sox-1 ont été trouvés respectivement chez un et trois patients.

Le patient avec thymome malin a été traité par chirurgie 6 semaines après le début des symptômes. Tous les autres patients (n=16) ont été traités par chimiothérapie (sels de platine et étoposide, diagramme 2) après un délai médian de 10 semaines (extrêmes :4-48 semaines). Un patient avait été diagnostiqué trop récemment pour évaluer la réponse au traitement. Deux patients (12,5%) sont décédés précocement au cours de la chimiothérapie, 3 patients (18,75%) n'ont pas eu de réponses tumorales, 1 patient (6,25%) présentait une stabilisation, et 9 patients (56,25%) avaient une réponse tumorale documentée. Au cours du suivi de ces 9 patients, quatre ont obtenu une rémission, trois avaient une rechute locale et deux une rechute métastatique.



*Diagramme 2: Evolution carcinologique des patients porteurs d'un CBPC*

N = 19	Age	Premier symptôme	EL sur l'IRM	LCR (cellules/mm <sup>3</sup> ; protéines g/L)	Immunothérapie	Délai (jours)		Cancer	Réponse initiale à la chimiothérapie	Suivi (en mois)
1	61	CP	Gauche	128 ; 0.49	Corticoïdes puis IgIV	43	Fin des crises	CBPC	Non	Progression locale (9 †)
2	69	CP	Bilatéral	24 ; 0.58	Corticoïdes puis IgIV	23	Non	CBPC	Oui	Progression locale, soins palliatifs (15 †)
3	55	EDME partiel	Aucune	4 ; 1.02	Corticoïdes puis IgIV	65	Fin des crises	CBPC	Non évaluée	Décès (13 †)
4	60	EDME partiel	Gauche	43 ; 0.79	Aucune puis CP	93	Non	CBPC	Rémission	Rémission (38)
5	75	CG	Aucune	∗ ; ∗	Corticoïdes	19	Non	CBPC	Pas de CT	Décès de l'EL (1†)
6	70	CG	Bilatéral	Normal	Corticoïdes et IgIV	44	Non	CBPC	Rémission	Rémission (51)
7	61	Anxiété, irritabilité	Gauche	17 ; 0.77	IgIV	39	Non	CBPC	Non évaluée	Soins palliatifs (12)
8	70	Persévérations	Aucune	20 ; Normal	Aucune	NA	NA	CBPC	Pas de CT	Décès de l'EL (1†)
9	66	CP	Gauche	0 ; 0.7	Corticoïdes et IgIV, CP	24	Non	B2 (Thymome)	Pas de CT (Chirurgie)	Rémission (30)
10	85	CG	Aucune	10 ; 0.52	Corticoïdes et IgIV, CP	41	Non	CBPC	Non évaluée	Décès (26 †)
11	65	CG	Aucune	12 ; 0.29	IgIV puis CP	38	Fin du coma	CBPC	Réponse complète	Rechute métastatique (43†)
12	60	Anxiété, apathie, insomnie	Bilatéral	90 ; Inconnue	Corticoïdes et IgIV	6	Non	CBPC	Pas de CT	Décès de l'EL (1†)
13	76	CP	Droite	15 ; 0.91	Corticoïdes et IgIV	29	Amélioration de l'autonomie	CBPC	Réponse complète	Rechute locale (8†)
14	61	CG	Bilatéral	1 ; 0.67	IgIV	13	Amélioration de l'autonomie	CBPC	Rémission	Rémission (24)
15	62	CG	Bilatéral	44 ; 0.86	Corticoïdes puis IgIV	14	Non	CBPC	Stabilisation	Stabilité (12)
16	64	CG	Droite	30 ; Inconnue	Corticoïdes puis IgIV,CP	19	Extubation	CBPC	Réponse partielle	Décès (15 †)
17	62	CP	Aucune	23 ; 0.44	IgIV	26	Fin des crises	CBPC	Réponse complète	Rechute métastatique (14)
18	58	CP	Gauche	8 ; 0.46	Corticoïdes puis IgIV	36	Non	CBPC	Pas de réponse	Evolution métastatique (25 †)
19	71	CP	Bilatéral	∗ ; ∗	IgIV puis corticoïdes	14	Non	Probable cancer du poumon	Pas de CT	Soins palliatifs(17 †)
20	63	CP	Bilatéral	10 ; 0.81	Corticoïdes et IgIV	16	Fin du coma	CBPC	CT en attente	Toujours hospitalisé (3)
21	63	CG	Bilatéral	100 ; normale	Corticoïdes et IgIV	32	Fin des crises	CBPC	CT en attente	Toujours hospitalisée (4)
22	72	CP	Droite	80 ; ∗	IVIg	43	No	CBPC	CT en cours	Traitement du cancer (2)

**Tableau 6: Récapitulatif de la prise en charge des 22 patients**

CP : crise partielle, CG : crise généralisée, EDME : état de mal épileptique, IgIV : Immunoglobulines intraveineuses, CBPC : Cancer bronchique à petites cellules, EL : Encéphalite limbique, CT : Chimiothérapie, † : décès

### III. Discussion

#### 1. Introductif

L'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R est une pathologie dont l'identification nosologique récente n'avait pas permis de dégager de spécificités cliniques par rapport à des encéphalites auto-immunes associées à d'autres anticorps. Pourtant, au vu de son évolution assez péjorative dans la littérature, une identification plus précoce semble nécessaire pour espérer à terme en améliorer le pronostic. Notre étude, portant sur la plus grande série de cas décrite dans la littérature à ce jour, est la première à fournir des données systématiques sur la phase pré-encéphalitique et le pronostic cognitif et fonctionnel à long terme. Cela a permis de démontrer en particulier l'existence d'une phase de crises isolées avec des examens paracliniques souvent normaux hors ponction lombaire (Figure 7).

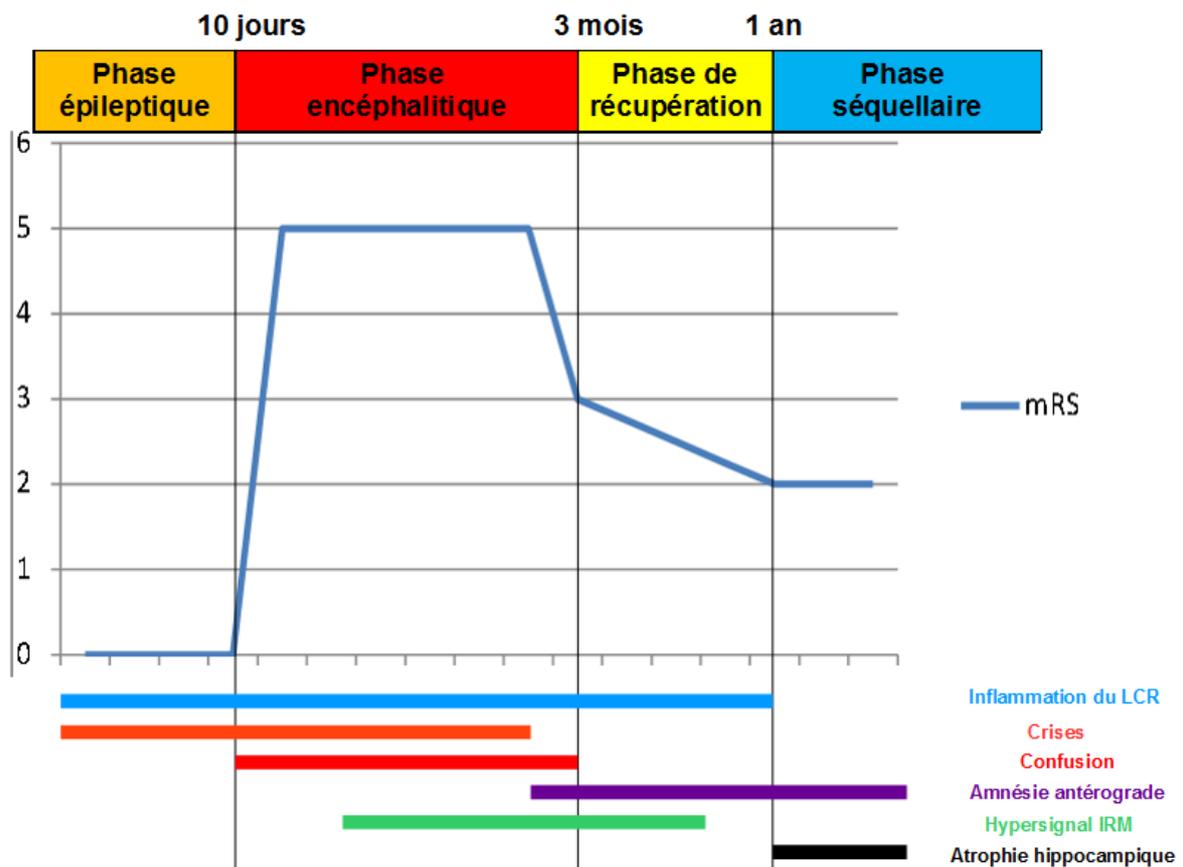


Figure 7: Evolution naturelle de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R

mRS : modified Rankin scale

## 2. Méthodologie

Du fait de son design rétrospectif, les informations manquantes peuvent introduire des biais. Par ailleurs, ces patients suivis dans de multiples centres français, de taille très différente, ont un suivi assez hétérogène. L'évaluation neuropsychologique en particulier n'est pas standardisée et souvent réalisée dans des temporalités très différentes d'un patient à l'autre, dont la gravité varie, ce qui rend difficile la description précise des troubles cognitifs. De même les données d'autonomie sont insuffisantes pour utiliser des échelles précises habituellement utilisées au cours des troubles cognitifs. Tout ceci a conduit à privilégier les lignes de force de la maladie que l'on retrouve fréquemment dans les observations.

## 3. Population

### a) Sélection géographique et sous-diagnostic

En tant que centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques et des encéphalites auto-immunes, Lyon est un centre de recours diagnostique en France pour ces pathologies et permet de colliger une part significative des cas français. Le recrutement ne saurait toutefois se prétendre exhaustif : certains hôpitaux cherchent à faire le diagnostic localement et font peu appel au centre de référence, tandis que d'autres ont recours à des centres étrangers comme le Luxembourg. Lorsque l'on s'intéresse à la géographie des cas, on note tout d'abord des « zones blanches » pour lesquelles Lyon n'a porté aucun diagnostic entre janvier 2011 et mars 2017 (Figure 8) : la Bretagne, la Haute-Normandie, la Champagne-Ardennes, la Bourgogne, l'Auvergne, le Limousin, l'Occitanie et la région PACA. On ne manquera pas de noter que la Champagne Ardennes et la Haute-Normandie font pourtant partie des régions à forte incidence du cancer du poumon (Figure 9). On note ensuite des zones où l'incidence semble anormalement basse : c'est le cas en particulier de la région Nord-Pas de Calais-Picardie : 1 cas en 6 ans pour 6 millions d'habitants alors qu'il s'agit d'une zone de très forte incidence du cancer du poumon. Étant donné la description récente de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R, très peu de centres en France sont compétents pour porter le diagnostic biologique en dehors de Lyon. Le fait que certains centres sensibilisés en diagnostiquent davantage comparativement à leur bassin de population (2 à Cherbourg, 4 à Nancy) signifie probablement que le diagnostic biologique n'est pas fait dans un nombre non négligeable de cas, et que l'incidence de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R est sous-évaluée.



Figure 8: Répartition géographique des cas

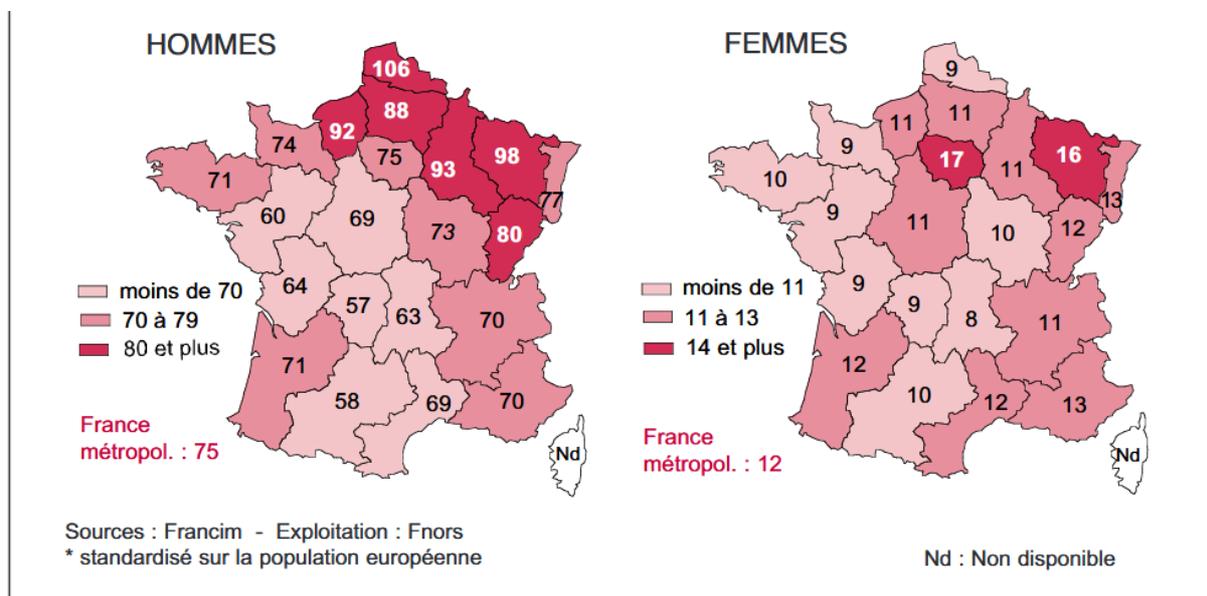


Figure 9: Taux d'incidence pour 100 000 habitants du cancer du poumon (2000)

b) Biais de suivi

Il est possible que les patients « long survivants » suivis à long terme constituent un groupe au SNP ou au cancer moins sévère. On risquerait ainsi de surestimer la récupération à long terme.

### c) Caractéristiques de la population

Comparativement à la littérature (11-18), notre population d'étude est extrêmement homogène : tous avaient plus de 55 ans, tous présentaient une encéphalite limbique, et tous les cas étaient paranéoplasiques. Le sex-ratio était très déséquilibré à 4,5 hommes pour une femme, ce qui est proche du sex-ratio du CBPC, estimé à 3,5 (35). La surreprésentation du tabagisme et de l'éthylisme chronique est probablement également liée à la population à risque de CBPC. Dans la littérature, une origine paranéoplasique est rapportée dans la moitié (11) à 80% (13) des cas. De manière intéressante, quasiment aucun cas avant 45 ans ne semble paranéoplasique, ce qui peut suggérer un biais de sélection dans notre étude. Onugoren et al (14) ont suggéré que le titre des anticorps pourrait être différent selon qu'il existe ou non un cancer : ainsi le titre dans le sang est 50 fois plus élevé en cas de cancer, mais cette différence est moindre dans le LCR (1 : 375 en cas de cancer vs 1 : 225). Par ailleurs ces patients jeunes sans cancer semblent nettement mieux répondre aux IgIV et avoir un meilleur pronostic fonctionnel. Il n'est donc pas exclu que la réaction auto-immune chez ces patients soit moins intense et donc moins facilement détectable. L'autre hypothèse est que ce diagnostic soit moins recherché chez les patients jeunes au profit d'autres anticorps plus habituels à cet âge comme les anti-NMDAR. Le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R à Lyon semble donc très spécifique mais manque peut-être de sensibilité.

Nous n'avons pas non plus retrouvés de phénotypes minoritaires non limbiques comme décrits dans la littérature. Comparativement à notre série, ces cas sont très disparates dans leur clinique (encéphalite du tronc cérébral (16), ataxie (17), opsoclonus-myoclonus (18), encéphalomyélite (12), aussi bien que dans le type de cancer associé (cancer de l'œsophage, carcinome du thymus, mélanome, absence de cancer, myélome multiple), l'association ne reposant que sur un cas unique à chaque fois. Étant donné la grande homogénéité de notre cohorte, et la présence chez certains des cas de la littérature d'autres anticorps associés (anti-GAD et ataxie par exemple), il est probable que notre technique est plus spécifique pour la détection des anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R. Dans ces conditions, la détection de ces derniers dans des cliniques non limbiques pourrait ne pas avoir de lien avec la symptomatologie, qui relève d'un autre anticorps, éventuellement inconnu à l'heure actuelle. On pourrait également supposer que les anticorps ciblent la

sous-unité GABA<sub>B1b</sub> plutôt que GABA<sub>B1a</sub>, ce qui pourrait peut-être modifier la symptomatologie au vu de la compartimentalisation différente des deux sous-types (22).

#### 4. Phase épileptique

Notre étude a révélé qu'une phase de crises épileptiques isolées était le principal mode d'entrée dans la maladie (n=17, 77%), qui pouvait précéder les troubles du comportement jusqu'à 1 mois. La maladie peut également démarrer brutalement par un état de mal de novo. A noter qu'une des patientes a regagné son domicile après prise en charge de son EDME de novo, puis a été à nouveau hospitalisée 6 jours plus tard pour crises et troubles du comportement, ce qui peut laisser penser qu'il s'agissait d'une phase épileptique sévère. Chez seulement trois patients des modifications légères de l'humeur et de la personnalité ont précédé mais n'ont mené à aucune consultation avant la survenue des crises plusieurs semaines plus tard. On ne peut pas exclure au cours de cette phase prodromale l'existence de crises, en particulier chez le patient décrit comme présentant des épisodes de persévérations. Les troubles du sommeil et l'anxiété chez ces patients pourraient être compatibles avec un dysfonctionnement des récepteurs GABA<sub>B</sub> (29). Ces phénotypes initiaux subaigus sans crises ne sont pas de bon pronostic pour autant puisque 2 des patients décédés avaient cette présentation, qui semble retarder le diagnostic.

Les arguments clés pour parler d'une phase épileptique sont sa durée médiane prolongée de 10 jours, l'examen clinique strictement normal entre les crises, le fait que 13 patients sur 17 soient retournés à domicile après exploration initiale des crises, la transition assez nette par la suite vers une phase encéphalitique sévère. Par ailleurs, la plupart des examens sont très rassurants à ce stade : le scanner et l'IRM sont normaux, l'EEG est normal ou aspécifique (89% des cas). De plus, du fait de la prévalence de l'éthylisme dans la population d'étude, ces crises de novo à bilan normal sont régulièrement attribuées par facilité à des complications de l'alcool. L'étude du liquide céphalo-rachidien, rarement réalisée, est le seul examen sensible à ce stade (100%), montrant qu'il existe déjà une inflammation du SNC.

## 5. Phase encéphalitique

La phase encéphalitique était constante et sévère et suivait la phase épileptique. La mortalité à la phase aigüe (n=3, 14%) due à la dysautonomie variait selon le type de service où était hospitalisé le patient : aucun décès en soins intensifs/réanimation (n=0/13), un tiers en hospitalisation conventionnelle (n=3/9, 33%). L'alternance de phases d'agitation et de coma était également caractéristique de cette phase. Par conséquent, la prise en charge initiale et la surveillance de ces patients en réanimation est à discuter. Comparativement à l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR (5), l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R ne semblait pas s'accompagner de mouvements anormaux (0 vs 86%), la dysautonomie était moins fréquente (38% vs 66%), mais les crises étaient plus fréquentes (100% vs 76%) et souvent plus graves (EDME confirmé dans 81% des cas).

De manière intéressante, trois patients (3,7,et 10) avec un début très aigu (EDME de novo ou survenant après une phase de crises isolées courte de 24h) hospitalisés en première intention en soins intensifs ont eu des durées de séjour très courtes (2 à 3 jours) comparativement aux autres, avec un EDME cédant très rapidement. Les trois caractéristiques communes de ces patients sont l'éthylisme chronique, la survenue très rapide d'un EDME et une anesthésie générale dans les 24h. On peut supposer qu'en abaissant le seuil épileptogène, l'alcool a hâté la survenue d'un EDME, dont la prise en charge anticonvulsive précoce a permis de prévenir la transition vers un EDME réfractaire. Il faut souligner que si la prise en charge agressive précoce non immunologique de l'épilepsie semblait diminuer la gravité de la phase encéphalitique et diminuer la durée de séjour en réanimation (3 vs 20 jours), elle n'avait aucun impact sur la survenue d'une confusion et de troubles du comportement.

Les examens paracliniques devenaient nettement plus performants, même si la répétition des examens est probablement nécessaire : 4 patients sur 5 du groupe IRM « normale » n'ont eu qu'une seule IRM (vs 2/17 dans le groupe positif). L'étude du LCR restait l'examen le plus sensible. Le principal diagnostic différentiel à ce stade était infectieux, d'autant que deux patients avaient des PCR positives. Aucun d'eux ne s'est amélioré sous traitement antibiotique ou antiviral. La présence d'HHV6 est probablement liée à une forme héritée d'HHV6 intégré au génome (36), la PCR HHV6 de cette patiente était également positive dans les phanères. Toutefois, étant donné le tropisme d'HHV6 pour le système limbique et que cette patiente soit la seule à avoir présenté un

hypersignal pallidal bilatéral, on ne peut pas exclure une réactivation concomitante d'HHV6. Dans le second cas, la positivité de deux PCR (mycoplasma et EBV) plaide en faveur d'une contamination, possiblement par rupture de la BHE.

## 6. Phase cognitive

Cette phase était marquée par une sévère perte d'autonomie. Le déficit cognitif variait fortement d'un patient à un autre (4 MMSE entre 9 et 21) mais nous n'avons pu identifier de facteur pronostique déterminant. L'oubli à mesure et la désorientation temporo-spatiale étaient les symptômes résiduels majeurs, ce qui n'empêchait pas un retour à domicile dans la majorité des cas. Les évaluations neuropsychologiques chez des patients ayant bien récupéré confirmait un trouble amnésique antérograde pur, en faveur d'une atteinte hippocampique sélective. Malgré la forte prévalence de l'éthylisme, il y a peu d'arguments anamnestiques, cliniques ou d'imagerie pour une participation carencielle associée. La récupération avait lieu très progressivement durant les 8 à 11 mois suivant la phase encéphalitique. La chimiothérapie semblait améliorer le contrôle de l'encéphalite puisque le patient 10 chez qui le cancer a été diagnostiqué tardivement (8 mois), ne s'est stabilisé qu'au bout de 22 mois. Ces données suggèrent qu'un déficit cognitif sévère à la phase précoce ne devrait pas conduire à un traitement sous-optimal du cancer. Nous n'avons pas suffisamment d'informations sur le niveau d'éducation ou la profession pour tenter d'évaluer l'impact éventuel de la réserve cognitive sur la récupération.

## 7. Immunothérapie

Quatre-vingts six pourcents (n=19) des patients ont reçu un traitement à la phase initiale, généralement l'association IgIV et corticoïdes (n=14, 64%). Il est à noter que 32% des patients n'ont présenté aucune réponse significative, sans que soit mise en place une seconde ligne. La réponse à l'immunothérapie (IgIV et corticoïdes dans la grande majorité des cas) varie selon les études mais semble globalement limitée lorsque l'encéphalite est associée à un CBPC ; nous n'avons observé aucune réponse complète comme a pu le rapporter Boronat et al (13), peut-être du fait des critères stricts choisis pour évaluer les réponses complètes et partielles. Étant donné que les crises et l'EDME ont cessé six semaines après le premier symptôme chez le patient 4 traité par antiépileptique et antibiotique pour une suspicion d'encéphalite à *mycoplasma pneumoniae*, avec un mRS à 2 à 3 mois, la sédation progressive des crises pourrait faire partie de l'histoire naturelle de la maladie. Par ailleurs, les réponses les plus nettes à l'immunothérapie sont souvent

celles avec les délais les plus courts (le minimum est de 2 jours) : arrêt des crises ou fin du coma. Nous avons donc choisi un critère restrictif de durée pour mesurer une imputabilité pharmacologique plutôt qu'une amélioration spontanée ou un effet placebo sur l'évaluateur ; il existe donc un risque de sous-estimer la réponse.

## 8. Immunologie du cancer

La réaction auto-immune responsable de l'encéphalite pourrait survenir précocement dans l'histoire naturelle du cancer pour le circonscrire, et plus particulièrement dans le cas des CBPC. En effet ceux-ci sont rarement disséminés au diagnostic (14% seulement), et souvent de petite taille. Le diagnostic est difficile, avec des biopsies initiales non contributives dans près d'un tiers des cas. La survie à un an semble particulièrement élevée (55% versus 35%) (35), comme cela a été observé pour d'autres syndromes paranéoplasiques associés à un CBPC (37,38). Contrairement à Höftberger et al qui n'observaient pas de différence des médianes de survie selon l'existence ou non d'anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R (3 mois versus 7 mois) (12), nous avons observé une survie médiane de 14,3 mois chez des patients lourdement neurolésés et souvent sous-traités au niveau carcinologique, versus 9,6 mois pour le CBPC seul dans la littérature (35). A la différence d'Höftberger, nous avons différencié mortalité précoce liée à la phase encéphalitique et mortalité à long terme liée au cancer plutôt que de s'appuyer sur la seule mortalité brute. Or le pic de mortalité précoce probablement lié au SNP est très élevé chez Höftberger avec 50% des patients décédés moins de deux mois après le début des troubles, ce qui biaise les données de survie à long terme. L'étude de l'expression de GABA<sub>B</sub>R par la tumeur serait également intéressante.

## 9. Hypothèse physiopathologique

On peut opportunément comparer l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R à l'encéphalite à anticorps anti-AK5 (7). En effet ces deux encéphalites se caractérisent par une amnésie antérograde sévère après l'attaque immune associée à l'apparition d'une atrophie hippocampique, ce qui suggère une réaction touchant spécifiquement l'hippocampe. Leurs présentations initiales sont toutefois très différentes : il n'y a en particulier pas de crises dans l'encéphalite à anticorps anti-AK5. La principale différence est la localisation de l'antigène : le récepteur GABA<sub>B</sub> est extracellulaire, avec un rôle documenté dans la prévention des crises, tandis qu'AK5 est intracellulaire. On peut donc supposer que l'encéphalite à anticorps anti-AK5 est directement provoquée par la réponse cellulaire T, sans rôle direct de l'anticorps. A l'inverse, au cours de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R, les autoanticorps pourraient jouer un rôle pathologique direct précoce avant la réaction immunitaire cellulaire T et la mort neuronale. Ceci pourrait expliquer l'évolution en plusieurs temps de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R.

Pour ce qui concerne cette dernière encéphalite, nous avons noté dans la première phase de la maladie que les patients développent des crises isolées avec un examen neurologique normal qui pourraient correspondre à un « orage glutamatergique » du au possible rôle pharmacologique des anticorps dans le blocage des GABA<sub>B</sub>R. Au cours de la seconde phase marquée par la confusion, l'état de mal réfractaire et la dysautonomie, la réaction devient probablement davantage cellulaire avec une infiltration de l'hippocampe par les lymphocytes T8 cytotoxiques, responsables de la mort neuronale objectivée par l'augmentation de la protéine tau dans le LCR. Cette inflammation limitée à l'hippocampe devient alors visible en IRM. Par la suite les patients vont s'améliorer malgré un déficit séquellaire massif de la mémoire antérograde, qui s'associera à une atrophie hippocampique en IRM.

## 10. Place dans la nosologie des encéphalites auto-immunes de l'adulte

Il apparaît que la phase épileptique inaugurale et la sévérité des états de mal sont une des principales spécificités de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R. Il s'agit probablement de l'encéphalite la plus sévère à la phase aiguë avec l'encéphalite anti-NMDAR, mais son pronostic à long terme est nettement plus mauvais à la fois sur le plan

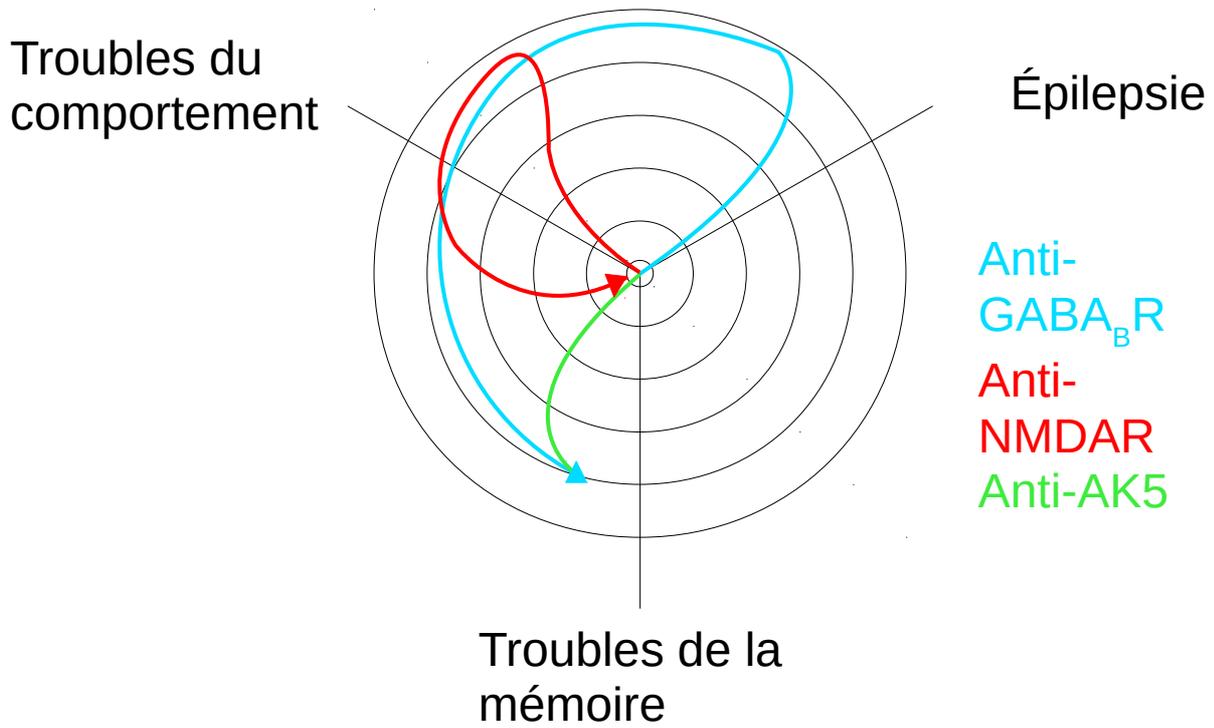
cognitif et carcinologique. Elle apparaît donc comme une des encéphalites auto-immunes les plus graves à tout point de vue (Tableau 7).

	<b>LGI1</b>	<b>CASPR2</b>	<b>AK5</b>	<b>GABA<sub>B</sub>R</b>	<b>NMDAR</b>
<b>Mode de début</b>	Progressif	Progressif	Subaigu	Aigu	Aigu
<b>Age moyen de début</b>	60	60	60	60	25
<b>Premier symptôme</b>	CDBF	Épilepsie temporale	Amnésie antérograde	Épilepsie temporale	Trouble psychiatrique
<b>Crises d'épilepsie</b>	++	++++	0	++++	+++
<b>Troubles psycho-comportementaux</b>	+++	+	+	+	++++
<b>Trouble mnésique</b>	++	+++	++++	+	+
<b>Clinique</b>					
<b>CDBF</b>	++	0	0	0	0
<b>Dyskinésies</b>	0	0	0	Rares	+++
<b>Syndrome cérébelleux</b>	0	+	0	0	0
<b>Syndrome confusionnel</b>	0	0	0	++++	++++
<b>Dysautonomie</b>	0	0 (sauf Morvan associé)	0	++	+++
<b>Hypoventilation centrale</b>	0	0	0	+	++
<b>Hyponatrémie</b>	++	0	0	+	0
<b>LCR anormal</b>	++	+++	++++	++++	++++
<b>Hypersignal temporel interne</b>	+++	+++	++++	0/+++	++
<b>Lyse neuronale</b>	++	+	++++	+++	+
<b>Tumeur associée</b>	Rare	Rare	Aucune	CBPC	Tératome ovarien
<b>Réponse aux IgIV</b>	++	+++	+	+	+++
<b>Pronostic cognitif</b>	Moyen	Moyen	Mauvais	Mauvais	Bon

**Tableau 7: Présentation clinique des encéphalites auto-immunes en fonction de l'anticorps**

*CDBF: crise dystonique brachio-faciale, CBPC : cancer bronchique à petites cellules*

Parmi les encéphalites à ASM de début aigu ou subaigu, il est intéressant de noter qu'il s'agit d'une des encéphalites où la symptomatologie principale évolue le plus au cours du temps. Ainsi, on identifie souvent un axe symptomatologique principal (Figure 10) comme les troubles psycho-comportementaux au cours de l'encéphalite anti-NMDAR ou les troubles mnésiques dans l'encéphalite anti-AK5. Au cours de l'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R, l'activité épileptique pourtant intense initialement disparaît quasi-totalement ensuite, tandis que l'amnésie devient plus nette à mesure que la sévérité des troubles du comportement s'atténue.



*Figure 10: Evolution schématique de la symptomatologie principale des encéphalites à anticorps anti-GABABR, anti-NMDAR et anti-AK5*

## IV. Enjeux et perspectives

### 1. Frapper plus vite

L'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R est un diagnostic particulièrement difficile, notamment à la phase précoce : les crises isolées, l'examen neurologique rassurant et les examens paracliniques normaux hors ponction lombaire font errer le diagnostic. Le terrain éthylique de nombreux patients conduit régulièrement à une sous-médicalisation initiale. A la phase épileptique comme au tout début de la phase encéphalitique, le seul examen sensible est la ponction lombaire, dont l'hypercellularité n'est toutefois pas spécifique et peut orienter à tort vers une encéphalite infectieuse. L'IRM se positive de manière différée et est donc de peu d'utilité. De fait, le diagnostic est fait très tardivement eu égard à la sévérité de la maladie (près d'un mois), alors que la lyse neuronale a débuté depuis au moins deux semaines. Améliorer la détection précoce pour améliorer le pronostic semble crucial. On peut ainsi discuter la ponction lombaire chez un patient tabagique de plus de 50 ans présentant des crises de novo inexplicables à IRM normale.

### 2. Frapper plus fort

Du fait du retard diagnostic, l'immunothérapie survient alors que l'inflammation est maximale. Il est possible qu'intervenir plus tôt, lorsque le processus inflammatoire se met en place, puisse permettre de contrôler plus facilement l'encéphalite. Contrôler plus vite permet également d'agir plus vite pour limiter la mort neuronale. Toutefois, on peut également discuter l'efficacité des traitements eux-mêmes : les IgIV semblent nettement plus efficaces sur l'immunomodulation de l'épilepsie auto-immune que sur le devenir cognitif, qui conditionne pourtant le pronostic fonctionnel à long-terme. Cependant, une stratégie reposant en première intention sur une induction immunosuppressive serait possiblement difficile à gérer chez des patients présentant des complications infectieuses fréquentes dans le cadre de la réanimation, et ayant par ailleurs un cancer ; le rapport bénéfice-risque peut être difficile à évaluer, mais il est possible que ce soit le seul moyen de prévenir la mort neuronale chez ces patients. On a par contre pu noter dans cette étude une absence quasi complète d'intensification thérapeutique précoce malgré un taux de réponse initial assez faible. Or, l'intérêt du traitement immunosuppresseur réside entièrement dans le fait d'aider à préserver le capital neuronal résiduel, qui semble majoritairement perdu au cours des premières semaines dans l'encéphalite à anticorps

anti-GABA<sub>B</sub>R. Dans ces conditions, on pourrait discuter un traitement probabiliste par IgIV le plus précoce possible une fois écarté les diagnostics différentiels, en particulier infectieux, puis une intensification thérapeutique par du rituximab ou du cyclophosphamide une fois l'anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R confirmé.

## V. Conclusion

L'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R est une urgence diagnostique et thérapeutique. Tout retard de prise en charge obère le pronostic cognitif et fonctionnel. Pourtant une phase de crises épileptiques de novo isolées survenant chez un tabagique d'âge mur semble caractéristique de cette maladie et pourrait permettre d'orienter plus précocement le diagnostic et ainsi limiter la perte neuronale.

## VI. Références bibliographiques

1. Joubert B, Honnorat J. Syndromes neurologiques paranéoplasiques. EMC 2 déc 2013
2. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67(3):330–335.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. avr 2016;15(4):391-404.
4. Roxo MR, Franceschini PR, Zubarán C, Kleber FD, Sander JW. The Limbic System Conception and Its Historical Evolution. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2428.
5. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–1098.
6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. févr 2013;12(2):157-65.
7. Do L-D, Chanson E, Desestret V, Joubert B, Ducray F, Brugière S, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology*. 7 févr 2017;88(6):514-24.
8. Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav EB*. août 2015;49:280-5.
9. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 1 mai 2011;69(5):892-900.
10. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, Muscal E, Jankovic J, Stocco A, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* août 2015
11. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. janv 2010;9(1):67-76.
12. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies. *Neurology*. 22 oct 2013;81(17):1500-6.
13. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*. 1 mars 2011;76(9):795-800.

14. Onugoren MD, Deuretzbacher D, Haensch CA, Hagedorn HJ, Halve S, Isenmann S, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 9 janv 2015;86(9):965-72.
15. Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, Gregory JK, Britton JW, McKeon A. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology*. 3 sept 2013;81(10):882-7.
16. Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, Stöcker W, Wildemann B, Bösel J. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis. *J Neuroimmunol*. 15 juin 2013;259(1–2):88-91.
17. Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, Streitberger K, Hotter B, Horn S, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol*. 15 mars 2013;256(1–2):94-6.
18. DeFelipe-Mimbrera A, Masjuan J, Corral Í, Villar LM, Graus F, García-Barragán N. Opsoclonus–myoclonus syndrome and limbic encephalitis associated with GABAB receptor antibodies in CSF. *J Neuroimmunol*. 15 juill 2014;272(1–2):91-3.
19. Benarroch EE. GABAB receptors: structure, functions, and clinical implications. *Neurology*. 21 févr 2012;78(8):578-84.
20. Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABAB receptor functions by subunit composition. *Nat Rev Neurosci*. juin 2012;13(6):380-94.
21. Biermann B, Ivankova-Susankova K, Bradaia A, Aziz SA, Besseyrias V, Kapfhammer JP, et al. The Sushi Domains of GABAB Receptors Function as Axonal Targeting Signals. *J Neurosci*. 27 janv 2010;30(4):1385-94.
22. Vigot R, Barbieri S, Bräuner-Osborne H, Turecek R, Shigemoto R, Zhang Y-P, et al. Differential compartmentalization and distinct functions of GABA B receptor variants. *Neuron*. 2006;50(4):589–601.
23. Brown JT, Davies CH, Randall AD. Synaptic activation of GABAB receptors regulates neuronal network activity and entrainment. *Eur J Neurosci*. 1 mai 2007;25(10):2982-90.
24. Mann EO, Kohl MM, Paulsen O. Distinct Roles of GABAA and GABAB Receptors in Balancing and Terminating Persistent Cortical Activity. *J Neurosci*. 10 juin 2009;29(23):7513-8.
25. Vogt KE, Nicoll RA. Glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid mediate a heterosynaptic depression at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 févr 1999;96(3):1118-22.
26. Liu Z, Vergnes M, Depaulis A, Marescaux C. Involvement of intrathalamic GABAB neurotransmission in the control of absence seizures in the rat. *Neuroscience*. 1992;48(1):87-93.

27. Vinton A, Kornberg AJ, Cowley M, Matkovic Z, Kilpatrick C, O'Brien TJ. Tiagabine-induced generalised non convulsive status epilepticus in patients with lesional focal epilepsy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* févr 2005;12(2):128-33.
28. Chandler KE, Princivalle AP, Fabian-Fine R, Bowery NG, Kullmann DM, Walker MC. Plasticity of GABAB Receptor-Mediated Heterosynaptic Interactions at Mossy Fibers After Status Epilepticus. *J Neurosci.* 10 déc 2003;23(36):11382-91.
29. Vienne J, Bettler B, Franken P, Tafti M. Differential Effects of GABAB Receptor Subtypes,  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid, and Baclofen on EEG Activity and Sleep Regulation. *J Neurosci.* 20 oct 2010;30(42):14194-204.
30. Heaney CF, Kinney JW. Role of GABAB receptors in learning and memory and neurological disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* avr 2016;63:1-28.
31. Jurado-Parras MT, Delgado-García JM, Sánchez-Campusano R, Gassmann M, Bettler B, Gruart A. Presynaptic GABAB Receptors Regulate Hippocampal Synapses during Associative Learning in Behaving Mice. *PLOS ONE.* 5 févr 2016;11(2):e0148800.
32. Brebner K, Childress AR, Roberts DCS. A potential role for GABA(B) agonists in the treatment of psychostimulant addiction. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* oct 2002;37(5):478-84.
33. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther.* 1 janv 2016;22(1):25-37.
34. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the Modified Rankin Scale. *Stroke.* 1 oct 2009;40(10):3393-5.
35. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mai 2012;30(14):1692-8.
36. Niehusmann P, Widman G, Eis-Hübinger AM, Greschus S, Robens BK, Grote A, et al. Non-paraneoplastic limbic encephalitis and central nervous HHV-6B reactivation: Causality or coincidence? *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* août 2016;36(4):376-80.
37. Graus F, Dalmou J, Reñé R, Tora M, Malats N, Verschuuren JJ, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1997;15(8):2866-72.
38. Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J Neuroimmunol.* 15 sept 2008;201-202:159-62.

**AUTEUR : Nom : Maureille**

**Prénom : Aurélien**

**Date de Soutenance : 12/06/2017**

**Titre de la Thèse :** Encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub>R : présentation initiale et évolution à long terme

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Neurologie**

**DES + spécialité : Neurologie**

**Mots-clés :** encéphalite auto-immune, syndrome neurologique paranéoplasique

**Résumé :**

**Objectif.** Décrire la présentation Clinique et le devenir à long terme de 22 patients présentant une encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub> récepteurs..

**Méthode.** Tous les cas diagnostiqués au centre national de référence ont été collectés. Les données cliniques ont été obtenues et évaluées rétrospectivement.

**Résultats.** Nous avons identifiés 22 patients dont 4 femmes, d'un âge médian de 64 ans (55-85). Tous les cas étaient paranéoplasiques : 20 cancers bronchiques à petites cellules, un thymome malin et une masse pulmonaire non caractérisée. Le premier symptôme était des troubles du comportement chez 3 patients, un état de mal épileptique (EDME) de novo chez deux patients, et des crises isolées dans 17 cas (77%). La durée médiane de ces crises récurrentes avant survenue d'une phase encéphalitique associée à une confusion (100%) et un EDM (n=17, 81%) était de 10 jours (1-30). Un EDM non convulsivant fut observé dans 53% des cas et la dysautonomie a conduit au décès de trois patients. L'immunothérapie fut réalisée après un délai médian de 26 jours (extrêmes : 6-65) et une réponse neurologique partielle fut observée chez la moitié des patients, mais sans aucune réponse complète. A deux ans, une amnésie antérograde massive affectait tous les patients avec toutefois une autonomie résiduelle (mRs médian à 2, extrêmes : 1-3). Neufs patients sont décédés de l'évolution du cancer (survie médiane : 1,2 ans).

**Conclusion.** L'encéphalite à anticorps anti-GABA<sub>B</sub> récepteurs débute généralement par une phase d'épilepsie auto-immune sans troubles cognitifs ou affectifs, avant une phase encéphalitique avec dysautonomie. Le pronostic fonctionnel est réservé mais un diagnostic et un traitement plus précoces pourraient améliorer le pronostic neurologique à long terme.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Madame le Professeur Florence Pasquier**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe Derambure**

**Monsieur le Professeur Jérôme Honorat**

**Monsieur le Docteur Didier Ferriby**

**Madame le Docteur Hélène Zéphir**

**Monsieur le Docteur Thibaud Lebouvier**

