

Méningo-encéphalites non infectieuses en réanimation : nouveau diagnostics et thérapeutiques

Adrien DIDELOT (Lyon)

Les causes des encéphalites aiguës ou subaiguës sont multiples (infectieuse, toxique, carencielle, auto-immune). Les principales causes identifiées sont infectieuses, cependant, le bilan diagnostique reste négatif dans la majorité des cas [1]. Dans les formes particulières d'encéphalites, impliquant préférentiellement le système limbique, le nombre de cas sans cause identifiée a drastiquement diminué ces dernières années. Jusqu'à présent, l'infection à herpès viridae et les encéphalites paranéoplasiques étaient les deux causes principalement identifiées. Cette dernière cause était considérée comme rare, de mauvais pronostic fonctionnel et associé dans la majorité des cas à un cancer bronchique à petites cellules. Prêt de trois quarts de ces encéphalites justifient, à un moment de leur évolution, d'une prise en charge en milieu de réanimation.

La description en 2004 d'auto-anticorps dirigés contre des épitopes membranaires a profondément modifié le concept d'encéphalite limbique (EL) avec la mise en évidence d'une forme d'EL majoritairement non-paranéoplasiques et d'évolution favorable sous traitement immunomodulateur [2]. Une deuxième avancée importante s'est faite avec la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les récepteurs au NMDA en 2007 [3]. Cette dernière découverte a en effet fait passer l'EL du statut de maladie rare à celui de maladie sous-diagnostiquée avec la publication des cent premiers cas d'EL à anti-NMDAr en moins d'un an [4]. Alors que les EL paranéoplasiques rapportées dans la littérature se résumaient à quelques dizaines de cas sur plusieurs décennies, plus de 350 cas associés à des auto-anticorps nouvellement décrits ont été publiés sur les deux dernières années [4-11]. L'équipe du Pr Dalmau à Philadelphie a recueilli, à elle seule, en trois ans, 275 patients avec EL à anti-NMDAr [10].

Avec la découverte récente d'autres auto-anticorps (anti-AMPA [11], anti-GABA_B [10], anti-Lgi1 [6], anti-CASPR2 [7]), les formes cliniques se sont élargies avec la description de tableaux encéphalitiques où le système limbique n'est que l'une des structures du système nerveux impliquées. Il apparaît donc de plus en plus nettement que la présence d'auto-anticorps ne se confine plus aux seules EL mais concerne aussi tout type d'encéphalite aiguë ou subaiguë.

En conséquence, l'ensemble de ces travaux étaye l'existence d'encéphalites aiguës ou subaiguës associées à un mécanisme auto-immun avec production d'auto-anticorps. Le nombre de cas publiés récemment plaide en faveur du caractère non exceptionnel de cette pathologie.

Sur le plan pratique, l'encéphalite non infectieuse à auto-anticorps (paranéoplasiques ou non) :

- est une pathologie rencontrée en milieu de réanimation,
- est largement sous-diagnostiquée,
- représente très probablement une proportion importante des encéphalites aiguës aseptiques dont le bilan étiologique est à ce jour négatif,
- voit son pronostic neurologique dépendant de la rapidité avec lequel le diagnostic et le traitement sont faits,

Références :

- [1] Mailles A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1838-47.
- [2] Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127:701-712.
- [3] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36.
- [4] 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 Neurology*. 2008;7:1091-1098.
- [5] Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology*. 2008;70:1883-90.
- [6] Lai M, Huijbers M, Lancaster E, Grau F, Bataller L, Balice-Gordon R et al. The epilepsy related protein, Lgi1, is the antigen of Limbic Encephalitis previously attributed to potassium channels. *Lancet Neurology*. 2010;9:776-785.
- [7] Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010 Jul 27.
- [8] Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66:11-18.
- [9] Lebas A, Husson B, Didelot A, Honnorat J, Tardieu M. Expanding Spectrum of Encephalitis With NMDA Receptor Antibodies in Young Children. *J Child Neurol*. 2010;25:742-745.

[10] Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010;9:67-76.

[11] Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009;65:424-34

Schéma thérapeutique indicatif des encéphalites à anti-NMDAr :

Ce schéma de traitement a été élaboré sur la base des résultats observés pour la cinquantaine de cas suivis dans le centre de référence français. Il est donc purement indicatif et n'a fait à ce jour l'objet d'aucune étude de validation.

