



# Etat confusionnel, hallucinations et crises d'épilepsie\*

Rev Med Suisse 2008; 4: 1162-5

**J. Novy**  
**S. Vulliémoz**  
**A. Carota**  
**J.-M. Annoni**  
**P. H. Lalive**

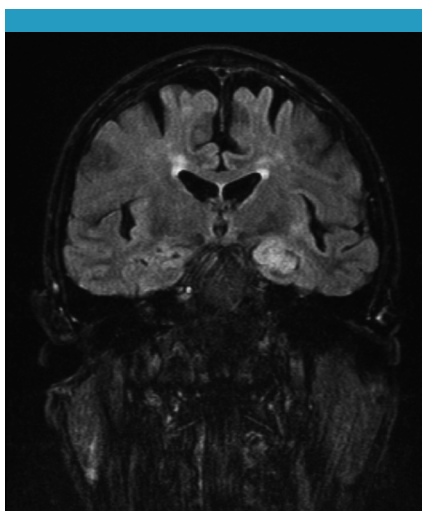
Drs Jan Novy et Antonio Carota  
 Service de neurologie  
 CHUV, 1011 Lausanne

Drs Serge Vulliémoz  
 et Patrice H. Lalive  
 Pr Jean-Marie Annoni  
 Service de neurologie  
 HUG, 1211 Genève 14

## HISTOIRE CLINIQUE

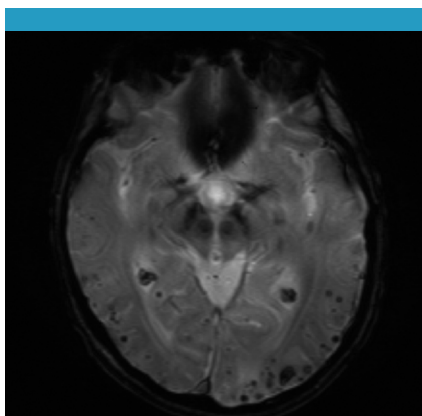
Il s'agit d'un patient de 79 ans admis pour chute à domicile et état confusionnel. Ses antécédents incluent un carcinome épidermoïde pulmonaire avec métastatisation locale opéré quatre ans auparavant et considéré actuellement en rémission complète. En raison d'un accident ischémique transitoire (AIT) en période périopératoire, une imagerie cérébrale avait été effectuée et montrait plusieurs lésions vasculaires anciennes. A son admission, le patient est confus, peu collaborant et présente des hallucinations auditives. Il présente un état fébrile et un discret méningisme sans signe neurologique focal. L'imagerie (IRM) montre une lésion hyperintense méso-temporale gauche (figure 1). Les images

en écho de gradient montrent de nombreux hyposignaux disséminés cortico-sous-corticaux suggestifs de microhémorragies (*microbleeds*) (figure 2). L'angio-IRM est normale. Le



**Figure 1.** IRM coronale FLAIR (admission)

Lésion hyperintense, tuméfactive de l'hippocampe gauche.



**Figure 2.** IRM axiale écho de gradient après trois mois d'évolution

Multiples lésions de type microhémorragiques (*microbleeds*) cortico-sous-corticales. Le nombre et la taille des lésions ont augmenté significativement en l'espace de trois mois d'évolution clinique.

bilan biologique montre essentiellement un liquide céphalo-rachidien (LCR) inflammatoire (50 cellules/mm<sup>3</sup>, 89% de polymorphonucléaires) avec une hyperprotéinorachie (0,74 g/l), sans synthèse intrathécale et avec un ratio glucose normal. Les réactions polymérisiques en chaîne (PCR) pour l'herpès simplex 1-2, varicelle-zoster et les entérovirus sont négatives mais les sérologies herpétiques sont suspectes. L'électroencéphalogramme (EEG) montre des complexes épileptiformes périodiques latéralisés (*periodic lateralized epileptiform discharges* – PLED) temporales gauches (figure 3) avec un ralentissement diffus réactif. Un diagnostic d'encéphalite herpétique est retenu et un traitement d'aciclovir intraveineux est initié. Trois semaines après une relative stabilisation clinique du patient, celui-ci présente un comportement désinhibé suivi de crises épileptiques partielles secondairement généralisées hémisphériques droites (version de la tête vers la gauche). L'EEG montre deux foyers irritatifs hémisphériques droits indépendants (temporal et occipital) avec un ralentissement de l'activité de fond. Les crises répondent au clonazépam i.v. et un traitement de lévétiracétam est instauré. Un bilan biologique complet est répété et ne montre pas de syndrome inflammatoire systémique (vitesse de sédimentation, CRP, formule sanguine normales). Les examens microbiologiques sont normaux (sérologies VIH, Lyme, syphilis (VDRL), TPHA, méningo-encéphalite à tique, CMV négatives, HBsAg négatif, sérologie pour HSV-1, herpès du groupe 6, VZV, rougeole et oreillons montrant des signes d'infections anciennes). Il n'y a pas de facteur antinucléaire (ANA) ou d'anticorps anticytoplasme des poly-

\* Ce cas a été discuté le 4 septembre 2007.



**Figure 3. Tracé EEG de la phase aiguë**

Cet examen montre des complexes épileptiformes périodiques latéralisés (periodic lateralized epileptiform discharges – PLED) temporaux gauches (flèches) avec un ralentissement diffus réactif.

nucléaires neutrophiles (ANCA), le facteur rhumatoïde est négatif. Le LCR est toujours inflammatoire sans synthèse intrathécale. L'imagerie montre l'apparition d'une nouvelle lésion hyperintense hémisphérique postérieure droite.

Malgré le traitement antiépileptique, le patient va présenter une nouvelle aggravation clinique avec une crise d'épilepsie, un état confusionnel et la réapparition d'éléments périodiques à l'EEG, cette fois de manière bilatérales (à prédominance droite) sur les régions occipito-temporo-pariétales avec amélioration clinique et EEG après quatre jours. Une nouvelle analyse du LCR mettra en évidence des bandes oligoclonales d'IgG également retrouvées dans le sérum (bandes oligoclonales type IV). L'IRM cérébrale met en évidence une augmentation importante du nombre de microhémorragies.

## DIAGNOSIC DIFFÉRENTIEL

Ce patient présente initialement un tableau clinique d'encéphalite limbique aiguë. Cette atteinte des structures mésio-temporales (hippocampe et amygdale) associe classiquement des symptômes psychiatriques (souvent hallucinations),

des troubles mnésiques ou un état confusionnel en cas d'atteinte aiguë avec des crises épileptiques. Le diagnostic est confirmé ici par l'imagerie et le liquide céphalorachidien. Les différentes causes d'encéphalites limbiques sont détaillées dans le **tableau 1**. Le bilan radiologique démontre également la présence de très nombreuses microhémorragies cortico-sous-corticales (*microbleeds*) qui vont aller en augmentant au cours de l'évolution. Ces microhémorragies sont le plus fréquemment signe d'une hypertension artérielle mal contrôlée, une angiopathie amyloïde ou un processus vasculitique.<sup>1</sup> Des formes d'inflammation cérébrale associées à l'angiopathie amyloïde ont été récemment décrites.<sup>2</sup> Le diagnostic différentiel se pose donc essentiellement entre les formes paranéoplasiques ou primaires auto-immunes d'encéphalite limbique, la vasculite isolée du système nerveux central ou une forme d'inflammation liée à une angiopathie amyloïde.

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La recherche d'une encéphalite limbique paranéoplasique implique de rechercher une éventuelle récurrence tumorale et des anticorps anti-Hu (dans les cas de néoplasie pulmonaire),<sup>3</sup> tous deux négatifs chez notre patient. Relevons que notre patient avait des antécédents de carci-

nome épidermoïde en rémission complète et que les syndromes paranéoplasiques sont typiquement associés à des cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC). D'autres anticorps onconeuroaux comme les anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2 et anti-amphiphysine sont également décrits dans les encéphalopathies limbiques paranéoplasiques. Ces anticorps pouvant être associés à d'autres tumeurs telles que le thymome, cancer du sein, testiculaire ou lymphome d'Hodgkin (bilan négatif chez notre patient).

La mise en évidence d'une vasculite isolée du système nerveux central est difficile et peut nécessiter des investigations invasives. Une pléiocytose dans le LCR est souvent présente (80-90% des cas) mais peut également manquer. Les anomalies vasculaires peuvent être difficiles à mettre en évidence nécessitant une angiographie conventionnelle qui peut néanmoins être normale en cas d'atteinte des petits vaisseaux.<sup>4</sup> Dans ce sens, une biopsie cérébrale et méningée doit être discutée de cas en cas. L'angiopathie amyloïde touchant exclusivement les petits vaisseaux, elle nécessite une biopsie cérébrale et méningée. Les formes inflammatoires d'angiopathie amyloïde sont très souvent associées à un génotype homozygote  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E.<sup>2</sup> Finalement, c'est l'encéphalite limbique auto-immune associée à des anticorps anticanaux potassiques voltages dépendants (VGKC) qui s'est révélée positive chez notre patient.<sup>5</sup>

## CATAMNÈSE

L'évolution a montré une stabilisation puis une discrète amélioration tant de la clinique et de l'EEG après introduction de corticostéroïdes et d'échanges plasmatiques (plasmaphèreses).

## MISE AU POINT

Récemment décrite en 2001,<sup>6</sup> l'encéphalite limbique auto-immune sur anticorps anti-VGKC se présente cliniquement comme les formes paranéoplasiques. Le tableau est marqué par des symptômes psychiatriques pléomorphes (anxiété, dépression, hallucinations ou changement de personnalité) associés à des troubles mnésiques antérogrades et des crises d'épilepsie (partielles complexes, la plupart du temps). L'installation se fait habituellement sur plusieurs mois,

**Tableau 1. Diagnostic différentiel des encéphalites limbiques<sup>3,11-14</sup>**

Type	Caractéristiques
<b>Encéphalite herpétique (HSV-1/2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Début aigu ou subaigu</li> <li>• IRM : lésion méso-temporale asymétrique, avec pétéchies, pouvant toucher les lobes cingulaires</li> <li>• PL : pléiocytose lymphocytaire (20-100 leucos)</li> <li>• PCR : gold standard (sens : 95-100%, spec : 95%)</li> <li>• EEG : ralentissement ou éléments épileptiques temporaux</li> </ul>
<b>Encéphalite à herpès 6 (HHV-6)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestations cliniques similaires à HSV-1</li> <li>• Le plus souvent patient immunosupprimé (greffe)</li> <li>• Sensibilité de la PCR incertaine</li> </ul>
<b>Encéphalite limbique à VZV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceptionnelle, quelques cas rapportés</li> </ul>
<b>Encéphalite limbique à entérovirus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolution chronique récurrente décrite</li> <li>• Parfois associée à anticorps antirécepteur au glutamate</li> </ul>
<b>Encéphalite limbique paranéoplasique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolution généralement subaiguë (semaines à mois), mais installations aiguës décrites</li> <li>• Tumeurs associées : CPPC, tumeurs testiculaires, thymome, cancer du sein</li> <li>• Tumeurs souvent à stade précoce, décelables parfois uniquement au PET-scan</li> <li>• Anticorps anti-Hu (CPPC), anti-CV2, anti-Ma2, anti-amphiphysine</li> <li>• PL : pléiocytose discrète (&lt; 30 cellules), parfois normale</li> </ul>
<b>Encéphalite limbique auto-immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinique similaire aux formes paranéoplasiques</li> <li>• Anticorps anti-VGKC (Anti-neuropil et NMDA GluR (ε2) en cours d'évaluation)</li> <li>• Souvent hyponatrémie sur SIADH</li> <li>• 20% sont paranéoplasiques (thymome, CPPC, tétarome)</li> </ul>
<b>Syndrome de Morvan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnie sévère, dysautonomie, pas de crises épileptiques, neuromyotonie (cliniquement : fasciculations, raideur et douleurs musculaires)</li> <li>• PL, IRM normales la plupart du temps</li> <li>• Anticorps anti-VGKC</li> </ul>
<b>Encéphalite limbique aiguë (Japon)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rares cas aigus sans étiologie infectieuse démontrée</li> <li>• Troubles de la vigilance et crises épileptiques essentiellement</li> <li>• Pronostic favorable habituellement</li> </ul>

Anti-VGKC : anticorps anticanaux potassiques voltages dépendants.  
 CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules.  
 EEG : électroencéphalogramme.  
 PCR : réaction polymérisique en chaîne.  
 PL : ponction lombaire.  
 SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

mais des débuts aigus ont été décrits. Le patient est fréquemment considéré à tort «psychiatrique» et le diagnostic est souvent posé tardivement. L'IRM montre une hyperintensité avec prise de contraste méso-temporale uni- ou bilatérale impliquant les amygdales et les hippocampes. Une hyponatrémie est fréquente et reflète une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) associée. Le LCR montre habituellement une discrète pléiocytose (moins de dix cellules) avec ou sans hyperprotéinorachie mo-

dérée. L'électrophorèse du LCR démontre le même pattern oligoclonal dans le sérum que dans le LCR (type IV) reflétant probablement un transfert passif des immunoglobulines sériques. Chez ces patients, un anticorps dirigé contre les canaux potassiques voltages dépendant (VGKC) est détectable dans le sérum et dans une moindre concentration dans le LCR (probablement par diffusion passive). Les rares biopsies méso-temporales effectuées chez ces patients montrent un infiltrat lymphocytaire périvasculaire.<sup>5</sup>

Finalement, malgré leur classification comme «auto-immunes», 20% des formes sont paranéoplasiques (thymome).<sup>3</sup>

En dehors des encéphalites limbiques, le spectre des pathologies liées aux anticorps anti-VGKC est très large. En effet, ces derniers sont également présents dans les syndromes d'hyperexcitabilité nerf-muscle<sup>7</sup> (syndrome de crampes-fasciculations et surtout neuromyotonie) et dans certaines formes de myasthénie.<sup>8</sup> Enfin, ces anticorps sont associés au syndrome de Morvan qui combine une neuromyotonie et une atteinte encéphalitique avec insomnie sévère, changement de personnalité et dysautonomie.<sup>9</sup> Notre patient ne présente aucun signe clinique et électrophysiologique de neuromyotonie, ce qui est compatible avec une encéphalite à anti-VGKC. Cependant, il est plus difficile d'expliquer les microhémorragies présentes à l'IRM. Il est important de relever qu'il n'y a pas de description d'IRM en écho de gradient (servant à détecter les microhémorragies) dans les différentes publications sur les encéphalites limbiques, mais les biopsies temporales effectuées occasionnellement ne montrent pas d'hémorragies.<sup>5</sup> Il existe néanmoins chez certains de ces patients une atrophie cérébrale diffuse qui se développe en quelques mois reflétant un processus plus général qui dépasse l'atteinte inflammatoire temporale.<sup>5</sup> Certains de ces patients présentent d'autres pathologies auto-immunes neurologiques (neuromyotonie, myasthénie).<sup>5,6</sup> L'explication la plus probable serait donc celle d'une vasculite associée (comme décrite dans certaines biopsies)<sup>5</sup> responsable des microhémorragies ou d'une amyloïdose secondaire à une réponse inflammatoire ou humorale (anti-VGKC) comme décrite dans les atteintes systémiques (amyloïdose AA, ou AL liée à une dégradation des chaînes légères d'Ig).<sup>10</sup> Il est important de relever que les patients présentant une encéphalite à anti-VGKC ont habituellement une bonne réponse clinique aux thérapies immunosuppressives. Cette réponse est corrélée à la diminution des anti-VGKC dont un rôle pathogénique est suspecté. ■

### Bibliographie

- 1 Blitstein MK, Tung GA. MRI of cerebral microhemorrhages. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:720-5.
- 2 \* Eng JA, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004;55:250-6.
- 3 \*\* Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007;13:140-7.
- 4 Hallak H, Fressinaud C, Emile J. Isolated angitis of the central nervous system. Report of two cases and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:1071-81.
- 5 \* Vincent A, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 3):701-12.
- 6 Buckley C, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*



2001;50:73-8.

**7** Hart IK, et al. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41:238-46.

**8** Suzuki S, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol* 2007;64:1121-4.

**9** Liguori R, et al. Morvan's syndrome: Peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;

124(Pt 12):2417-26.

**10** Schroder R, Linke RP. Cerebrovascular involvement in systemic AA and AL amyloidosis: A clear haematogenic pattern. *Virchows Arch* 1999;434:551-60.

**11** \* Kennedy PG. Viral encephalitis: Causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl. 1):i10-5.

**12** Seeley WW, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: Clinical features and relationship to HHV6. *Neu-*

*rology* 2007;69:156-65.

**13** Nakajima H, et al. A chronic progressive case of enteroviral limbic encephalitis associated with autoantibody to glutamate receptor epsilon2. *Eur Neurol* 2007;57:238-40.

**14** Mochizuki Y, et al. Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett* 2006;394:5-8.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**