

# Epilepsies d'origine auto-immune

Rev Med Suisse 2010; 6: 925-9

**M. Seeck**  
**A. Zacharia**  
**A. O. Rossetti**

**Pr Margitta Seeck**  
**Dr André Zacharia**  
Service de neurologie  
HUG, 1211 Genève 14  
margitta.seeck@hcuge.ch

**Dr Andrea O. Rossetti**  
Service de neurologie  
CHUV et Université de Lausanne  
1011 Lausanne

## Autoimmune epilepsies

There is increasing recognition of an autoimmune origin of pharmacoresistant epileptic disorders. Besides the paraneoplastic limbic encephalopathies (LE), reports of syndromes of non-paraneoplastic LE are increasingly reported in the last 5-10 years. Three antibodies are now relatively well described: Voltage-gated potassium channels (VGKC), Glutamic acid decarboxylase (GAD) and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) antibodies. We review clinical syndromes, associated imaging and laboratory findings. While most reports arise from adult populations, children and adolescents are also concerned as evidenced by increasing observations. Early recognition is mandatory, since early immunomodulatory treatment appears to be related to significant better outcome.

Les diagnostics d'épilepsie pharmaco-résistante d'origine auto-immune sont de plus en plus fréquents. On rapporte de plus en plus d'encéphalopathies limbiques d'origine non paranéoplasique depuis ces cinq à dix dernières années. Trois anticorps sont maintenant décrits: l'anticorps anticanaux potassiques dépendant du voltage (*voltage-gated potassium channels* (VGKC)), l'antiacide glutamique décarboxylase (GAD) et l'anti-récepteur à N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Nous passons en revue les syndromes cliniques en association aux trouvailles de l'imagerie et du laboratoire. Notons que la plupart des cas rapportés concernent la population adulte, bien que certains cas soient également observés chez les adolescents et les enfants. La reconnaissance rapide d'un tel syndrome est très importante, car un traitement immunomodulateur précoce semble modifier favorablement le décours clinique.

## INTRODUCTION

Un tiers des patients souffrant d'épilepsie va évoluer vers une pharmaco-résistance (c'est-à-dire: une absence de réponse clinique suffisante après l'essai de deux antiépileptiques ou plus). Il existe plusieurs raisons à cela. Le traitement chirurgical ne peut être proposé qu'à une partie de ces patients.

Les origines auto-immunes sont de plus en plus souvent reconnues depuis ces cinq à dix dernières années et ne devraient pas être manquées, puisque leurs détections peuvent potentiellement conduire à un traitement efficace. L'encéphalite limbique est typiquement associée à des crises du lobe temporal et est la cause la plus fréquente de crises temporales d'apparition tardive (après vingt ans).<sup>1</sup>

L'idée du traitement immuno-modulateur des épilepsies sévères n'est pas nouvelle. En 1977, des pédiatres français traitent des enfants souffrant d'encéphalopathie épileptique ressemblant au syndrome de Lennox-Gastaut avec des gammaglobulines.<sup>2</sup> Cette entité est généralement associée à des crises quotidiennes et à un retard mental. Les résultats ont été spectaculaires. En effet, sur dix enfants traités, les crises ont disparu chez huit d'entre eux, et dans deux de ces huit cas, les antiépileptiques ont pu être retirés. Toutefois, le traitement a été administré à l'aveugle, étant donné que la physiopathologie de ce syndrome, éventuellement associée à des anticorps, n'était pas encore connue. Rétrospectivement, ces patients souffraient probablement d'encéphalopathie d'origine auto-immune.

Jérôme Posner et son équipe ont décrit, en premier, les anticorps paranéoplasiques en 1985,<sup>3</sup> qui seront ensuite également associés à l'encéphalite limbique<sup>4</sup> et à d'autres syndromes neurologiques d'origine paranéoplasique. Cette découverte a été suivie par la description d'autres anticorps sans relation avec une néoplasie. En 1994, les anticorps antirécepteurs du glutamate (GluR3) ont été décrits chez des patients atteints d'encéphalite de Rasmussen.<sup>5</sup> Depuis, d'autres anticorps ont été trouvés dans les maladies neurologiques associées à des crises récurrentes, mais sans être nécessairement associés à des tumeurs malignes. Ces derniers seront résumés ci-dessous. Ces anticorps diffèrent des anticorps



**Tableau 1. Résumé du tableau clinique des différents syndromes d'encéphalite limbique**

(Adapté de réf. 6,17).

VGKC: voltage-gated potassium channels; GAD: antiacide glutamique décarboxylase; NMDA: antirécepteur à N-méthyl-D-aspartate.

Anticorps	Localisation des épitopes	Sexes	Âges de début	Syndromes cliniques prédominants	Données supplémentaires	Réponses au traitement immunomodulateur
Paranéoplasiques Anti-Hu (ANNA-1), Ma2, CV2	Intracellulaire	Dépend de la tumeur	Dépend de la tumeur	Crises d'épilepsie, changement d'humeur, perte de la mémoire à court terme	• Le plus souvent associé à : un cancer à petites cellules, un thymome, un tératome, une tumeur testiculaire (anti-Ma2) • Troubles du sommeil	Rare
VGKC	Extracellulaire	M > F	> 40 ans	Crises d'épilepsie, amnésie, trouble psychiatrique et troubles du comportement	Hyponatrémie (60%)	Fréquent
NMDA-R	Extracellulaire	F > M (2,5:1)	Enfants et adultes	Crises d'épilepsie, trouble psychiatrique et dysautonomie	Dyskinésie orale et des membres ou d'autres mouvements anormaux (même comme symptômes isolés!). Peut évoluer vers un status epilepticus et un coma nécessitant une prise en charge aux soins intensifs	Fréquent
GAD	Extracellulaire	M = F	< 40 ans	Crises d'épilepsie, ataxie cérébelleuse, myoclonus, syndrome de «stiff-man» ou «stiff-limb»		Variable

paranéoplasiques en raison de la localisation des épitopes qui peuvent être intra ou extracellulaires. Nous limitons notre revue sur les épilepsies d'origine auto-immune (tableau 1).

## ENCÉPHALITE LIMBIQUE D'ORIGINE PARANÉOPLASIQUE

L'encéphalite limbique peut être d'origine paranéoplasique. Dans la plupart des cas, elle est associée à un cancer pulmonaire à petites cellules ou à une tumeur testiculaire chez le jeune homme.<sup>4,6</sup> L'encéphalopathie limbique peut précéder jusqu'à cinq ans la découverte d'un cancer. Ces patients développent des crises d'épilepsie, des changements de personnalité, des changements d'humeur et une perte de mémoire qui peut mimer une démence. Dans 70-80% des cas, l'IRM met en évidence des hyperintensités dans la partie médiale du lobe temporal. L'hyperintensité est mieux visualisée en séquence FLAIR ou T2. Le PET démontre un hypermétabolisme du lobe temporal. Les anticorps incriminés sont: le anti-HU (associé au cancer pulmonaire à petites cellules) ou le anti-Ma2 (associé aux tumeurs testiculaires). Ce dernier peut aussi affecter l'hypothalamus et conduire à une narcolepsie secondaire, une somnolence diurne excessive et une paralysie supranucléaire du regard. Récemment, les anticorps anti-CRMP5 (anti-CV2) ont été identifiés comme un autre anticorps possible menant à une encéphalite limbique. Ce dernier peut être associé à une encéphalite limbique, une uvéite, une chorée, une névrite optique ressemblant au syndrome de Devic, à une neuropathie sensitive et à une ataxie cérébelleuse. Cet anticorps est le plus souvent associé à un thymome ou à un cancer pulmonaire à petites cellules.

Un traitement efficace de la tumeur reste la pierre angu-

laire de la prise en charge. Les traitements immunologiques seuls ne sont que rarement grevés d'un succès persistant. Cette assertion comporte cependant une exception suite à la publication récente des trois patients traités par des traitements immunomodulateurs différents (deux avec un cancer du sein et un avec un cancer pulmonaire à petites cellules).<sup>7</sup>

## ENCÉPHALITE DE RASMUSSEN

L'encéphalite de Rasmussen est maintenant considérée comme une maladie auto-immune du cerveau. Cette maladie atteint d'abord une aire sur un hémisphère du cerveau, dans la plupart des cas à proximité du cortex moteur puis atteint graduellement l'ensemble d'un hémisphère. Cela peut avoir pour conséquences: des crises d'épilepsie progressives avec un état de mal partiel difficile à traiter, une hémiparésie spastique, une aphasie motrice. Il n'est pas encore établi pourquoi seul un hémisphère est touché. L'IRM révèle une atrophie unilatérale progressive. La recherche d'anticorps anti-Glu-R3 et la biopsie cérébrale ne sont pas utiles au diagnostic. Cette maladie touche surtout les enfants mais aussi les adultes.

L'hémisphérectomie est le seul traitement curatif connu. Ce traitement devrait être également effectué même en présence d'une hémiparésie en raison de son pouvoir curatif. En effet, il n'aggrave que modestement le déficit sensitivomoteur mais peut ajouter une hémianopsie. Dans le cas où le patient ne présente pas de déficit sensitivomoteur préalable, la décision en vue d'un acte chirurgical devrait être considérée avec réserve. Les traitements immunomodulateurs avec stéroïdes, immunoglobulines ou plasmaphérèse ne fournissent qu'une rémission temporaire des crises mais sont une option si la chirurgie est contre-



indiquée.<sup>8</sup>

Une petite étude montre un effet bénéfique du tacrolimus pour les symptômes neurologiques et l'atrophie cérébrale mais ne modifie pas l'évolution des crises d'épilepsie.<sup>9</sup>

Un *case-report* encourageant fait mention d'un traitement par rituximab, en effet les crises d'épilepsie ont pu être complètement contrôlées à la suite de l'utilisation de cet anticorps monoclonal anti CD-20.<sup>10</sup>

### ENCÉPHALITE LIMBIQUE ASSOCIÉE À L'ANTI-CORPS ANTICANAUX POTASSIQUES VOLTAGE DÉPENDANT

L'encéphalite limbique associée à l'anticorps anticanaux potassiques voltage dépendant (VGKC) est connue depuis qu'Angela Vincent et son équipe ont pu décrire dix patients avec des troubles de la mémoire d'apparition subaiguë, une confusion et des crises d'épilepsie.<sup>11</sup> Les modifications à l'IRM sont similaires à celles retrouvées dans les autres formes d'encéphalites limbiques. Elles sont présentes, dans un lobe temporal ou les deux, parmi huit de ces dix patients.

L'EEG montre des modifications d'allure épileptogène ictales et interictales typiques, ou des ralentissements en regard des lobes temporaux. Seul un patient avait une synthèse intrathécale d'anticorps. Une autre trouvaille fréquente (présente chez 60% des patients) est l'hyponatrémie, elle est due à un syndrome d'excrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Récemment, des crises extratemporales et même des tableaux cliniques ressemblant à la maladie de Creutzfeld-Jacob ont été décrits.<sup>12,13</sup> Les investigations cliniques comprennent une IRM, un EEG, un status neurologique et neuropsychologique et un dosage des anticorps anti-VGKC typiquement au-dessus de 400 pmol/l.

L'usage des stéroïdes dans l'étude d'Angela Vincent semble mener à un décours clinique plus favorable, mais il n'existe pas actuellement d'étude à plus large échelle.<sup>11</sup> Dans certains *case-reports*, les stéroïdes ont été utilisés en association à une plasmaphérèse ou à une cure d'immunoglobulines ou les deux. Si cette affection n'est pas traitée suffisamment, il peut en découler une atrophie, voire une sclérose hippocampique.<sup>14</sup>

Dans la plupart des cas, le patient reste avec un certain degré de déficit de mémoire. S'il y a une atrophie hippocampique associée ou peu de changements des déficits des fonctions cognitives, il se peut que le patient présente des séquelles psychiatriques ou des crises d'épilepsie persistantes.

L'encéphalite limbique au VGKC n'est dans la majorité des cas pas associée à une origine paranéoplasique, bien que cette étiologie soit retenue dans 20% des cas (thymome ou cancer pulmonaire à petites cellules).

### ENCÉPHALITE À ANTICORPS ANTIACIDE GLUTAMIQUE DECARBOXYLASE (GAD)

L'anti-GAD est impliqué dans plusieurs atteintes neurologiques.<sup>15</sup> Cette enzyme catalyse la formation de GABA à partir du glutamate. Ces anticorps sont associés au *stiff-*

*person-syndrome* (positif dans 60% des cas) à l'ataxie cérébelleuse. Parmi les autres maladies associées, on retrouve: l'épilepsie avec crises partielles ou généralisées, des myoclonies, l'encéphalomyélite progressive avec rigidité, le nystagmus. Dans le diabète de type 1, cet anticorps est positif dans 80% des cas.

Il semble probable que ces anticorps possèdent de différentes micro-configurations menant à différents effets sur l'organisme. L'anti-GAD retrouvé chez les diabétiques n'interfère pas avec l'activité gabaergique. De plus, le taux d'anticorps chez les patients neurologiques est 50 à 100 fois plus haut que le taux chez les diabétiques.<sup>15</sup>

Malgré l'augmentation des cas rapportés, cet anticorps n'est probablement pas assez recherché dans les cas d'épilepsie non lésionnelle. Notre groupe a décrit un patient de 58 ans qui présentait initialement une épilepsie partielle cryptogénique.<sup>16</sup> Dans un second temps, il développe une ataxie cérébelleuse, un nystagmus battant vers le haut, un syndrome des «membres raides» (*stiff-limb syndrome*) et une anémie pernicieuse. Notre bilan a révélé des titres élevés de l'anti-GAD et des bandes oligoclonales. L'IRM était normale. Nous avons débuté un traitement à base de stéroïdes graduellement remplacés par l'azathioprine puis avons ajouté des benzodiazépines. La démarche, le nystagmus et les crises se sont améliorés de manière significative. Récemment, nous avons pris en charge un enfant de six ans avec une encéphalopathie épileptique sévère présentant plus de dix crises partielles ou généralisées par jour. Cette patiente présentait aussi une hypotonie, une ataxie et une régression du langage. Le bilan a démontré des titres élevés d'anti-GAD et une synthèse intrathécale. Nous avons initié une cure de plasmaphérèse suivie de rituximab. Nous avons noté par la suite une diminution importante de la fréquence des crises à une fois par jour et une diminution concomitante des titres des anti-GAD. Les symptômes neurologiques et neuropsychologiques ont également régressé. L'évolution clinique future nous montrera si la normalisation des anti-GAD est reliée à la disparition des déficits résiduels. L'anti-GAD est en train de devenir un biomarqueur de l'immunothérapie et pourrait être utile pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie choisie.

### ENCÉPHALITE À ANTICORPS ANTIRÉCEPTEUR DU NMDA (N-METHYL-D-ASPARTATE)

Cette atteinte affecte essentiellement les jeunes femmes et peut être d'origine paranéoplasique ou non paranéoplasique. Dans une récente revue, plus de 90% des patients sont des femmes avec un âge variant de 5 à 76 ans.<sup>18</sup> La première description concerne des femmes avec un téréatom ovarien.<sup>19</sup> Aujourd'hui, il existe des évidences que seulement 59% des patients positifs pour l'anticorps anti-NMDA ont une tumeur associée. L'ablation de la tumeur ou une immunothérapie permet une bonne récupération des symptômes malgré un tableau clinique sévère. Les enfants peuvent aussi être touchés, d'après une étude récente.<sup>20,21</sup> Chez la majorité des patients, les symptômes initiaux sont une psychose ou d'autres symptômes psychiatriques (agitation, anxiété, etc., 77%). Les crises d'épilepsie sont présentes dans 76% des cas. Des mouvements



anormaux de type dyskinésie, choréoathétose, dystonie sont présents dans 86% des cas. On retrouve aussi une instabilité autonome dans 69% des cas. Un cas d'opsoclonus-myoclonus a été traité avec succès chez un patient de 23 ans.<sup>22</sup>

L'EEG est anormal chez presque tous ces patients. L'IRM montre des hyperintensités en FLAIR ou T2 dans 60% des cas au niveau du lobe temporal médial des ganglions de la base et du cortex cérébral. Dans 40% de cas, l'IRM est normale. Une observation récente par notre groupe, par le biais de l'imagerie fonctionnelle, suggère un hypermétabolisme au niveau des noyaux de la base, qui corrèle avec le décours de la maladie et qui représente probablement la contrepartie des mouvements anormaux.<sup>23</sup> Le LCR est anormal dans 95% des cas avec la présence de bandes oligoclonales chez 26 des 39 patients testés (66%). L'évolution clinique peut être dramatique, requérir des moyens de réanimation et des hospitalisations prolongées. La durée médiane des hospitalisations est de 2,5 mois (entre un et quatorze mois). Les thérapies immunologiques précoces (avant quatre mois d'évolution) semblent mener à un meilleur pronostic. Il en est de même pour une origine tumorale. Si la tumeur est diagnostiquée et traitée, la récupération pourrait être complète ou avec persistance de déficit léger.

Toutes les composantes majeures de l'immunothérapie (corticostéroïdes, immunoglobulines, et plasmaphérèse) sont utilisées sans qu'on puisse définir une thérapie seule ou une combinaison comme la plus efficace pour tous les patients. Il est rapporté une à trois rechutes chez quinze patients, principalement en absence de tumeur avec un délai médian de dix-huit mois (et jusqu'à 84 mois après la première poussée).<sup>18</sup>

## CONCLUSION

Il y a de plus en plus de cas reconnus comme des épilepsies d'origine auto-immune bien que leur étude n'en soit qu'à ses débuts. La plupart des études incluant un grand groupe de patients ont été publiées durant les cinq dernières années et concernent essentiellement les adultes, mais aussi les enfants.

Etant donné le nombre important et la vitesse de dé-

couverte des différents anticorps, nous nous attendons au fait que de plus en plus de patients soient diagnostiqués avec une épilepsie d'origine auto-immune, ces prochaines années. D'autres auto-anticorps seront encore découverts. Par exemple, des anticorps anti-AMPA ont été trouvés chez dix patientes avec encéphalite limbique (neuf femmes, dont sept avec une tumeur).<sup>24</sup> En parallèle, de nouveaux traitements immunomodulateurs sont devenus disponibles cette dernière décennie comme le rituximab. Les outils diagnostiques montrent d'importants progrès mais il manque encore de grandes études systématiques sur les différents traitements immunologiques.

Les évidences sont de plus en plus nettes qu'une bonne récupération symptomatique est reliée à un traitement précoce. Ceci est d'autant plus important qu'il peut s'agir de jeunes, voire de très jeunes patients. ■

## Implications pratiques

- Un bilan auto-immun est à envisager en cas d'épilepsie tardive, encéphalopathie épileptique sévère ou devant la présence d'autres symptômes neurologiques comme trouble de la mémoire, l'ataxie, raideur, mouvements involontaires, troubles psychiatriques, rarement aussi coma et état de mal épileptique
- Il existe des tableaux paranéoplasiques et non paranéoplasiques
- Le bilan comprend un examen neuropsychologique et neurologique, EEG, IRM, ponction lombaire (PL), recherche des anticorps
- Une PL normale n'exclut pas la présence d'un tableau d'une encéphalopathie d'origine auto-immune
- Le traitement se base sur un traitement immunomodulateur et antiépileptique
- Un bilan dans un centre spécialisé est recommandé

## Bibliographie

- 1 Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:894-9.
- 2 Péchadre JC, Sauvezie B, Osier C, Gibert J. The treatment of epileptic encephalopathies with gamma globulin in children. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977;7:443-7.
- 3 Jaekle KA, Graus F, Houghton A, et al. Autoimmune response of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration to a Purkinje cell cytoplasmic protein antigen. *Ann Neurol* 1985;18:592-600.
- 4 Ahern GL, O'Connor M, Dalmau J, et al. Paraneoplastic temporal lobe epilepsy with testicular neoplasm and atypical amnesia. *Neurology* 1994;44:1270-4.
- 5 Rogers SV, Andrews PI, Gahring LC, et al. Auto-antibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994;265:648-51.
- 6 \*\* Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40.
- 7 McKeon A, Ahlskog JE, Britton JA, Lennon VA, Pittock SJ. Reversible extralimbic paraneoplastic encephalopathies with large abnormalities on magnetic resonance images. *Arch Neurol* 2009;66:268-71.
- 8 Bien CG, Elger CE, Wiendl H. Advances in pathogenic concepts and therapeutic agents in Rasmussen's encephalitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11:981-9.
- 9 Bien CG, Gleissner U, Sassen R, et al. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004;62:2106-9.
- 10 Thilo B, Stingerle R, Knudsen K, et al. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol* 2009;5:458-62.
- 11 \*\* Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-12.
- 12 Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Arch Neurol* 2008;65:1341-6.
- 13 Irani SR, Buckley C, Vincent A, et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008;71:1647-8.
- 14 Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: A cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007;10:529-38.
- 15 \* Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-63.
- 16 Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C,



Seeck M. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:187-9.

**17** Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010;23:1-7.

**18** \*\* Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.

**19** Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic

anti-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.

**20** \* Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-8.

**21** Poloni C, Korff CM, Ricotti V, et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: Evidence for anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2009, epub ahead of print.

**22** Kurian M, Lalive PH, Dalmau JO, Horvath J. Opsoclonus-myoclonus syndrome in anti-N-methyl-D-aspar-

tate receptor encephalitis. *Arch Neurol* 2010;67:118-21.

**23** Maeder-Ingvar M, Prior JO, Irani SR, et al. FDG-PET hyperactivity in basal ganglia correlating with clinical course in NMDA-R antibodies encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

**24** Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.

\* **à lire**

\*\* **à lire absolument**