

CAS CLINIQUE

Symptômes psychiatriques d'une encéphalite paranéoplasique à anticorps antirécepteurs NMDA : à propos d'un cas

Psychiatric symptoms of a paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report

J. Le Foll*, A. Pelletier

Centre Jean-Delay – secteur G12, centre hospitalier René-Dubos, 6, avenue de l'Île-de-France, 95300 Pontoise, France

Reçu le 3 décembre 2008 ; accepté le 23 juin 2009

Disponible sur Internet le 18 septembre 2009

MOTS CLÉS

Encéphalite
paranéoplasique ;
Récepteurs NMDA ;
Anticorps
antirécepteurs
NMDA ;
Excitotoxicité ;
Téatome ovarien

KEYWORDS

Paraneoplastic
encephalitis;
NMDA receptors;
NMDA receptor
antibodies;

Résumé Nous décrivons ici le cas d'une jeune femme de 24 ans porteuse d'un téréatome bénin de l'ovaire et qui a présenté un tableau d'encéphalite paranéoplasique réversible, avec la présence au premier plan d'importants symptômes psychiatriques. Dans le liquide céphalorachidien (LCR) de la patiente ont été retrouvés des anticorps dirigés contre les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), plus particulièrement contre un complexe de deux sous-unités du récepteur (NR1/NR2). Ces récepteurs au glutamate sont les médiateurs principaux de l'excitotoxicité et leur dysfonctionnement a été associé à différentes pathologies neurologiques (épilepsie, plusieurs types de démences) mais aussi à de nombreuses affections psychiatriques, notamment à la schizophrénie et plus récemment aux troubles de l'humeur. Ce cas renforce l'hypothèse, aujourd'hui confirmée par différentes études, de l'implication directe d'une altération de fonctionnement du récepteur NMDA dans la genèse des symptômes psychiatriques. Si l'implication du récepteur NMDA dans la symptomatologie des psychoses schizophréniques est en partie élucidée, son rôle dans les troubles de l'humeur reste flou, malgré les récentes recherches dans ce domaine.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Summary

Introduction. – We describe the case of a young woman affected by a benign ovarian teratoma with paraneoplastic encephalitis. Several cases have already been reported, but it is the first article that focuses on details of the psychiatric symptoms of this disorder.

Background. – Paraneoplastic encephalitis usually begins with a prodromal phase, followed first by prominent psychiatric symptoms or, less frequently, short-term memory loss, seizure, catatonia-like symptoms, dyskinesias and, secondly, by autonomic instability and central hypoventilation requiring intensive care. In our case and to our knowledge, for the first time in

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Julie.lefoll@free.fr (J. Le Foll).

Excitotoxicity;
Ovarian teratoma

the literature, the patient was hospitalized in a psychiatric unit for a suspected manic episode with psychotic features, in association with short-term memory impairment and anxiety. It has been shown that patients suffering from paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma display antibodies for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in CSF or plasma (more specifically for the NR1 subunit of the NR1/NR2 heteromers required to form a functional NMDA receptor). The NR1/NR2B heteromers are preferentially expressed in the adult hippocampus/forebrain, which are brain regions involved in the pathogenesis of various psychiatric, psychotic in particular, symptoms. Furthermore, the glutamatergic NMDA receptors are the major mediator of excitotoxicity and their dysfunction had been associated with neurologic disorders, but also with schizophrenia and, more recently, with mood disorders.

Case report. – This case supports the idea that the dysfunction of NMDA receptors may play a major role in psychiatric disorders, especially in psychosis and affective disorders. This article will briefly summarize the different evidences and hypotheses reported in the literature on NMDA receptors implication and will report how these receptors may serve as therapeutic targets.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Introduction

L'encéphalite paranéoplasique est une complication neurologique rare, habituellement associée à des tumeurs malignes et répondant peu aux traitements usuels par immunothérapie et exérèse chirurgicale [3,5,11,15,23]. Nous présentons ici le cas d'une patiente porteuse d'un tératome bénin de l'ovaire qui a présenté un tableau d'encéphalite dominé initialement par des symptômes psychiatriques sévères, ayant conduit à son hospitalisation en service psychiatrique pour la suspicion d'un état maniaque avec éléments psychotiques.

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 24 ans, ayant pour seuls antécédents médicochirurgicaux un kyste mammaire bénin et une surcharge pondérale. Sur le plan psychiatrique, cette patiente ne présente pas d'antécédent personnel ni familial. Elle est conduite aux urgences médicales de notre centre hospitalier le 5 janvier 2008 pour des céphalées, des tremblements des membres inférieurs ainsi que des difficultés de concentration et de mémoire. Les symptômes ont débuté trois jours plus tôt et se sont progressivement aggravés. Hormis une anxiété, l'examen clinique, en particulier neurologique, ne retrouve pas d'anomalie. Après avoir reçu 10 mg de prazépam, la patiente rentre à son domicile. Moins de 12 heures après, la patiente est adressée aux urgences psychiatriques par son médecin traitant pour des troubles du comportement. L'entretien met en évidence une anxiété massive et des symptômes dépressifs (tristesse de l'humeur, ralentissement psychomoteur et insomnies). Un bilan complémentaire est organisé en ambulatoire (électroencéphalogramme, bilan thyroïdien) et un traitement par hydroxyzine (100 mg/j) est mis en place. Douze heures plus tard, elle est accompagnée aux urgences psychiatriques par ses parents qui rapportent des troubles du comportement à type de soliloque, un discours incohérent et une sub-agressivité. Devant ce tableau, elle est hospitalisée aux urgences psychiatriques pour observation. La patiente pré-

sente des difficultés de compréhension et de concentration, elle répond par moment à côté des questions. On note la persistance de symptômes dépressifs (tristesse de l'humeur, autodévalorisation, irritabilité et insomnies) et de troubles de la mémoire touchant la mémoire à court terme. Dans l'après-midi, la patiente est revue en entretien et présente une exaltation de l'humeur. Elle est logorrhéique et tachypsychique. Son discours est incohérent, avec la présence d'idées délirantes à thématique mégalomane, à mécanismes intuitif et hallucinatoire. On ne retrouve pas de syndrome dissociatif. Devant ce tableau et sur la base du DSM-IV-TR, le diagnostic d'épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques est évoqué et un traitement par rispéridone (4 mg/j) et divalproate de sodium (500 mg puis 1 g/j) est débuté.

À son arrivée dans le service de psychiatrie, la patiente est sédatisée et le contact médiocre. Elle n'exprime pas spontanément d'idées délirantes. Néanmoins, elle répond aux questions en chantonnant et se dandine sur sa chaise. Le traitement initial est remplacé par de l'aripiprazole (30 mg/j) et du clonazépam (3 mg/j). Le lendemain, la patiente est somnolente, mais présente toujours des troubles du comportement, des idées délirantes et une insomnie. Les jours suivants, la qualité du contact est fluctuante. Le 10 janvier, la patiente a les yeux mi-clos et présente des stéréotypies gestuelles et verbales. Du fait d'une absence d'amélioration, une baisse progressive des posologies du clonazépam est débutée. Durant 48 heures, l'état de la patiente est stable. Le 13 janvier, il s'aggrave, la patiente apparaissant confuse et n'arrivant plus à s'alimenter seule. L'examen clinique retrouve un ralentissement psychomoteur majeur, un syndrome fébrile à 38,5 °C, des frissons et un doute sur une raideur méningée. Elle est rapidement transférée aux urgences médicales. À son arrivée, la patiente est perplexe. Elle est apyrétique. L'examen neurologique n'est pas informatif. On ne retrouve pas de syndrome inflammatoire biologique, ni de troubles hydro-électrolytiques. Un scanner cérébral réalisé sans injection de produit de contraste est normal. Le 14 janvier, un électroencéphalogramme est réalisé et montre un tracé d'état de mal convulsif, sans signe de localisation. Un traitement

par phénobarbital 750 mg chaque 20 minutes par seringue électrique est mis en route et la patiente est admise en service de réanimation pour une suspicion d'encéphalite. Un second scanner cérébral réalisé avec injection de produit de contraste élimine une thrombophlébite cérébrale. Devant une hypersialorrhée et des troubles de la conscience, la patiente est intubée et ventilée le 15 janvier. Le traitement anticonvulsif est poursuivi (phénobarbital 300 mg \times 2 par 24 heures) et complété par un traitement antiviral (acyclovir 10 mg/kg \times 3 par jour) et antibactérien (amoxicilline 12 g par 24 heures) dans l'attente du bilan étiologique. Une IRM cérébrale élimine une origine vasculaire et retrouve des hypersignaux Flair linéaires gyriiformes bi-occipitaux et de la convexité frontopariétale, ainsi que des petites prises de contraste méningées après injection de gadolinium, confirmant le diagnostic d'encéphalite. L'hypothèse infectieuse est écartée par la réalisation de prélèvements : sérologies herpès, mycoplasme, bartonnella henselae négatives, sérologies VIH 1+2 négatives, ponction lombaire stérile. Les principales étiologies auto-immunes sont également éliminées : anticorps antiphospholipides, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anticorps anticytosol des polynucléaires neutrophiles, anticorps anticanaux potassiques canaux potassiques voltage-dépendants (VGKC) négatifs. L'hypothèse d'une encéphalite paranéoplasique est alors évoquée. Un bilan complet est réalisé à la recherche d'une tumeur primitive et un traitement par immunoglobulines intraveineuses (tegeline 0,4 g/kg par 24 heures) est débuté le 21 janvier, associé pendant 48 heures à une corticothérapie (méthylprednisolone 500 mg en bolus par 24 heures). Les différents marqueurs tumoraux dosés sont négatifs (alpha-fœtoprotéine, ACE, CA 19,9, CA 125). Mais le bilan étiologique, notamment un scanner abdominopelvien réalisé le 23 janvier, retrouve une image ovarienne droite compatible avec un kyste dermoïde. Biologiquement, l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) de la patiente permet la mise en évidence d'anticorps dirigés contre le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (anticorps anti-NR1/NR2), confirmant ainsi le diagnostic d'encéphalite paranéoplasique à anticorps antirécepteurs NMDA. La patiente est opérée le 26 janvier, le chirurgien procédant à une kystectomie sur l'ovaire droit. L'anatomopathologie conclura à un tératome mature kystisé, sans signe de malignité.

L'évolution clinique est marquée par une stabilisation des symptômes. La patiente présente durant plusieurs semaines un état quasi-catatonique marqué par un contact et un examen neurologique très altérés (pas de contact verbal, réactions adaptées aux stimuli nociceptifs mais aucun mouvement spontané). Progressivement, l'état de la patiente s'améliore, avec une évolution favorable de l'examen neurologique et des fonctions motrices. La ventilation assistée est arrêtée le 17 février et la patiente transférée dans le service de neurologie le 25 février. Elle est vue en consultation par l'équipe psychiatrique de liaison, qui ne retrouve aucun élément en faveur d'un trouble psychiatrique isolable, le discours est cohérent et adapté, malgré la persistance d'une mimique assez pauvre. Le bilan neuropsychologique précédant sa sortie de l'hôpital retrouve des troubles cognitifs modérés (troubles de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique, absence de syndrome dyséxécutif). La patiente quitte le service de neurologie deux mois plus tard pour être

prise en charge en centre de rééducation où sa récupération psychomotrice est spectaculaire. L'examen neurologique est à ce jour normal, malgré la persistance d'une amnésie totale de l'épisode.

Discussion

À notre connaissance, 66 cas de patientes présentant une encéphalite paranéoplasique à anticorps antirécepteurs NMDA associée à un tératome de l'ovaire ont été rapportés dans la littérature internationale [2,3,5,10,11,14,15,17–21,23], dont 53 nouveaux cas rapportés par Dalmau et son équipe [3]. Il s'agit du second article écrit en langue française, mais le premier se penchant en détails sur la symptomatologie psychiatrique du trouble. Le tableau clinique, témoignant d'une atteinte limbique prédominante, est spectaculairement similaire dans la plupart des cas décrits [3,5] et évolue habituellement en plusieurs phases : une fièvre prodromale suivie quelques jours après d'importants symptômes psychiatriques, parfois de troubles de la mémoire, puis de crises convulsives, d'une altération progressive de l'état de conscience associée à des dyskinésies, une dysautonomie et une hypoventilation centrale. L'assistance ventilatoire et le transfert en soins intensifs s'avèrent le plus souvent nécessaires, et ce durant plusieurs semaines. La plupart des patientes récupèrent après immunothérapie et exérèse chirurgicale de la tumeur ovarienne. On note que dans les cas décrits, presque toutes les patientes ont présenté des symptômes psychiatriques, plusieurs d'entre elles ayant même été initialement hospitalisées en service de psychiatrie [2,3]. Les principaux symptômes retrouvés étaient un changement de personnalité, des troubles du comportement, des épisodes pseudocatatoniques, des idées délirantes de persécution, ainsi que des hallucinations. Par ailleurs, on a retrouvé dans le LCR et le sang de ces patientes des anticorps dirigés contre un complexe de deux sous-unités (NR1/NR2) requis pour former un récepteur NMDA fonctionnel, plus particulièrement contre le complexe NR1/NR2B (à moindre degré NR2A). Il est établi que ces anticorps, produits contre le tissu nerveux de la tumeur ovarienne, interagissent par réaction croisée avec des antigènes du tissu cérébral normal riche en récepteurs NMDA (notamment l'hippocampe et le prosencéphale). Initialement suspectée d'entraîner l'apoptose neuronale [2,14], la liaison des anticorps aux récepteurs NMDA semble finalement produire une diminution sélective et réversible des récepteurs NMDA dans les dendrites postsynaptiques [3].

L'atteinte des structures limbiques, connues pour leur rôle dans la genèse de symptômes psychiatriques, notamment psychotiques, permet d'expliquer en partie la présentation clinique du trouble. Mais ce qui nous semble important, c'est à la fois de confirmer le rôle probablement déterminant des récepteurs NMDA au glutamate dans la genèse de symptômes psychotiques, mais aussi de soutenir l'idée que ces récepteurs pourraient être impliqués dans la genèse de symptômes thymiques. En effet, pour la première fois à notre connaissance, nous décrivons, en association à ce trouble, un tableau d'état maniaque avec éléments psychotiques.

Tout d'abord, il faut rappeler que les récepteurs NMDA au glutamate sont des hétéromères de sous-unités NR1, qui

lient la glycine et NR2 (A, B, C ou D) qui lient le glutamate. Ces deux sous-unités sont requises pour former un récepteur fonctionnel, qui contient habituellement deux sous-unités NR1 et deux sous-unités NR2. L'activation du récepteur est dépendante de la fixation simultanée de deux co-agonistes (glycine et glutamate) [12]. NR2A est exprimé de façon ubiquitaire dans le cerveau, alors que NR2B se retrouve préférentiellement dans l'hippocampe et le prosencéphale.

Par ailleurs, les récepteurs NMDA sont les médiateurs principaux de l'excitotoxicité, c'est-à-dire la neurotoxicité des acides aminés excitateurs, processus durant lequel un relargage excessif de glutamate cause une suractivation des récepteurs NMDA, une accumulation intracellulaire de calcium et éventuellement la mort neuronale. Ce phénomène a été décrit dans différentes pathologies neurologiques (épilepsie, plusieurs types de démences) mais aussi dans différentes affections psychiatriques, notamment la schizophrénie [8,9,12].

Les récepteurs NMDA possèdent de multiples sites modulateurs ayant une influence sur leur fonctionnement. Entre autre, ils possèdent un site liant des anesthésiants tels que la phencyclidine et la kétamine [4]. C'est notamment grâce à des études faites à l'aide de ces deux molécules, agissant comme antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA, qu'a pu être mise en évidence l'implication de ce récepteur dans la schizophrénie [8]. Effectivement, ces deux substances, en bloquant les récepteurs NMDA au glutamate, ont, chez des sujets sains, un effet psychomimétique en reproduisant des symptômes similaires à ceux retrouvés dans la schizophrénie. Elles induisent en effet des symptômes positifs (idées délirantes, hallucinations), des symptômes négatifs (retrait social) ainsi que des troubles cognitifs (perturbations des capacités attentionnelles avec augmentation de la distractibilité, perturbation des capacités mnésiques, perturbation des performances exécutives). Chez le schizophrène, ces antagonistes exacerbent les symptômes psychotiques. Cela a conduit à supposer que ces récepteurs pouvaient être hypofonctionnels chez les schizophrènes non traités [4,7,8,16]. Cette idée n'est pas sans lien, bien au contraire, avec l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, selon laquelle une hyperactivité des neurones dopaminergiques mésolimbique serait à l'origine des symptômes positifs et une hypoactivité des neurones dopaminergiques mésocorticaux à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs. En effet, il est établi que le système glutamatergique descendant du cortex jusqu'au tronc cérébral interagit avec le système dopaminergique mésolimbique en inhibant le relargage de dopamine. On peut alors facilement comprendre que si les récepteurs NMDA sont hypoactifs, ils ne peuvent plus jouer leur rôle d'inhibiteur, ce qui entraîne une hyperactivité dopaminergique mésolimbique et les symptômes positifs de la psychose. Parallèlement a été démontré le rôle excitateur de ce même système glutamatergique sur les neurones dopaminergiques mésocorticaux. En cas d'hypofonctionnement des récepteurs NMDA, on observe alors une hypoactivité dopaminergique mésocorticale et les symptômes négatifs et cognitifs de la psychose [7,9,16].

Parallèlement à ces analyses biochimiques, des études postmortem chez les sujets schizophrènes font état de modifications de la densité ou de la composition des sous-unités des récepteurs glutamatergiques dans certaines

régions corticales telles que le cortex préfrontal et le lobe temporal, ou dans le thalamus [4,6]. Or on sait que le rôle fonctionnel du récepteur NMDA, et donc sa répartition neuronale, sont définis entre autres par sa composition en sous-unités. En effet, chaque sous-unité possède des propriétés pharmacodynamiques propres (différence d'affinité pour le glutamate, de perméabilité au calcium, de seuil d'activation...), conférant ainsi au récepteur ses propriétés électrophysiologiques [12]. Concernant les cas rapportés, les anticorps retrouvés dans le LCR et le sang des patientes seraient dirigés préférentiellement contre les hétéromères contenant la sous-unité NR2B (à moindre degré NR2A) [5]. Néanmoins, une étude récente tend à montrer que les anticorps seraient en fait dirigés contre la région extracellulaire de la sous-unité NR1 [3]. Malgré cela, ces constatations nous poussent à nous interroger sur le rôle exact de chacune des sous-unités du récepteur dans la genèse des symptômes psychiatriques décrits ci-dessus. On sait, entre autre, que des anticorps dirigés contre les sous-unités NR2A et B ont également été identifiés chez des patients atteints de lupus neuropsychiatrique. Ces anticorps peuvent causer la mort neuronale par excitotoxicité et apoptose, et entraîner des troubles du comportement chez l'animal [2]. Certaines études ont par ailleurs permis d'impliquer directement les sous-types de récepteur NMDA dans différentes pathologies du cerveau : NR2B dans la douleur ou NR3A dans les lésions de la substance blanche [12]. Peut-on alors élargir cette idée et formuler l'hypothèse que la sous-unité NR2B (et son altération de fonctionnement ou d'expression) pourrait être préférentiellement impliquée dans l'apparition de certains symptômes psychiatriques ?

Les recherches actuelles concernant le rôle et le mécanisme d'action du récepteur NMDA ainsi que de chacune de ses sous-unités permettent de comprendre de mieux en mieux de quelle manière leurs altérations de fonctionnement interviennent dans l'apparition de différentes pathologies neurologiques et psychiatriques. Malgré tout, les zones d'ombre restent nombreuses à ce jour.

Mais si l'implication du récepteur NMDA dans la symptomatologie des psychoses schizophréniques semble de plus en plus argumentée, son rôle dans les troubles de l'humeur reste flou, malgré de récentes recherches. Or notre patiente, hospitalisée pour la suspicion d'un état maniaque, nous incite à rappeler les principales hypothèses actuelles. Bien qu'à notre connaissance aucun tableau d'allure maniaque n'ait été décrit à l'heure actuelle, Nokura et son équipe [10] ont rapporté le cas d'une jeune fille de 19 ans ayant présenté un tableau d'amnésie, de confusion et surtout de dépression datant de plusieurs années et dont les symptômes se sont améliorés après l'exérèse d'un téréatome ovarien immature.

Concernant le lien entre le récepteur NMDA et les symptômes thymiques, les études sont peu nombreuses. On sait que le glutamate est le principal neurotransmetteur contrôlant l'excitabilité synaptique et la plasticité de la plupart des circuits neuronaux, incluant le système limbique, directement impliqué dans le syndrome dépressif majeur [22]. Plusieurs éléments indiquent que l'homéostasie et la neurotransmission du glutamate sont perturbées dans le syndrome dépressif majeur, mais la nature de cette modification et le mécanisme par lequel elle contribue au syndrome n'est pas clair [13]. De même, dans le trouble bipolaire,

certaines études suggèrent un dysfonctionnement glutamatergique, notamment des changements dans l'expression des sites de liaison du récepteur NMDA [1]. L'implication du complexe de signalisation du récepteur NMDA, incluant les sous-unités du récepteur, est fortement évoquée [1]. Dans cette optique, il nous semble important de soulever à nouveau l'hypothèse d'un rôle déterminant des sous-unités NR2B et/ou NR2A, dans la genèse des symptômes thymiques. À ce sujet, Beneyto et son équipe [1] ont formulé l'hypothèse d'une altération d'expression des sous-unités des récepteurs au glutamate et/ou de la liaison des récepteurs ionotropiques dans le lobe temporal médian, dans la schizophrénie mais aussi dans le trouble bipolaire. Les altérations d'expression se situeraient essentiellement dans le cortex limbique, notamment dans le cortex périrhinal où est retrouvée une diminution significative d'expression des transcrits pour les sous-unités NR2B, NR1 et NR2A [1].

Pour terminer, l'implication des récepteurs NMDA comme cible thérapeutique dans les troubles psychiatriques a déjà été évoquée dans la littérature. Les études concernent majoritairement la schizophrénie et restent relativement limitées. On sait que les antipsychotiques affectent la neurotransmission glutamatergique en modulant le relargage du glutamate, en interagissant avec les récepteurs au glutamate ou en altérant la densité ou la composition en sous-unités de ces récepteurs [4]. Néanmoins, bien que les études soulignent le bénéfice théorique d'une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA pour traiter les troubles cognitifs, l'activation directe du récepteur par des agonistes au site du glutamate est mise en échec du fait de l'excitotoxicité [4,8,12]. Toutefois, l'augmentation de l'activité du récepteur par un agoniste du site modulateur de la glycine est une alternative possible et a montré quelques bénéfices cliniques (tests effectués en association aux antipsychotiques avec la glycine, la D-sérine et la D-cyclosérine) [4,12]. Une autre stratégie prometteuse réside dans le développement de molécules capables d'augmenter l'activité du récepteur NMDA en se liant à d'autres sites modulateurs [4,12].

Concernant les troubles de l'humeur, les effets sur le glutamate des antidépresseurs existants restent flous, comme l'est la capacité des molécules ciblant la neurotransmission glutamatergique à agir comme de nouveaux antidépresseurs [22]. Ce sont des domaines où la recherche est active. Dans un essai randomisé récent, la kétamine, antagoniste du récepteur NMDA, a montré une efficacité clinique sur des patients dépressifs. Néanmoins, ces molécules, par action directe sur les récepteurs NMDA, entraînent l'apparition d'effets secondaires (troubles cognitifs et symptômes pseudopsychotiques), ce qui complique largement l'application clinique mais représente un objectif intéressant pour le développement de molécules cliniquement valables [13,22].

Conclusion

Nous avons décrit le cas d'une jeune femme porteuse d'un tératome bénin de l'ovaire ayant présenté un tableau d'encéphalite paranéoplasique à anticorps antirécepteurs NMDA. Le tableau clinique initial était dominé par d'importants symptômes psychiatriques, ayant conduit la patiente à être hospitalisée sept jours en psychiatrie pour la

suspicion d'un état maniaque avec éléments psychotiques, avant d'être finalement prise en charge en réanimation puis en neurologie. Compte tenu du risque encouru en cas de diagnostic tardif et de la bonne récupération neurologique en cas de traitement adapté et précoce, il est fondamental de pouvoir évoquer le diagnostic d'encéphalite paranéoplasique limbique en cas de tableau psychiatrique atypique chez une jeune femme et de rechercher les anticorps antirécepteurs NMDA ; d'autant plus qu'il semble que ce trouble soit sous-diagnostiqué. En effet, à l'heure où nous publions cet article, une série récente contenant 56 autres cas a été décrite et une équipe japonaise a effectué trois diagnostics rétroactifs sur des patients dont l'étiologie de l'encéphalite n'avait pas été trouvée.

Le dysfonctionnement du récepteur NMDA au glutamate a été décrit dans plusieurs pathologies psychiatriques, notamment la schizophrénie, mais aussi dans les troubles de l'humeur, pour lesquels son rôle reste flou malgré les récentes recherches. Mais la composition en sous-unités du récepteur semble déterminante. En effet, des études ont permis d'identifier, dans chacune de ces pathologies, une altération du fonctionnement glutamatergique, notamment des anomalies d'expression des sous-unités du récepteur NMDA dans certaines régions cérébrales. Ce cas permet de pointer en particulier NR2B et NR2A, les principales sous-unités constituant les récepteurs NMDA ciblés par les anticorps et de soulever l'hypothèse de leur rôle déterminant dans la genèse des symptômes psychiatriques, aussi bien psychotiques que thymiques.

Références

- [1] Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, et al. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(9):1888–902.
- [2] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25–36.
- [3] Dalmau J, Gleichman JA, Hughes GE, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091–8.
- [4] Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(9):1367–77.
- [5] Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis: an expanding concept. *Neurology* 2008;70(7):500–1.
- [6] Kristiansen LV, Huerta I, Beneyto M, et al. NMDA receptors and schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(1):48–55.
- [7] Lotstra F. Biological models of schizophrenia: an update. *L'Encéphale* 2006;32(4):446–51.
- [8] Mechri A, Saoud M, Khiari G, et al. Glutaminergic hypothesis of schizophrenia: clinical research studies with ketamine. *L'Encéphale* 2001;27(1):53–9.
- [9] Ngumfack Mbodie PC. Do the glutamate excitotoxicity theory and potential free radicals implication in schizophrenia aetio-pathogenesis provide a new enlightenment to links between: genome, environment and biology in the determination of that disorder? *L'Encéphale* 2002;28(2):147–53.
- [10] Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997;95(6):367–73.
- [11] Okamoto S, Hirano T, Takahashi Y, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Intern Med* 2007;46(13):1019–22.

- [12] Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(1):39–47.
- [13] Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6(2):101–15.
- [14] Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(5):291–6.
- [15] Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, et al. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(3):324–5.
- [16] Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr* 2007;12(4):265–8.
- [17] Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, Greco CM, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis in a teenage girl with an immature ovarian teratoma. *Pediatr Radiol* 2005;35(7):694–7.
- [18] Taylor RB, Mason W, Kong K, et al. Reversible paraneoplastic encephalomyelitis associated with a benign ovarian teratoma. *Can J Neurol Sci* 1999;26(4):317–20.
- [19] Tonomura Y, Kataoka H, Hara Y, et al. Clinical analysis of paraneoplastic encephalitis associated with ovarian teratoma. *J Neurooncol* 2007;84(3):287–92.
- [20] Van Altena AM, Wijnberg GJ, Kolwijck E, et al. A patient with bilateral immature ovarian teratoma presenting with paraneoplastic encephalitis. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):445–8.
- [21] Vitaliani R, Mason W, Ances B. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58(4):594–604.
- [22] Witkin JM, Marek GJ, Johnson BG, et al. Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007;6(2):87–100.
- [23] Yang YW, Tsai CH, Chang FC, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis caused by a benign ovarian teratoma: report of a case and review of literatures. *J Neurooncol* 2006;80(3):309–12.