

Diagnostic des encéphalites autoimmunes

Colloque GEAI 03/06/2022

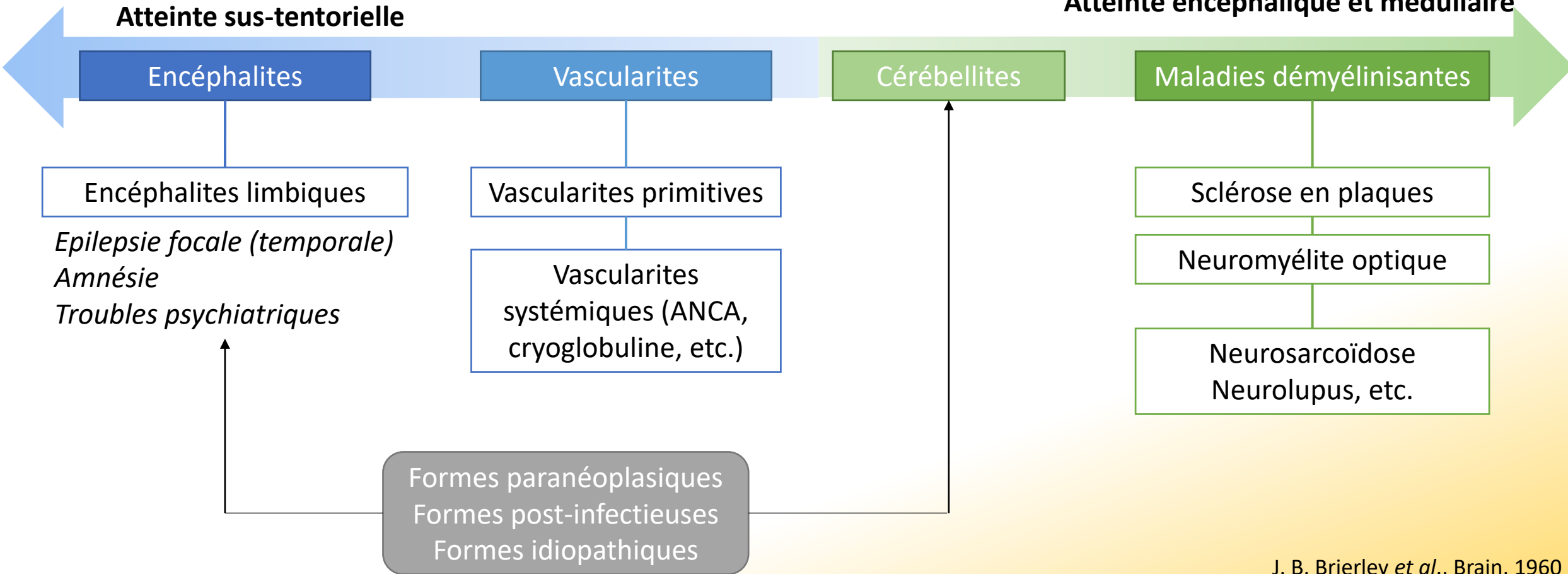
F. Fortenfant, CHU Toulouse

P. Chretien, AP-HP Hopital Kremlin Bicêtre

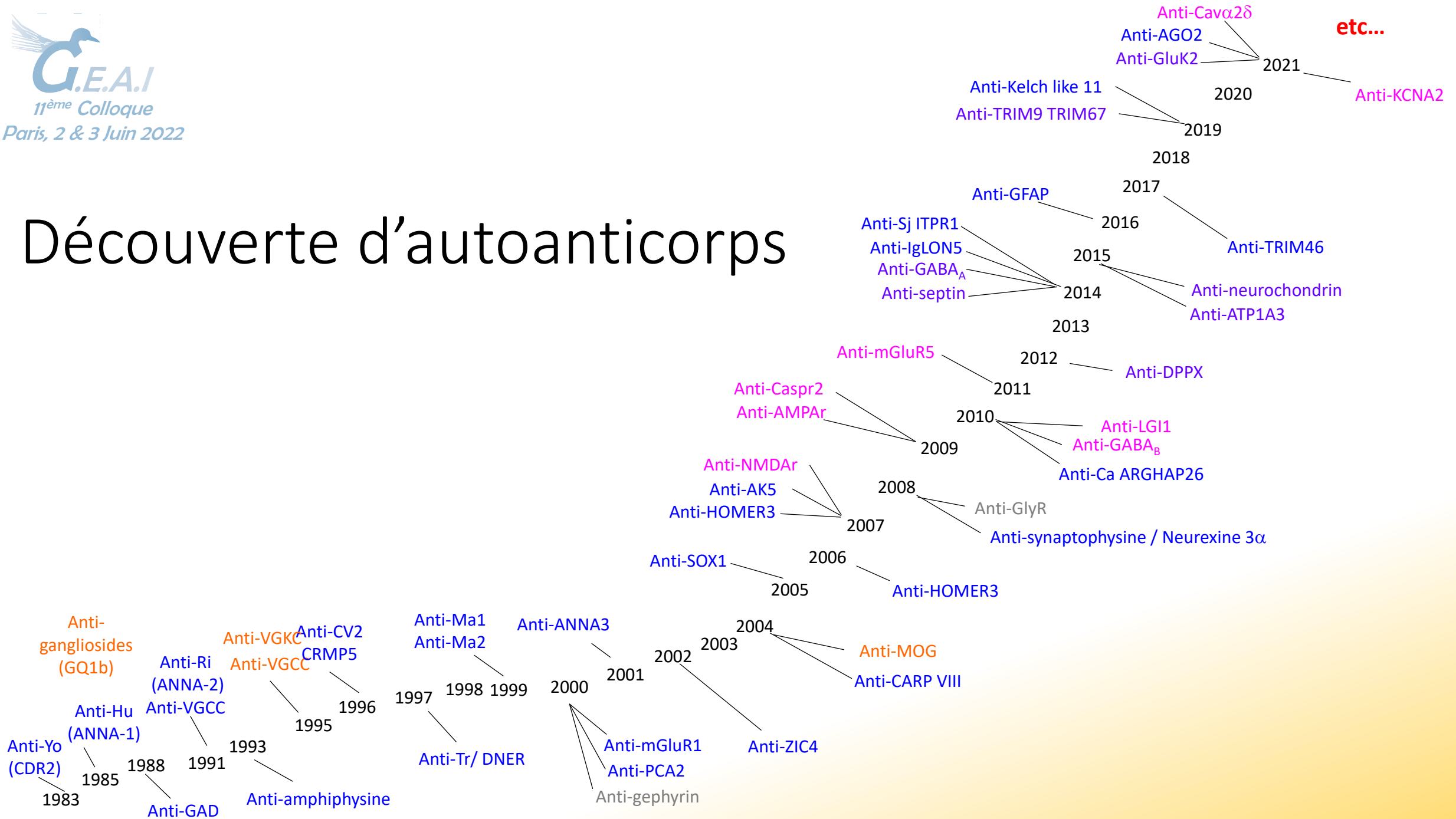
Historiquement : diagnostic anatomo-clinique

Atteinte diffuse
Céphalées
Troubles de la vigilance
Atteinte sus-tentorielle

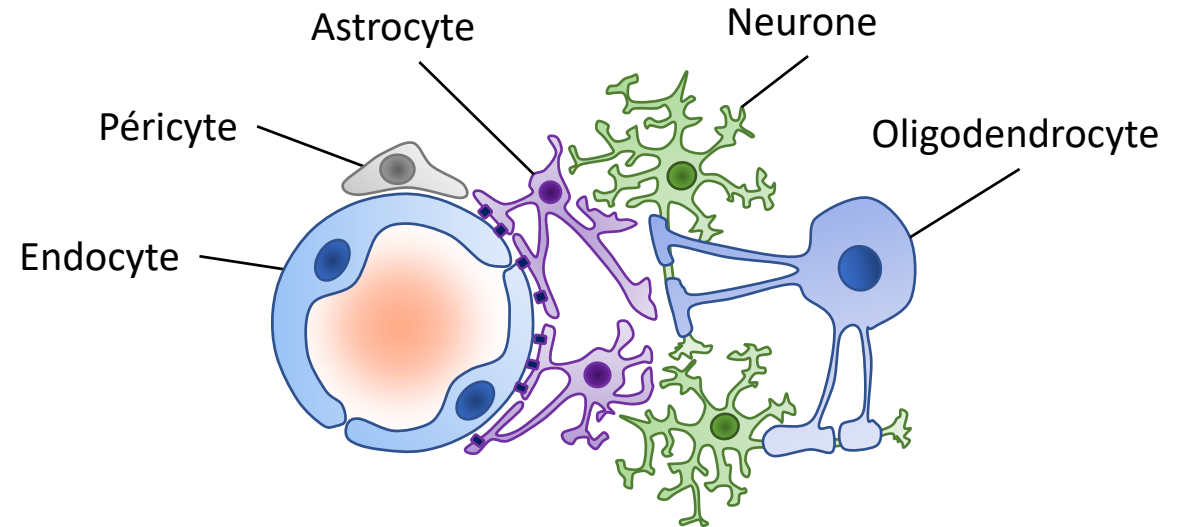
Atteinte focale
Vigilance normale
Atteinte encéphalique et médullaire



Découverte d'autoanticorps



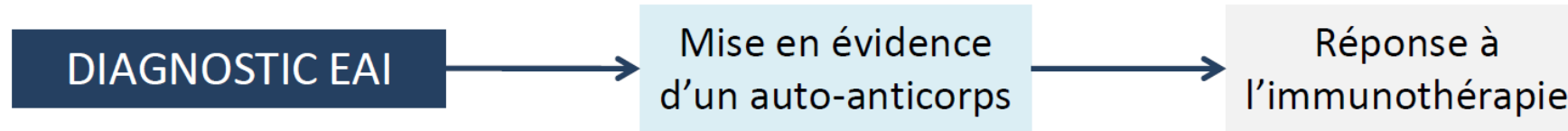
Actuellement : redéfinition immunologique



Encéphalites auto-immunes (EAI)

	Endothéliopathie	Péricytopathie	Astrocytopathie	Oligodendriopathie	Neuronopathie
Cible membranaire	Vascularites ? Syndrome de Susac ?		Anti-AQP4 Anti-GFAP	Anti-MOG Anti-CV2 Anti-NF155 Anti-contactine	Anti-NMDAR Anti-AMPA Anti-GABAR Anti-mGluR Anti-DPPX Anti-Caspr2 Anti-LGI1 Anti-amphiphysine
Cible intracellulaire	Vascularites ?			Sclérose en plaques ?	Anti-GAD Anti-Hu Anti-Ri Anti-Yo Anti-AK5

Encéphalites autoimmunes



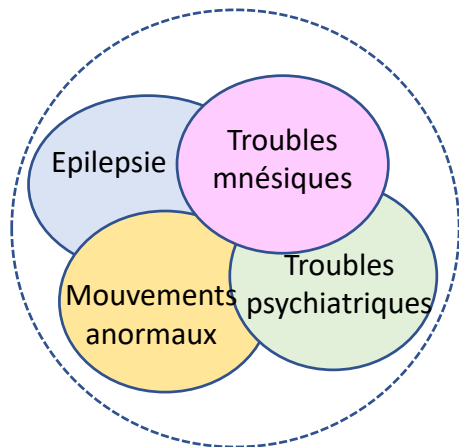
- Pathologie inflammatoire sévère d'apparition aiguë ou subaiguë
 - des troubles de la mémoire antérograde
 - des symptômes psychiatriques
 - des crises épileptiques
- Incidence : 13 pour 100 000 habitants / an dans les pays développés.
- Tableaux cliniques complexes et hétérogènes rarement spécifiques d'un anticorps
- Nombreux diagnostics différentiels

⇒ **Difficulté diagnostique**

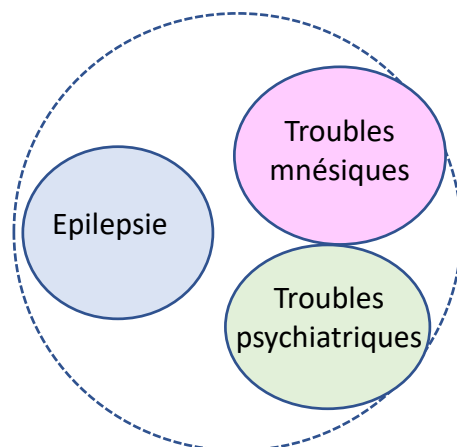
⇒ Enjeu pronostique de la précocité de l'immunothérapie

Quand y penser?

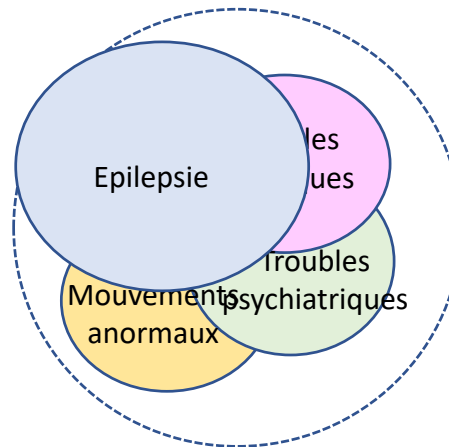
Situation clinique 1



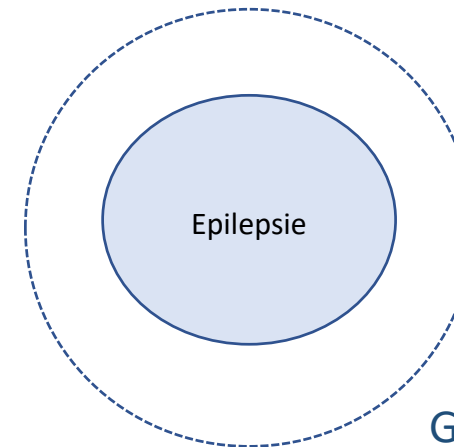
Situation clinique 2



Situation clinique 3



Situation clinique 4



Grauss et al,
2016

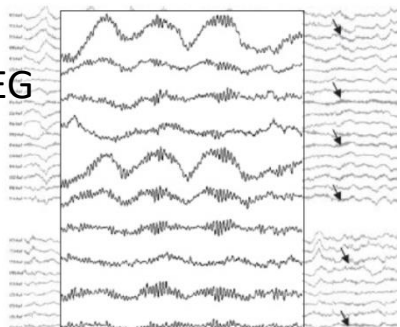
DIAGNOSTIC EAI

Suspicion clinique

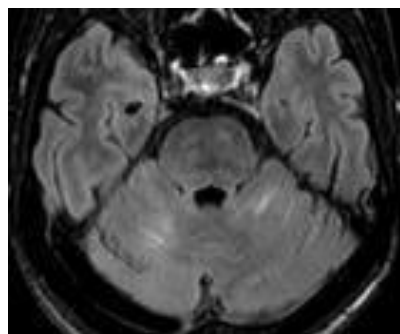
IRM, EEG, PL, AutoAc

Réponse à l'immunothérapie

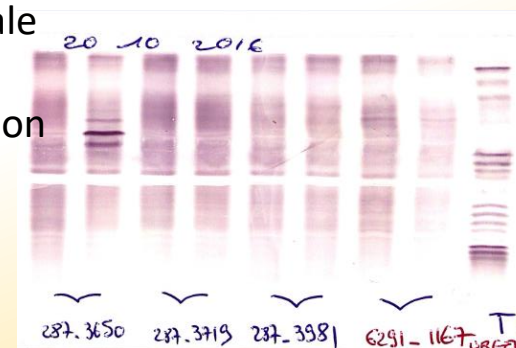
EEG et
Vidéo-EEG



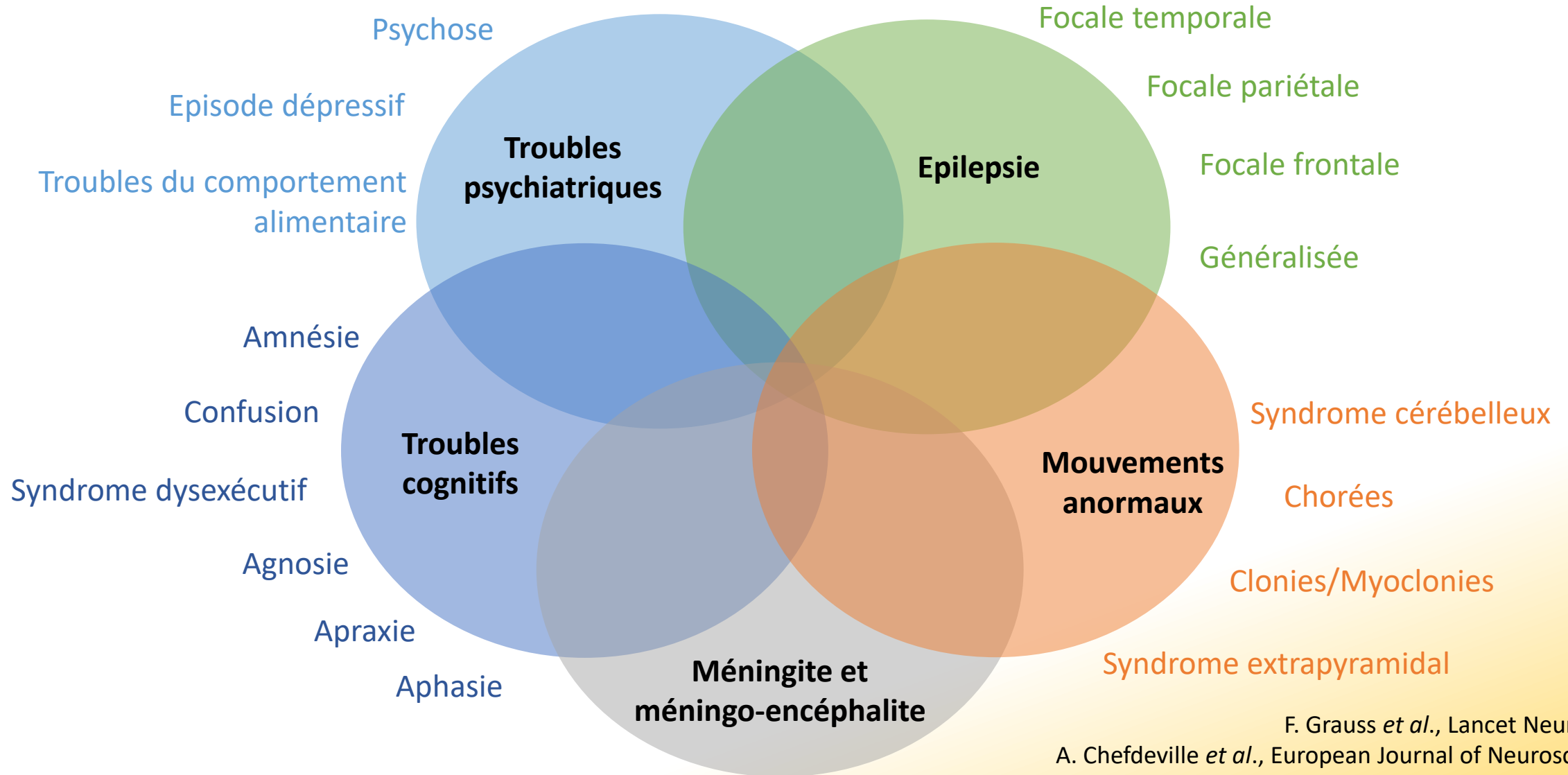
IRM



Production locale
d'IgG et iso-
electrofocalisation



Modes d'entrée dans la maladie

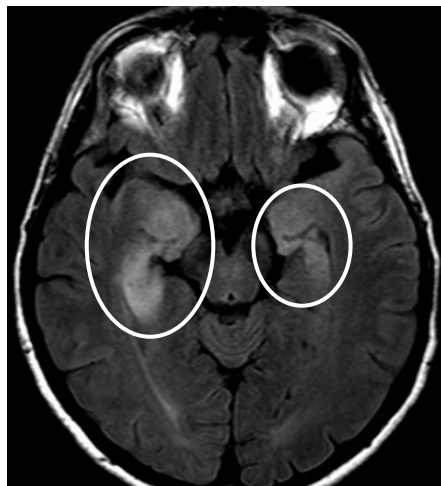


F. Grauss *et al.*, Lancet Neurology, 2016

A. Chefdeville *et al.*, European Journal of Neuroscience, 2016

B. Balint *et al.*, Brain, 2018

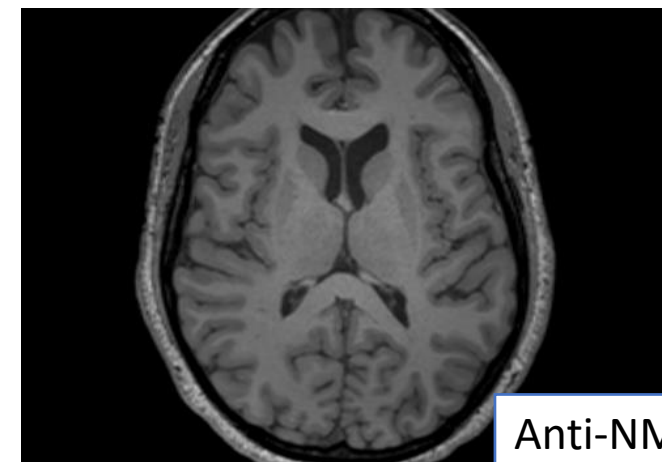
Démarche diagnostique : IRM encéphalique



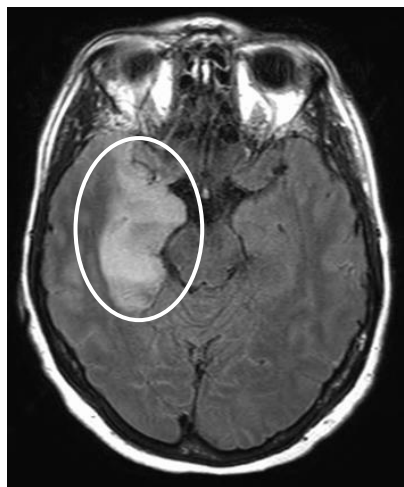
Anti-GAD



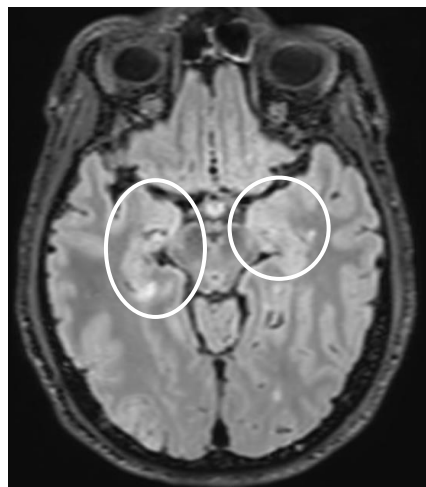
Anti-LGI1



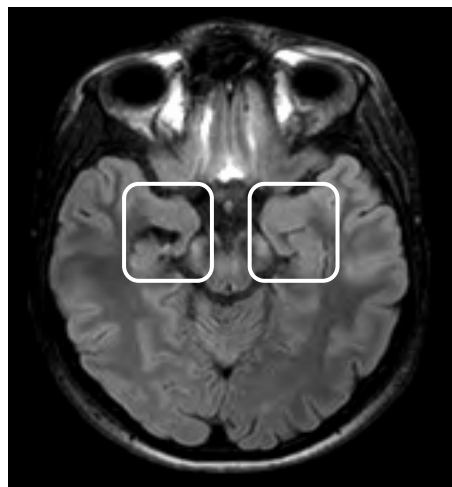
Anti-NMDA



Encéphalite à HSV-1



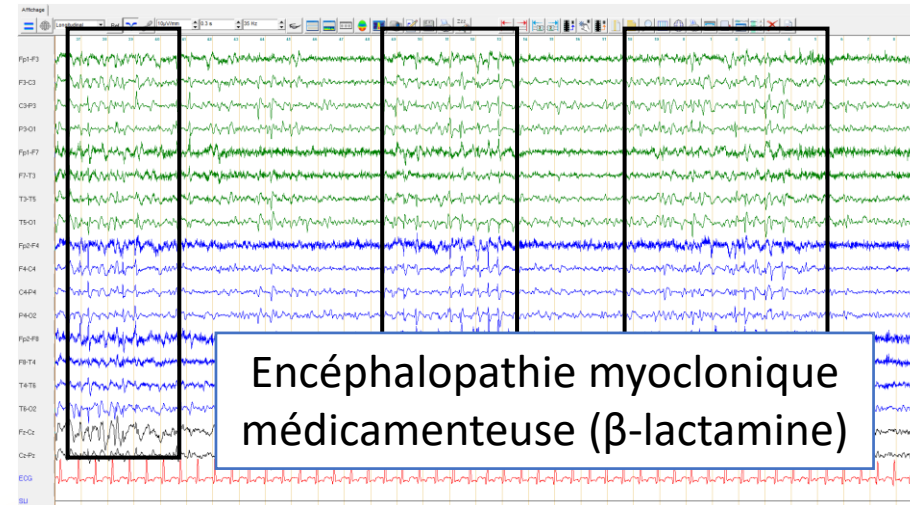
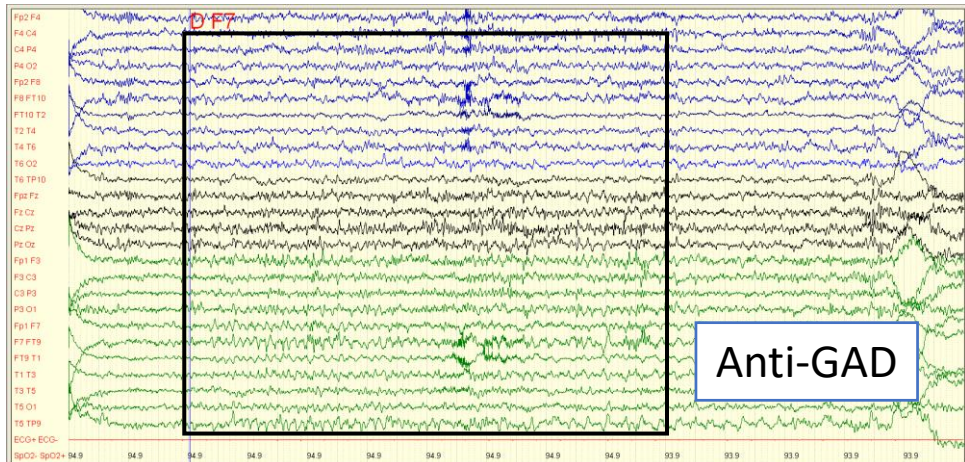
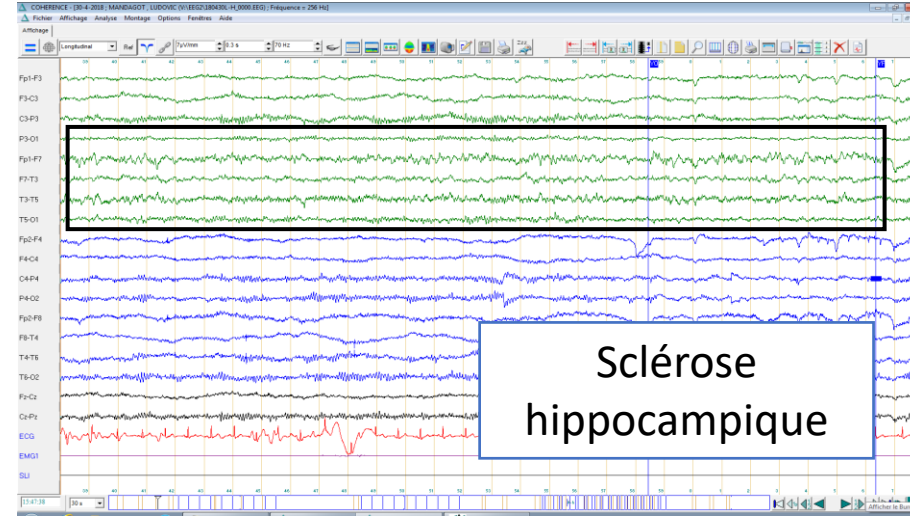
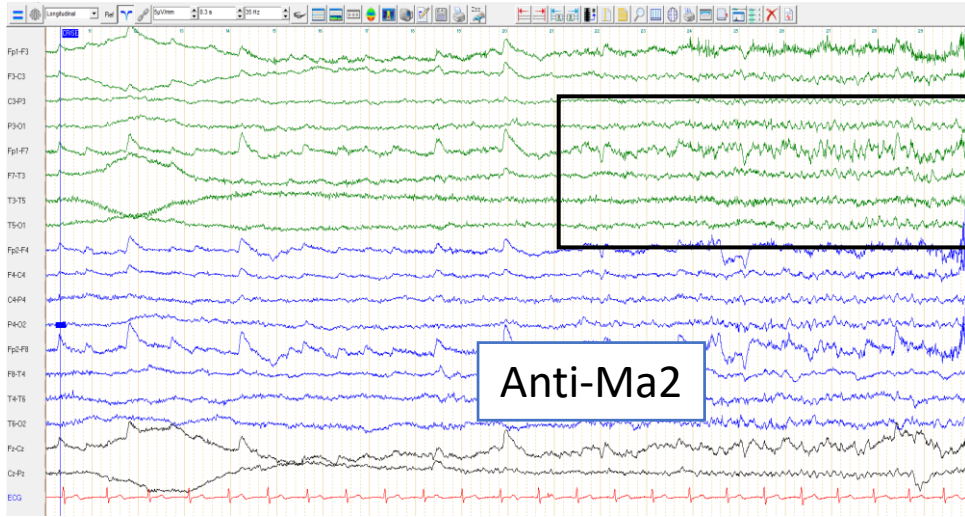
LEMP



Sclérose hippocampique

IRM normale dans
50 % des EAI à anti-NMDA
33 % des anti-GFAP
≈ 100 % des anti-Ri

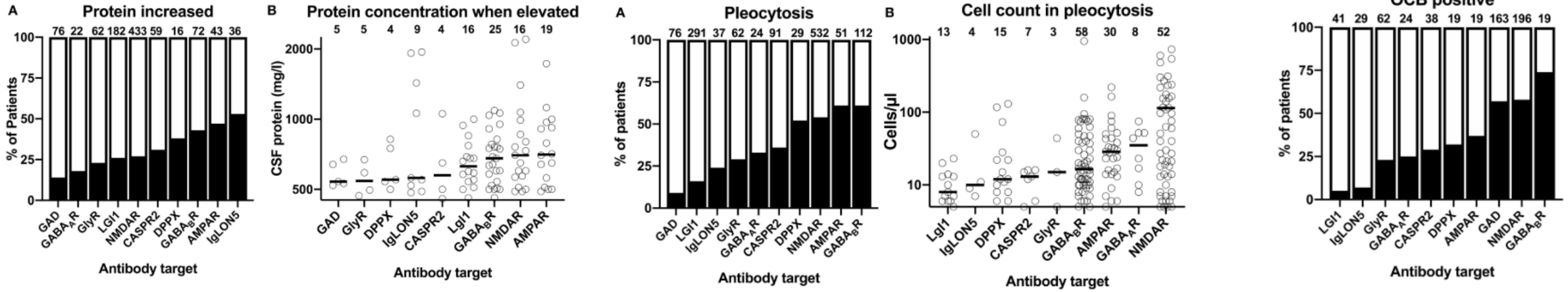
Démarche diagnostique : EEG



Vert : hémisphère gauche
Bleu : Hémisphère droit
Noir : vertex
Rouge : ECG

La biologie du LCR: en dehors des anticorps ...

Frontiers in Neurology | July 2019 | Volume 10 | Article 804



Distribution of three CSF markers of inflammation in patients with early active autoimmune encephalitis.

CSF parameters

	High protein ^a only	Pleocytosis ^b only	Abnormal OCB ^c only	Combination of two CSF abnormalities	Pleocytosis, OCB, and high protein	Normal WBC, protein, and OCB
By antibody subtype						
Overall, n (% CI _{95%})	6 (12, 4-24)	6 (12, 4-24)	3 (6, 1-16)	14 (27, 16-42)	15 (29, 17-44)	7 (14, 6-26)
Cell-surface, n (% CI _{95%})	5 (15, 5-32)	2 (6, 1-20)	2 (6, 1-20)	12 (36, 20-55)	7 (21, 9-39)	5 (15, 5-32)
NMDAR, n (% CI _{95%})	0 (0, 0-22)	1 (7, 0-32)	0 (0, 0-22)	9 (6, 32-84)	4 (2, 8-55)	1 (7, 0-32)
LGII, n (% CI _{95%})	3 (2, 5-54)	1 (8, 0-36)	2 (15, 2-45)	2 (15, 2-45)	2 (15, 2-45)	3 (23, 5-54)
Intracellular, n (% CI _{95%})	0 (0, 0-37)	2 (25, 3-65)	0 (0, 0-37)	2 (25, 3-65)	3 (38, 9-76)	1 (10, 0-45)
Negative, n (% CI _{95%})	1 (12, 0-53)	2 (25, 3-65)	1 (12, 0-53)	0 (0, 0-37)	3 (38, 9-76)	1 (12, 0-53)
Others, n (% CI _{95%})	0 (0, 0-84)	0 (0, 0-84)	0 (0, 0-84)	0 (0, 0-84)	2 (100, 16-100)	0 (0, 0-84)

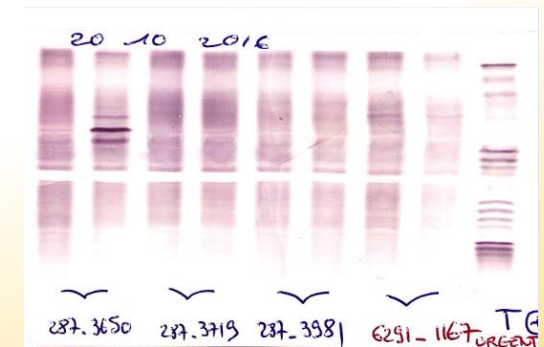
The percentage distribution of the the different combinations of CSF parameters are given by antibody subtype and should be read “horizontally”.

^a High protein: > 0.45 g/L.

^b Pleocytosis: > 5cells/mm³.

^c Abnormal OCB: ≥ 3 abnormal CSF bands. LGII: Leucine-rich glioma inactivated 1; NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; OCB: oligoclonal bands.

Production locale d'IgG et iso-electroforesis



Critères

EAI définie

En < 3 mois, tableau clinique évocateur



Présence d'anticorps anti-neuropile ou à cible intracellulaire correspondant au tableau clinique

EAI à anti-NMDA définie

En < 3 mois, **1 seul** parmi :

- Trouble psychiatrique
- Aphasie
- Epilepsie
- Mouvements anormaux
- Troubles de la vigilance
- Dysautonomie



Mise en évidence d'anticorps anti-NMDA

EAI définie séronégative

En < 3 mois, tableau clinique évocateur



Anomalie bilatérale en IRM séquence T2



1 parmi :

- EEG anormal
- Pléiocytose ou **BOC**



Exclusion des diagnostics différentiels

EAI à anti-NMDA probable

En < 3 mois, **4** parmi :

- Trouble psychiatrique
- Aphasie
- Epilepsie
- Mouvements anormaux
- Troubles de la vigilance
- Dysautonomie



1 parmi :

- EEG anormal
- Pléiocytose ou **BOC**



Exclusion des diagnostics différentiels

Identification de l'anticorps : intérêt clinique

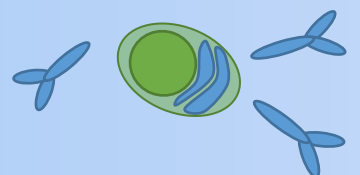
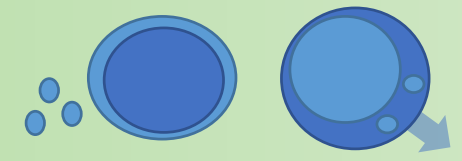
Antigène	% paranéoplasique	Néoplasies associées
Hu	> 95 %	CBPC
Ma2	> 95 %	Séminome testiculaire
Ri	> 90 %	Cancer du sein ou de l'ovaire
GAD	25 %	Thymome, CBPC
NMDA	Variable selon l'âge*	Tératome
AMPA	65 %	Thymome, CBPC
GABA _B	50 %	CBPC
GABA _A	< 5 %	Thymome
mGluR5	70 %	Lymphome hodgkinien
LGI1	5-10 %	Thymome
Caspr2	20-50 %	Thymome
DPPX	< 10 %	Lymphome
GFAP	30-35 %	Tératome, adénocarcinomes
MOG, AQP4, GQ1b	0 %	-

CBPC : cancer bronchique à petites cellules

* 60 % des femmes jeunes, surtout en cas de grossesse

L'EAI peut survenir plusieurs mois voire années avant la néoplasie.

Identification de l'anticorps : intérêt clinique

		Traitement de première ligne	Traitement de seconde ligne
Anticorps à cible synaptique <i>Anticorps anti-neuropile</i>	Immunité humorale 	IgIV Echanges plasmatiques	Rituximab (anti-CD20) Tocilizumab (anti-IL6R) ? Natalizumab (anti-VLA4) ?
Anticorps à cible intracellulaire <i>Anticorps onconeuraux</i>	Immunité cellulaire 	Corticothérapie	Cyclophosphamide

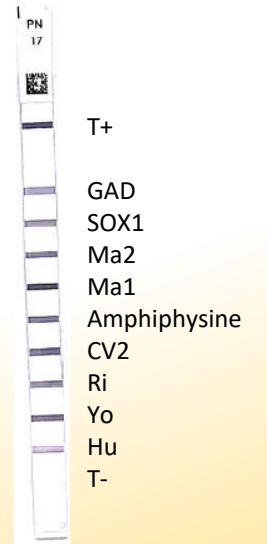
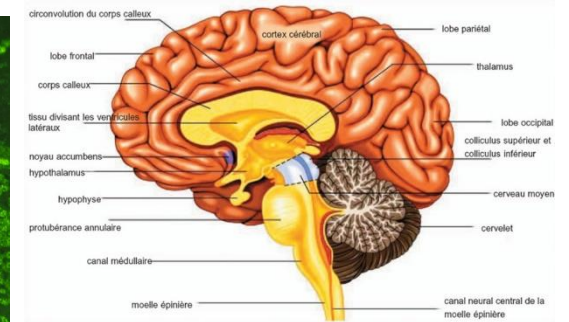
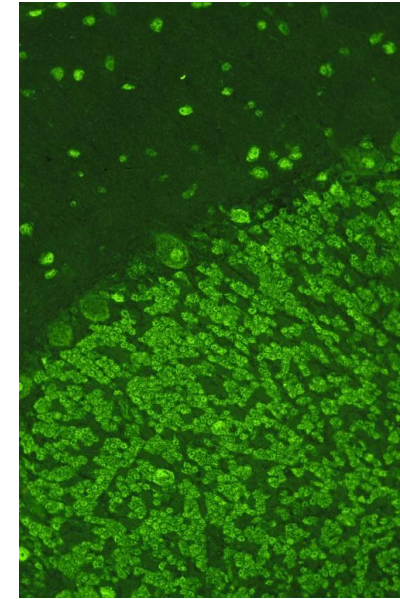


Si forme paranéoplasique, traitement du cancer !

E. Lancaster, Journal of Clinical Neurology, 2016
 A. Chefdeville *et al.*, European Journal of Neurosciences, 2016

Anti-neuronaux intracellulaires (onconeuronaux)

- **Dépistage : « tissue based assay » IFI**
 - sur coupe de **cervelet** (+/- hémisphère cérébral de singe - estomac de souris)
 - Utilisation d'un conjugué spécifique Ig humaines !
 - large panel d'Ac dépisté (et même Ac inconnus...)
- Sur sérum (+/-LCR)
- Permet de dépister de nombreux anticorps
 - Anti-neuronaux intra-cellulaires: Anti-Hu, Yo, Ri, Ma, Zic, GAD, Amphiphysine, SOX, CV2, ANNA-3, Tr, PCA2, ...
 - Mais aussi des anti-neuronaux membranaires: mGluR1, mGluR5, IgLON5, HOMER3, DPPX, AK5, ARGHAP26, PKC γ , ...
 - Mais aussi : anti-NMO (aquaporine IV), anti-GFAP, anti-Kelch11, anti-TRIM
- **Toujours associé à des tests d'identification**
 - Dot « onconeuronaux » + **ELISA** pour Ac anti-GAD
 - Centres de référence pour spécificités plus rares



Recommandation :
association systématique
test tissulaire + test(s)
d'identification

Qualité des dots

Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes

Benoît Déchelotte, MD,* Sergio Muñoz-Castrillo, MD,* Bastien Joubert, MD, Alberto Vogrig, MD, Géraldine Picard, MSc, Véronique Rogemond, PhD, Anne-Laurie Pinto, MSc, Christine Lombard, PharmD, Virginie Desestret, MD, PhD, Nicole Fabien, PharmD, PhD, and Jérôme Honnorat, MD, PhD

Correspondence
Dr. Honnorat
jerome.honnorat@chu-lyon.fr

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e701. doi:10.1212/NXI.0000000000000701

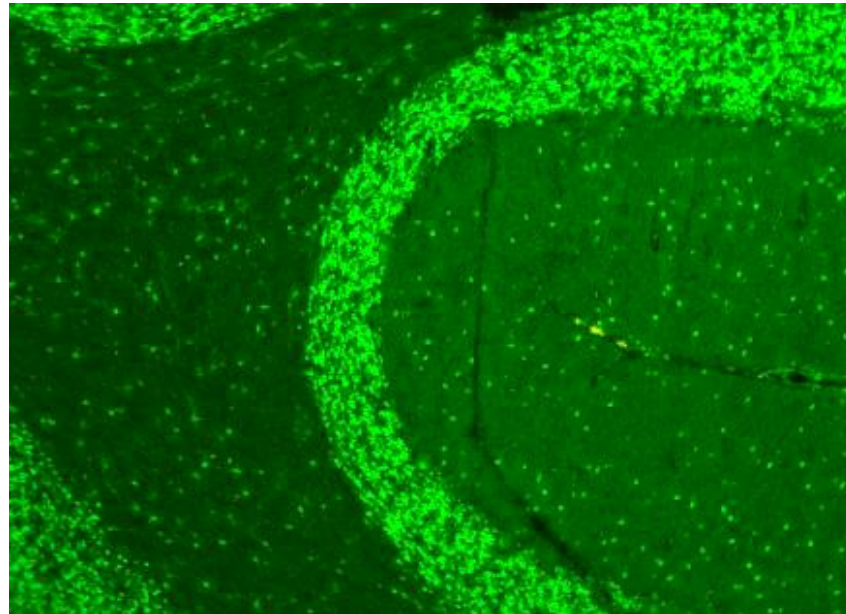
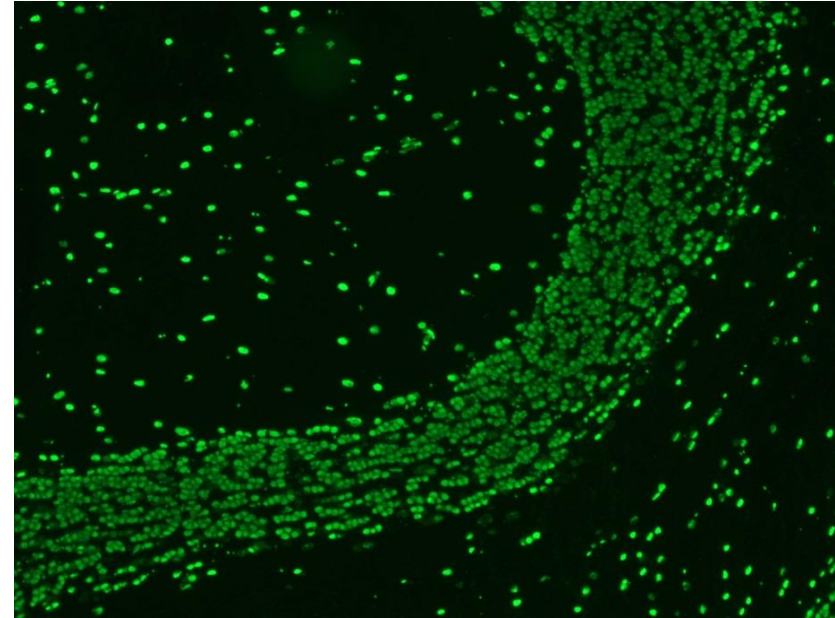
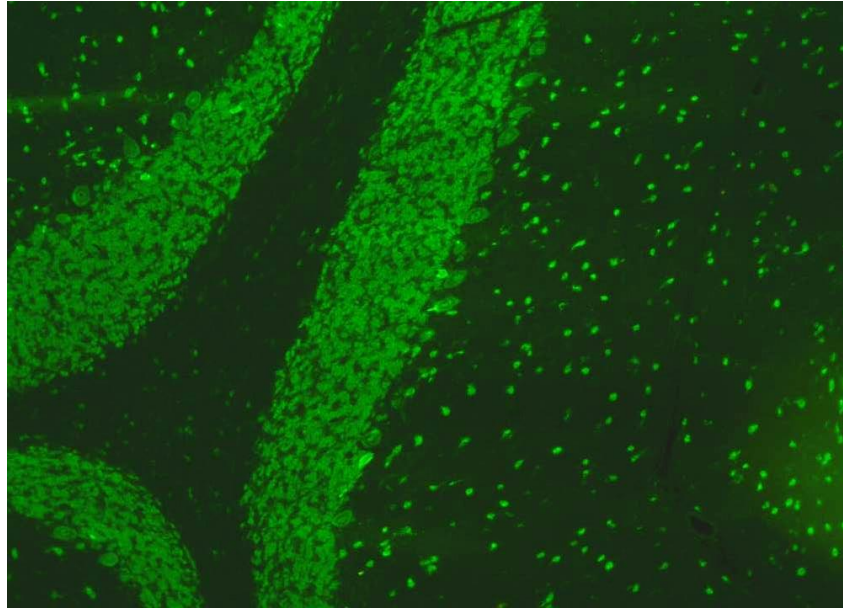
EXPÉRIENCE TOULOUSAINE

- Anti-neuronaux intra-cytoplasmiques : faux positifs
 - Surtout anti-Yo, Hu, CV2 , Ma2
 - Mais seulement 8 si cohérence avec l'IFI regardée
- Anti-neuronaux membranaires : faux positifs
 - Surtout anti-CASPR2 et anti-NMDA dans le sérum
- Anti-GFAP sur cervelet

Table 1 Positive results for each antibody using PNS+2 blot (Ravo Diagnostika) and EUROLINE PNS 12 Ag (Euroimmun) and confirmation using in-house techniques

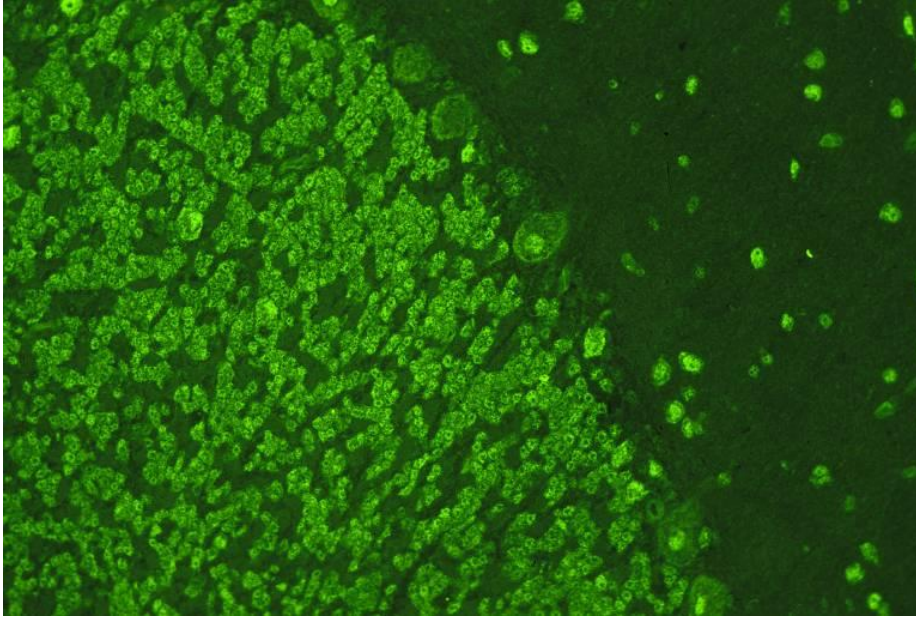
	Positive result	Confirmed (%)
PNS+2 blot (Ravo Diagnostika)		
Yo	55	4 (7.2)
SOX1	47	22 (46.8)
Hu	17	15 (88.2)
CV2/CRMP5	9	5 (55.5)
Ma2	8	5 (62.5)
Ma1	6	0 (0.0)
Amphiphysin	5	0 (0.0)
GAD65*	3	Not performed
Ri	2	1 (50.0)
Total (*not included)	149	52 (34.9)
EUROLINE PNS 12 Ag (Euroimmun)		
SOX1	72	28 (38.8)
Yo	51	3 (5.8)
Ma2	24	4 (16.6)
Recoverin*	22	Not performed
Hu	20	13 (65.0)
CV2/CRMP5	17	4 (23.5)
Amphiphysin	16	1 (6.2)
Zic4	10	2 (20.0)
Titin*	8	Not performed
Ri	6	3 (50.0)
Tr/DNER	4	0 (0.0)
GAD65*	1	Not performed
Total (*not included)	220	58 (26.4)

Marquage des noyaux des neurones

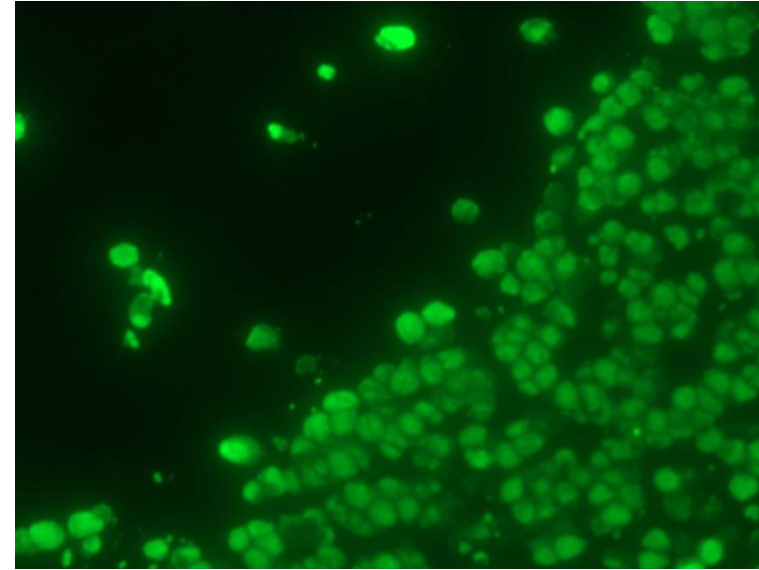


Grossissement x10

Cervelet : anti-Hu. Noyau et cytoplasme
des cellules de Purkinje sont positifs

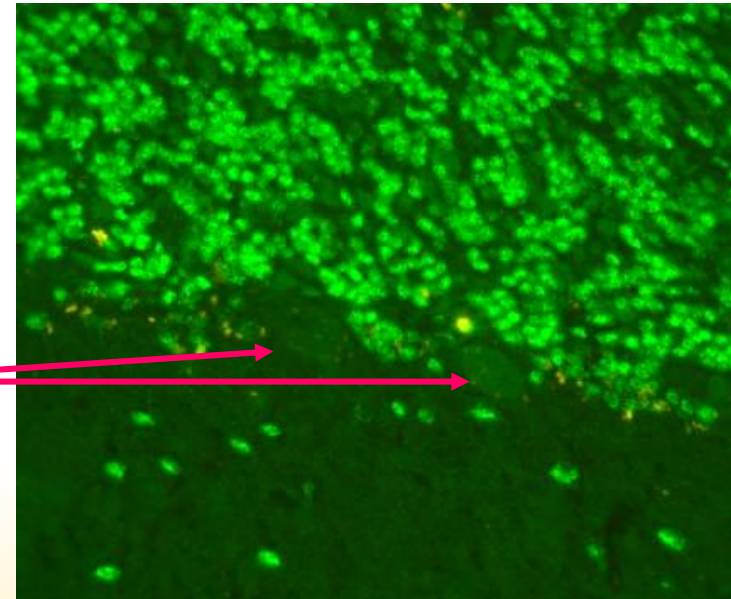


Cervelet : ANA. Noyaux positifs

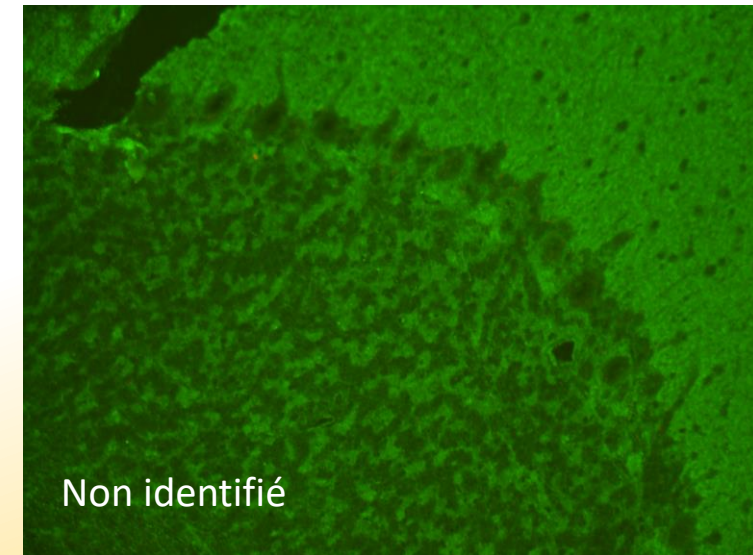
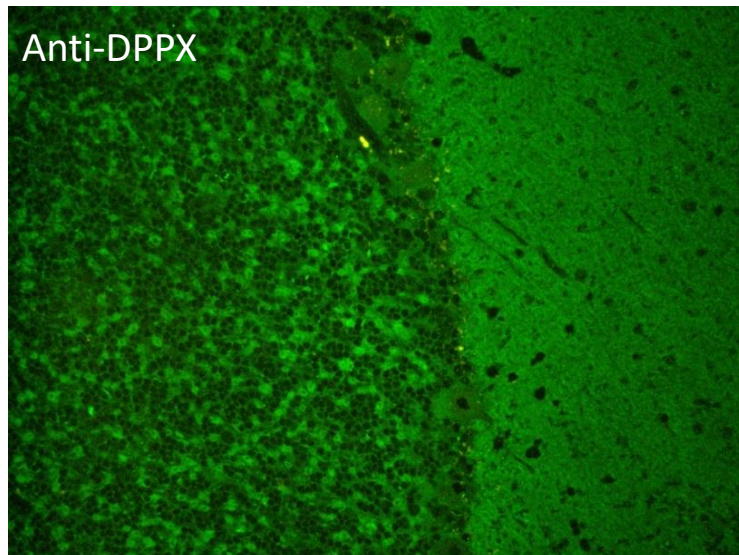
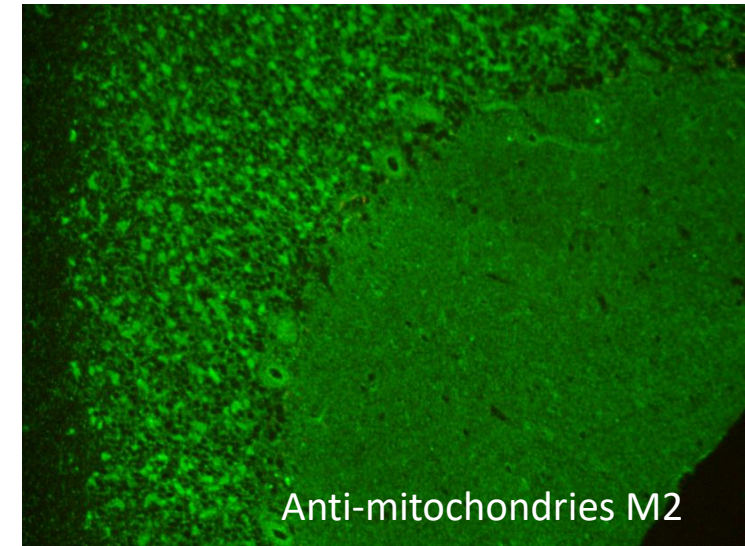
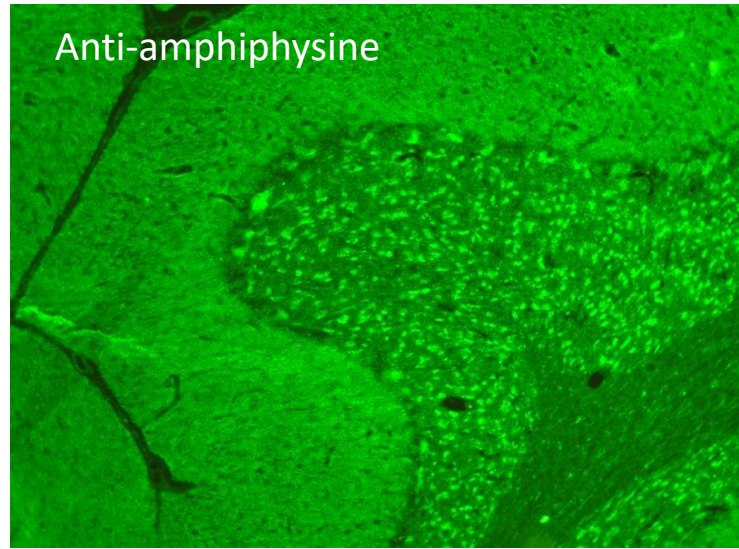
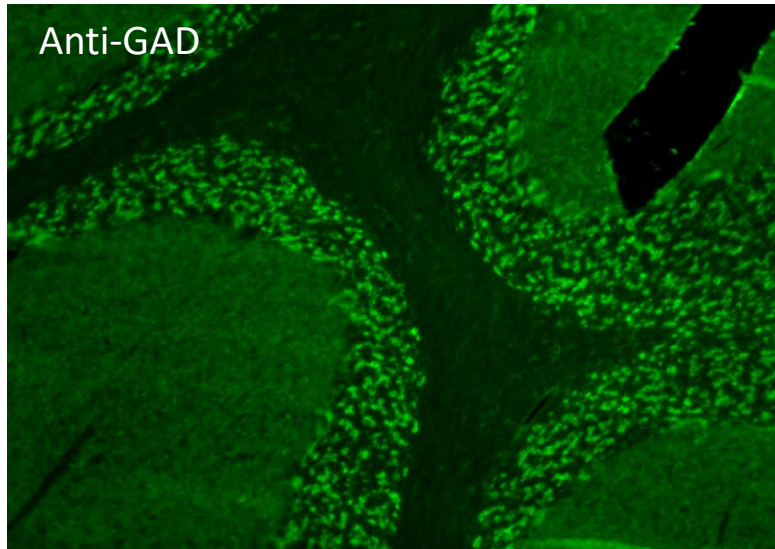


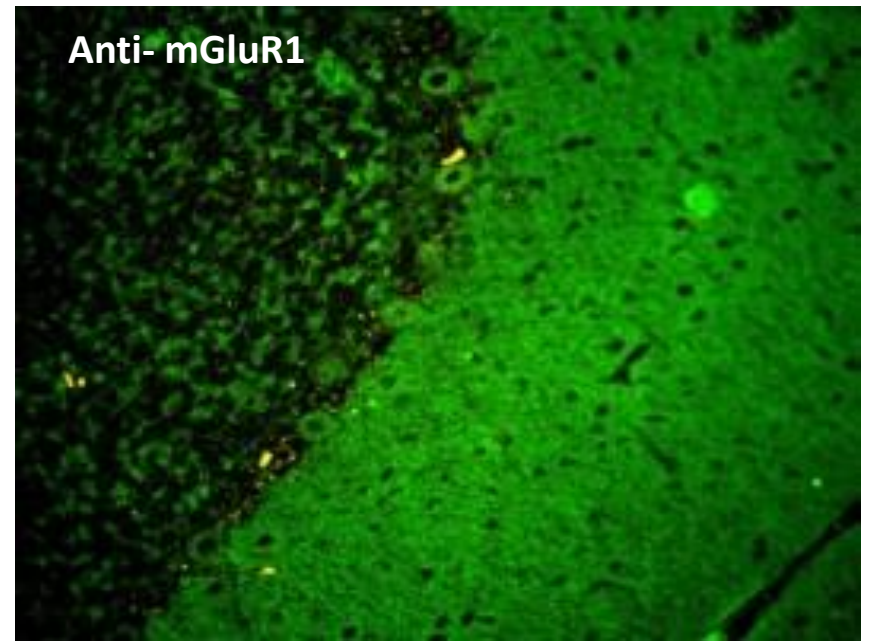
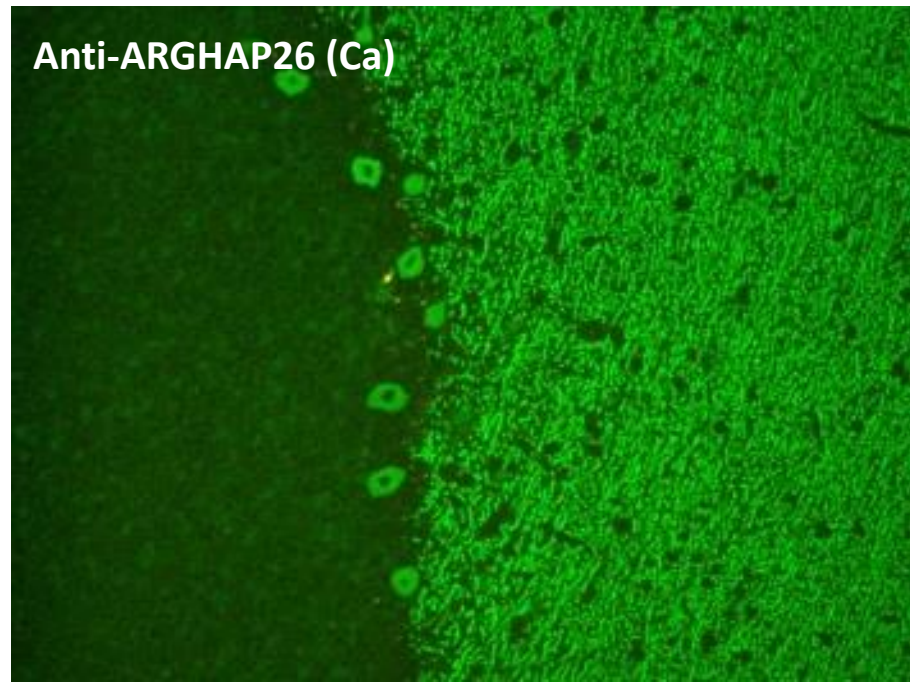
Grossissement x40

Cervelet : anti-Zic
Les cellules de
Purkinje (Noyau et
cytoplasme) sont
négatives

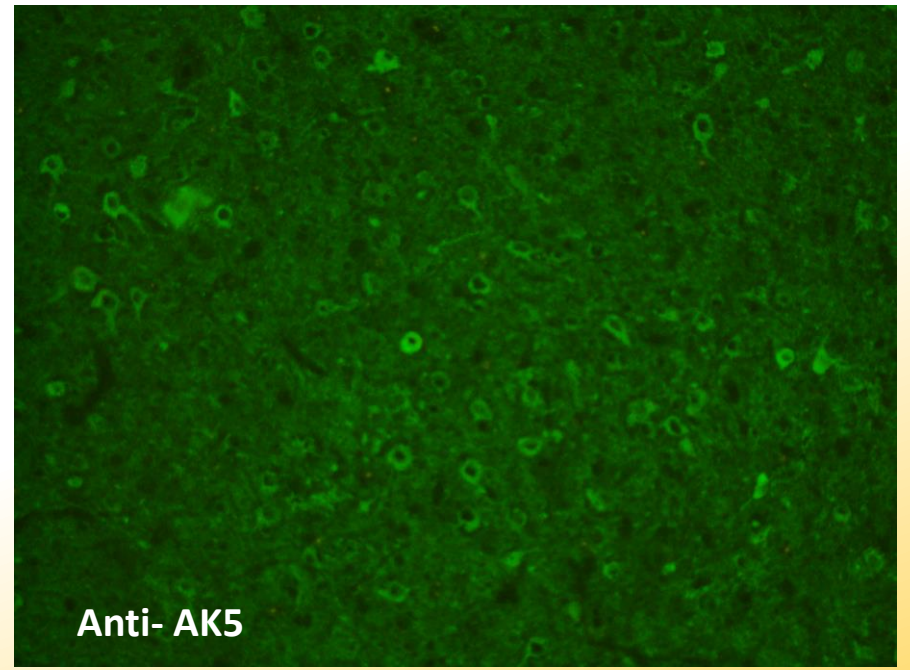
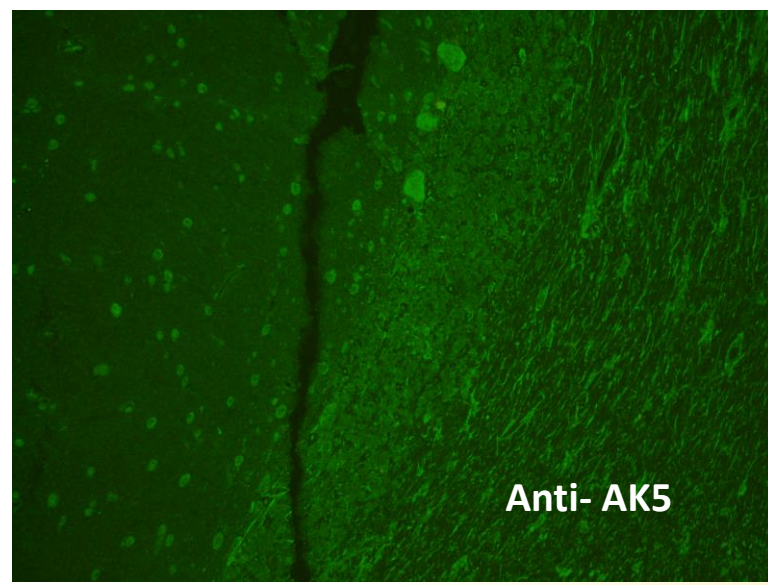


Marquage de la couche moléculaire et du cytoplasme des neurones :Attention aux ANA nucléaires ET cytoplasmiques

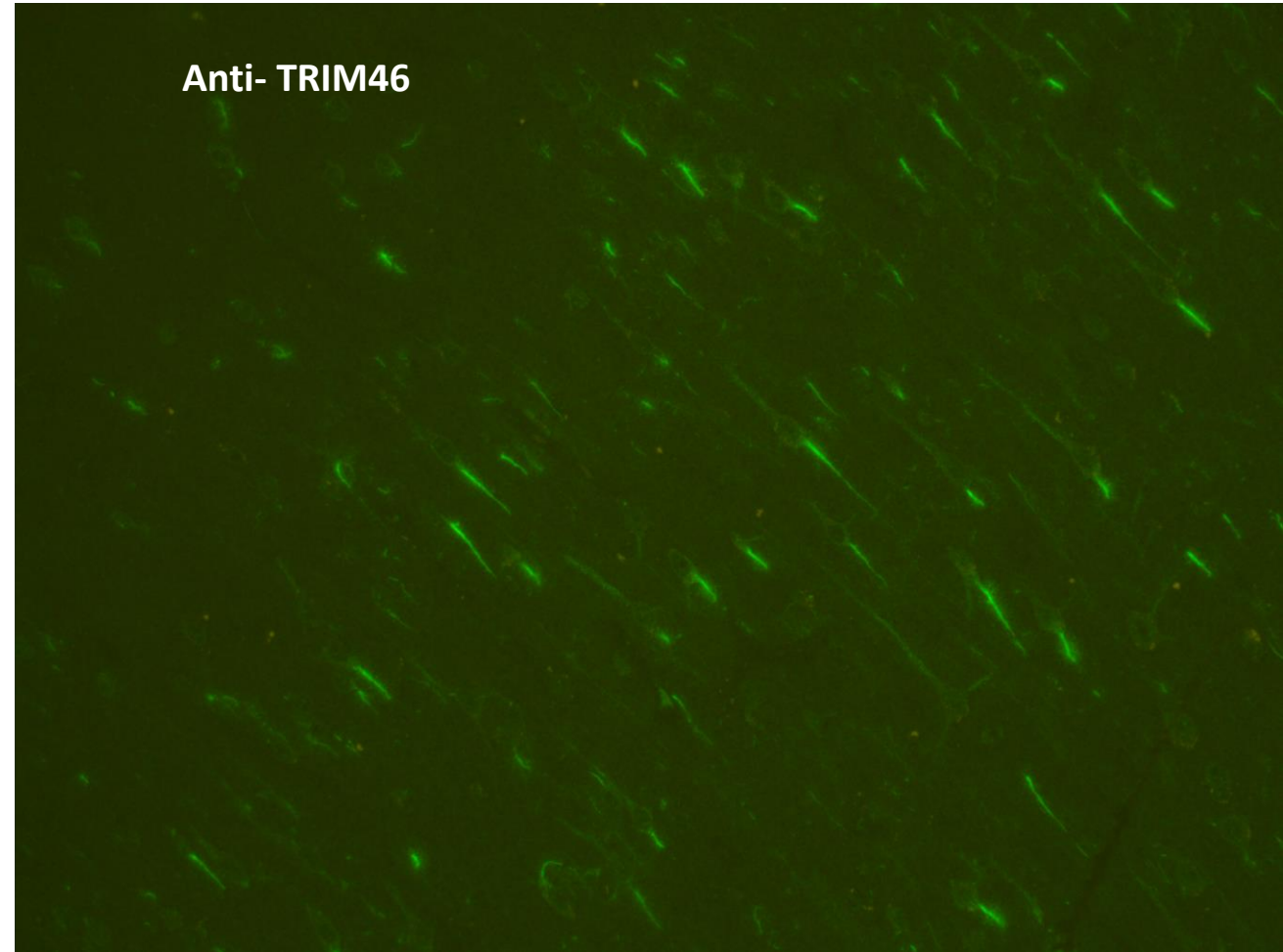
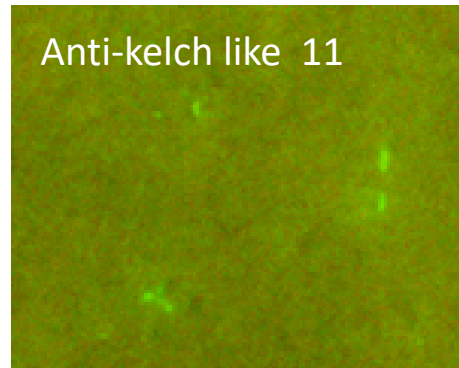
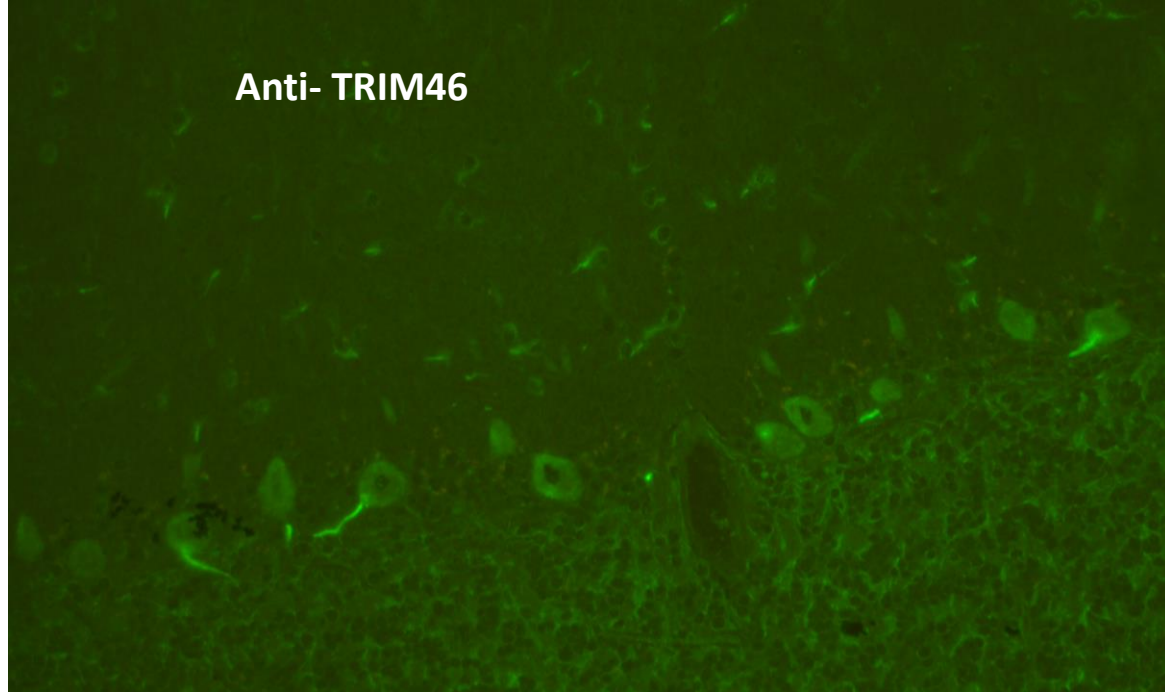




Mais aussi ...



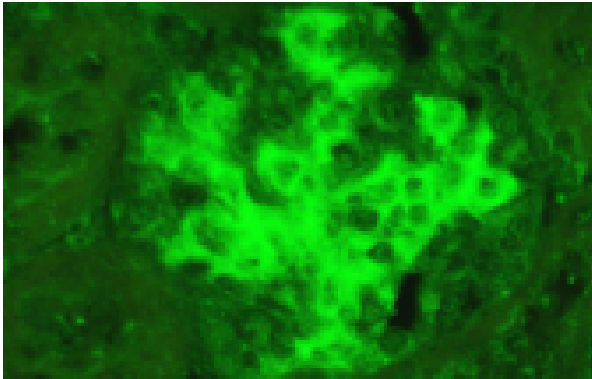
Mais aussi ...



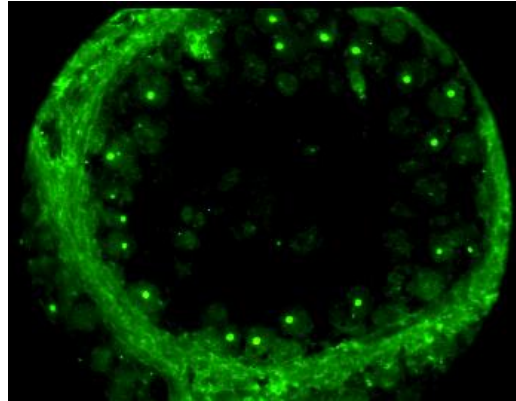
Intérêt de l'utilisation d'autres tissus

Aide à la caractérisation de l'anticorps

Anti-IgLON5 sur rein de singe

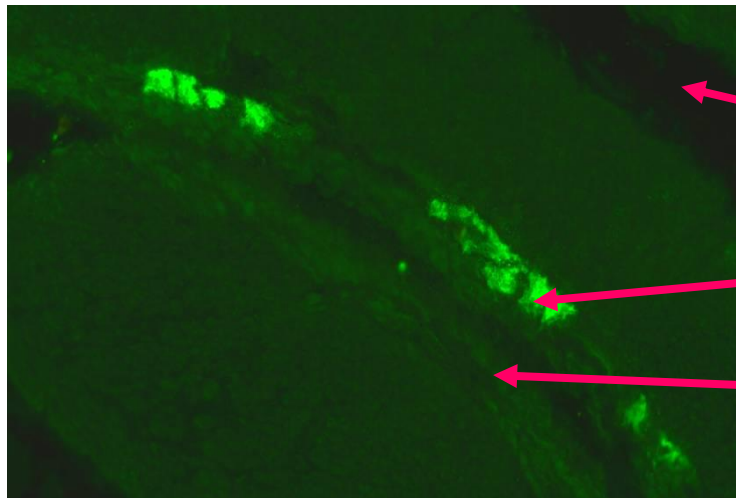
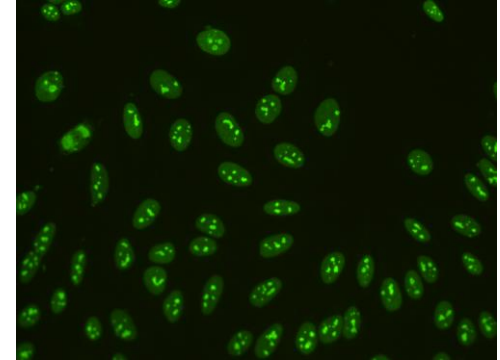


Anti-Ma2 sur testicule de singe



Vérifier la spécificité tissulaire

HEp-2 : aspects
nucléaires ou
cytoplasmiques

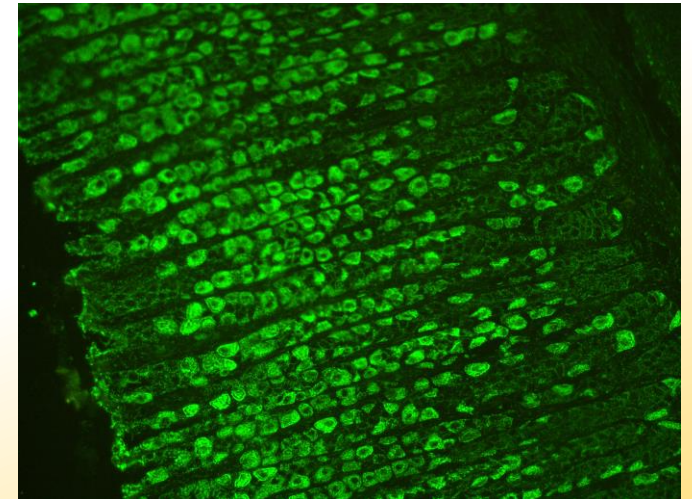


TRIPLE SUBSTRAT

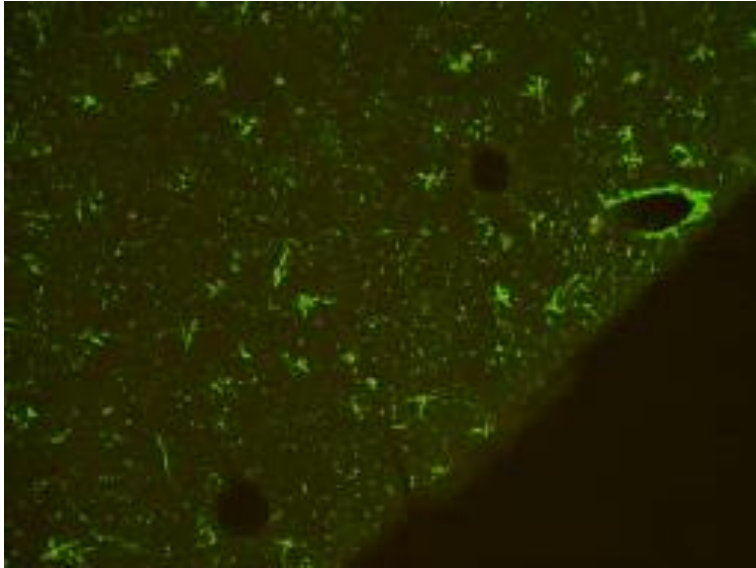
Muqueuse

Cellules myo-entériques

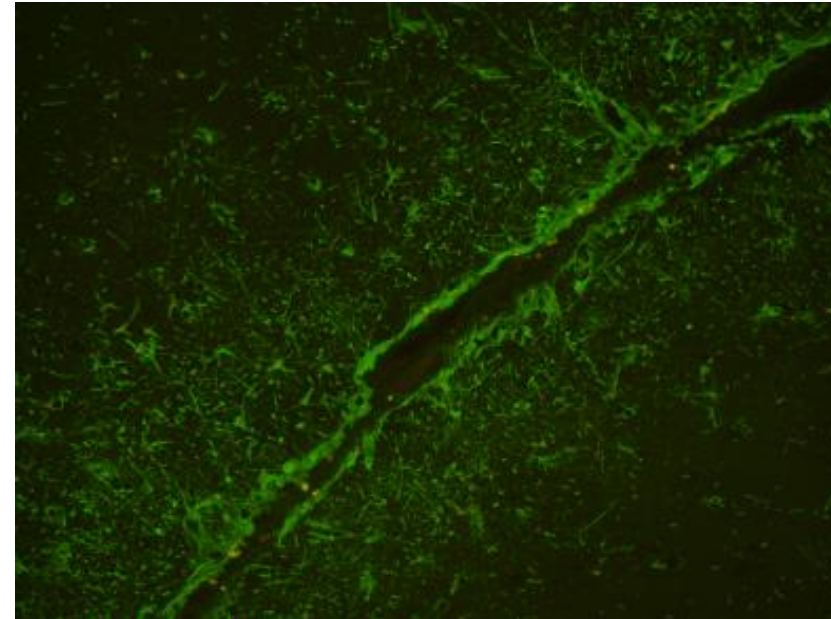
Musculeuse



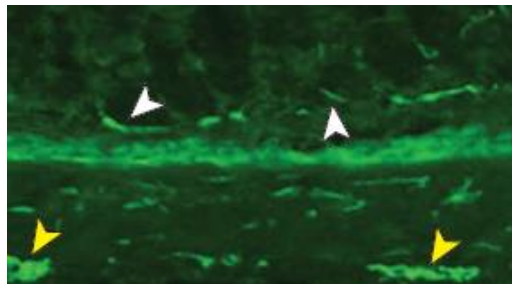
Anti-GFAP



Marquage radial de la pie mère, des astrocytes (CM CG et SB) et périvasculaire.

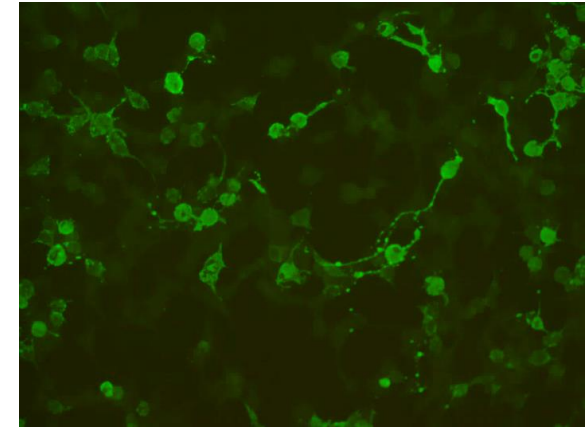


Estomac : marquage des cellules ganglionnaire de la musculuse (jaune) et fibres nerveuses (blanc)

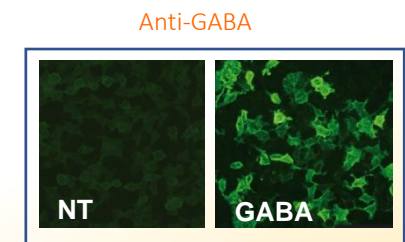
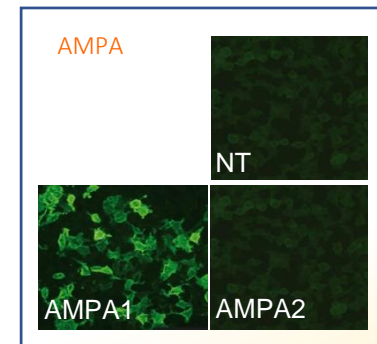


Les anti-neuronaux membranaires

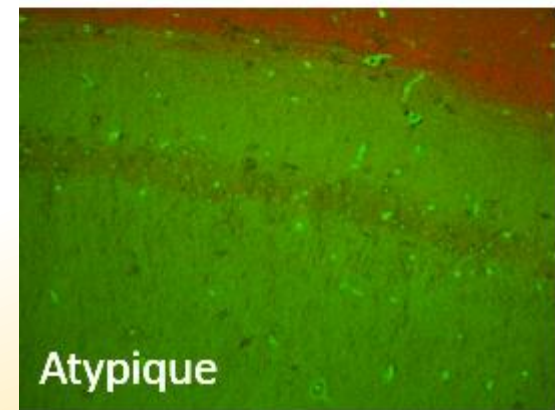
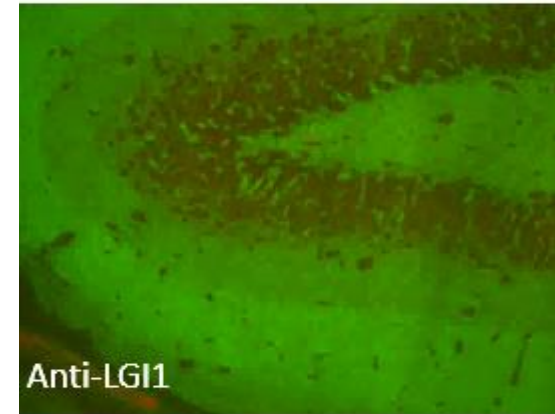
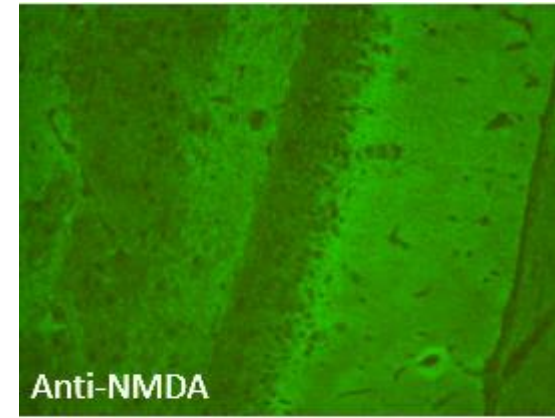
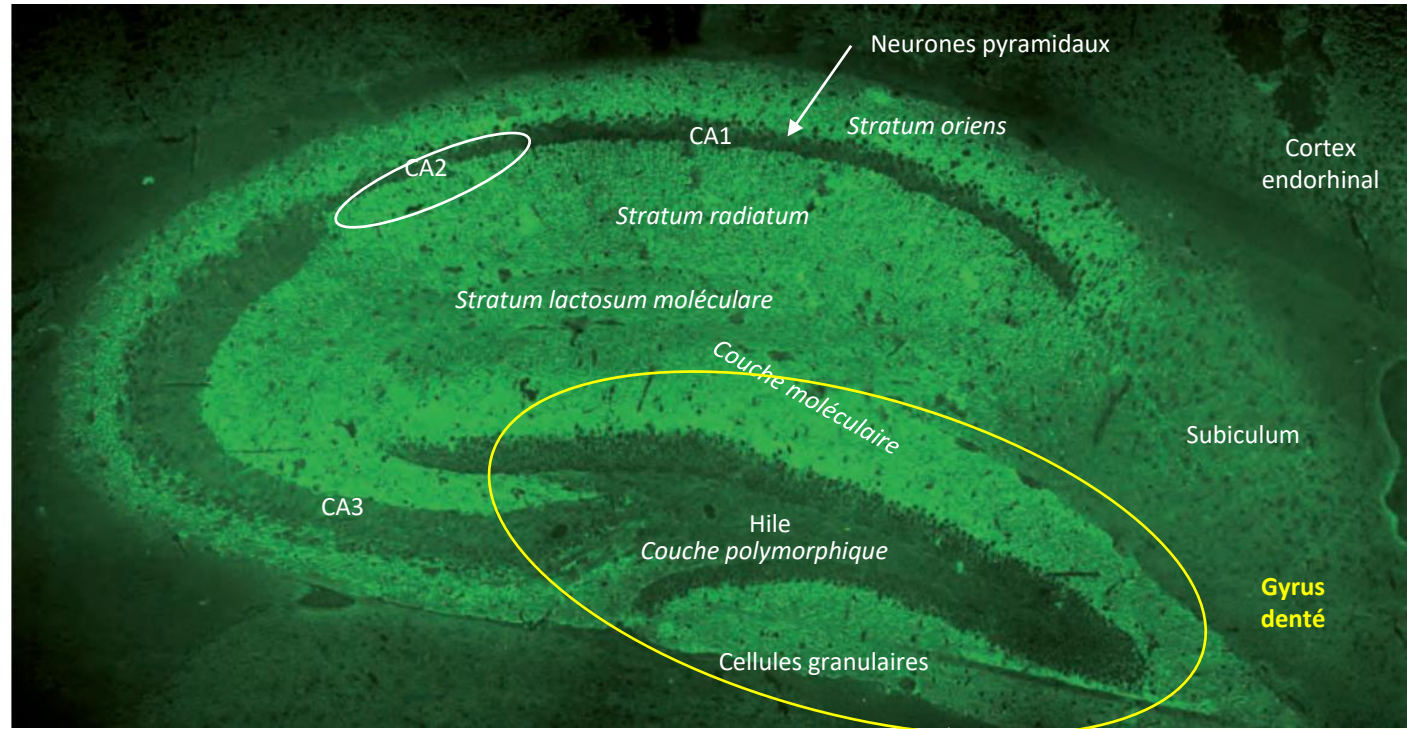
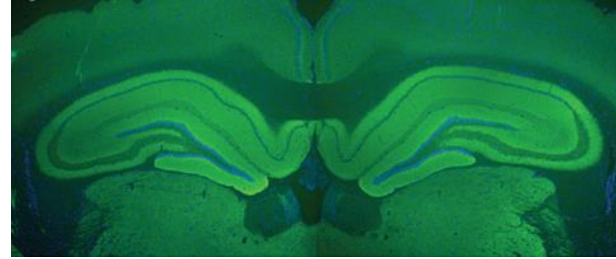
- IFI sur coupe d'hippocampe de rat (TBA)
- Tests d'identification : IFI sur cellules transfectées « cell based assay »
 - Mosaïque 6 : Anti-NMDA, anti-LGI1, anti-CASPR2, Anti-AMPA1, anti-GABA, anti-DPPX (pas de NT)
 - Ou lames par Anticorps
- Sérum (1/10) et/ou LCR (pur)



Sur sérum bruit de fond fréquent sur puit NMDA

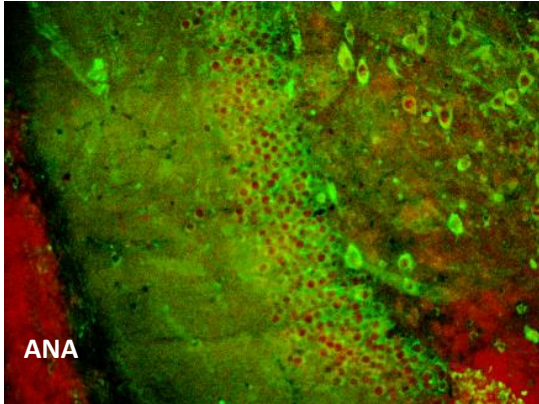
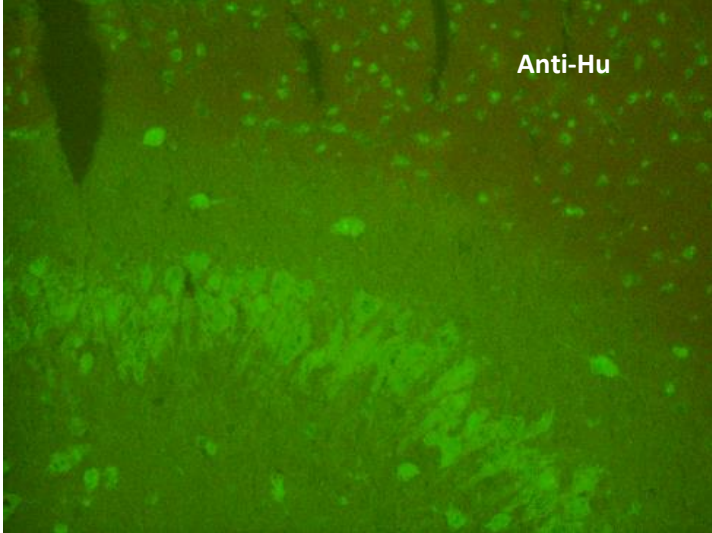
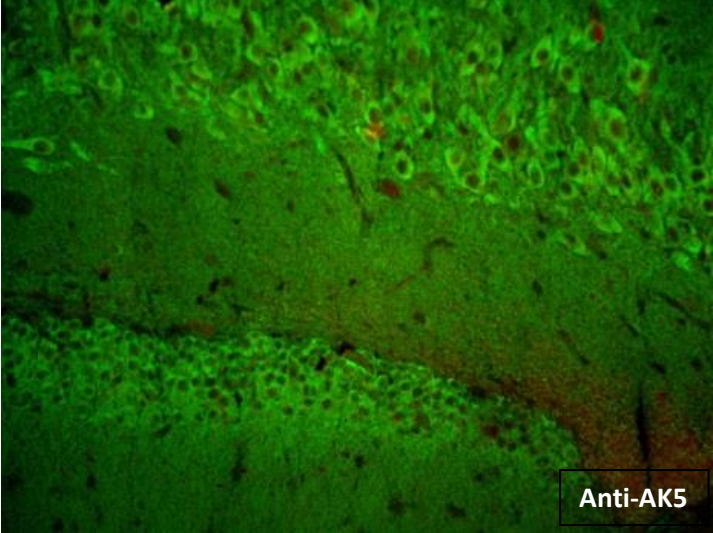


IFI sur coupe d'hippocampe

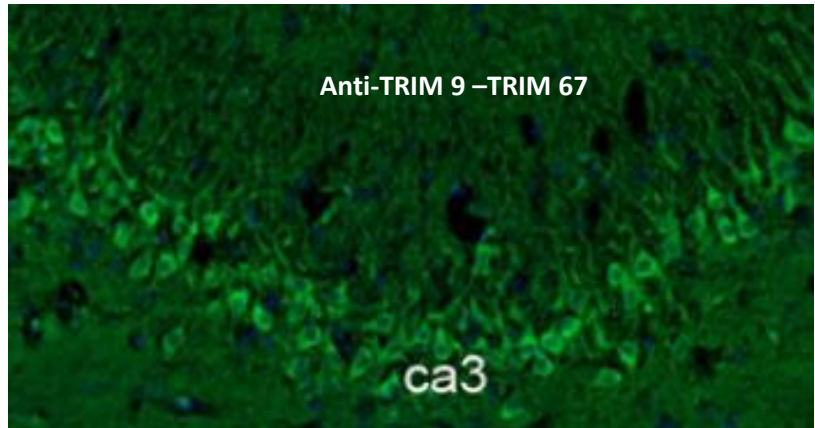
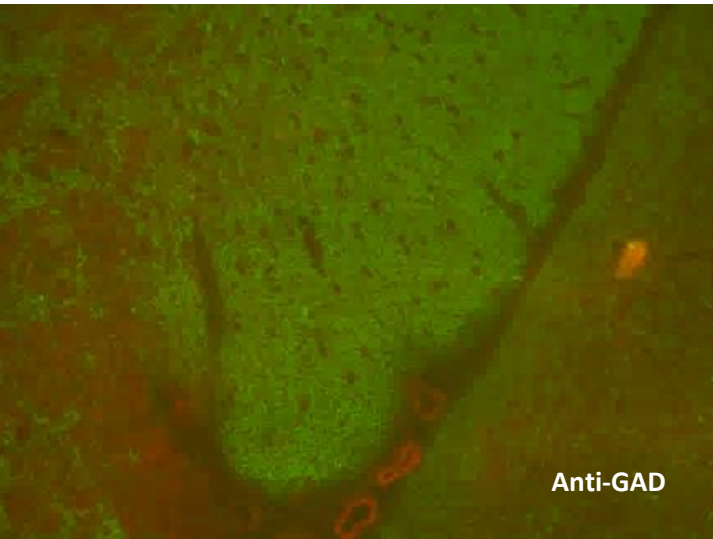


D'autres anticorps peuvent également être vus sur hippocampe

AUTRES ANTICORPS



ATTENTION AUX FAUX POSITIFS

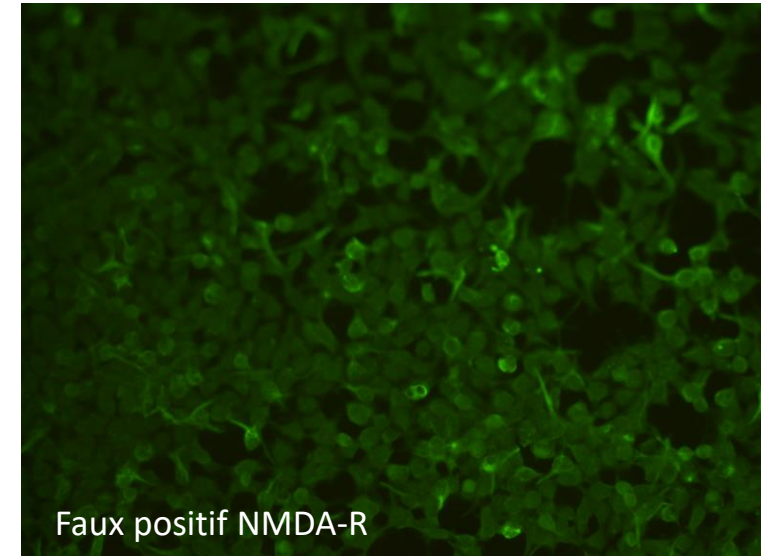
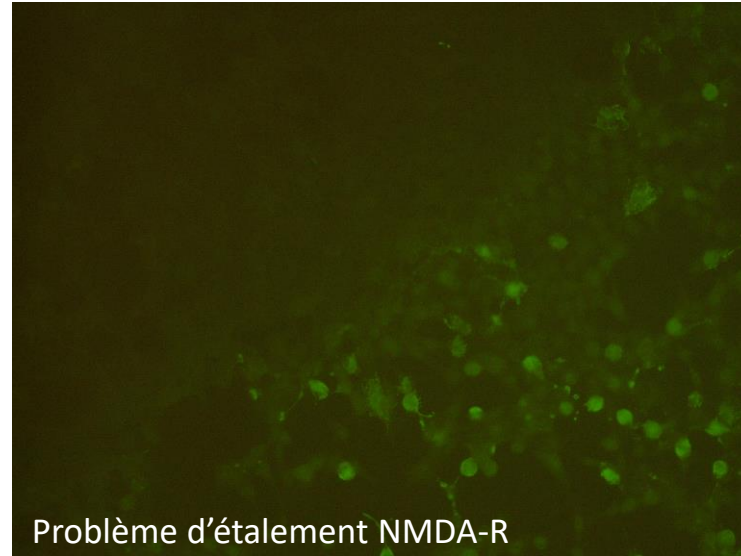


Mais aussi anti-mitochondries, ...

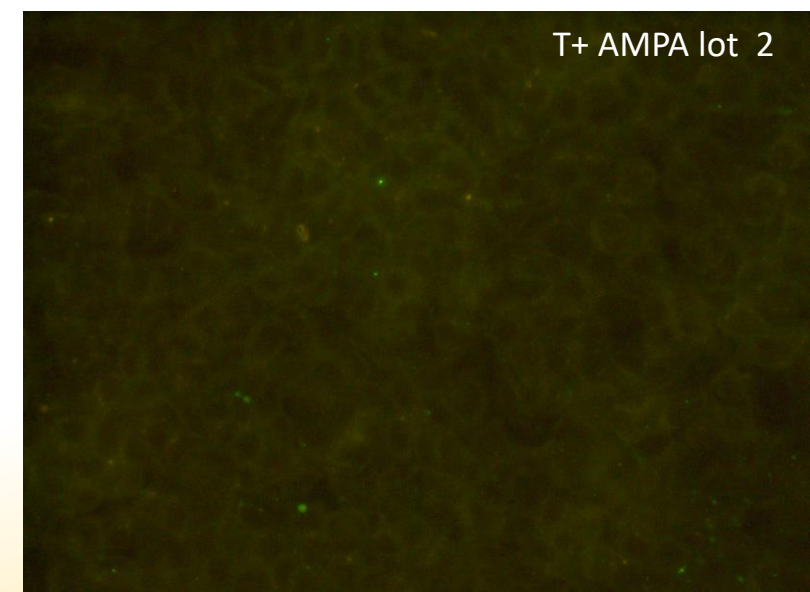
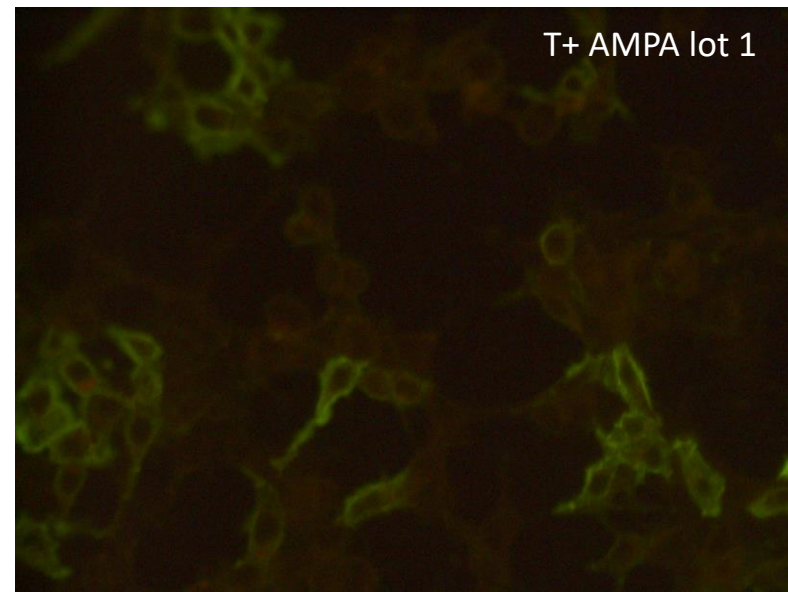
Anti-mitochondries

Éléments techniques

**Importance de la
validation des lots**

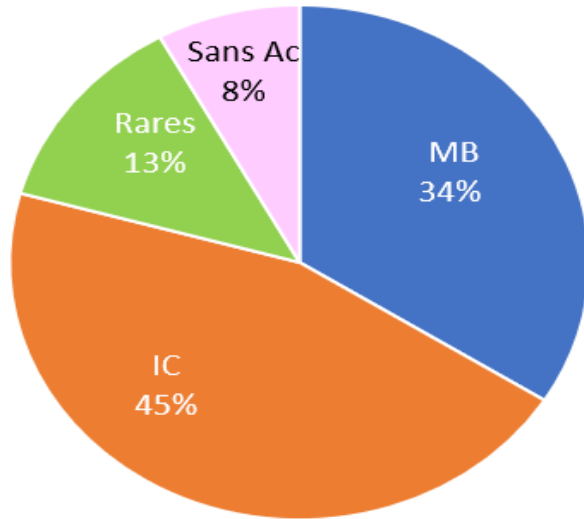


Sérum et/ou LCR?

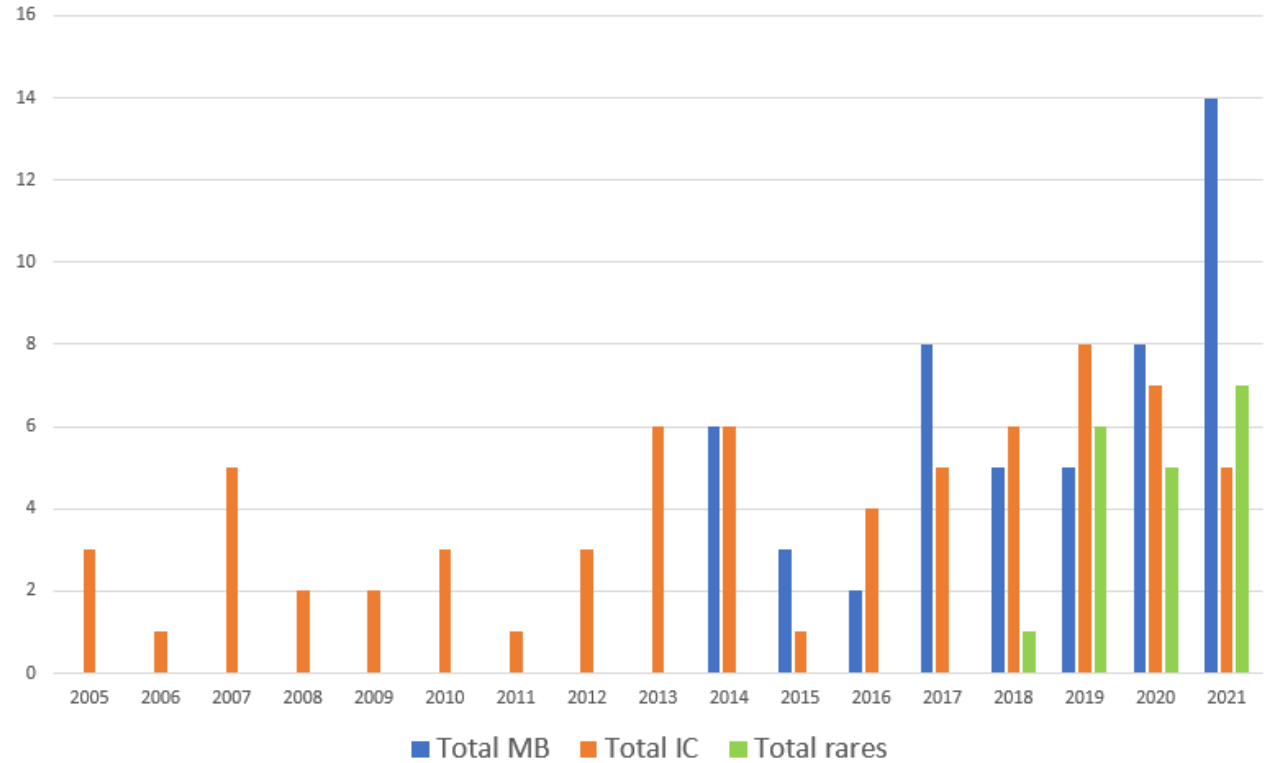


Cohorte toulousaine (138 patients de 2005 à 2021)

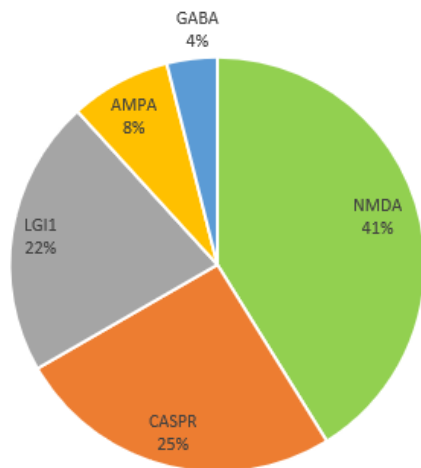
Répartition en fonction de la présence et du type d'Ac
(138 patients de 2005 à 2021)



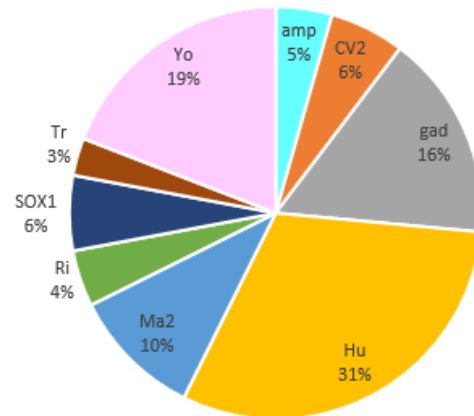
Evolution par type d'Ac



anti-neuronaux membranaires



Anti-neuronaux intracytoplasmiques



Age moyen : 54 ans (1-92)

5 enfants : 4 anti-NMDA et 1 anti-GFAP

Sex ratio : 0,89 H/F

Sans Ac : 12 (8 sur 2020-2021)

Atypique, non identifiés : 7 sur 2020-2021

Conclusions

- Augmentation importante de la prévalence
- Importance du diagnostic précoce pour thérapeutique efficace
- Association TBA et tests d'identification recommandée, sérum et LCR
- Diagnostic multidisciplinaire : RCP +++, coordination avec le centre de référence
- Résultats sont fonction de
 - la population
 - Stratégie et panel de tests