



Troubles de la mémoire progressifs, crises d'épilepsie, syndrome cérébelleux chez un homme de 67 ans

J. Pariente, B. Cretin, B. Lannes

► To cite this version:

J. Pariente, B. Cretin, B. Lannes. Troubles de la mémoire progressifs, crises d'épilepsie, syndrome cérébelleux chez un homme de 67 ans. *Pratique Neurologique - FMC*, 2020, 11, pp.202 - 207. <10.1016/j.praneu.2020.08.004>. <hal-03492275>

HAL Id: hal-03492275

<https://hal.science/hal-03492275v1>

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Troubles de la mémoire progressifs, crises d'épilepsie, syndrome cérébelleux chez un homme de 67 ans.

Progressive memory disorders, seizures, and cerebellar syndrome in a 67- year-old man

Jérémy Pariente^{1,2*}, Benjamin Cretin^{3,4}, Béatrice Lannes⁵.

1. Département de Neurologie, Hôpital Universitaire de Toulouse, Toulouse, France.
2. Centre de Neuro-imagerie de Toulouse, Université de Toulouse, Inserm UMR1214, UPS,
Toulouse, France.
3. Département de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg,
France.
4. Université de Strasbourg, CNRS, Laboratoire ICube, UMR 7357 and FMTS (Fédération
de Médecine Translationnelle de Strasbourg), équipe IMIS, Strasbourg, France

*Correspondance à :

Jérôme Pariente, Département de Neurologie, Hôpital Universitaire de Toulouse,
Toulouse, France.

jeremie.pariente@inserm.fr

1. Histoire clinique (Benjamin Cretin, Strasbourg)

Monsieur B., né le 08.11.1941, avait dans ses antécédents médicaux personnels une méningite tuberculeuse à 9 et 14 ans, ayant nécessité une trépanation ; un traumatisme crânien bénin à l'âge adulte jeune ; un tabagisme sevré depuis 30 ans ; une HTA ; une migraine avec auras visuelles ; un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) traité. Il n'y avait pas d'antécédent familial particulier.

Son histoire clinique récente était marquée par l'apparition, en 2004, soit à l'âge de 63 ans, de déambulations nocturnes régulières, durant lesquelles il pouvait s'habiller avec les vêtements de sa femme, se coucher dans la chambre d'amis ou dans la salle de bains. En 2007 s'installèrent de façon progressive des troubles mnésiques (oubli immédiat, difficultés d'orientation topographique, troubles de la sémantique des visages) et du jugement, des épisodes fugaces de reduplication des lieux (paramnésie reduplicative).

La même année apparurent des épisodes de rupture de contact avec automatismes moteurs du membre supérieur droit et des automatismes oro-alimentaires à type de mâchonnements, concomitamment à une aggravation des troubles du sommeil (ronflements, apnées et attaques de sommeil régulières, dans le contexte du SAOS connu). On décrivit dès la fin 2007 une instabilité à la marche et des chutes répétées, une dysurie.

Le patient fut hospitalisé en service de neurologie pour un bilan en décembre 2008. Il existait alors un syndrome cérébelleux majeur à prédominance axiale avec élargissement du polygone de sustentation, source de chutes multiples, une dysmétrie hémicorporelle gauche, un nystagmus multidirectionnel, une agitation psychomotrice avec désinhibition, une jovialité inappropriée, des myoclonies multifocales et des fasciculations sans amyotrophie.

Le score au MMSE était à 26/30, à la BREF à 13/18.

Sur une IRM cérébrale on nota une cavité porencéphalique temporo-occipitale droite avec gliose adjacente d'allure ancienne. Le score de Koedam était à 0/3, l'atrophie hippocampique cotée à 2/4 sur l'échelle de Scheltens, le score de Fazekas à 0/3. Il n'y

avait pas de lacunes, ni de dilatation des espaces de Virchow-Robin (figure 1). La séquence T2* était manquante mais un scanner cérébral ne montrait pas de calcifications.

Sur un EEG-standard on observait une activité thêta disséminée, sans anomalie épileptique. Sur un EEG-vidéo prolongé l'activité de base était lente, thêta diffuse.

L'enregistrement du sommeil ne permettait pas de trouver de sommeil paradoxal, le stade 2 du sommeil lent était très nettement prédominant par rapport aux stades 3-4 de sommeil.

Biologiquement, la NFS, les LDH, la VS et β 2-microglobuline étaient normales. L'électrophorèse des protéines plasmatiques montrait un profil oligoclonal des IgG sans augmentation pondérale. Le bilan thyroïdien (TSH US, T4 libre, Ac anti-TPO et anti-thyroglobulines), les dosages de vitamines B9 et B12, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine étaient normaux.

Les recherches d'Ac antiphospholipides, antinucléaires, anti-GAD étaient négatifs. En revanche les Ac anti-neurones revinrent positifs sur cervelet de singe (marquage de la substance grise en immunofluorescence indirecte) mais les Ac onconeuronaux (anti-Hu, Yo, Ri, CV2, amphiphysine, Ma2), les Ac anti-NMDAR et anti-complexe VGKC (LGI1 et CASPR2) étaient négatifs.

La sérologie de VIH, de la maladie de Lyme, de la syphilis et la recherche de *Tropheryma whipplei* furent négatives. Une biopsie ostéomédullaire, réalisée deux fois, revint chaque fois normale.

Trois ponctions lombaires successives furent réalisées : les protéines étaient à 0,46 g/l, puis 0,35 g/l et 0,29 g/l, sans cellularité anormale, sans anomalie cytologique, mais avec la présence d'une distribution oligoclonale à une occasion. La recherche de protéine 14-3-3 revint négative. Le liquide était stérile, la recherche de bacille alcool-résistant fut négative.

L'évolution fut marquée par un sévère épisode de désaturation en décembre 2008, en rapport avec une bradypnée centrale, d'évolution favorable en service de réanimation, sous simple traitement symptomatique. En 2009, d'autres examens complémentaires furent réalisés : deux TDM thoraco-abdomino-pelviennes réalisées en janvier et octobre furent normales ; une TEP cérébrale au ^{18}F FDG (figure 2) et un ECD-SPECT révélèrent un hypométabolisme bi-limbique (incluant le gyrus cingulaire antérieur et le précuneus), bifrontal, bitemporo-pariéto-occipital, plus marqué du côté gauche ; une TEP corps entier ne révéla aucune anomalie extracérébrale. Une IRM cérébrale de contrôle était

superposable à celle de 2008. Un EMG permet d'objectiver une polyneuropathie sensitivo-motrice des 4 membres et une neuromyotonie caractéristique.

Entre Décembre 2008 et Novembre 2009

Pendant l'année 2009, on observa des fluctuations majeures des troubles cognitifs et de la vigilance : le syndrome de réduplication de lieux était de plus en plus fréquent, le patient faisait des fausses reconnaissances et développa une prosopagnosie, un syndrome frontal majeur comportemental, une activité de déambulation sans fin. L'évaluation mnésique était devenue impossible, en partie du fait de troubles du langage majeurs avec un score à la DO 80 très déficitaire (50*/80) et de nets troubles de la compréhension.

Il existait une aggravation du syndrome cérébelleux, à l'origine de nombreuses chutes dont l'une engendra un traumatisme facial et une fracture dentaire, sans lésion intracrânienne. Une dyspnée de Cheynes-Stokes permanente s'installa. L'état général se dégrada, au point que le patient perde 17 kg en 3 mois.

Entre janvier 2009 et mars 2009, on fit un essai de traitement par immunoglobulines polyvalentes en IV en une cure de 5 jours, puis des perfusions de méthylprednisolone, sans aucune efficacité. Dans les mois suivants apparut une insomnie majeure avec inversion du rythme nyctéméral, une sévère évolution démentielle (le MMSE était passé de 26 à 5/30). Le patient décéda en janvier 2010 en EHPAD. Un examen autopsique fut réalisé.

Auriez-vous demandé un examen complémentaire supplémentaire ?

Quelle serait votre hypothèse diagnostique ?

2. Discussion (Jérémie Parienté, Toulouse)

L'équipe de Strasbourg nous confie l'histoire d'un patient présentant de nombreux symptômes centraux et périphériques d'installation progressive sur 6 ans. Parmi les symptômes prégnants présentés par ce patient nous avons retenu : un trouble du comportement et des troubles cognitifs, un trouble du sommeil avec en particulier l'absence de sommeil paradoxal, de possibles crises comitiales, un trouble respiratoire central et enfin des myoclonies associées à des fasciculations.

Deux particularités sémiologiques ont attiré notre attention : les parasomnies réductives et l'altération du sommeil paradoxal.

Les parasomnies réductives

Il s'agit de croyances délirantes lors desquelles un patient pense qu'un lieu a été dupliqué ou déplacé à deux ou plusieurs autres endroits simultanément. La première description a été faite par Arnold Pick en 1903 [1] et reprise en 1976 par Franck Benson et al.[2]. C'est Orrin Devinski en 2009 qui fait un point sur ces paramnésies dans un article de revue [3]. Sur le plan sémiologique cet auteur différencie ces paramnésies réductives du syndrome de Capgras ou syndrome de l'illusion du double (croyance qu'une personne a été remplacée par une autre identique mais avec des traits psychiques différents). Des lésions hémisphériques droites frontales mais également temporales et/ou pariétales sont le plus souvent retrouvées dans ce syndrome. Chez notre patient, l'IRM cérébrale trouve effectivement une cavité porencéphalique temporo-occipitale droite associée à une gliose d'allure ancienne. Cette lésion seule ne peut pas expliquer à elle seule ces paramnésies... Il nous faut alors explorer d'autres pistes !

Agypnia Excitata

L'absence de sommeil paradoxal nous est apparue également comme une piste importante à investiguer. Nous avons alors exploré la piste de l'Agypnia Excitata (AE). L'AE est décrite comme un défaut de sommeil associé à une hyperactivité motrice et du système nerveux autonome nocturne chez un patient en apparence endormi [4]. L'EEG n'enregistre pas d'activité de sommeil. La description faite chez ce patient de son trouble du sommeil peut correspondre à ce qui est décrit dans cet article de revue. L'AE semble liée à une altération des boucles thalamo-limbiques. L'AE est retrouvée au cours d'un delirium tremens (DT), de l'Insomnie Fatale Familiale (IFF), du syndrome de Morvan et plus récemment dans le syndrome cortico-basal [4].

Éliminons d'emblée le diagnostic de DT. Ce n'est pas le contexte et la durée d'évolution est peu en faveur.

Notre patient peut-il souffrir d'IFF ? Il en a tous les critères cliniques décrits par Kransnianski et al [5] : trouble du sommeil de nature organique (critère A) ; plusieurs critères B : troubles mnésiques et psycho-comportementaux, ataxie et myoclonies ; 2

critères C : perte de poids et altération du système nerveux autonome. L'absence de lésion à l'IRM et d'anomalie pseudopériodique ainsi que d'augmentation des protéines tau et 14.3.3 est classique dans l'IFF, contrairement à ce qui est observé dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Par contre l'évolution longue et l'absence d'histoire familiale rendent ce diagnostic peu probable.

Syndrome de Morvan

Une autre piste serait le syndrome de Morvan [6,7]. Ce syndrome est une affection rare qui associe une insomnie, des myokimies et des crampes, une neuromyotonie, une atteinte du système nerveux autonome et des manifestations psycho-comportementales. Son évolution se fait le plus souvent en semaines ou mois qu'en années. Dans le cas de notre patient, « l'ambiance » auto-immune doit faire évoquer ce diagnostic car le syndrome de Morvan est le plus souvent associé à des anticorps anti-Caspr2 ou anti-LGI1 [8,9]. La négativité de ces anticorps ainsi que la durée d'évolution chez le patient présenté rendent ce diagnostic également peu probable. Alors quelles sont les autres pistes ?

Syndrome des anticorps anti-IgLON5[10-13]

Il y a celle du syndrome des anticorps anti-IgLON5[10-14]. Le spectre clinique de ce syndrome est large et peut associer des troubles du sommeil avec un stridor, une dysautonomie, des troubles cognitifs et psycho-comportementaux, des mouvements anormaux, des myokimies, un syndrome bulbaire, un trouble respiratoire central, des troubles oculomoteurs et des chutes. La mise en évidence des anticorps anti-IgLON5 permet le diagnostic. La physiopathologie de ce syndrome n'est pas à ce jour clairement élucidée. Certaines séries pathologiques rapportent une tauopathie 3R/4R sous-corticale. Pour notre patient, il satisfait les critères cliniques de ce syndrome, l'existence d'une auto-immunité va également en faveur de ce diagnostic, ainsi que la durée d'évolution de la maladie. L'absence de réponse clinique aux immunoglobulines polyvalente n'est pas rédhibitoire.

Comment avancer pour établir un diagnostic pour le patient ? Le dosage des anticorps anti-IgLON5 serait sûrement une première étape importante. La mise en évidence d'une

tauopathie 3R/4R sous-corticale serait également un argument fort pour retenir ce syndrome des anticorps anti-IgLON5.

3. Solution (Béatrice Lannes et Benjamin Cretin, Strasbourg).

Après prélèvement autopsique, le cerveau du patient a été immédiatement plongé dans le formol. L'examen macroscopique externe du cerveau ne révélait aucune anomalie évidente. Les coupes vertico-frontales montraient une légère atrophie des régions frontale et temporale, avec une dilatation légère à modérée des ventricules latéraux. Les coupes horizontales du tronc cérébral montraient une légère dépigmentation de la substance noire, mais une dépigmentation complète du locus cœruleus. L'aspect des coupes sagittales du cervelet était normal.

L'examen histologique à l'HE et immunohistochimique à l'aide d'Ac anti Tau (clone AT8), anti-peptide A-bêta (clone 6F/3D), anti-alpha-synucléine (clone KM51), TDP-43 (polyclonal Proteintech), anti-ubiquitine (polyclonal Dako) et CD68 (clone KP1) montra d'importantes lésions Tau de type préDNF, DNF, neurites et plaques neuritiques dans les régions néocorticales (à l'exception de la région calcarine), et le locus cœruleus. Le thalamus, le putamen, les noyaux du septum, et l'hypothalamus étaient plus légèrement atteints. La zona incerta et l'olive bulbaire étaient intactes (Figures 3 à 5).

Des dépôts focaux de peptide Abêta étaient observés dans le néocortex, le thalamus et le tegmentum du mésencéphale, mais pas dans le cervelet (Figure 4). Il existait en outre une angiopathie amyloïde cérébro-méningée classique.

Il n'était observé aucune accumulation d'alpha-synucléine ou de protéine TDP-43, ni aucune activation microgliale.

Au total, le diagnostic de maladie d'Alzheimer était porté, avec un stade V-VI de Braak et une phase 3 de Thal, associée à une angiopathie amyloïde cérébro-méningée de type 2.

On notait toutefois des atypies inexplicables, en particulier une faible densité de lésions Tau dans l'hippocampe, notamment dans le secteur CA1 de la corne d'Ammon, avec au contraire une atteinte plus marquée du secteur CA2.

Une recherche rétrospective fut réalisée sur le LCR du patient (Pr Honnorat, Lyon). Celle-ci permit de mettre en évidence des Ac anti-IgLON5, qui étaient encore méconnus du vivant du malade.

Notre cas diffère histologiquement des cas publiés d'encéphalopathie à Ac anti-IgLON5, dans lesquels, si on retrouve les mêmes lésions élémentaires impliquant la protéine Tau (préDNF, DNF et neurites, mais à l'exception notable des plaques neuritiques), les localisations de la tauopathie ne sont pas les mêmes que dans la maladie d'Alzheimer. En effet, il n'existe pas d'atteinte néocorticale, et les lésions prédominent en sous-cortical dans l'hypothalamus, la zona incerta et le tegmentum du tronc cérébral. A noter que dans l'hippocampe l'atteinte prédomine dans le secteur CA2 de la corne d'Ammon [15], comme chez notre patient (Figure 6). En outre une activation microgliale est fréquemment notée, ce qui n'était pas le cas chez notre patient. Enfin aucun dépôt focal de peptide A-bêta n'a été retrouvé dans ces cas de la littérature, contrairement à notre observation. Il est donc probable qu'on peut évoquer chez notre patient l'existence d'une double pathologie, une encéphalopathie à IgLON5 et une maladie d'Alzheimer, bien que la clinique soit typique de celle d'une encéphalopathie à IgLON5.

Remerciements

Remerciements à Marie Benaiteau, Jasmine Carlier et Sophie Dechaumont-Palacin.

Confrontation JNLF 2019, sélectionnée, organisée puis mise en forme par François Sella.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis leurs liens d'intérêts éventuels

REFERENCES.

1. Pick, A. Clinical Studies III. On reduplicative paramnesia, *Brain*. 1903. 26, p. 260-67
2. Benson, D. F., Gardner, H. & Meadows, J. C. Reduplicative paramnesia. *Neurology* (1976) doi:10.1212/wnl.26.2.147.
3. Devinsky, O. Delusional misidentifications and duplications: Right brain lesions, left brain delusions. *Neurology* (2009) doi:10.1212/01.wnl.0000338625.47892.74.
4. Lugaresi, E., Provini, F. & Cortelli, P. Agrypnia excitata. *Sleep Medicine* (2011) doi:10.1016/j.sleep.2011.10.004.
5. Krasnianski, A. et al. A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2014) doi:10.1136/jnnp-2013-305978.
6. Nikolaus, M., Jackowski-Dohrmann, S., Prüss, H., Schuelke, M. & Knierim, E. Morvan syndrome associated with CASPR2 and LGI1 antibodies in a child. *Neurology* (2018) doi:10.1212/WNL.0000000000004861.
7. Irani, S. R. et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Annals of Neurology* (2012) doi:10.1002/ana.23577.
8. Vincent, A. et al. Association of Leucine-Rich Glioma Inactivated Protein 1, Contactin-Associated Protein 2, and Contactin 2 Antibodies with Clinical Features and Patient-Reported Pain in Acquired Neuromyotonia. *JAMA Neurology* (2018) doi:10.1001/jamaneurol.2018.2681.
9. van Sonderen, A., Petit-Pedrol, M., Dalmau, J. & Titulaer, M. J. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nature Reviews Neurology* (2017) doi:10.1038/nrneurol.2017.43.
10. Gaig, C. et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* (2017) doi:10.1212/WNL.0000000000003887.
11. Honorat, J. A. et al. IgLON5 antibody. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation* (2017) doi:10.1212/NXI.0000000000000385.
12. Honorat, J. A. et al. IgLON5 antibody: Neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* (2017) doi:10.1212/NXI.0000000000000385.

13. Simabukuro, M. M. *et al.* Sleep disorder, chorea, and dementia associated with IgLON5 antibodies. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation* (2015) doi:10.1212/NXI.0000000000000136.
14. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T *et al.* Neuropathological criteria of IgLON5-related tauopathy. *Acta Neuropathol.* (2016); 132(4):531-43. doi: 10.1007/s00401-016-1591-8.

Légende des figures.

Figure 1. IRM initiale de Mr B. (2008). A/ Absence d'atrophie frontale, pariéto-occipitale ou sous-corticale ; B/ Les flèches indiquent une gliose postérieure associée à une cavité porencéphalique (à droite) séquellaire de trépanations pour méningite tuberculeuse, traitée à l'âge de 9 ans et 14 ans.

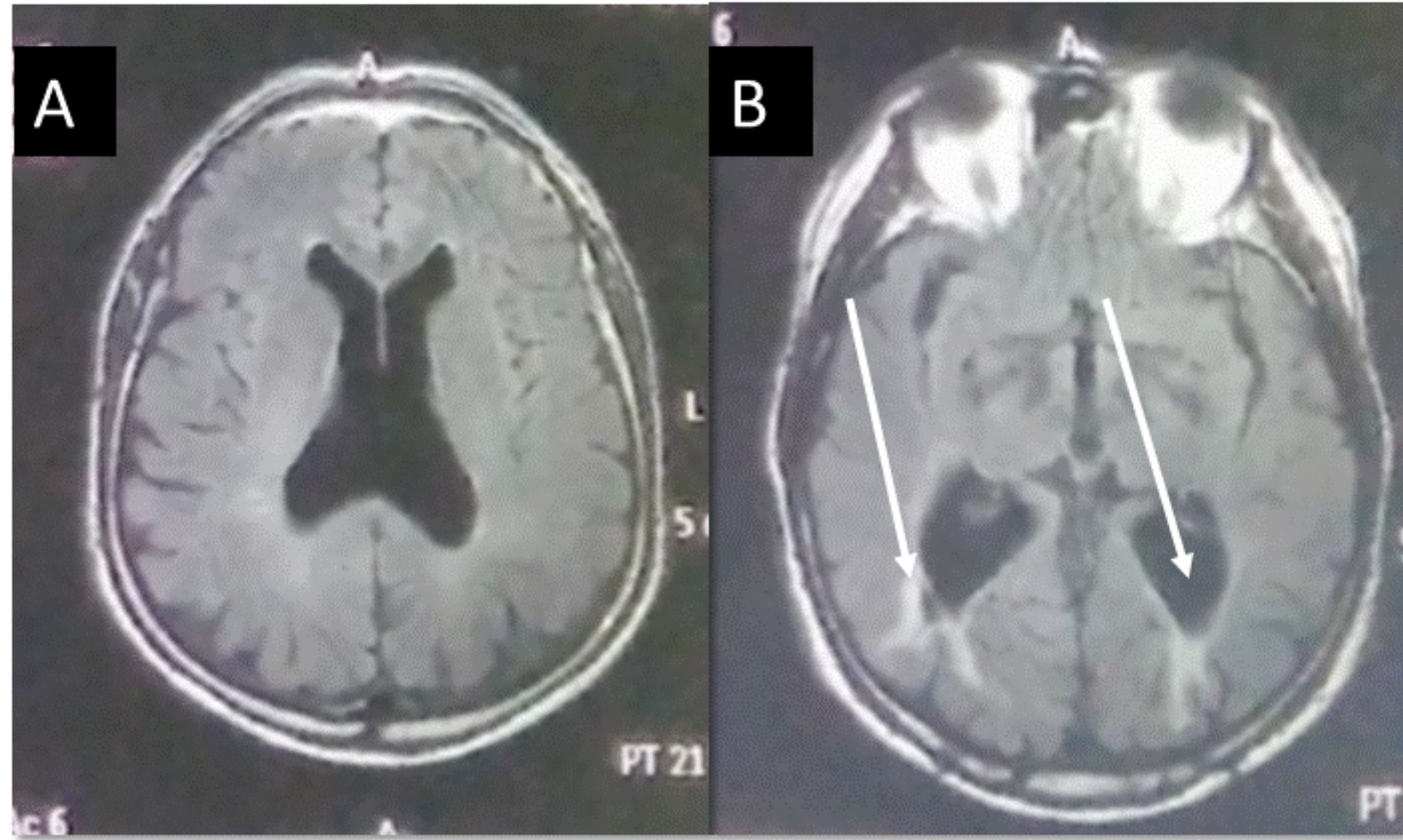
Figure 2. Examen en ^{18}F FDG-PET de Mr B. (2009). Hypométabolisme étendu des régions temporales internes et externes prédominant à gauche, hypométabolisme pariétal gauche associé, hypométabolisme cingulaire antérieur, anomalies de fixation occipitales en regard de séquelles de trépanation, hypermétabolisme des noyaux gris centraux.

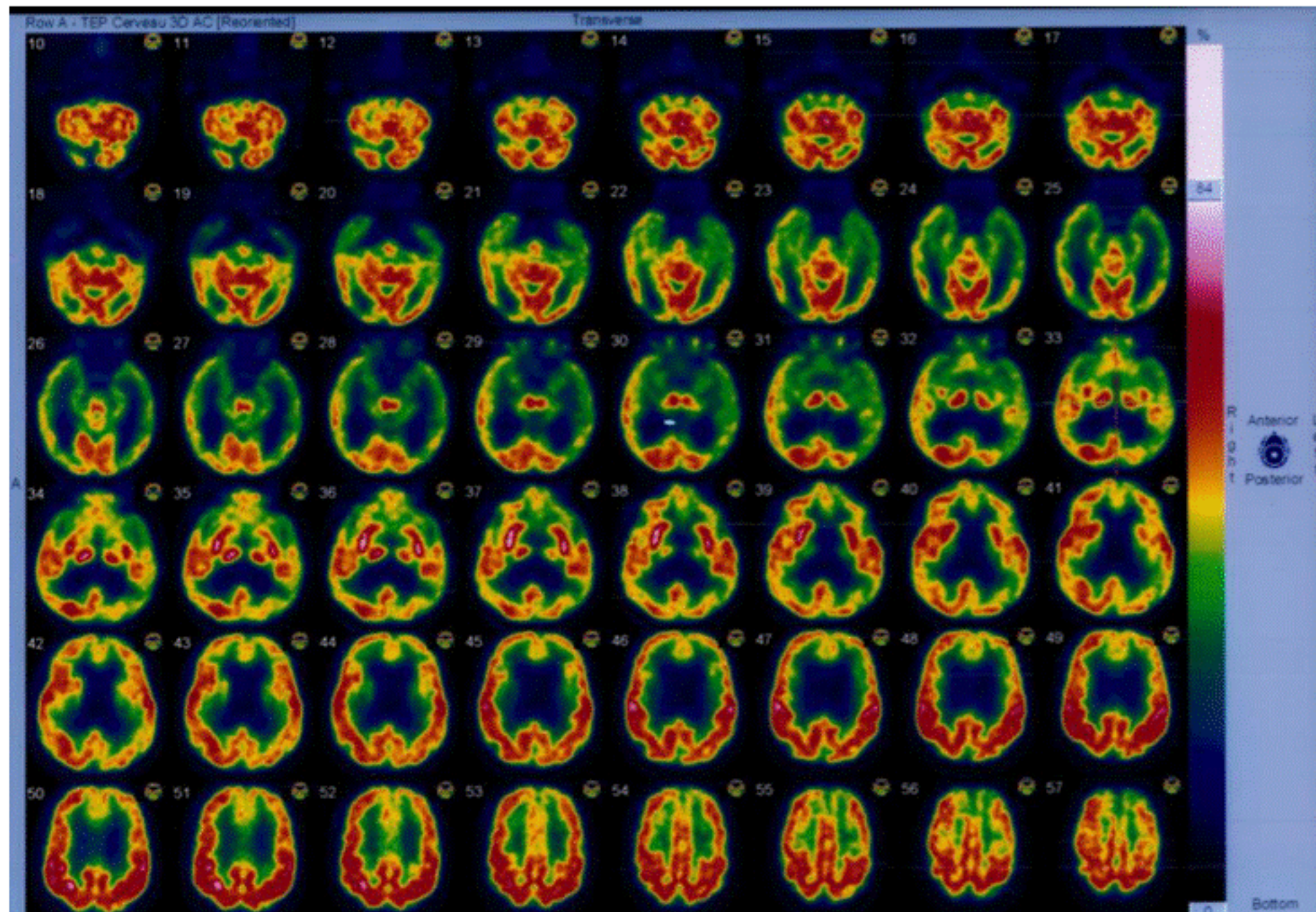
Figure 3. Immunomarquage anti-tau de l'hippocampe (x20). Dégénérescences neurofibrillaires.

Figure 4. Immunomarquage anti-tau de l'hypothalamus (x400). Dégénérescences neurofibrillaires.

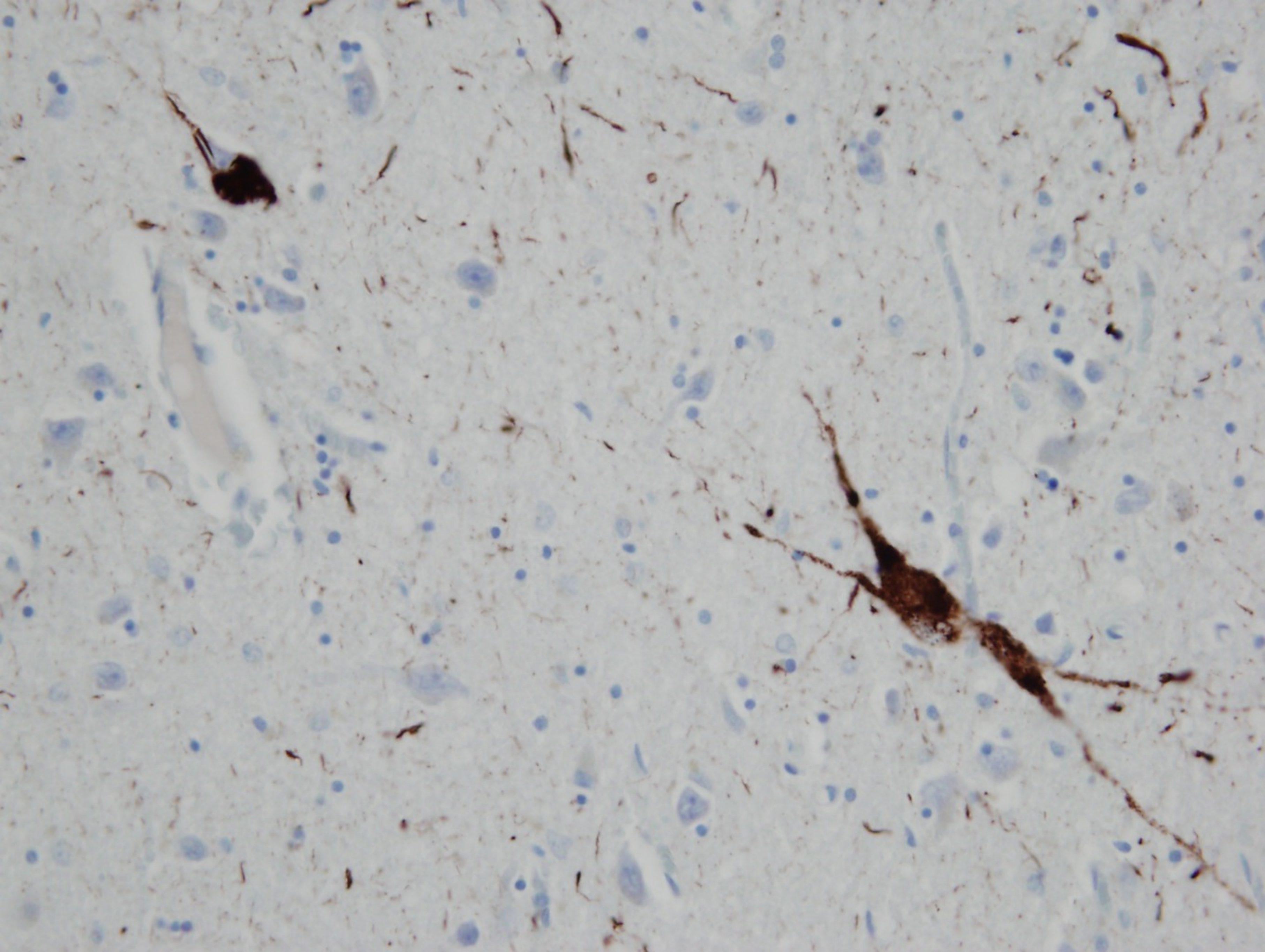
Figure 5. Immunomarquage anti-Abêta. Première circonvolution temporale (x40).

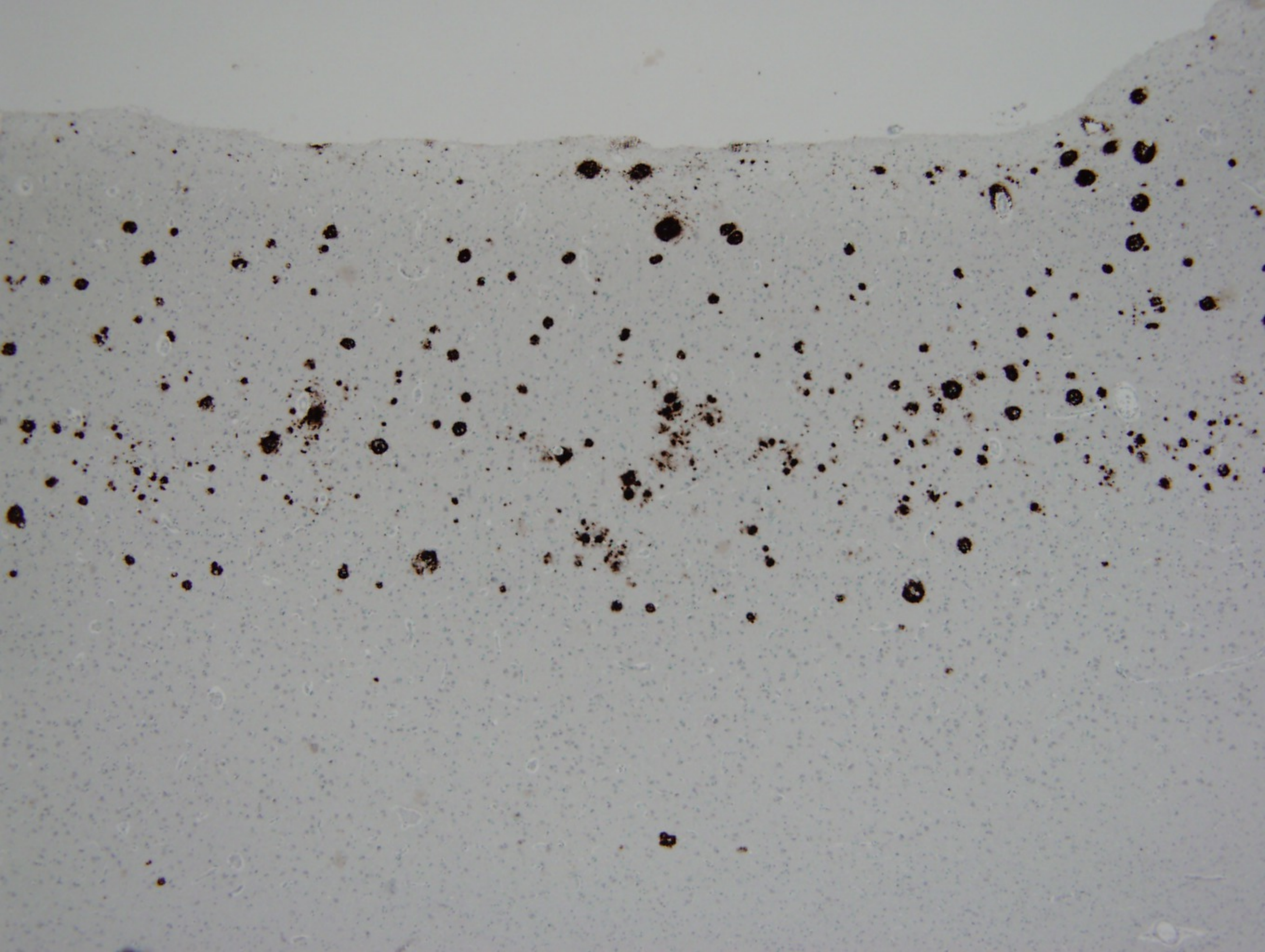
Figure 6. Répartition de la tauopathie dans l'encéphalopathie à Ac anti-IgLON5 (d'après Gelpi et al. ¹⁵)

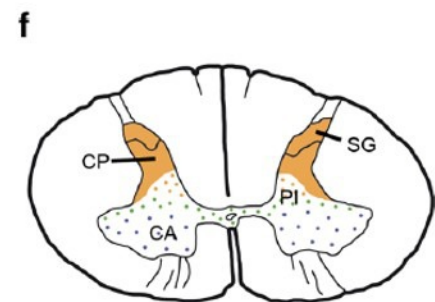
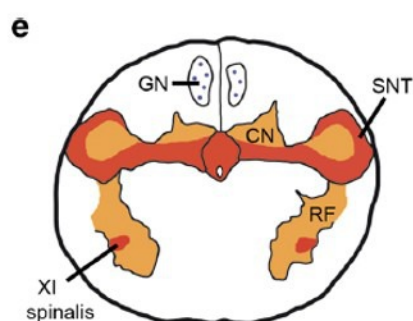
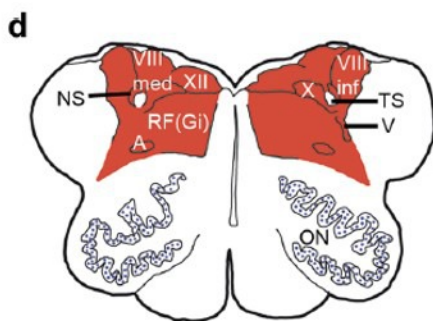
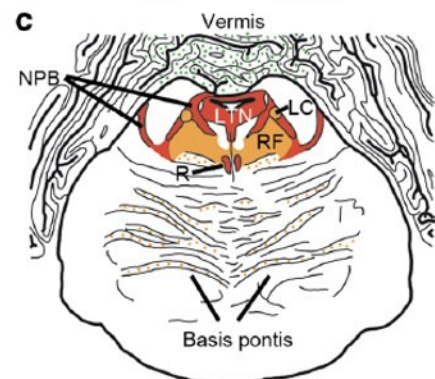
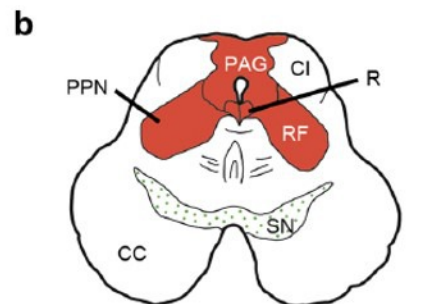
















 **abondante**

 **modérée**

 **modérée/légère**

 **légère**

 **isolée**