

Les encéphalites limbiques

Limbic encephalitis

A. Didelot*, J. Honnorat*

L encéphalite limbique (EL) se traduit par un tableau clinique d'apparition aiguë ou subaiguë comportant des troubles de la mémoire, des crises d'épilepsie, des troubles du comportement et/ou de l'humeur sans cause identifiée (métabolique, infectieuse, toxique ou carencielle). L'histoire de l'EL a débuté en 1960 avec J.B. Brierley (1) qui rapporta trois cas d'atteinte inflammatoire aiguë affectant les structures limbiques, mais sans cancer associé ni étiologie mise en évidence. Dix ans plus tard, J.A. Corsellis publia trois cas d'EL associée à un cancer du poumon (2). Dans les années qui suivirent, l'EL fut considérée comme paranéoplasique, c'est-à-dire coexistant toujours avec un cancer sans qu'elle ne découle d'une complication directe de ce dernier (métastases d'une méningite carcinomateuse notamment). La découverte en 1985 des anti-Hu (3) permit le diagnostic positif des EL paranéoplasiques, qui furent alors considérées en fonction de l'existence ou non de cet anticorps (4). La découverte d'autres auto-anticorps spécifiquement associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) étendit ensuite les possibilités de diagnostic positif. Une nouvelle modification du concept d'EL fut apportée en 2004 avec les anticorps anti-VGKC (5) par la description d'EL non associées aux cancers. L'individualisation récente d'autres anticorps à cible membranaire (6) a modifié de nouveau nos connaissances sur les EL en montrant que certaines étaient sensibles aux traitements immunomodulateurs. En 2009, il apparaît donc licite de séparer les EL en fonction de la nature de la cible antigénique (membranaire sensible au traitement versus intracellulaire et peu sensible) plutôt qu'en fonction de l'origine paranéoplasique ou non. Après avoir présenté les tableaux cliniques et paracliniques habituels, nous détaillerons la classification immunologique des EL. Cette classification permet l'identification de sous-groupes d'EL présentant une histoire naturelle et une réponse au traitement qui leur sont propres. Celle-ci a donc une pertinence pronostique et thérapeutique, que nous détaillerons.

Présentation clinique et examens complémentaires

Les signes cliniques permettent d'évoquer le diagnostic. Les examens complémentaires conduisent au diagnostic positif en démontrant l'existence d'une souffrance limbique et en isolant un auto-anticorps spécifique. Ces investigations doivent également éliminer les diagnostics différentiels.

Sémiologie

L'installation des troubles est toujours aiguë ou subaiguë. L'atteinte des structures limbiques peut être responsable de crises d'épilepsie temporale, de troubles de la mémoire antérograde et/ou de troubles psychiatriques à type de syndrome dépressif, d'irritabilité, de troubles du comportement ou de délire avec hallucinations. C'est sur l'association de ces trois symptômes que repose le diagnostic clinique d'EL. Cependant, il n'est pas toujours simple de les identifier car la prépondérance de l'un ou de l'autre de ces signes dépend du type d'EL et du stade évolutif de cette dernière. Ainsi, les troubles de la mémoire sont souvent masqués au moment du diagnostic par l'épilepsie ou les troubles psychiatriques. En revanche, l'atteinte de la mémoire est la plus longue à s'améliorer et constitue souvent le pronostic fonctionnel de l'EL. Les crises d'épilepsie associées aux EL sont de nature temporale mais peuvent aussi être généralisées. L'EL peut également se déclarer par un état de mal inaugural.

Par ailleurs, des atteintes neurologiques extralimbiques peuvent parfois s'associer aux signes cliniques caractéristiques précédemment rapportés. Celles-ci peuvent concerner le système nerveux central ou périphérique. Ces atteintes sont souvent spécifiques d'un auto-anticorps donné et seront rappelées dans la classification immunologique.

* Centre de référence de diagnostic et de traitement des syndromes neurologiques paranéoplasiques, service de neurologie B, hôpital Pierre-Wertheimer, Lyon.

Points forts⁺⁺

- » Le diagnostic clinique d'encéphalite limbique (EL) repose sur la survenue aiguë ou subaiguë d'un tableau associant épilepsie temporelle, troubles de la mémoire et troubles psychiatriques dans des proportions variables.
- » Les EL sont très souvent paranéoplasiques et, dans ce cas, le traitement repose avant tout sur la prise en charge du cancer.
- » La recherche d'auto-anticorps doit être systématique, et guide la recherche du cancer ainsi que le type de traitement.
- » Les EL associées à des anticorps à cible membranaire (anti-NMDAr et anti-VGKC) sont très sensibles au traitement immunomodulateur qui doit être commencé aussi vite que possible.

Mots-clés

Encéphalite limbique
 Syndrome neurologique paranéoplasique
 Anticorps anti-neuronaux
 Anticorps anti-NMDAr
 Anticorps anti-VGKC

Examens paracliniques

Les examens complémentaires vont tout d'abord permettre d'éliminer un diagnostic différentiel qui peut tout à fait mimer l'aspect clinique de l'EL. Les investigations biologiques et d'imagerie permettront d'éliminer une cause infectieuse, une maladie inflammatoire systémique et une cause carentielle, tumorale ou vasculaire (**tableau**).

L'IRM de l'encéphale révèle un hypersignal T2 et T2 FLAIR impliquant les structures temporo-mésiales de manière uni- ou bilatérale (**figure 1, p. 368**). Le rehaussement de ces régions par le gadolinium est plus inconstant. L'IRM doit être réalisée dans le plan bihippocampique afin de mettre en évidence des lésions temporo-mésiales parfois discrètes. Si plus

de 80 % des IRM encéphaliques sont pathologiques à la phase d'état, une IRM normale n'écarte pas l'EL. La ponction lombaire est anormale dans près de 90 % des cas et révèle des signes d'inflammation : hyperlymphocytorachie, hyperprotéinorachie modérée, présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines et/ou présence de bandes oligoclonales à l'électrophorèse des protéines du liquide céphalo-rachidien (LCR).

L'électroencéphalogramme (EEG) est lui aussi perturbé dans près de 9 cas sur 10, y compris lorsque aucune crise d'épilepsie n'a été constatée. L'anomalie la plus caractéristique est la présence de pointes pseudo-périodiques en regard des régions temporales, uni- ou bilatérales. Cet examen peut aussi mettre en évidence des décharges de pointes temporales

Summary

Limbic encephalitis (LE) used to be considered extremely rare, mainly associated with cancer, and unresponsive to treatment. Recently, many studies demonstrated that LE is more frequent than previously thought and a substantial number of patients may recover. These new data lead to identify two different types of LE according to the type of antibodies directed against two broad categories of antigens: intracellular or classical paraneoplastic antigens including Hu, Ma2, CV2/CRMP5 and amphiphysin antibodies; and cell surface antigens including voltage-gated potassium channels (VGKC), N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAr), and others expressed in the neuropil of the hippocampus. LEs related to the first category of antibodies are associated with cancer and have limited response to treatment. On the opposite, LEs related to cell surface antigens appear to be antibody-mediated, respond better to immunotherapy and are less frequently associated with cancer.

Tableau. Bilan d'exclusion des principaux diagnostics différentiels de l'encéphalite limbique.

Examens	Résultats	Étiologie
Ponction lombaire	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'ADN viral • Sérologie TPHA/VDRL positive 	Infections <ul style="list-style-type: none"> • Méningo-encéphalite à HSV 1 ou 2 • Méningo-encéphalite à HHV6 • Neurosyphilis
Prélèvement sanguin	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps antiribosomes ou antihistones • Anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase • Anticorps anti-SSA/anti-SSB, biopsie des glandes salivaires • Hyperglycémie, alcalose, hypokaliémie et hyperleucocytose • Taux de vitamine B1 effondré 	Maladies auto-immunes systémiques <ul style="list-style-type: none"> • Lupus érythémateux disséminé • Encéphalite de Hashimoto • Syndrome de Gougerot-Sjögren • Maladie de Cushing ou traitement par corticoïdes • Encéphalopathie de Gayet-Wernicke
IRM	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte bilatérale des pôles temporaux par lésion de contrecoup • Hypersignaux T2 étendus avec effet de masse • Infarctissement dans le territoire des deux cérébrales postérieures 	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme crânien • Gliome de bas grade temporel, gliomatose temporelle ou lymphome cérébral • Syndrome de Dide et Botcazo
Électro-encéphalogramme	<ul style="list-style-type: none"> • Crises d'épilepsie temporelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Épilepsie temporelle
Anamnèse	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt cardiaque, intoxication au monoxyde de carbone, overdose de stupéfiants • Syndrome amnésique prédominant à la phase précoce de la maladie • Résolutif en quelques heures 	<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie hypoxique • Maladies dégénératives (Alzheimer, démence fronto-temporale) • Ictus amnésique

Keywords

*Limbic encephalitis
 Paraneoplastic neurological syndrome
 Anti-neuronal antibodies
 Anti-NMDAr antibody
 Anti-VGKC antibody*

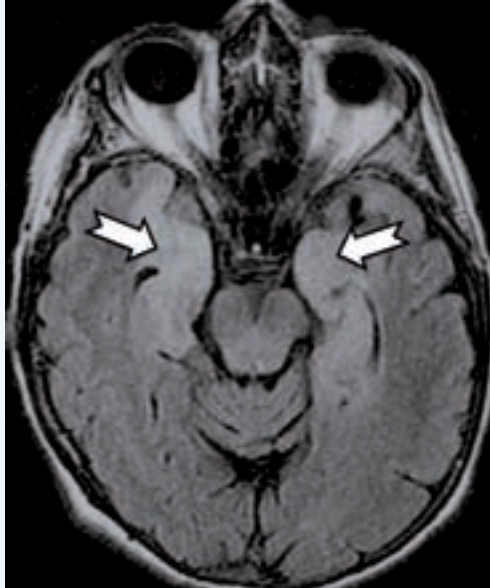


Figure 1. Aspect IRM évocateur d'une encéphalite limbique.

IRM encéphalique en séquence FLAIR en coupe transversale révélant l'existence d'un hypersignal bihippocampique.

signant l'existence d'une épilepsie impliquant ces régions. Plus fréquemment, aucune crise n'est enregistrée mais un ralentissement plus ou moins étendu de l'électroencéphalogramme peut faire suite à des crises d'épilepsie.

La recherche d'auto-anticorps dans le sang doit être réalisée systématiquement devant tout tableau d'EL. Si le tableau clinique est évocateur, cette recherche pourra être complétée par un dépistage d'anticorps anti-NMDAR (recherche sur LCR, laboratoire français référent à Lyon) ou d'anti-VGKC (recherche sur sérum, laboratoire français référent à Marseille).

Classification des encéphalites limbiques

La découverte d'auto-anticorps associés aux EL a permis la classification de ces dernières. Une distinction est faite entre les auto-anticorps spécifiquement associés à des SNP (EL paranéoplasiques) et ceux sans cancer habituellement associé. Cette classification trouve cependant ses limites depuis que l'existence d'EL à anti-VGKC associées à des cancers (7) a été signalée. De plus, un article récent rapporte la coexistence non exceptionnelle de plusieurs anticorps chez un même patient présentant une EL (8). La classification en fonction du type d'anticorps permet cependant l'identification de syndromes cliniques, d'une histoire naturelle et d'une réponse

au traitement spécifiques à chaque anticorps. Enfin, 20 % des EL séronégatives ne peuvent encore être classées (9).

Encéphalites limbiques paranéoplasiques

◆ Auto-anticorps à cible intracellulaire

» Anti-Hu

C'est la plus fréquente des EL. Le tableau d'EL à anti-Hu est rarement pur et s'associe très fréquemment à d'autres atteintes du système nerveux, que ce soit au niveau périphérique (neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown, polyneuropathie sensitivo-motrice notamment), ou central (ataxie cérébelleuse subaiguë, encéphalomyélite). Cet anticorps à cible intracellulaire signe l'existence d'un cancer. Dans une grande majorité des cas, il s'agit d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC). L'EL est présente dans 20 % des SNP avec anti-Hu, ce qui en fait le deuxième syndrome le plus fréquemment associé à cet anticorps (10).

» Anti-Ma2

Les EL à anti-Ma2 ne présentent un tableau clinique pur que dans 11 % des cas (11). Il existe très fréquemment des signes d'atteintes du tronc cérébral et/ou du diencephale (narcolepsie secondaire, panhypopituitarisme, diabète insipide, hyperthermie). Dans plus de la moitié des cas masculins, une tumeur testiculaire est identifiée. Souvent de petite taille, le cancer testiculaire peut n'être diagnostiqué qu'à l'issue d'une exploration chirurgicale. Le CBPC est le second cancer le plus fréquemment retrouvé.

» Anti-CV2/CRMP5

Contrairement aux deux sous-types d'EL précédemment décrits, le tableau neurologique est habituellement celui d'une encéphalite limbique "pure", sans signe d'atteinte extralimbique. Cet anticorps est généralement associé à un CBPC ou à un thymome malin (12). Une EL est retrouvée dans 15 % des SNP associés à un anti-CV2/CRMP5 (10).

» Anti-amphiphysine

Seuls 4 cas d'EL ont été décrits comme associés à des anticorps anti-amphiphysine (13). Il est difficile de dégager un mode de présentation clinique clair à partir d'aussi peu de cas. Trois des 4 patients présentaient une neuropathie associée (sensitive ou sensitivo-motrice) ou une atteinte centrale (encéphalopathie, myélopathie ou encéphalomyélite

avec hypertonie). De plus, dans 3 des 4 cas, d'autres auto-anticorps étaient associés aux anticorps anti-amphiphysine, ce qui fait discuter l'existence même d'une EL spécifiquement associée à cet anticorps.

◆ **Auto-anticorps à cible membranaire**

» Anti-NMDAr

Décrite en 2007 (6), l'EL à anti-NMDAr (anti-récepteurs au N-méthyl-D-aspartate) constitue un syndrome maintenant bien caractérisé (14). Cette EL touche préférentiellement les femmes (91 %) dans la troisième décennie. Il existe une phase prodromale avec syndrome grippal, céphalées et fébricule puis, dans 77 % des cas, un syndrome psychiatrique se développe (délire avec hallucinations visuelles ou auditives, syndrome dépressif avec catatonie ou modification de l'humeur avec irritabilité et agressivité). Quelques jours à quelques semaines après le début de ces troubles apparaissent des troubles de la conscience accompagnés de mouvements anormaux caractéristiques à type de dyskinésie bucco-linguo-faciale et de choréo-athétose. L'épilepsie se déclare habituellement à ce stade de l'évolution, le plus souvent sous la forme d'un état de mal convulsif qui conduit la patiente en réanimation. Une insuffisance respiratoire peut survenir de façon indépendante et engager le pronostic vital. Les troubles de la mémoire peuvent longtemps rester masqués par les autres symptômes, mais ils constituent le pronostic fonctionnel de cette EL. Un cancer est associé dans 60 % des cas : il s'agit d'un tératome ovarien le plus souvent (9 cas sur 10). Le traitement repose sur l'ablation du tératome associée à un traitement immunomodulateur (immunoglobulines ou échanges plasmatiques). La réponse au traitement immunologique (associé à l'exérèse d'un éventuel tératome) est bonne dans la majorité des cas, mais 15 % des patientes rechutent dans les 18 mois, ce qui justifie un suivi à long terme (14).

» Anti-AMPAr

Très récemment, un nouveau type d'EL à anti-AMPAr (antirécepteur à l'acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) a été identifié (15). Dix personnes (dont 9 femmes) ont présenté un tableau subaigu de confusion, désorientation temporo-spatiale et troubles de la mémoire. Sept de ces patients présentaient un cancer (3 thymomes, 2 cancers du sein, 1 CBPC et 1 cancer bronchique non à petites cellules [CBNPC]). Parmi les 10 patients, 3 présentaient d'autres auto-anticorps associés et 5, une pathologie auto-immune. La réponse au traitement est bonne, mais 6 patients ont fait au moins 1 rechute.

◆ **Encéphalites limbiques séronégatives**

À ce jour, 20 % des EL paranéoplasiques sont sans anticorps identifiés ou présentent en immuno-histo-chimie un marquage du neuropile (régions riches en synapses, en dendrites ou protéines de membranes), mais sans anticorps individualisé. La plupart des EL à anti-neuropiles sont associées à des thymomes (16). Cette catégorie regroupe donc une grande partie des EL pour lesquelles l'anticorps associé reste à individualiser.

Enfin, il a été constaté une association non fortuite entre lymphomes de Hodgkin et EL (17). Sur les neuf cas décrits dans la littérature, un seul présentait un anticorps : un anti-Tr.

Encéphalites limbiques habituellement non paranéoplasiques

◆ **Anti-VGKC**

Un sous-type d'EL avec anticorps dirigé contre des canaux potassiques voltage-dépendants (anti-VGKC) a été récemment individualisé (5). Les troubles mnésiques sont souvent au premier plan. Les signes d'EL peuvent s'associer à un syndrome de Morvan (neuromyotonie, asthénie, hyperhidrose, insomnie et confusion avec délire) : il s'agit du premier syndrome neurologique décrit associé à cet anticorps (18). Le LCR peut être normal et il existe fréquemment une hyponatrémie. La réponse au traitement immunomodulateur est habituellement excellente et est corrélée à une baisse des taux d'anticorps. Si cette EL est décrite comme non associée à un cancer, une récente série retrouve tout de même près de 20 % de tumeurs, des CBPC et des thymomes en premier lieu (7).

◆ **Anti-GAD**

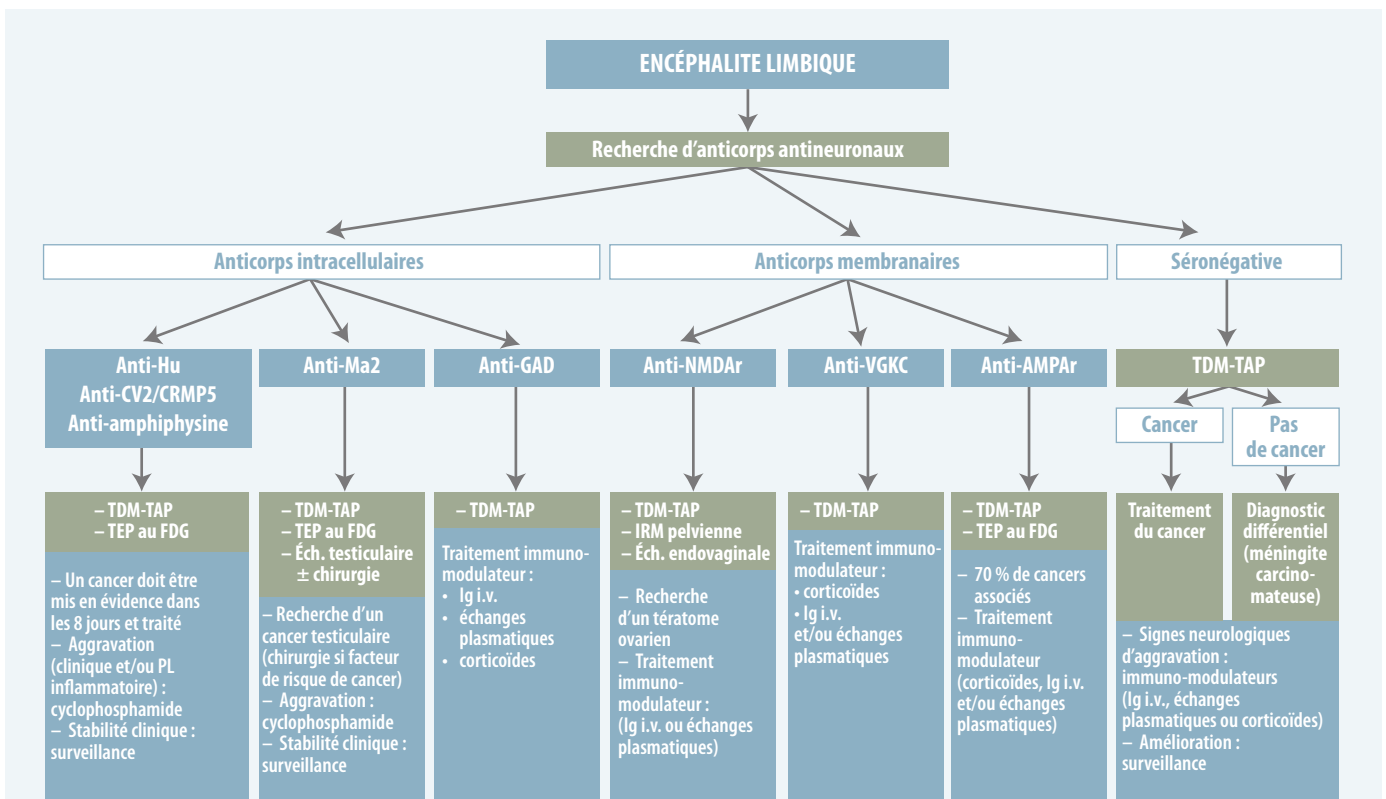
Cet auto-anticorps est clairement associé au *stiff-person syndrome* (19) et à l'ataxie cérébelleuse subaiguë (20). Cependant, plusieurs observations semblent attester de cas d'EL associées aux anti-GAD (21). Néanmoins, les cas rapportés à ce jour sont insuffisamment nombreux pour que soit dressé un tableau clinique clair. La cible de cet anticorps est intracellulaire et aucun cancer ne lui est significativement associé.

Prise en charge et traitement

La stratégie thérapeutique est double : dépistage et traitement du cancer éventuel, et traitement immunomodulateur (figure 2, p. 372).

Lorsqu'il s'agit d'une EL paranéoplasique, l'étape la plus importante et urgente est le traitement du cancer associé. Comme cela a été évoqué plus haut, même les EL réputées non paranéoplasiques peuvent s'associer à des cancers dans plus de 15 % des cas. À ce titre, un cancer sera systématiquement recherché par tomographie par émission de positons au déoxyglucose (TEP) ou tomographie par émission de positons thoraco-abdomino-pelvienne (TDM-TAP), et ce quel que soit le contexte immunologique. Le type d'anticorps permet d'orienter la recherche d'un cancer associé. Ainsi, l'existence d'un anti-Hu ou d'un anti-CV2/CRMP5 conduira en premier lieu à rechercher un CBPC en poussant les examens jusqu'à une TEP ou FDG en cas de normalité de la TDM-TAP. L'existence d'un anti-Ma2 chez un patient présentant des facteurs de risque de cancer du testicule (cryptorchidie notamment) justifie une exploration chirurgicale en l'absence de tumeur testiculaire identifiée. Une tumeur ovarienne est présente dans près de 60 % des cas féminins d'EL à anti-NMDAr, et sera

donc recherchée par des examens dédiés et orientés. La majorité des EL paranéoplasiques s'associent à des anticorps à cible intracellulaire. Dans ce cas, le traitement immunomodulateur (immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques et corticoïdes) est peu efficace et les séquelles neurologiques souvent définitives. Seul le cyclophosphamide est proposé en cas de signe d'évolutivité neurologique en dépit d'un traitement oncologique optimal. Au contraire, la réponse au traitement immunomodulateur est habituellement excellente pour les EL associées à des anticorps à cible membranaire. Celles-ci doivent donc être traitées rapidement. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les corticoïdes pour les EL à anti-VGKC et avec les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques pour les EL à anti-NMDAr. Aucune donnée n'est à ce jour disponible concernant la conduite à tenir à l'égard des EL séronégatives. L'absence de cancer identifié doit conduire



TDM-TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ; TEP au FDG : tomographie par émission de positons au déoxyglucose ; PL : ponction lombaire ; Éch. : échographie ; Ig i.v. : immunoglobulines intraveineuses ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Figure 2. Prise en charge d'une encéphalite limbique.

à la recherche d'un diagnostic différentiel et, en premier lieu, d'une méningite carcinomateuse. Habituellement, un traitement immunomodulateur est administré en cas de signes d'aggravation, et une simple surveillance se justifie en cas d'amélioration spontanée.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, le concept d'EL a subi de profondes modifications et continue d'évoluer

encore aujourd'hui. La prise en charge et le traitement d'une EL se fait en fonction de l'existence ou non d'un cancer associé et du type d'anticorps, à cible intracellulaire ou membranaire. Pour les EL à anticorps à cible intracellulaire, le traitement repose essentiellement sur le dépistage et la prise en charge d'un cancer associé tandis que les EL à anticorps à cible membranaire apparaissent très sensibles au traitement immunomodulateur. La découverte récente d'EL associées à plusieurs anticorps devrait conduire à modifier encore ce concept dans les mois à venir. ■

Références bibliographiques

1. Brierley JB, Corsellis JA, Hierons R et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357-70.
2. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481-96.
3. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology* 1985;35:538-43.
4. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997;120(Pt 6):923-8.
5. 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.
6. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
7. Ohshita T, Kawakami H, Maruyama H, Kohriyama T, Arimura K, Matsumoto M. Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J Neurol Sci* 2006;250:167-9.
8. Graus F, Saiz A, Lai M et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: Clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008;71:930-6.
9. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123(Pt 7):1481-94.
10. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D et al. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or cv2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6.
11. Dalmau J, Graus F, Villarejo A et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44.
12. Antoine JC, Honnorat J, Anterion CT et al. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1995;58:706-10.
13. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE et al. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
14. 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.
15. Lai M, Hughes EG, Peng X et al. Ampa receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.
16. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-77.
17. Serratrice J, Amri AB, Bouabdallah R et al. Relapsing meningitis and confusion: limbic encephalitis revealing Hodgkin's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:76-80.
18. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A et al. Acquired neuromyotonia: Evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Annals of Neurology* 1995;38:714-22.
19. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type 1 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1988;318:1012-20.
20. Honnorat J, Saiz A, Giometto B et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225-30.
21. 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.

À toutes et à tous

Thibault Moreau, rédacteur en chef, remercie tous les auteurs des articles parus en 2009 dans *La Lettre du Neurologue*, ainsi que les lecteurs de ces articles, dont les critiques et les suggestions contribuent aussi à la qualité de la revue.

Parmi eux, B. Audoin, I. Benatru, S. Cartalat-Carel, B. Chauffert, G. Chauplannaz, G. Cozon, P. Derkinderen, F. Durand-Dubief, O. Félician, E. Hirsch, J. Honnorat, J. Isnard, P. Krolak-Salmon, T. Kuntzer, C. Lebrun-Frenay, M. Lemesle, D. Perennou, O. Rouaud, L. Rumbach, L. Taillandier, A. Tourbah, P. Vermersch, J.P. Vignal, L. Taillandier, C. Thauvin-Robinet, A. Tourbah...