

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



ENCEPHALITES LIMBIQUES :
EXPERIENCE DU SERVICE DE NEUROLOGIE
DU CHU HASSAN II FES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur Slassi Sennou Aicha
Née le 15 Janvier 1981 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : NEUROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI

Juin 2013

SOMMAIRE

RESUME	2
INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODES	10
RESULTATS	12
DISCUSSION	26
CONCLUSION	33
BIBLIOGRAPHIE	35

RESUME

L'encéphalite limbique est caractérisée par la survenue aiguë ou subaiguë de troubles de mémoire antérograde, de troubles psychiatriques et de crises épileptiques orientant vers un dysfonctionnement du système limbique. Leur étiologies sont diverses : auto-immunes, virales, paranéoplasiques.

Objectifs de l'étude: décrire les sous types d'encéphalites limbiques en se basant sur la clinique, les données radiologiques, les données immunologiques et le suivi après traitement, comparer nos résultats avec ceux de la littérature et discuter d'une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective entre septembre 2008 et décembre 2012 chez seize patients hospitalisés au sein du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès. Tous nos patients avaient le tableau clinique d'encéphalite limbique et ont bénéficié d'une évaluation clinique, radiologique, biologique et neuropsychologique.

Résultats : seize patients dont 12 hommes et 04 femmes, âgés en moyenne de 48 ans. L'atteinte neuropsychologique avec troubles de mémoire antérograde a été observée dans 63% des cas. Les crises convulsives étaient retrouvées dans 57% des cas. L'atteinte neuropsychiatrique avec troubles de comportement dans 37%. Les troubles de conscience dans 50 % des cas, Un syndrome méningé dans 35% des cas.

L'IRM cérébrale a montré un hypersignal bilatéral temporal dans 75% des cas.

L'étude du liquide céphalorachidien(LCR) était anormale dans 81% des cas. Les sérologies syphilitiques étaient positives dans le sang et le LCR chez trois

patients. Le reste des sérologies infectieuses étaient négatives. La PCR herpes et les anticorps onconeuronaux étaient négatifs. L'EEG a été anormal dans 50% des cas. La TDM thoracoabdominopelvienne a été anormale chez quatre patients. On a retenu la cause infectieuse avec grande probabilité chez onze patients avec huit cas herpétique et trois cas de syphilis. Une suspicion d'EL paranéoplasique chez cinq cas.

Discussion : les étiologies infectieuses dominent les causes d'encéphalite limbique dans notre série avec la cause principale herpétique et syphilitique, la cause paranéoplasique est au deuxième rang, Contrairement à la littérature où l'encéphalite limbique est principalement paranéoplasique ou auto-immune d'où la nécessité d'une recherche exhaustive de cancer dans le bilan d'une encéphalite limbique particulièrement par les anticorps onconeuronaux et le PET scan.

Conclusion : Une étude prospective portant sur ces encéphalites limbiques avec tout le bilan paranéoplasique et immunologique est nécessaire afin de mettre en évidence des facteurs pronostics et de déboucher sur une prise en charge thérapeutique validée.

Mots clés : Encéphalite limbique; herpes, syphilis, auto-immune, Anticorps onco-neuronaux .

ABSTRACT

The limbic encephalitis is characterized by acute or subacute onset of anterograde memory deficits, psychiatric disorders and seizures suggestive of a dysfunction of the limbic system. Their etiologies are diverse: autoimmune, viral and paraneoplastic.

Objectives: To describe the subtypes of limbic encephalitis based on clinical, radiological data, immunological data and follow-up after treatment, to compare our results with those in the literature and discuss a course of action diagnosis and treatment.

Methods: We conducted a retrospective study between September 2008 and December 2012 in six patients hospitalized in the neurology department of the CHU Hassan II of Fez. All patients had a clinical picture of limbic encephalitis and underwent clinical, biological, radiological and neuropsychological evaluation.

Results: Sixteen patients including 12 men and 04 women, mean age 48 years. neuropsychological disorders with anterograde memory deficit was observed in 63% of cases. Seizures were found in 57%. The neuropsychiatric disorders in 37%.

A disorder of consciousness was found in 50% of cases and meningeal syndrome in 35%.

Brain MRI showed bilateral temporal hypertensities in 75% of cases.

The study of cerebrospinal fluid (CSF) was abnormal in 81% of cases.

Syphilis serology was positive in blood and CSF in three patients. The rest of the infectious serologies were negative. PCR herpes and antibodies against onconeural antigens were negative. The EEG was abnormal in 50% of cases. Thoracoabdominopelvienn CT was abnormal in four patients. We chose the infectious cause with high probability in twelve patients with herpetic eight cases and three cases of syphilis. We Suspected paraneoplastic EL in five cases.

Discussion: infectious etiologies dominate the causes of limbic encephalitis in our series mainly herpetic and syphilitic, the paraneoplastic cause is second, unlike literature in which paraneoplastic limbic encephalitis is mainly found, from where the need to make an exhaustive search of cancer in limbic encephalitis with antibodies onconeuronaux and PET scan.

Conclusion: A prospective study of limbic encephalitis with paraneoplastic and immunological balance is necessary to highlight prognostic factors and lead to a validated therapeutic management.

Key words: limbic encephalitis, herpes, syphilis, paraneoplastic, antineuron antibodies.

GLOSSAIRE

AAN	: anticorps anti-nucléaire
Ac	: anticorps
Ag	: antigène
EEG	: électroencéphalogramme
EL	: encéphalite limbique
HSV	: Herpès Simplex virus
HTA	: hypertension artérielle
IDM	: infarctus du myocarde
Ig IV	: immunoglobulines intraveineuses
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IV	: intraveineuse
LCR	: liquide céphalo-rachidien
NMDAr	: N-méthyl D-aspartate receptor
PCR	: Polymérase Chain Réaction
PL	: ponction lombaire
PSA	: antigène spécifique de la prostate
TDM TAP	: TDM thoracoabdominopelvienne
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: tomographie par émission de positons
TG	: thyroglobuline
Tm	: tumeur
TPO	: thyropéroxydase
VGKC	: canaux potassique voltage dépendant
VIH	: virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'encéphalite limbique est caractérisée par la survenue aiguë ou subaiguë de troubles de mémoire antérograde, de troubles psychiatriques et de crises épileptiques orientant vers un dysfonctionnement du système limbique. Leur étiologies sont diverses : auto-immunes, virales et paranéoplasiques.

Le concept d'encéphalite limbique remonte à 1960 (Brierley et al) avec la description de trois cas d'encéphalite subaiguë affectant électivement les structures limbiques. Corsellis décrivit des cas d'encéphalite limbique(EL) associés à un cancer du poumon, non dues à une complication directe du cancer notamment une métastase ou une méningite carcinomateuse, traduisant ainsi le concept d'EL paranéoplasique [1,2].

Le diagnostic d'encéphalite limbique le plus fréquent et le plus urgent à écarter, correspond à l'encéphalite herpétique. Il s'agit d'une urgence thérapeutique compte tenu du risque d'évolution nécrotique des lésions avec l'irréversibilité de la symptomatologie.

Jusqu'à la fin des années 1990, les encéphalites non infectieuses étaient considérées comme paranéoplasiques (Honorat et al, 1996 ; Alamowitch et al, 1997 ; Dalmau et al, 2004). La découverte des anticorps dirigés contre des cibles antigéniques membranaires a élargi le spectre des encéphalites dysimmunitaires, leur évolution naturelle, la réponse au traitement immunomodulateur et leur association ou non à un cancer, diffèrent nettement des encéphalites limbiques associées aux anticorps(Ac) onconeuronaux dits intracellulaires [3].

Peu d'études s'intéressent aux encéphalites limbiques telles qu'elles peuvent être recrutées dans un service de neurologie hospitalo-universitaire. Nous rapportons ici une étude rétrospective de 16 patients, hospitalisés entre 2008 et 2012 au sein du service de neurologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès, présentant une encéphalite aiguë ou subaiguë.

L'objectif de notre étude est de décrire les encéphalites limbiques en se basant sur la clinique, les données radiologiques, les données immunologiques et le suivi après traitement, comparer nos résultats avec ceux de la littérature et discuter d'une conduite à tenir diagnostique et thérapeutique.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective entre septembre 2008 et décembre 2012 chez seize patients hospitalisés au sein du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès. Tous nos patients avaient le tableau clinique d'encéphalite aiguë ou subaiguë associant à des degrés divers des troubles cognitifs, des modifications comportementales, des crises épileptiques cliniques ou infracliniques, une atteinte psychiatrique, un syndrome méningé, des troubles de conscience.

Ces patients ont tous bénéficié d'un examen clinique neurologique et général ainsi que d'examen paracliniques ;

- Radiologiques : quinze patients ont bénéficié d'une Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (avec des séquences T2, Flair, Diffusion, T2*, T1 sans et avec gadolinium) , une tomodensitométrie (TDM) cérébrale seule a été réalisée chez un seul patient, une TDM thoracoabdominopelvienne a été réalisée chez cinq patients. Chez les autres une échographie abdominopelvienne et testiculaire.

- le bilan biologique réalisé chez les patients a inclus ionogramme sanguin, créatininémie, urémie, glycémie, numération formule sanguine, ponction lombaire avec électrophorèse des protéines dans le sang et LCR, sérologie syphilitique, sérologie de Lyme, sérologies virales incluant VIH, dosage de la vitamine B12, TSHus, dosage des hormones thyroïdiennes, anticorps antithyroglobuline, antiThyroperoxydase, dosage du PSA. Les anticorps onconeuronaux (anticorps anti Hu, anti Yo, anti CV2, anti Ma, amphiphysine, anti VGKC, anti NMDA,) ont été réalisés uniquement chez cinq cas à défaut de moyens financiers des autres patients.

Une évaluation neuropsychologique a été faite chez presque tous les patients avec au moins un MMSE (mini mental state evaluation).

Les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été colligées.

RESULTATS

Nous avons recensé seize patients dont 12 hommes et 04 femmes (nette prédominance masculine avec 75%), âgés en moyenne de 48 ans, les extrêmes allaient de 24 à 75 ans (tableau 1), avec un suivi moyen de 24 mois. Huit patients ont été perdus de vue, cinq sont toujours suivis et trois sont décédés.

Antécédents :

Antécédent de tumeur ovarienne chez une patiente, mélanome cutané chez une autre et un cancer du cavum de découverte récente chez un autre patient.

Antécédents cardiovasculaires : HTA (n=2), syndrome coronarien aigu (n=1)

Clinique :

La présentation clinique était aiguë (dans 62% cas) ou subaiguë (38%) sur quelques semaines et comportait (tableau 2) :

La Fièvre était notée dans 25 % des cas.

Atteinte neuropsychologique avec troubles de mémoire antérograde a été observée dans 63% des cas en rapport avec une atteinte limbique. Les crises convulsives étaient retrouvées dans 57% des cas avec un état de mal épileptique généralisé inaugural chez deux patients. L'atteinte neuropsychiatrique avec troubles de comportement (hallucinations, agitation) était le troisième point d'appel (dans 37%).

La triade épilepsie temporale, amnésie antérograde et troubles neuropsychiatriques n'était retrouvé que chez trois cas (18,75%).

Les troubles de conscience étaient notés dans 50 % allant d'une confusion jusqu'au coma. Un syndrome méningé fébrile a été retrouvé dans 32% des cas.

Un séjour en réanimation a été nécessaire chez 07 patients sur 16, l'orientation en soins aigus étant justifiée par des critères neurologiques de trouble de conscience (n=5) ou d'état de mal épileptique (n=2).

Caractéristiques paracliniques (tableau 3) :

L'imagerie : L'IRM cérébrale avec des séquences T2 et T2 FLAIR montrait un hypersignal unilatéral ou bilatéral temporal interne dans 75% des cas. L'IRM était rarement normale (n=1), un scanner cérébral seul sans IRM a été fait un seul patient.

L'imagerie fonctionnelle (PET scan, SPECT) n'a pas été faite (n'est pas encore disponible au CHU Hassan II).

L'EEG a été réalisé chez onze patients et a montré soit des pointes ondes temporales (figures 4 et 5) avec un tracé de fond ralenti chez sept patients, une souffrance cérébrale diffuse chez deux autres, il était normal chez deux cas.

L'étude du liquide céphalorachidien (LCR) avec analyse cytochimique et recherche de bande oligoclonale a été réalisée chez tous les patients et était anormale dans 81% des cas avec hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire et hyperproteinorachie inférieure ou égale 1 g/l, la recherche de synthèse intrathécale d'immunoglobulines était négative. L'analyse cytobiochimique est interprétée comme normale chez 3 patients.

Les sérologies syphilitiques étaient positives dans le sang et le LCR chez trois patients (18,7%). La sérologie VIH et le reste des sérologies infectieuses étaient négatives.

Bilan inflammatoire. Le bilan retrouve un syndrome inflammatoire chez 08 patients : CRP et VS augmentées, ou élévation de la CRP avec réaction

Inflammatoire sur l'électrophorèse des protéines sériques. Les valeurs de CRP positives s'échelonnent de 15 à 134mg/l. La PCR herpes dans le LCR a été faite chez six patients et a été négative, elle n'a pas pu être faite dans les autres cas par manque de moyens des patients.

Bilan immunologique: Un bilan immunologique sans spécificité neurologique a été réalisé chez 05 patients. Il a été négatif:

- Anticorps antinucléaires (AAN), anti DNA natif, anticorps anti-thyropéroxydase (TPO), anticorps anti thyroglobuline.

Les anticorps anti-neuronaux étaient réalisés chez cinq patients et n'étaient positifs dans aucun cas.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez huit patients ; avec aspect normal chez trois patients et des anomalies chez les autres : une masse tissulaire pulmonaire chez deux patients, une récurrence de tumeur ovarienne a été objectivée chez une patiente, un cancer du cavum chez un autre patient, des adénopathies inguinales chez une patiente chez qui un mélanome cutané a été diagnostiqué.

L'évaluation neuropsychologique par au moins un Mini Mental State évaluation (MMSE) a été altérée avec des degrés variables dans 75% des cas.

La recherche de cancers a objectivé un mélanome cutané chez une patiente, une récurrence d'un carcinosarcome ovarien chez une autre, une suspicion de cancer pulmonaire chez deux patients, un cancer du cavum chez un autre patient.

Traitement

Un traitement initial à base d'aciclovir IV a été mis dans 62,5 % (n=10) de cas. Le traitement antiépileptique a été débuté chez presque tout les patients ayant présenté des crises convulsives (n=7) ou état de mal épileptique (n=2).

Des cures de peni G (deux patients) ou cyclines per os (1 patient) chez les trois patients diagnostiqués encéphalite limbique d'origine syphilitique ont été administrés.

Le traitement immunomodulateur par immunoglobulines intraveineuses et immunosuppresseur a été prescrit chez un patient qui ne s'est pas amélioré initialement sous aciclovir iv.

Après traitement, une amélioration complète a été notée dans 31% des cas, partielle dans 56% des cas.

Evolution

Le suivi clinique a montré une évolution variable. 3 décès ont été déplorés.

Pour les trois patients décédés : un patient admis pour troubles psychiatriques compliqué de troubles de conscience, décédé quelques jours après son admission en réanimation, une deuxième patiente est décédée un jour après biopsie de son mélanome dans un tableau d'embolie pulmonaire, la troisième patiente est décédée six mois après le diagnostic d'encéphalite limbique avec récurrence d'un carcinosarcome de l'ovaire. La récupération clinique avec séquelles était notée chez 5 cas ou sans séquelles dans 3 cas. Les séquelles étaient variables (Atteinte cognitive, psychiatrique, persistance de crises d'épilepsie avec la nécessité d'un traitement de fond antiépileptique). Par ailleurs cinq patients de notre série sont perdus de vue.

Tableau clinique 1 : caractéristiques générales des patients de notre série

patients	âge	sexe	Antécédents néoplasiques	Antécédents immunologiques
1	38 ans	M	aucun	Aucun
2	45 ans	M	aucun	Aucun
3	50 ans	M	aucun	Aucun
4	32 ans	M	aucun	Aucun
5	24 ans	M	aucun	Aucun
6	47 ans	M	aucun	Aucun
7	53 ans	F	aucun	Aucun
8	36 ans	F	aucun	Aucun
9	75 ans	M	aucun	Aucun
10	34 ans	M	aucun	Aucun
11	65 ans	F	Tumeur ovarienne	Aucun
12	63 ans	M	Tumeur cavum	Aucun
13	45 ans	M	aucun	Aucun
14	54 ans	M	aucun	Aucun
15	70 ans	F	Mélanome cuisse	Aucun
16	65 ans	M	aucun	aucun

Tableau 2 : atteinte neuropsychologique, épileptique, mnésique, autres signes cliniques et évolution

patients	Atteinte épileptique	Atteinte neuropsychologique et psychiatrique	Troubles de mémoire	Autres signes cliniques	Evolution
1	Crises convulsives partielles secondairement généralisés	Troubles du comportement	Trb mnésiques		favorable
2	Crise généralisée	-	Trb mnésiques		favorable
3	Crises convulsives	-	-		favorable
4	-	Troubles de conscience	-	fièvre	favorable
5	Crises convulsives	Trb comportement	Trb mnésiques		Crise convulsive
6	Crises convulsives	-	Trb mnésiques	Céphalée, fièvre, vots	bonne
7	Crises convulsives	Trb psychiatriques	Trb mnésiques		agitation
8	-	-	Trb mnésiques		inconnue
9	-	Trb conscience	-		inconnue
10	-	confusion	-	fièvre	inconnue
11	Crises convulsives		Trb mnésiques		décès
12	-	confusion	-	fièvre	inconnue
13	-	Trb psychiatriques, confusion	-	céphalée	décédé
14	EME	Trb psychiatriques	-		Troubles comport
15	-	Trb psychiatriques	-		décédé
16	EME	Trb comportement	-		inconnue

Abréviations : Trb :troubles

EME : etat de mal epileptique

Vots :vomissements

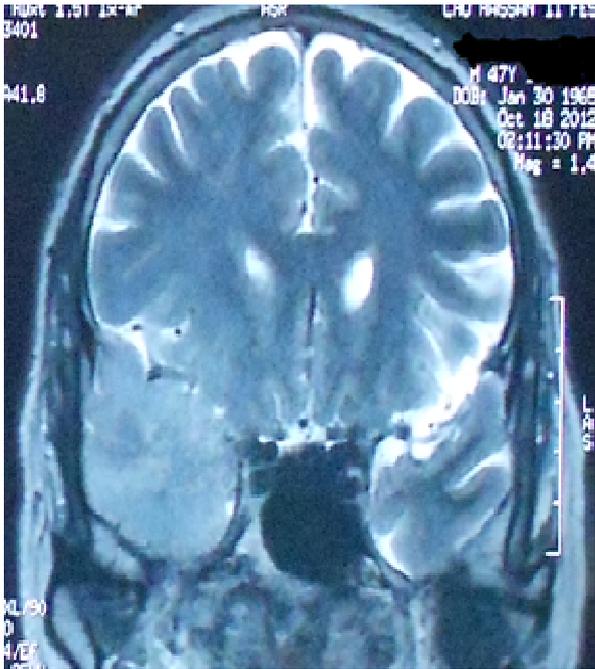
Tableau 3 : données IRM, TDM cérébrale, étude du LCR

cas	Données IRM cérébrale	Données TDM cérébrale	Etude du LCR
1	Encéphalite limbique	normale	TPHA,VDRL positifs dans sang+LCR
2	Encéphalite limbique	normale	TPHA,VDRL positifs dans sang+LCR
3	Encéphalite limbique	normale	TPHA,VDRL positifs dans sang+LCR
4	Encéphalite limbique	-	Méningite lymphocytaire,pas d'Ig intrath
5	Normale	normale	Méningite lymphocytaire,pas d'Ig intrath
6	Encéphalite limbique	-	normale
7	Encéphalite limbique	normale	normale
8	Encéphalite limbique	-	Méningite lymphocytaire pas d'Ig intrath
9	Encéphalite limbique	-	Méningite lymphocytaire pas d'Ig intrath
10	Encéphalite limbique	Lesion fronto insulaire droite	normale
11	Encéphalite limbique	-	Méningite lymphocytaire pas d'Ig intrath
12	Encéphalite limbique	-	Méningite lymphocytaire pas d'Ig intrath
13	Patient décédé avant l'IRM	Lésion temporale gauche	Méningite lymphocytaire pas d'Ig intrath
14	Encéphalite limbique	normale	Méningite lymphocytaire pas d'Ig intrath
15	Encéphalite limbique	normale	normale
16	Encéphalite limbique	normale	normale

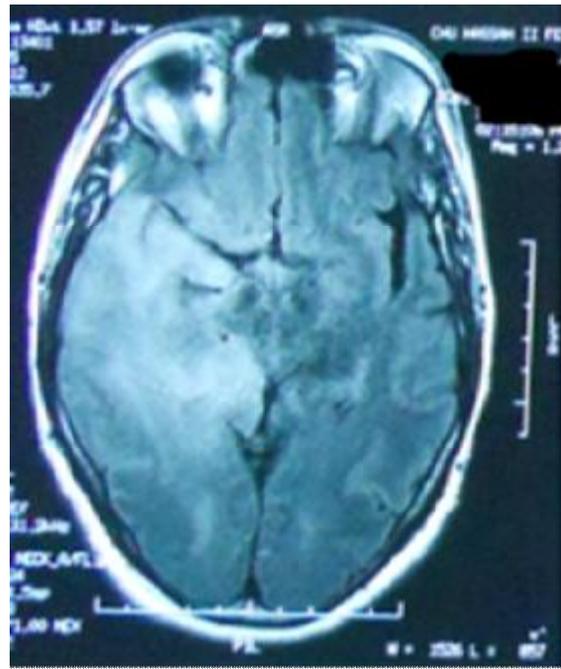
Abréviations :

Ig : immunoglobulines

Intrathec : intrathécales

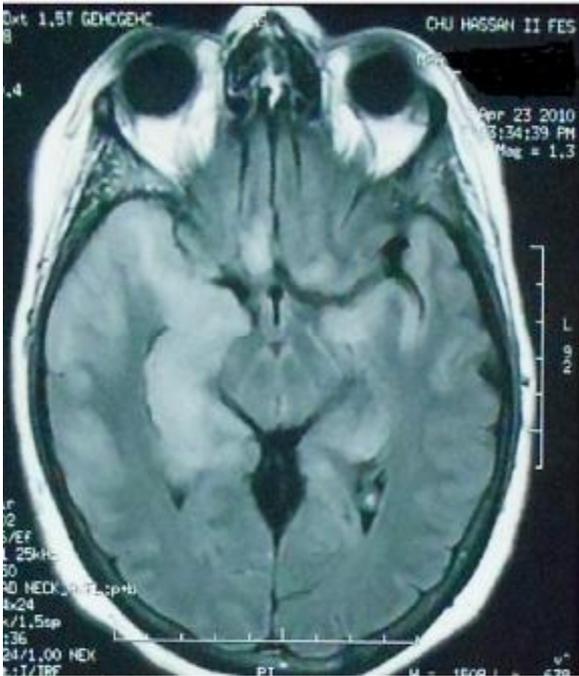


(a)



(b)

Figure 1 : IRM cérébrale coupes coronale T2(a) et axiale flair(b) montrant un hypersignal temporoinsulaire droit chez un patient (n°6) de 47 ans , sans antécédents, ayant présenté des troubles de mémoire antérograde suivis de céphalées fébriles et deux crises convulsives .IRM cérébrale :EL, PCR herpes était négative. le patient s'est amélioré sous aciclovir. El d'origine herpétique est retenue.



(a)



(b)

Figure 2 : Coupes axiales en séquence pondérées Flair (a) et T2 (b) montrant un hypersignal bitemporal, bifrontal et insulaire cortico sous cortical chez une Patient (n°11) âgée de 65 ans, avec antécédent de tumeur ovarienne et HTA, admise pour crises convulsives et troubles mnésiques, IRM cérébrale est en faveur d'EL, Ac onconeuronaux négatifs, le TAP a montré une récurrence de carcinosarcome ovarien, pas d'amélioration sous zovirax, l'étiologie paranéoplasique est plus probable.



(a)



(b)

Figure 3 : IRM en coupes coronale et axiale, séquence FLAIR (a) et T2(b) montrant un hypersignal bilatéral prédominant à gauche cortico sous cortical intéressant le lobe temporal le gyrus insulaire et cingulaire chez un Patient (n°14) de 54 ans sans antécédents, ayant présenté un état de mal épileptique généralisé,IRM cerebrale en faveur d'EL, le TAP :lésion pulmonaire suspecte,les Ac onconeuronaux négatifs.l'origine paraneoplasique est plus probable

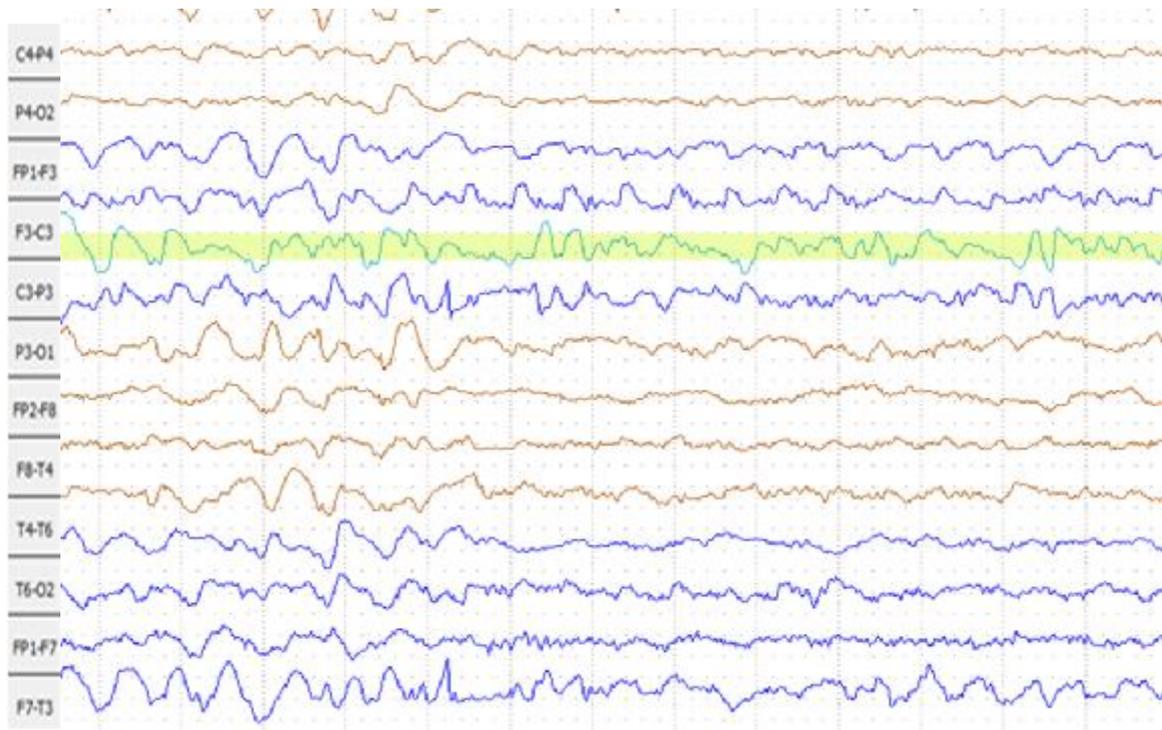


Figure 4 : signes EEG de souffrance temporelle bilatérale avec onde lentes

Patient âgé de 65 ans, admis pour troubles de comportement, EME et troubles de mémoire. le TAP a montré une masse pulmonaire. Ac onconeuronaux négatifs. cause paraneoplasique est probable

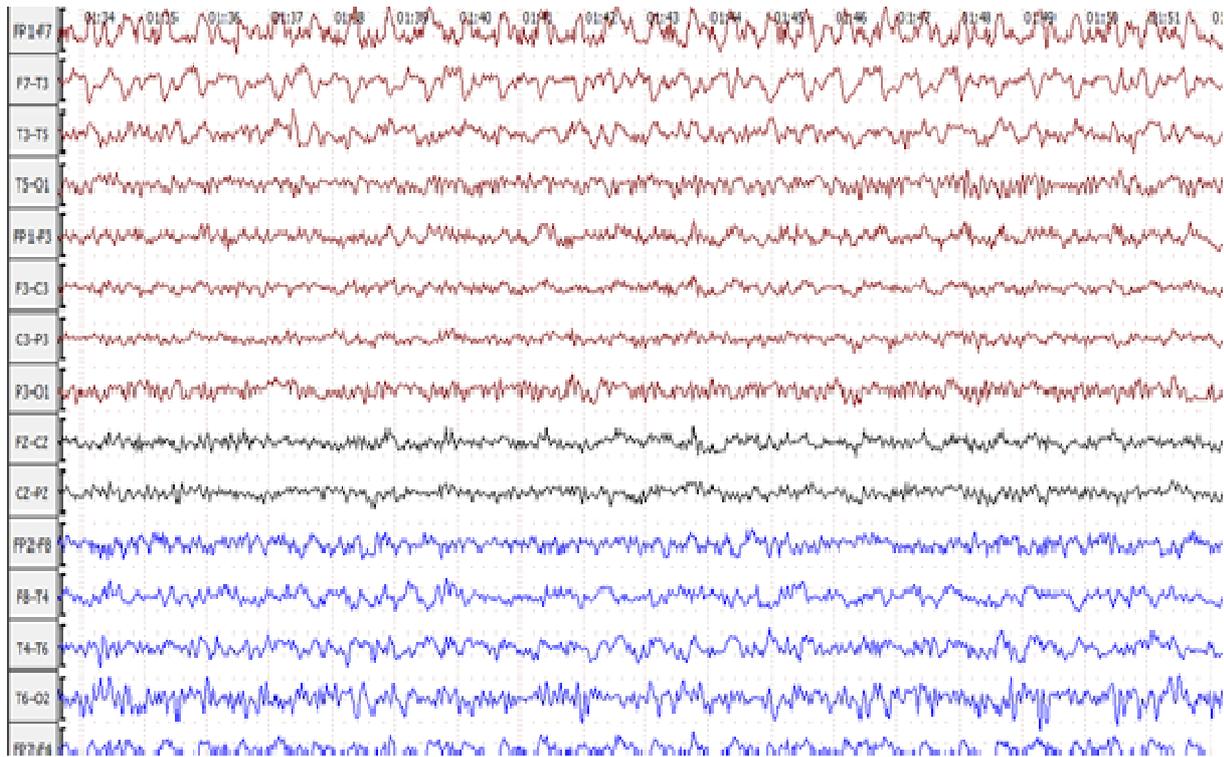


Figure 5 : EEG d'un patient objectivant des ondes lentes predominant en frontotemporale gauche

Patient de 24 ans sans antécédents pathologiques admis pour crises convulsives et troubles de comportements. IRM cérébrale en faveur d'EL avec à l'EEG des pointes lentes frontotemporales gauche.

Tableau 4 : causes des encéphalites limbiques dans notre série et dans la littérature

Encephalites limbiques	Serie Aupy	série M.Vaillant	Notre serie
Cause infectieuse	éliminée	éliminée	70%
Cause paranéoplasique	30%	30%	30%
Cause auto-immune	60%	30%	0%

DISCUSSION

C'est un travail rétrospectif dans lequel nous rapportons les données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de patients souffrant d'encéphalite limbique aiguë ou subaiguë. Nous avons ainsi recruté, au sein du service de neurologie du centre hospitalier universitaire de Fès, seize patients en quatre ans. Nous comparons nos résultats à ceux de la littérature.

En 1960 Brierley a rapporté sous le terme d'encéphalite limbique trois cas de patients présentant un tableau clinique d'installation aiguë ou subaiguë de troubles de la mémoire associés à des crises d'épilepsie, des troubles du comportement et ou de l'humeur. Dans chacun de ces cas il existait une atteinte du cortex limbique et des structures temporo-mésiales [1,2,3,4,5,6].

Le mode de début de l'encéphalite limbique est souvent brutal avec typiquement des troubles mnésiques antérogrades qui sont un élément majeur du diagnostic bien qu'ils ne soient pas toujours au premier plan à la phase initiale ; Ils sont d'intensité variable allant de simples oublis jusqu'à une atteinte massive de la mémoire [7]. Une détérioration intellectuelle et une épilepsie partielle souvent temporale ou d'emblée généralisée complètent le tableau clinique. Des états de mal épileptiques inauguraux ne sont pas rares et peuvent révéler la maladie.

Notre étude retrouve un début aigu dans 56% et subaigu dans 44%, sur le plan clinique deux groupes de patients différents, soit un tableau épileptique associé ou non à une séméiologie psychiatrique sans confusion, soit il s'agit d'un syndrome confusionnel associé à des manifestations neuropsychiatriques.

Dans notre série l'atteinte neuropsychologique (avec troubles de conscience allant de la confusion au coma, troubles de mémoire) est le premier point d'appel, les crises épileptiques (avec une fréquence élevée des épisodes) occupent le deuxième rang avec deux cas d'état de mal épileptique inaugural.

L'évolution des troubles est généralement décrite comme progressive sur quelques semaines avant une stabilisation des troubles.

L'encéphalite limbique est le plus souvent considérée comme un syndrome paranéoplasique par la présence d'auto-anticorps neuronaux spécifiques [4]. La maladie cancéreuse associée est le plus souvent occulte au moment du diagnostic. Elle peut survenir isolément ou en association avec d'autres syndromes neurologiques paranéoplasiques qui atteignent le cerveau, le cervelet, la moelle épinière ou les ganglions rachidiens postérieurs. Dans les formes paranéoplasiques, les anticorps anti-neuronaux type anti-Hu sont identifiés dans le sérum et le LCR de la majorité des patients contrairement à notre série les cinq cas suspectés d'encéphalite paranéoplasique avaient des anticorps anti Hu négatifs.

Dans notre série les causes infectieuses étaient présumées en première position principalement herpétique puis syphilitique (malgré que la PCR herpes fût négative), contrairement à la littérature où la cause dysimmunitaire, pathologie rare cependant elle est sous-diagnostiquée, vient en tête des étiologies, probablement parce que les anticorps onconeuronaux sont réalisés systématiquement chez tous les patients avec suspicion d'encéphalite limbique ainsi que le PET scan alors que par manque de moyens financiers de nos patients ces anticorps n'ont pu être faits chez tous les patients.

L'encéphalite herpétique est une infection cérébrale due à l'herpès virus simplex type 1 (HVS-1). Elle survient à tout âge et se présente comme une encéphalite aiguë nécrosante temporale. Elle est de début rapide (moins de 48 heures), avec fièvre, céphalées, troubles du caractère, du langage et de la mémoire, à la phase d'état, une obnubilation précède le coma, qui peut s'accompagner de convulsions ou de paralysies.

L'IRM cérébrale montre des hypersignaux T2 et FLAIR touchant les structures limbiques.

Le traitement par acyclovir par voie intraveineuse doit être mis en route dès le diagnostic évoqué. L'évolution de l'encéphalite herpétique est gravissime : environ 20% de mortalité, avec des séquelles graves chez les patients survivants. Parmi les facteurs prédictifs de décès : Âge et surtout le délai de la mise en route d'aciclovir. La PCR herpes peut être faussement négative si prélèvement trop précoce (< 72h après le début de la symptomatologie) + + +, par ailleurs dans notre série la PCR n'a été faite que chez quatre patients, par défaut de moyens financiers des patients, avec résultat négatif faisant discuter d'autres étiologies.

La neurosyphilis reste parfois sous diagnostiquée du fait de la non réalisation systématique des sérologies TPHA-VDRL dans certains centres médicaux et aussi à la variabilité des symptômes initiaux qu'elle peut prendre [8]. Elle peut être asymptomatique au début ou se manifester par des symptômes non spécifiques: céphalées, crises comitiales, insomnie, changement de la personnalité, irritabilité, et troubles de mémoire, par contre les tableaux les plus classiques de la neurosyphilis qui sont la méningo-vascularite, la paralysie générale et le tabès sont de moins en moins retrouvés. De même les aspects radiologiques ne sont pas spécifiques par rapport aux autres étiologies inflammatoires affectant le système nerveux central [8]. Un de nos patients a présenté des manifestations psychiatriques inaugurales et isolées pendant un an pour lesquels il a été suivi en psychiatrie. Ce n'est qu'au moment de l'apparition d'une confusion et d'un état de mal épileptique qu'une pathologie organique a été suspectée. L'aspect radiologique à l'IRM cérébrale n'étant pas évocateur d'une neurosyphilis, le diagnostic n'a été posé que par la réalisation systématique des sérologies syphilitiques, vu que la syphilis reste encore fréquente au Maroc et en Afrique subsaharienne, on assiste alors à la recrudescence

de la neurosyphilis due essentiellement à l'insuffisance des méthodes de prévention des maladies sexuellement transmissibles notamment la syphilis et le SIDA [8].

A l'IRM cérébrale, il existe des plages en hypersignal T2 et FLAIR uni ou bilatérales, plus marquées au niveau du cortex, situées dans la partie interne des lobes temporaux, du cortex insulaire et du gyrus cingulaire, il n'existe ni effet de masse ni prise de contraste après injection de Gadolinium. Parfois l'IRM initiale est normale puisque les altérations du signal peuvent apparaître après un certain délai. Une surveillance et un suivi en imagerie sont donc parfois nécessaires. Les anomalies de signal peuvent s'étendre, se stabiliser, régresser partiellement ou totalement. Il persiste alors une atrophie temporale avec une discrète dilatation des cornes temporales. Cet aspect radiologique observé dans cette forme de neurosyphilis peut mimer aussi une encéphalite herpétique. Le terme d'encéphalite limbique était initialement attribué aux patients présentant des troubles neuropsychiatriques avec des lésions néoplasiques et inflammatoires au niveau du lobe temporal en post-mortem. On parlait alors d'encéphalite limbique paranéoplasique. Elle accompagnait ou précédait la découverte d'un cancer. Un carcinome bronchique y était associé dans 50 % des cas. Cependant d'autres cancers peuvent se voir : testicule (20 %), sein (8 %), thymus, lymphome.

Récemment, des tableaux cliniques similaires secondaires à une cause infectieuse ou auto-immune non paranéoplasique ont été décrits. L'encéphalite limbique peut aussi rentrer dans le cadre de connectivites et de vascularites tels que le lupus érythémateux systémique, la maladie de Behçet et le syndrome de Gougerot Sjogren Les causes infectieuses peuvent également être responsable d'une encéphalite limbique et elles sont dominées par les infections à Herpes virus, par conséquent un traitement par Acyclovir doit être instauré immédiatement devant toute suspicion d'encéphalite limbique. En revanche la syphilis comme cause n'a été

rapportée que dans quelques articles, et seulement quatre cas ont été rapportés dans la littérature [8].

Dans la plupart des cas, la tumeur primitive est un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) [7, 10,11]. Des formes associées à des cancers de la prostate, des neuroblastomes et des cancers du sein chez la femme ont également été rapportées. Par ailleurs une encéphalite limbique associée à un mélanome malin n'a jamais été rapporté dans la littérature, Une réaction croisée entre le mélanome et le système limbique est le mécanisme le plus probable de cette association, Cependant les anticorps onconeuraux ne sont pas identifiés encore pour les mélanomes.

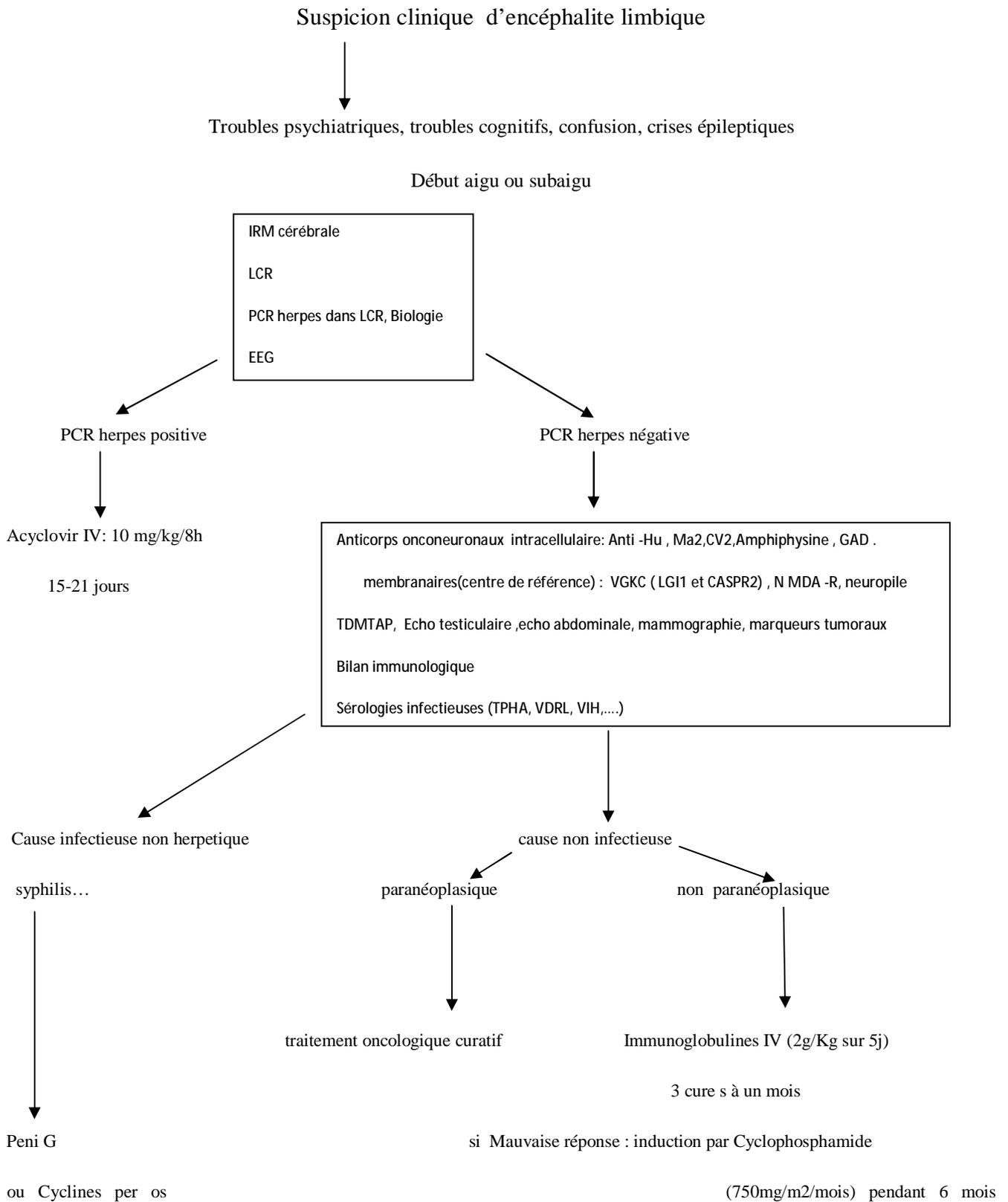
La découverte successive des Anticorps onconeuraux intracellulaires (Grauset al, 1985) en lien avec une néoplasie sous-jacente, puis des Anticorps dirigés contre des antigènes membranaires (NMDA, VGKC) et non liés à un cancer (Buckley et al. 2001), a entraîné l'augmentation exponentielle du nombre de cas diagnostiqué [9,12,13,14].

Malgré la forte suspicion d'encéphalite limbique paranéoplasique chez cinq de nos patients, la négativité des anticorps onconeuraux remet en doute les résultats des laboratoires et devrait nous amener à refaire ces anticorps dans des laboratoires de référence.

Devant un tableau d'encéphalite limbique un bilan incluant PCR Herpes, anticorps onconeuraux, TDM thoracoabdominopelvienne, écho testiculaire, mammographie sérologies infectieuses et bilan immunologique doit être réalisé.

Une prise en charge globale symptomatique est nécessaire. Elle passe par une rééducation neuropsychologique et motrice ; une prise en charge des troubles psychiatriques, prise en charge des troubles de conscience (avec si nécessaire prise en charge en milieu de réanimation) ; une prise en charge spécifique des troubles du sommeil.

Nous proposons un algorithme diagnostique et thérapeutique devant la suspicion d'encéphalite limbique afin d'améliorer et d'accélérer la prise en charge des encéphalites limbiques.



CONCLUSION

Si le tableau clinique d'encéphalite limbique reste dominé (dans notre étude) par les étiologies infectieuses dont les encéphalites herpétiques, diagnostic d'urgence afin de débiter le traitement adapté le plus rapidement possible, les encéphalites auto-immunes sont de mieux en mieux définies. Leur meilleure connaissance incite à rechercher ces pathologies dont le diagnostic précoce permet d'adapter au mieux le traitement et améliorer leur pronostic. Le bilan immunologique doit être intégré au bilan infectieux. Ce ne sera que grâce au recensement de ces encéphalites non infectieuses, via l'élaboration de registres locaux voire nationaux, que nos connaissances de leurs caractéristiques cliniques et paracliniques pourront être améliorées, indispensable pour la validation d'algorithmes décisionnels diagnostiques et thérapeutiques efficaces permettant d'améliorer le pronostic de ces maladies et la connaissance de leurs mécanismes physiopathologiques.

Une étude prospective portant sur ces encéphalites limbiques avec tout le bilan paranéoplasique incluant surtout anticorps onconeuronaux, TDM thoracoabdominopelvienne, échographie abdominale, thyroïdienne et testiculaire est nécessaire afin de mettre en évidence des facteurs pronostics et de débiter sur une prise en charge thérapeutique validée.

REFERENCES

- 1) A.Didelot ;J.Serratrice ;J.Honorat ;G.Serratrice. Encéphalites limbiques. EMC neurologie 2011.17-059-K-13.
- 2) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. Brain 1960;83:357-68
- 3) Corsellis, J A, Goldberg G J, Norton A R. «Limbic encephalitis and its association with carcinoma». Brain 1968; 91:481-96.
- 4) J. Aupy *, N. Collongues, F. Blanc, C. Tranchant, E. Hirsch, J. De Seze. Encéphalites dysimmunitaires, données cliniques,radiologiques et immunologiques. Revue Neurologique, Volume 169, Issue 2, February 2013, Pages 142-153
- 5) Mathieu Vaillant. "Registre local d'encéphalites non infectieuses : De leur description à la proposition d'un algorithme de prise en charge. These soutenue publiquement a la faculte de medecine de grenoble le 31 octobre 2012
- 6) J..Honorat. les encephalites limbiques.un concept en pleine evolution. Revue Neurologique, Volume 165, Issue 1, January 2009, Pages 3-5.
- 7) Pierre Olivier Lang, François Sellal .Une encéphalite limbique non paranéoplasique révélée par une amnésie antérograde. Presse Med. 2008; 37: 775-782.
- 8) F.faiz ; i.kamaoui ;z.souirti ; m.el machkour ;o messouak ; mf belahsen. etiologie particuliere de l'encephalite limbique : la neurosyphilis (a propos de deux cas). african journal of neurological sciences 2009 - vol. 28, no 1

- 9) C.Henry ;H.husson ;T.de Broucker. encéphalite limbique auto-immune avec anticorps antirecepteur NMDA associée à un teratome de l'ovaire : une forme curable d'encephalite limbique paranéoplasique. *Revue Neurologique*, Volume 165, Issue 1, January 2009, Pages 70-75.
- 10) Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997;120:923-8
- 11) C.Dabbeche ;D.Guyon ;F.Loubes-Lacroix ;C.Manelfe. Encephalite limbique paranéoplasique et carcinome epidermoide du poumon. *J.neuroradiol.*,2005 ,32,278-280.
- 12) Alison r. Foster. Jason p. Caplan. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Psychosomatics* 2009; 50:108-113).
- 13) Beau M. Ances,* Roberta Vitaliani,* Robert A. Taylor, David S. Liebeskind, Alfredo Voloschin,David J. Houghton, Steven L. Galetta, Marc Dichter,1 Abass Alavi, Myrna R. Rosenfeld and Josep Dalmau. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* (2005), 128, 1764-1777
- 14) L Bataller, K A Kleopa, G F Wu, et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients : immunophenotypes and outcomes.September 15, 2006.*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 78: 381-385.

FICHE D'EXPLOITATION

NOM

AGE

SEXE

Telephone

ANTECEDENTS:

Medicaux

Chirurgicaux

MODE DE DEBUT

Aigu

Subaigu

SIGNES CLINIQUES

Crises convulsives

Troubles de conscience

Déficit moteur

Troubles de langage

Manifestations psychiatriques

Syndrome méningé

Fièvre

IMAGERIE CEREBRALE

TDM CEREBRALE

IRM cérébrale

PONCTION LOMBAIRE

Elements blancs

Lymphocytes

PNN

Proteinorachie

Glycorachie

PCR herpes

Electroencephalogramme

Anticorps onconeuronaux

Sérologies infectieuses

Bilan immunologique

TDM thoracoabdominopelvien

Echographie :abdominale, pelvienne, testiculaire

TRAITEMENT

Debut /symptomes

Molecule

Durée du traitement

EVOLUTION