

Cas clinique

Encéphalite Limbique Paranéoplasique Révélant une Tumeur du Sein

Paraneoplastic Limbic Encephalitis Revealing a Breast Tumor

Mambila Matsalou GA¹, Nyangui Mapaga J¹, Mfoumou Essono AF², Gnigone PM¹, Mboumba Mboumba CF¹, Nziengui Tirogo C³, Camara IA¹, Saphou-Damon MA¹, Diouf Mbourou N¹, Nsounda A¹, Kouna Ndouongo PH¹

¹ Service de neurologie, CHU de Libreville

² Service de Médecine interne, CHU de Libreville

³ Institut de cancérologie d'Akanda

Auteur correspondant :

Mambila Matsalou Grass Aurelle

Email :

aurellemambila@gmail.com

Tél : (+241) 074389947/

(+241) 061000742

Mots clés : encéphalite limbique; paranéoplasique; tumeur du sein ; Libreville

Key words: limbic encephalitis, paraneoplastic, breast tumor, Libreville

RÉSUMÉ

Les encéphalites limbiques sont des complications rares des cancers du poumon mais aussi des cancers gynécologiques. Nous rapportons le cas d'une patiente de 44 ans, suivie pour Sclérose en plaques sous fingolimod stable. Elle a été hospitalisée pour un trouble de comportement avec propos incohérents associées à des hallucinations visuelles et auditives d'aggravation progressive. L'examen clinique a retrouvé une amnésie antérograde avec des fabulations associées à une adénopathie sus clavulaire droite. Les explorations paracliniques ont permis de retrouver un adénocarcinome du sein droit avec à l'IRM cranio-encéphalique, un hypersignal T₂ dans la région hippocampique gauche et une positivité aux anticorps anti-neuronaux intramembranaires de type acide amino-méthyl-phosphonique, permettant de poser le diagnostic d'encéphalite limbique paranéoplasique. Par ailleurs l'évolution sous immunoglobulines puis chimiothérapie et radiothérapie a été favorable. L'encéphalite limbique paranéoplasique constitue une entité rare et mérite d'être suspectée au même titre que les autres causes d'encéphalopathies.

ABSTRACT

Limbic encephalitis is a rare complication of lung and gynaecological cancers. We report the case of a 44-year-old female patient with multiple sclerosis on stable fingolimod. She was admitted to hospital for a behavioural disorder with incoherent speech associated with progressively worsening visual and auditory hallucinations. Clinical examination revealed anterograde amnesia with fabrications associated with right supraclavicular adenopathy. Paraclinical investigations revealed an adenocarcinoma of the right breast, with a T₂ hypersignal in the left hippocampal region on cranioencephalic MRI and a positive result for intramembrane anti-neuronal antibodies of the amino-methyl-phosphonic acid type, leading to the diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis. Progression was favourable with immunoglobulins, followed by chemotherapy and radiotherapy. Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare entity and should be suspected in the same way as other causes of encephalopathy.

INTRODUCTION

L'encéphalite limbique est une pathologie rare correspondant à des atteintes inflammatoires et immunologiques de l'encéphale portant ou prédominant sur le grand lobe limbique comme décrit par Paul Broca en 1878 [1]. L'origine paranéoplasique en serait l'une des étiologies. L'association avec un cancer pulmonaire est la plus fréquente particulièrement le carcinome neuroendocrine à petites cellules dans 50% des cas, les tumeurs testiculaires dans 20% des cas et le cancer du sein dans 8% des cas [2]. Son diagnostic clinique repose sur la survenue aiguë ou subaiguë d'un tableau associant épilepsie temporale, troubles de la mémoire et troubles psychiatriques dans des proportions variables (syndrome dépressif, irritabilité, troubles du comportement ou délire avec hallucinations) [3]. Le diagnostic repose sur

l'imagerie par résonance magnétique qui montre des anomalies de signal temporo-limbique [4]. Les avancés en immunologie ont permis l'identification de plusieurs anticorps appelés « anticorps anti-onco-neuronaux » qui restent absents dans 40% des cas [5]. Le pronostic est réservé et le seul traitement curatif est la résection précoce de la tumeur primitive [6]. Nous rapportons le cas d'une patiente qui a présenté une encéphalite limbique paranéoplasique associée à un adénocarcinome canalaire du sein droit.

OBSERVATION

Madame SK secrétaire, est une patiente de 44 ans, suivie pour sclérose en plaques forme Récurrente et Rémittente sous Gilenya (fingolimod) stable. Elle a été hospitalisée en urgence au CHU de Libreville pour un trouble de

comportement à type d'agressivité verbale avec propos incohérents depuis 48h associés à une insomnie. Elle présentait depuis plus de trois mois, des troubles de la mémoire et des hallucinations visuelles intermittentes. La patiente tenait également des discours dont le thème principal était une persécution de la part de ses enfants et une « séquestration » selon elle. La patiente a été orientée vers le service de neurologie. À son admission, l'examen retrouvait une altération de l'état général, une température et une glycémie capillaire normale. La conscience était normale. On notait une logorrhée, amnésie antérograde et des fabulations. Il n'y avait pas de trouble d'orientation temporo spatiale ni de trouble praxique. La motricité était conservée. Il existait une hyperesthésie cutanée avec hyperpathie prédominant aux membres supérieurs. Il n'y avait pas de signe d'irritation méningée. L'examen cardiovasculaire et pleuro-pulmonaire étaient sans particularités. L'examen des aires ganglionnaires retrouvait une adénopathie sous-claviculaire droite. Les explorations paracliniques suivantes ont été réalisées : 1) un scanner cérébral sans et avec injection de produit de contraste qui était normal ; 2) une IRM encéphalique qui a révélé un hypersignal dans la région hippocampique gauche sur les séquences T2 ; 3) l'électroencéphalogramme (EEG) qui montrait des activités épileptiques en région fronto-temporale gauche avec des ondes lentes diffuses ; 4) une ponction lombaire (PL) avec examen cytochimique du liquide cérébro-spinal (LCS) normal et recherche de cellules tumorales négative dans le LCS ; 5) le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) retrouve un nodule au niveau du sein droit.

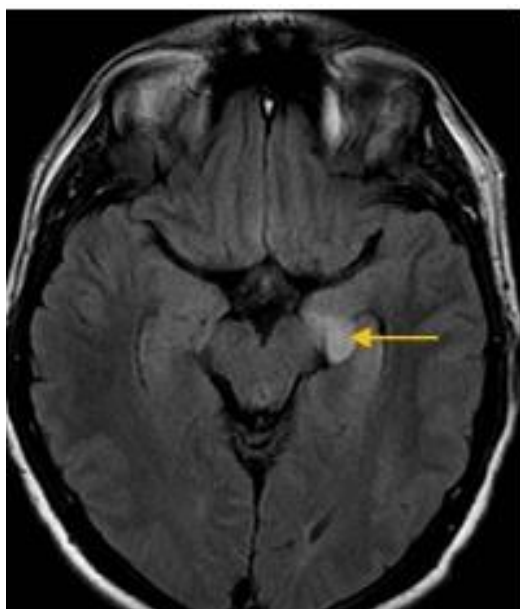
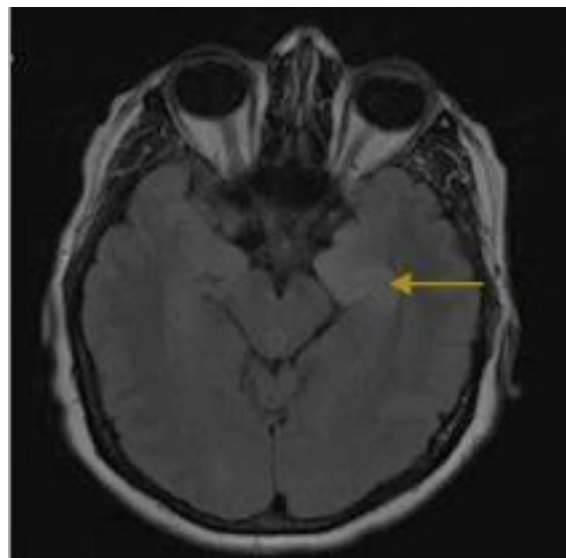


Figure 1 : IRM cérébrale coupe axiale en séquence T2 montrant l'hypersignal de la corne temporale gauche.

Les sérologies virales VIH, hépatites B et C et herpétiques étaient négatives cependant on avait une positivité aux anticorps onco-neuronaux intramembranaire de type AMPr. Une biopsie avec examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic d'adénocarcinome canalaire. Le traitement a consisté alors en une chimiothérapie anti-cancéreuse ; une cure par mois durant deux mois associés

à une hormonothérapie. Ce traitement a permis une amélioration clinique du patient au bout de trois mois. L'IRM encéphalique de contrôle a montré une nette régression de l'hypersignal et le scanner TAP de contrôle après 9 mois a révélé également une quasi disparition des lésions pulmonaires d'allure tumorale. Le diagnostic d'encéphalite limbique paranéoplasique a été retenu.



DISCUSSION

L'encéphalite limbique paranéoplasique a été décrite pour la première fois en 1968 [7]. Elle peut précéder le diagnostic de cancer dans 60% des cas avec un délai moyen de 3,5 mois. Dans le cas de notre patiente, le diagnostic de l'encéphalite limbique a permis le dépistage de la tumeur sous-jacente. Les néoplasies auxquelles elles s'associe sont le cancer bronchopulmonaire dans 50% des cas, les tumeurs testiculaires dans 20% des cas et le cancer du sein dans 8% des cas [2]. Les tumeurs bronchopulmonaires sont majoritairement des carcinomes neuroendocrines à petites cellules (40% à 54% des cas) tandis que les cancers non à petites cellules (CNPC) ne sont retrouvés que dans 4 à 10% des cas [2]. Dans le cas que nous rapportons, il s'agissait d'un adénocarcinome canalaire du sein droit. Il s'agit d'une association rare [2]. Les mécanismes physiopathologiques de cette atteinte ne sont que partiellement élucidés, mais l'hypothèse la plus admise est celle d'une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes exprimés par les cellules du système nerveux similaires aux antigènes tumoraux, entraînant une perte neuronale et une infiltration lymphocytaire et microgliale périvasculaire [8]. L'augmentation d'auto-anticorps dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien dirigé contre le tissu nerveux suggère un phénomène d'auto-immunité et la baisse du taux de ces anticorps après traitement de la tumeur ne fait que reconforter cette hypothèse [3]. On distingue deux groupes d'anticorps onco-neuronaux, qui peuvent soit être dirigés contre une protéine de la surface synaptique soit contre un antigène dit onco-neuronal. Ces deux groupes s'opposent en termes de physiopathologie et de pronostic. Ainsi, les encéphalites liées à un anticorps anti-onco-neuronal sont très souvent associées à un cancer et ont classiquement un mauvais pronostic fonctionnel. Ces anticorps anti-onco-neuronaux (Hu, Yo, CV2, Ma2)

sont dirigés contre des protéines neuronales le plus souvent intracellulaires, qui leur sont donc théoriquement inaccessible *in vivo*. [9]. À l'inverse, les encéphalites associées à des anticorps dirigés contre des protéines exprimées à la surface des canaux synaptique des neurones ne sont pas systématiquement paranéoplasiques et ont généralement un bon pronostic fonctionnel. Ces anticorps ciblent des acteurs de la transmission synaptique (récepteur au glutamate de type NMDAR ou AMPAR, protéine Lgi1, protéine CASPR2) [9]. Il a été démontré pour plusieurs de ces anticorps que la fixation sur leurs cibles est à l'origine d'un dysfonctionnement spécifique et réversible. Ce mécanisme physiopathologique original explique le caractère souvent réversible des symptômes [10-11]. On a retrouvé chez notre patiente une positivité des anticorps membranaires de type anti-AMPA. Les symptômes cliniques peuvent s'installer en quelques heures ou quelques jours, ou parfois être plus insidieux. Anxiété et dépression sont généralement les troubles les plus précoces, mais le trouble caractéristique est l'atteinte de la mémoire antérograde avec oubli à mesure. Les autres manifestations cliniques possiblement associées sont l'agitation, la confusion, l'hypersomnie, les hallucinations et les crises convulsives partielles ou généralisées. Certains de ces troubles peuvent initialement masquer les troubles de la mémoire antérograde caractéristiques de l'affection [8]. À l'exception de crises épileptiques, l'ensemble de ces symptômes a été retrouvé chez notre patient. L'analyse du LCS contribue au diagnostic en montrant l'absence de cellules malignes permettant avec l'absence de prise de contraste méningée à l'IRM d'éliminer des métastases leptoméningées [12]. Tel a été le cas de notre patiente chez qui la recherche de cellules tumorales dans le LCS était négative. Cependant l'examen du LCS peut montrer un syndrome inflammatoire dans 64% des cas [13]. Ce syndrome inflammatoire du LCS est marqué par une hyperlymphocytorachie, une hyperprotéinorachie modérée, la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines et/ou la présence de bandes oligoclonales à l'électrophorèse des protéines du liquide céphalo-rachidien [3]. Le scanner cérébral est habituellement normal, mais l'IRM occupe une place prépondérante dans le diagnostic. En effet l'IRM encéphalique montre dans 64 à 82% des cas, des anomalies de signal uni ou bilatérales des régions amygdalo-hippocampiques. Typiquement il s'agit d'un hypersignal sur les séquences pondérées en T₂ mieux visibles sur les séquences FLAIR et sur les séquences de diffusion. L'IRM peut être normale au stade de début d'où l'importance d'un suivi en imagerie [14]. L'électroencéphalogramme peut montrer des ondes lentes ou des décharges focalisées aux lobes temporaux. Devant un tableau clinique évoquant une encéphalite limbique, il faut impérativement éliminer les autres causes de lésions hippocampiques, notamment les encéphalites virales, et particulièrement une infection à Herpès virus (signes initiaux en IRM comparables mais tableau et évolution cliniques différents), le syndrome de Korsakoff carentiel, les crises focales temporales idiopathiques et une possible méningite carcinomateuse [15]. Enfin quelques cas d'encéphalite non paranéoplasiques ont été rapportés dans

la littérature. Certains auteurs pensent qu'un cancer sous-jacent était présent mais non détecté [13]. Le traitement de ces encéphalites limbiques d'origine paranéoplasique repose avant tout sur le traitement du cancer associé. Il existe dans la majorité de ces cas des anticorps à cible intracellulaire et le traitement immunomodulateur (immunoglobulines intraveineuses, échanges plasmatiques et corticoïdes) serait peu efficace et les séquelles neurologiques seront souvent définitives. Seul le cyclophosphamide est proposé en cas de signe d'évolutivité neurologique en dépit d'un traitement oncologique optimal [3]. Le pronostic immédiat est lié à la localisation et à l'étendue de l'inflammation pouvant occasionner un coma, des troubles neurovégétatifs ou même le décès. À long terme, le pronostic est lié au délai de la prise en charge de la tumeur. Une régression des lésions et une amélioration de l'état neurologique sont particulièrement nettes pour certains patients dont le bilan immunologique retrouvait des anticorps intramembranaires [1]. Cette évolution favorable a été observée chez notre patient qui a bénéficié d'une prise en charge adéquate et précoce.

CONCLUSION

L'encéphalite limbique paranéoplasique constitue une entité rare et mérite d'être suspectée au même titre que les autres causes d'encéphalopathies. Son approche diagnostique a été bouleversée par les découvertes dans le domaine de l'immunologie mais son diagnostic positif repose sur l'IRM cérébrale. Il faut savoir y penser devant toute symptomatologie psychiatrique associée à des troubles mnésiques apparus de façon aiguë ou subaiguë. Son traitement repose sur celui de la néoplasie associée mais son pronostic peut être sombre.

RÉFÉRENCES

1. Broca P. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'Anthropologie*, 2e série. 1878: 385-598.
2. 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 Jul;123 (Pt 7): 1481-94.
3. Didelot A, Serratrice J, Honnorat J, Serratrice G. *EMC Neurologie. Les encéphalites limbiques*. Elsevier Masson SAS, Paris. 2011: 1-13 (17-059- K-13)
4. Rimmelin A, Sellal F, Morand G, Quoix E, Clouet PL, Dietemann JL. Imagerie de l'encéphalite limbique paranéoplasique. *J Radiol*. 1997 Jan;78(1): 73-6.
5. Serratrice G, Pellissier JF, Serratrice J, De Paula A. L'encéphalite limbique. Évolution des concepts.
6. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, René R, Honnorat J, Broët J et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2000 Apr;68(4): 479-82.
7. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain*. 1968 Sep;91(3): 481-96.
8. DABBECHÉ C, GUYON D, LOUBES-LACROIX F, MANELFE C. Encéphalite limbique paranéoplasique et carcinome épidermoïde du poumon. *J. Neuroradiol*. 2005 ; 32:278-80.

9. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* (2015) 1338: 94–114
10. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, et al Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* (2013) 261:129–33
11. B. Joubert T., Ritzenthaler F., Dailler · et al. Encéphalites auto-immunes et encéphalites paranéoplasiques : ce que le réanimateur doit savoir *Méd. Intensive Réa* (2016) 25:S214-S224 DOI 10.1007/s13546-016-1240-1
12. GRAUS F, TITULAER MJ, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404.
13. Gutelkin SH, ROSENFELD MR, Voltz R, Eichen J et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123:1481-94.
14. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:1363-8.
15. Cartalat-carel S, Camdessanche J-P, Antoine J-C, Honnorat J. Syndromes neurologiques paranéoplasiques. *EMC-Neurologie* 2005,2:191-203.