



HAL
open science

Syndrome dépressif et encéphalite limbique: à propos d'un cas

O. Saladini, V. Gelin, E. Bidault, Chantal Remy, J.-C. Antoine, J.-P. Luauté

► **To cite this version:**

O. Saladini, V. Gelin, E. Bidault, Chantal Remy, J.-C. Antoine, et al.. Syndrome dépressif et encéphalite limbique: à propos d'un cas. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 2011, 10.1016/j.amp.2011.04.009 . hal-00765605

HAL Id: hal-00765605

<https://hal.science/hal-00765605>

Submitted on 15 Dec 2012

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.

Accepted Manuscript

Title: Syndrome dépressif et encéphalite limbique: à propos d'un cas

Authors: O. Saladini, V. Gelin, E. Bidault, C. Remy, J.-C. Antoine, J.-P. Luauté

PII: S0003-4487(11)00104-1
DOI: doi:10.1016/j.amp.2011.04.009
Reference: AMEPSY 1324

To appear in: *Annales Médico-Psychologiques*



Please cite this article as: Saladini O, Gelin V, Bidault E, Remy C, Antoine J-C, Luauté J-P, Syndrome dépressif et encéphalite limbique: à propos d'un cas, *Annales médico-psychologiques* (2010), doi:10.1016/j.amp.2011.04.009

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

*Communication***Syndrome dépressif et encéphalite limbique : à propos d'un cas****Depressive syndrom and limbic encephalitis: About a case****O. Saladini^a, V. Gelin^a, E. Bidault^a, C. Remy^b, J.-C. Antoine^c, J.-P. Luauté^a**

^a *Service de Psychiatrie Générale, Hôpitaux Drôme Nord, route de Tain, 26100 Romans, France*

^b *Service de Neurologie, Hôpitaux Drôme Nord, route de Tain, 26100 Romans, France*

^c *Service de Neurologie, Hôpital Bellevue – CHU, 42055 Saint-Étienne Cedex 02, France*

Auteur correspondant : O. Saladini, Service de Psychiatrie Générale, Hôpitaux Drôme Nord, route de Tain, 26100 Romans, France

Adresse email : o.saladini@ch-hdn.fr

Résumé

L'encéphalite limbique est une affection le plus souvent d'origine paranéoplasique se manifestant par des troubles électifs de la mémoire antérograde, une épilepsie et des troubles psychiatriques notamment dépressifs. L'observation que nous présentons, chez un homme de 59 ans, a comme double particularité de s'être manifestée par un état dépressif sévère survenant chez un sujet ayant des antécédents personnels et familiaux de dépressions, et de ne comporter aucune pathologie paranéoplasique associée. On discutera les différentes hypothèses de cet état dépressif chez ce patient et les liens qui pourraient exister au niveau physiopathologique entre son état dépressif et sa pathologie neurologique.

Mots clés : Anticorps anti-récepteurs NMDA ; Dépression ; Encéphalite limbique ; Syndrome paranéoplasique

Abstract

Limbic encephalitis is frequently a paraneoplastic disorder. The symptoms are both neurologic and psychiatric such as loss of memory, seizure and depression. We present the case of a sixty years old man in which severe depression, personal and familial history of mood disorders coexists with limbic encephalitis without any neoplastic disorder. In this case, we discuss hypothesis of links between his depression and his limbic encephalitis

Keywords: Anti-NMDA-receptors antibody; Depression; Limbic encephalitis; Paraneoplastic syndrom

1. Introduction

L'encéphalite limbique est un concept qui remonte aux années 1960, et à la description par Brierley et al. de trois cas d'encéphalites subaiguës affectant électivement les aires limbiques [2]. En 1968, Corsellis et al. établissent le concept d'encéphalite limbique paranéoplasique par l'étude de trois observations de troubles mnésiques antérogrades associés à un cancer pulmonaire [4]. Pendant plusieurs décennies, l'encéphalite limbique a été considérée comme une pathologie rare, toujours paranéoplasique et réfractaire au traitement [1]. La découverte récente d'autoanticorps neuronaux spécifiques dans de nombreux cas d'encéphalites limbiques et la mise en évidence de son caractère auto-immun ont changé le regard des cliniciens sur le caractère réfractaire de cette pathologie ; en effet, il existe des encéphalites limbiques curables, soit par le traitement de la néoplasie associée, soit par l'utilisation de traitements immunosuppresseurs [3]. Le diagnostic repose, d'une part, sur une triade clinique évocatrice associant de façon variable des troubles psychiatriques, une épilepsie et des troubles mnésiques antérogrades, et, d'autre part, sur la présence d'hypersignaux IRM temporaux internes sur les séquences FLAIR ou d'une inflammation du liquide céphalorachidien [5,7]. Les troubles psychiatriques font partie du tableau clinique de manière quasi constante, mais leur intensité et leur expression varient à priori d'un patient à l'autre. De nombreux symptômes ont été décrits : modifications du caractère, troubles du

comportement, désorientation temporo-spatiale, irritabilité, dépression, manie, psychose, tableaux démentiels. Nous présentons ici le cas d'un homme de 59 ans ayant développé un épisode dépressif se manifestant notamment par des idées suicidaires coexistant avec une encéphalite limbique, et nous discuterons les différentes hypothèses de ce tableau clinique et leur relation supposée avec la maladie neurologique.

2. Cas clinique

Monsieur N. H. a 60 ans. Il est marié et père d'une fille de 36 ans. Il travaille comme maçon et est décrit comme « hyperactif ». Dans ses antécédents, on relève un épisode dépressif avec tentative de suicide médicamenteuse en 1994, à l'âge de 45 ans ; nous n'en savons pas plus. Sa fille est décrite comme présentant une cyclothymie. En septembre 2006, en se rendant à son travail, M. H. est victime d'un accident de la route dans des circonstances peu claires et se soldant par de multiples contusions, un traumatisme du genou droit, un traumatisme crânien avec perte de connaissance, ce qui l'oblige à s'arrêter de travailler. Il ne reprendra pas car, quelques semaines plus tard, il développe un tableau dépressif majeur. Celui-ci est traité en ambulatoire par son médecin généraliste par Sertraline à la dose de 50 mg par jour. Cet état dépressif ne s'améliore pas, mais le patient se refuse à tout autre médication. En octobre 2007, M. H. est hospitalisé en service de Médecine pour l'exploration d'un amaigrissement de 15 kg en dix mois, des troubles de la marche, des vertiges, des difficultés d'élocution et des troubles mnésiques concernant les faits anciens et récents. L'examen neurologique est normal, mais le MMS est à 19 sur 28, et les tests neuropsychologiques montrent une amnésie de profil hippocampique. L'IRM montre en séquence T2 un hypersignal temporo limbique bilatéral des hippocampes. La recherche d'une

néoplasie est négative. Le diagnostic d'encéphalite limbique est posé. Secondairement, M. H. présente trois nouveaux malaises qui s'avèrent être des crises comitiales. En janvier 2008, il présente des troubles du comportement à son domicile (agitation, agressivité, refus des traitements), et est réhospitalisé en service de neurologie. Il présente toujours des troubles de la mémoire de type hippocampique, un syndrome cérébelleux statique avec marche instable, une dysarthrie. Le diagnostic d'encéphalite limbique est confirmé et un traitement par immunoglobulines instauré. Au bout de trois cures, on constate une aggravation des performances aux tests psychométriques, et, à l'IRM, une extension de l'hypersignal cortical des régions hippocampiques à la pointe du lobe temporal droit, dont le cortex paraît épaissi et les régions amygdalohippocampiques anormalement globuleuses. Cette aggravation des lésions conduit à rechercher un diagnostic de certitude et à réaliser une biopsie stéréotaxique qui objective un infiltrat inflammatoire des régions temporales internes sans lésion carcinomateuse. En août 2008, alors qu'il est en centre de rééducation pour ses troubles de l'équilibre, il développe un tableau mélancolique avec idées suicidaires puis fugues nécessitant une HDT en milieu psychiatrique. Il est admis en septembre 2008 dans le service pour un tableau associant pleurs, angoisses massives, culpabilité, pessimisme, idées suicidaires et troubles du comportement à type d'agitation et de refus de soins. S'y ajoutent une désorientation temporo-spatiale et une amnésie antérograde. Le tableau dépressif étant au premier plan, un traitement par clomipramine à la dose de 150 mg par jour est institué. Les résultats sont mitigés, avec une amélioration initiale puis une reprise des propos suicidaires, lesquels semblent plutôt s'inscrire, comme les troubles du comportement, dans le cadre d'un processus dégénératif en rapport avec la pathologie neurologique. La prise en charge est alors orientée dans ce sens, avec un ajustement du traitement visant à modérer les troubles du comportement, et surtout le maintien des repères spatiaux. Dans le service, nous sommes témoins d'une fugue de survenue brutale, à la suite de laquelle le patient est retrouvé à quelques centaines de mètres de son domicile et à plusieurs kilomètres de notre service. Progressivement cependant, au bout de quatre mois d'hospitalisation, les troubles s'améliorent et M. H. se stabilise, un retour à son domicile paraît envisageable avec mise en place d'aides. Aujourd'hui, à trois ans d'évolution, le patient vit à domicile, les troubles dépressifs se sont amendés, il est toujours sous traitement par clomipramine (150 mg/jour). Persistent des troubles de la mémoire antérograde et un syndrome cérébelleux modéré. Aucun autoanticorps neuronal spécifique et notamment aucun anticorps antirécepteur au NMDA n'a jamais été trouvé chez ce patient (sang et LCR). Après trois ans de surveillance, aucune pathologie néoplasique associée n'a été observée.

3. Discussion

La présence de symptômes dépressifs chez notre patient peut être interprétée de différentes manières. Au-delà des aspects réactionnels, on évoquera un épisode dépressif directement lié au processus neurologique ou « syndrome thymique organique » (*organic mood syndrom*) [9]. Ensuite, compte tenu des antécédents du patient, on évoquera une pathologie endogène, soit sur le mode du trouble dépressif récurrent (antécédent d'épisode dépressif en 1994), soit sur le mode d'un trouble bipolaire de type 2 (compte tenu du caractère « hyperactif » de la personnalité préexistante). On notera aussi l'aspect impulsif des troubles du comportement de notre patient, et notamment ses passages à l'acte. Même si le tableau dépressif apparaît réel (culpabilité exprimée, pessimisme, idées suicidaires), s'y associent de nombreux autres symptômes : amnésie antérograde, épilepsie et syndrome cérébelleux, pour s'inscrire finalement dans un tableau d'allure démentielle avec désorientation à prédominance temporelle. La symptomatologie neurologique des encéphalites limbiques se limite rarement à cette seule structure [12], c'est le cas de notre patient. Concernant les troubles psychiatriques, la plupart des auteurs insistent sur l'hétérogénéité de ceux-ci. Une revue récente de la littérature [8] a tenté de caractériser les manifestations psychiatriques en fonction des différents types d'encéphalites limbiques auto-immunes (selon la classification actuelle, c'est-à-dire en fonction des anticorps associés dirigés soit contre un antigène intracellulaire, soit contre un antigène de surface). Aucun tableau psychiatrique spécifique n'a été mis en évidence. Cependant, les troubles psychiatriques sont fréquemment au-devant de la scène,

rendant le diagnostic difficile [13]. Ainsi, dans la forme particulière d'encéphalite limbique associée à des anticorps antirécepteurs au NMDA, touchant l'adulte jeune, sur 200 cas publiés, 75 % avaient été examinés initialement par des psychiatres en raison de troubles psychiques. Cette forme d'encéphalite limbique est intéressante et pourrait constituer pour certains [8,10] un modèle physiopathologique des troubles psychiatriques : en effet, l'étude du glutamate et des récepteurs aux NMDA avait déjà permis de proposer une hypothèse neurobiologique de la schizophrénie [11]. Un lien entre le récepteur au NMDA et les symptômes thymiques a également été soulevé avec un résultat plus incertain [10]. Les examens réalisés dans le cadre de l'encéphalite limbique de M. H. n'ont pas montré la présence d'autoanticorps. Cela suggérerait que le modèle de l'encéphalite à autoanticorps antirécepteurs au NMDA ne peut rendre compte de l'ensemble du spectre des troubles de l'humeur. Cependant, nous formulons l'hypothèse que l'épisode dépressif majeur a pu être favorisé chez ce patient présentant une vulnérabilité dépressive par les lésions encéphaliques du système limbique, dont le rôle dans les émotions est bien argumenté [6].

4. Conclusion

Nous avons présenté le cas d'un patient de 59 ans chez lequel coexistaient un tableau dépressif sévère et une encéphalite limbique. Cette dernière est le plus souvent associée à une pathologie cancéreuse ou à des autoanticorps neuronaux. La fréquence des troubles psychiatriques dans cette affection pourrait conduire à en faire un modèle physiopathologique de troubles psychiatriques, même si aucun tableau psychiatrique n'est caractéristique. Elle doit, enfin, attirer l'attention des psychiatres dans le cadre du diagnostic étiologique d'un état dépressif majeur associé à des troubles mnésiques de type hippocampique.

Conflit d'intérêt : aucun

Références

[1] Alamovitch 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.

- [2] Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R. Subacute encephalitis of late adult life. mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357–68.
- [3] Cartalat-Carel S, Leston N, Ducray F, Rogemond V, Honnorat J. Les encéphalites limbiques. Un syndrome mal connu et sous-diagnostiqué. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2008;6:209–18.
- [4] Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481–96.
- [5] Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481–94.
- [6] Habib M. Neurologie des émotions : un panorama des preuves expérimentales et cliniques. *Rev Neuropsychol* 1998;8:471–535.
- [7] Honnorat J. Les encéphalites limbiques. Un concept en pleine évolution. Editorial *Rev Neurol* 2009;165:3–5.
- [8] Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psy* 2010;167:1039–50.
- [9] Krebs MO, Fabre I. Dépression et maladies neurologiques. In: *Les Maladies dépressives*. Paris: Flammarion, Collection Médecine-Science; 2003. p.150–62.
- [10] Le Foll J, Pelletier A. Symptômes psychiatriques d'une encéphalite paranéoplasique à anticorps antirécepteurs NMDA : à propos d'un cas. *L'Encéphale* 2010;36:166–71.
- [11] Mechri A, Saoud M, Khiari G, D'Amato T, Dalery J, Gahal H. Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie : apports des recherches cliniques sur la kétamine. *L'Encéphale* 2001;27:53–9.
- [12] Tüzüm E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *The Neurologist* 2007;13:261–71.
- [13] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594–604.

Discussion

Dr Houillon – À l'issue de cette description clinique très convaincante, il serait intéressant de pouvoir identifier ce qui mérite d'être qualifié de « limbique ». Il y a en effet à prendre en considération la richesse des relations cortico-sous-corticales et la discordance

anatomoclinique. Auriez-vous quelques informations sur l'état antérieur de l'intéressé et de sa personnalité en particulier, ce qui permettrait peut-être d'affiner encore le diagnostic ?

Dr Bourgeois – Très belle observation. Rare ! C'est l'observation d'une vie professionnelle. Ou bien passe-t-on à côté de certains cas ?

À quels types de lésions neuropathologiques cela correspond-il ?

Dr Laxenaire – Très belle observation, très bien présentée. J'aurais une petite restriction sur le terme « encéphalite » qui semblerait impliquer un processus infectieux, ce qui n'est pas le cas. Il vaudrait mieux parler d'encéphalopathie.

Par ailleurs, ne pensez-vous pas que le traumatisme crânien a pu jouer un rôle causal dans la survenue des troubles mnésiques ? Et même de l'état dépressif ?

Dr Van Amerongen – Merci pour votre belle présentation qui évoque le début par l'intermédiaire d'un état dépressif atypique des infections cérébrales par le HIV. Bien entendu à l'époque nous n'avions pas de neuroradiologie fine, mais la localisation limbique était probable.

Réponse du Rapporteur – Au Dr Houillon – Nous n'avons que peu de renseignements sur l'état antérieur de l'intéressé en dehors des éléments qui ont immédiatement précédé l'épisode dépressif. L'hypothèse d'une pathologie bipolaire ne peut être exclue au vu des antécédents personnels et familiaux.

Au Pr Bourgeois – Il s'agit de lésions neuropathologiques inflammatoire à type de gliose.

Au Pr Laxenaire – On peut tout à fait supposer que le traumatisme crânien a pu jouer un rôle dans la survenue de troubles mnésiques et même de l'état dépressif. Toutefois, les antécédents du patient font supposer qu'il existait un terrain favorisant, compte tenu là aussi des antécédents.