

Les défis du diagnostic d'une affection rare dans un contexte de plateau technique limité

Encéphalite auto-immune à anti-corps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate en Afrique noire

Kossivi Apetse^{a,b}, Adama Ephoevi Ga^b, Kokouvi Panabalo Waklatsi^b, Vinyo Kodzo Kumako^{c,d}, Damelan Kombate^{c,d}, Komi Assogba^{a,b}, Agnon Koffi Balogou^{a,b}

^a Faculté des sciences de la santé, Université de Lomé, Lomé-Togo; ^b Service de neurologie, CHU Campus de Lomé, Togo;

^c Faculté des sciences de la santé, Université de Kara, Kara-Togo; ^d Service de neurologie, CHU Kara, Togo

Summary

Autoimmune encephalitis with anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in Black Africa: a clinical case

Autoimmune encephalitis with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) antibodies is the most common autoimmune encephalitis but is rarely reported in sub-Saharan Africa.

We report the first documented case from Togo in a 43-year-old Togolese woman with no specific history admitted for generalised inaugural epileptic seizures preceded by fever and digestive signs and followed by psychiatric disorders and oral dyskinesia. After diagnostic uncertainty, the diagnosis was suggested on day 22 by the extreme delta brush pattern on EEG and confirmed by the presence of specific antibodies in the blood and cerebral spinal fluid. Two courses of methylprednisolone at 1 g/d intravenously for 5 days were administered. The outcome was unfavourable, with death in the context of sepsis on day 56.

Anti-NMDA-R antibody autoimmune encephalitis poses a diagnostic and therapeutic problem in our context. The EEG, which is easily accessible, could help reduce the risk of diagnostic uncertainty for early treatment and a better prognosis.

Introduction

Les encéphalites auto-immunes (EAI) sont caractérisées par une réaction auto-immune dirigée contre les cellules du système nerveux central (SNC) [1]. L'EAI à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (R NMDA) est la plus fréquente des EAI, fréquence estimée à 4% [2]. La présentation clinique est relativement constante depuis sa première description en 2008. Environ 70% des patients présentent des céphalées ou de la fièvre généralement suivies d'un changement rapide de comportement pouvant inclure de l'anxiété, de l'agitation, de l'insomnie, de l'agressivité, des hallucinations visuelles ou auditives, de la paranoïa, des délires grandioses, de l'hyperreligiosité, de la désinhibition sexuelle, de la manie, de la psychose ou de la catatonie [3]. En Afrique subsaharienne, peu de cas

d'EAI à anticorps anti-R NMDA ont été rapportés [4, 5]. Nous en rapportons le premier cas documenté du Togo, pays ouest africain.

Observation

En novembre 2020, Mme S. M., âgée de 42 ans, femme au foyer, sans antécédent personnel ni familial particulier, mariée et mère d'un enfant a été admise dans le service de neurologie du CHU campus de Lomé pour trois épisodes de crises tonico-cloniques d'emblée généralisées avec révulsion oculaire, morsure de la langue et coma post-critique. Ces crises étaient précédées d'une fièvre avec vomissements alimentaires et douleurs abdominales. L'examen à l'admission avait noté un bon état général, une apyrexie, de bonnes constantes hémodynamiques, un examen neurologique normal, une sensibilité hypogastrique et de la fosse iliaque gauche. A J0, le scanner cérébral est revenu normal et l'échographie abdomino-pelvienne retrouvait une formation kystique ovarienne gauche d'allure fonctionnelle. A J1, l'étude du liquide cébrospinal (LCS) a retrouvé un aspect macroscopique légèrement trouble avec 160 éléments/mm³, dont 97% de lymphocytes sans germe visible, une hyperprotéino-rachie à 1,21 g/l et une glycorachie normale à 0,54 g/l. La recherche de cryptocoques était négative, la culture était stérile. La mesure de la pression d'ouverture du LCS était normale. Les analyses sanguines ne montraient pas de signe d'infection (examen de la goutte épaisse, sérologies virales VIH 1 et 2, hépatites B et C, PCR SARS CoV2 sur prélèvement oropharyngé). La glycémie, la fonction rénale et la fonction hépatique étaient normales. La patiente dès J2 d'hospitalisation a présenté de nouveau les crises épileptiques ayant cédé sous 10 mg de diazépam en intraveineuse relayé avec clobazam à 15 mg/j par voie orale pendant 15 jours. Le phénobarbital a été introduit dès cette première crise à la dose de 100 mg par voie orale le soir au coucher. A J5



Kossivi Apetse

sont apparus des vomissements faciles associés à un tableau psychiatrique fait d'une désorganisation psychique et comportementale avec propos incohérents. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a retrouvé en séquence FLAIR un hypersignal temporal interne droit ne prenant pas de contraste en T1 + gadolinium (fig. 1).

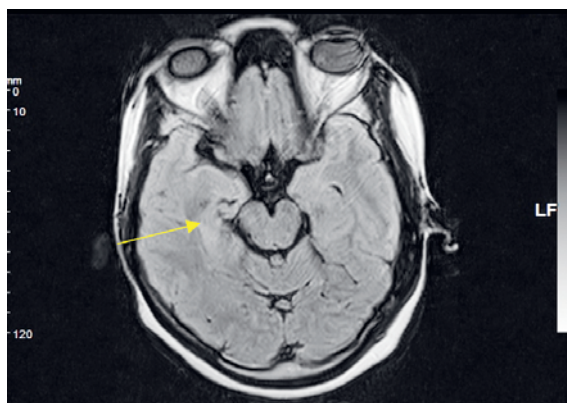


Figure 1: IRM cérébrale en coupe axiale, séquence FLAIR montrant un hypersignal temporal interne droit.

De J6 à J13, le tableau se complétait d'une apathie, d'un mutisme suivi d'une agitation psychomotrice, d'une insomnie. A J14, nous avons noté des dyskinésies orofaciales. Cliniquement, l'évolution est restée stationnaire avec une catatonie à J22.

Sur la base d'arguments épidémiologiques d'une encéphalite à liquide clair lymphocytaire, il a été évoqué une encéphalite tuberculeuse et nous avons débuté par sonde nasogastrique, un traitement antituberculeux (association de rifampicine à 600 mg/j, d'isoniazide à 300 mg/j, d'éthambutol à 1200 mg/j et de pyrazinamide 900 mg/j) par voie orale le matin à jeun à J19 pendant 7 jours. Notre patiente devenait oxygène-requérante à partir de J21 d'hospitalisation.

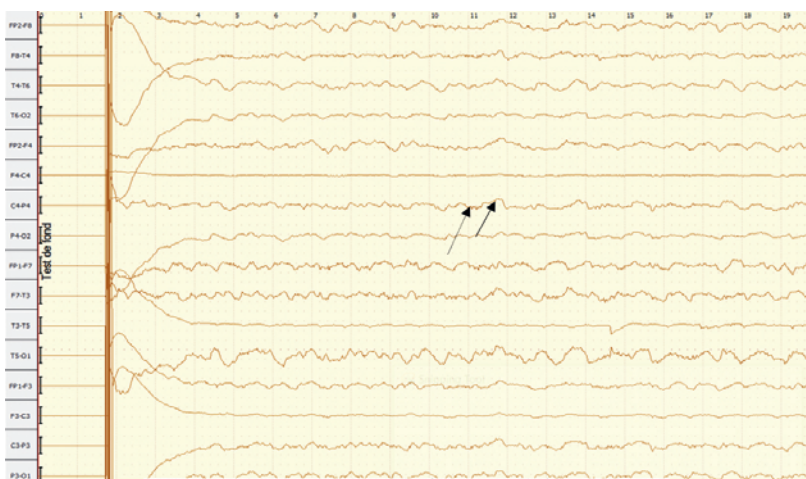


Figure 2: EEG en montage longitudinal montrant des ondes lentes diffuses delta (flèches pleines) surchargées d'activités rapides (flèches en pointillé) donnant l'aspect d'extreme delta brush.

L'électroencéphalogramme (EEG) a été réalisé à J22, montrant un rythme de fond lent fait d'ondes delta autour de 2–3 Hz surchargées d'activités rapides. Cet aspect d'EDB (fig. 2) associé à la présentation clinique nous a fait évoquer une EAI à anticorps anti-R NMDA, ce d'autant que le traitement antituberculeux ne donnait aucune amélioration clinique.

Une deuxième étude du LCS à J29 a fait noter un examen macroscopique et une cytochimie normaux avec une recherche de *Mycobacterium* du complexe *tuberculosis* négative. Un échantillon du LCS et un échantillon sanguin ont été envoyés au laboratoire Cerba à Paris (France) à la recherche d'anticorps anti-R NMDA. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien ne montrait pas d'anomalie.

Un traitement à base de méthylprednisolone à la dose de 1 g/jour pendant 5 jours a été instauré à J30. A J31, PNN/mm nous avons noté une récurrence de la fièvre avec une hyperleucocytose à 20398 PNN/mm motivant la réintroduction d'un traitement antibiotique à large spectre par voie intraveineuse (ceftriaxone 2 g/j). L'évolution est restée identique avec la persistance d'une obnubilation, d'un état catatonique et de dyskinésies orofaciales. A J50, il est survenu des escarres de stade 1 en regard du grand trochanter droit et à la fesse droite. A J52, la recherche dans le sang et le LCS d'anticorps anti-R NMDA revenait positive, confortant l'hypothèse d'EAI à anticorps anti-R NMDA. Un traitement par méthylprednisolone à la dose de 1 g/jour pendant 5 jours en même temps qu'un traitement d'entretien par azathioprine par sonde nasogastrique ont été instaurés. A J53, l'état général s'est dégradé avec l'évolution des escarres de stade 3, une fièvre persistante, une anémie sévère à 5,0 g/dl et une hyperleucocytose à 22 660 PNN/mm³. L'état neurologique est resté stationnaire et le décès est survenu dans un contexte de septicémie à J56 d'hospitalisation.

Discussion

Nous rapportons le premier cas d'EAI à anticorps anti-R NMDA documenté du Togo. Ce cas clinique rapporte les défis du diagnostic d'une affection rare dans un contexte de plateau technique limité. Le diagnostic a été suggéré par l'EEG qui n'a pu être réalisé qu'à J22 pour des raisons d'accessibilité. La confirmation diagnostique biologique n'a été obtenue qu'à J52 avec le résultat de la recherche d'anticorps effectuée par un prestataire hors du pays. Ainsi, un important retard de diagnostic a été constaté malgré un tableau clinique classique. En effet, schématiquement les trois phases cliniques habituelles [3] peuvent a posteriori être identifiées chez la patiente (fig. 3). La phase prodromique a été marquée par une fièvre, des céphalées, des symptômes digestifs, la phase

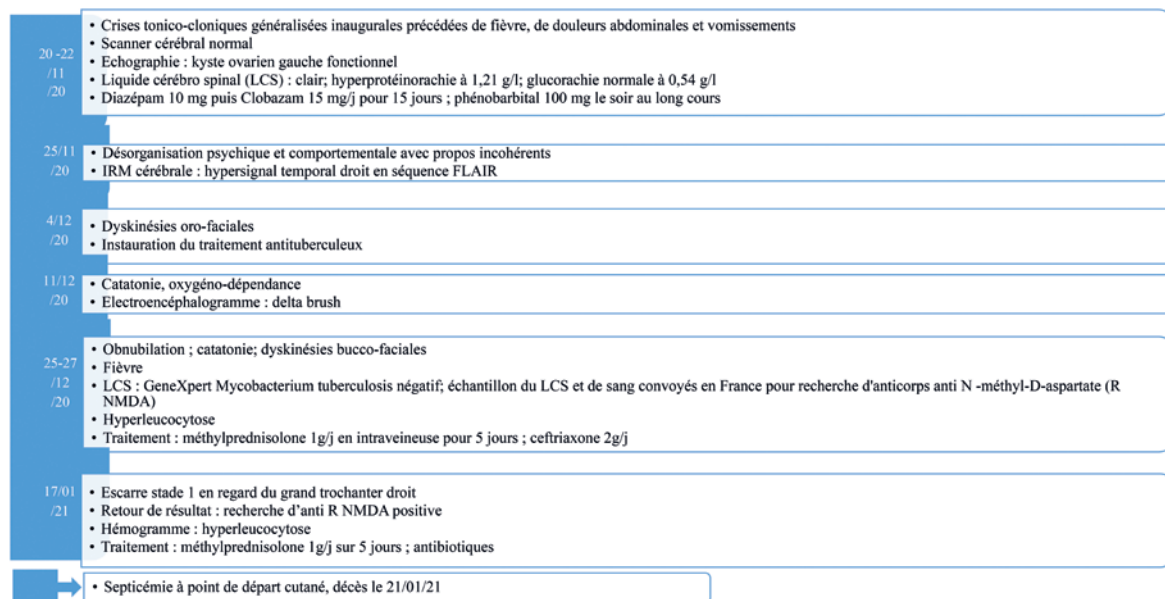


Figure 3: Chronologie des principaux événements du cas clinique.

d'installation aiguë ou subaiguë par des symptômes psychiatriques associés à des troubles neurologiques et la phase d'état par des troubles cognitifs de type confusion, mutisme et troubles mnésiques, des mouvements anormaux dominés par des dyskinésies bucco-faciales. Cependant, le contexte épidémiologique a fait évoquer en premier d'autres diagnostics, notamment celui de la tuberculose qui reste un problème de santé publique en Afrique de l'Ouest [6]. Le diagnostic n'a finalement été évoqué que devant les EDB à l'EEG. Cet aspect particulier récemment mis en évidence est constitué d'ondes lentes delta encochées de rythmes rapides. Il est présent dans 30% des cas et spécifique des encéphalites à anticorps anti-R NMDA [7, 8]. On peut recommander dans notre pratique la réalisation systématique d'un EEG devant tout tableau d'encéphalite. Ceci permettrait de pallier la difficulté d'accès à la recherche des anticorps spécifiques dans nos milieux.

L'EIA à anticorps anti-R NMDA est souvent associée à la présence de tératome ovarien. Dans notre cas, la recherche d'une néoplasie a été infructueuse. En l'absence de tératome ovarien, la thérapeutique aurait consisté en un traitement immunosuppresseur de deuxième ligne (rituximab, cyclophosphamide) [3, 9]. Chez notre patiente, ce traitement n'a pu être administré en raison de son indisponibilité. Ceci a dû contribuer au décès de la patiente, car habituellement 44% des patients ont une rémission complète, 47% des séquelles mineures, 3% des séquelles sévères et 6% décèdent [10]. Les causes les plus fréquentes de mortalité sont les septicémies comme chez notre patiente, les arrêts cardio-respiratoires, les états de mal épileptique et la progression de la tumeur sous-jacente.

Conclusion

L'EAI à anticorps anti-R NMDA pose un problème de diagnostic et de thérapeutique dans notre contexte. Elle doit être considérée comme une étiologie non négligeable devant toute encéphalite subaiguë. L'EEG qui est facile d'accès pourrait aider à réduire le risque d'erreur diagnostique en vue d'un traitement précoce pour un meilleur pronostic.

References

- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar;1338(1):94–114. 10.1111/nyas.1255325315420
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):899–904. 10.1093/cid/cir103822281844
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):63–74. 10.1016/S1474-4422(10)70253-221163445
- Sokhi DS, Bhogal OS. Autoimmune Encephalitis is Recognised as an Important Differential Diagnosis in a Kenyan Tertiary Referral Centre. *BMJ Mil Health*. 2020 Oct;166(5):358. 10.1136/jramc-2019-00133832015184
- Gbadero D, Adegbite E, LePichon JB, Slusher T. Case Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a 4-Year-Old Boyby. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2018;64(4):352–354. 6. Organisation ouest africaine de la santé. Rapport annuel 2017. Mars 2018. [Disponible sur] <https://www.wahooas.org/web-oas/sites/default/files/publications/1653/waho-2017-annual-report.pdf>. Consulté le 20 décembre 2021.
- Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH, Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb;20(2):392–4. 10.1016/j.yebeh.2010.11.02021190901
- Veciana M, Becerra JL, Fossas P, Muriana D, Sansa G, Santamarina E, et al.; Epilepsy Group of the SCN. EEG extreme delta brush: an ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2015 49:280–5. 10.1016/j.yebeh.2015.04.03226071995
- Liu CY, Zhu J, Zheng XY, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:6361479. 10.1155/2017/636147928698711
- Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, Chiang SM, Shuang K, Lin MT, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav*. 2017 Mar;68:57–65. 10.1016/j.yebeh.2016.12.01928109991