



**HAL**  
open science

# Encéphalite auto-immune chez l'enfant et l'adolescent : expression psychiatrique et catatonie

Maryam Soleimani

► **To cite this version:**

Maryam Soleimani. Encéphalite auto-immune chez l'enfant et l'adolescent : expression psychiatrique et catatonie. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01437122

**HAL Id: dumas-01437122**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01437122>**

Submitted on 17 Jan 2017

**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.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**ANNEE 2016**

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'état)**

Par

**Maryam SOLEIMANI**

Née le 21 novembre 1986 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 Octobre 2016

**Encéphalite auto-immune chez l'enfant et l'adolescent :  
expression psychiatrique et catatonie**

Président du jury : Professeur Priscille GERARDIN

Directeur de thèse : Docteur Vladimir FERRAFIAT

Membres du jury : Professeur Christophe MARGUET

Professeur Stéphane MARRET

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME HCN Cardiologie  
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBURHCN Chirurgie plastique  
Mr Bruno BACHY (*surnombre jusque 01/11/15*) HCN Chirurgie pédiatrique  
Mr Fabrice BAUER HCN Cardiologie  
Mme Soumeya BEKRI HCN Biochimie et biologie moléculaire  
Mr Jacques BENICHOU HCN Bio statistiques et informatique médicale  
Mr Jean-Paul BESSOU HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
Mme Françoise BEURET-BLANQUART HCN Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité  
(*surnombre*)  
Mr Guy BONMARCHAND (*surnombre*) HCN Réanimation médicale  
Mr Olivier BOYER UFR Immunologie  
Mr François CARON HCN Maladies infectieuses et tropicales  
Mr Philippe CHASSAGNE HCN Médecine interne (gériatrie)  
Mr Vincent **COMPERE** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale  
Mr Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie  
Mr Pierre **CZERNICHOW** HCH Epidémiologie, économie de la santé  
Mr Jean-Nicolas **DACHER** HCN Radiologie et imagerie médical

Mr Stéfan **DARMONI** HCN Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE** HCN Nutrition

Mme Danièle **DEHESDIN** (*surnombre*) HCN Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric **DI FIORE** CB Cancérologie

Mr Fabien **DOGUETHCN** Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean **DOUCET** SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard **DUBRAY** CB Radiothérapie

Mr Philippe **DUCROTTE** HCN Hépto-gastro-entérologie

Mr Frank **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique

Mr Fabrice **DUPARC** HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique

Mr Eric **DURAND** HCN Cardiologie

Mr Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mme Hélène **ELTCHANINOFF** HCN Cardiologie

Mr Thierry **FREBOURG** UFR Génétique

Mr Pierre **FREGER** HCN Anatomie - Neurochirurgie

Mr Jean François **GEHANNO** HCN Médecine et santé au travail

Mr Emmanuel **GERARDIN** HCN Imagerie médicale

Mme Priscille **GERARDIN** HCN Pédopsychiatrie

Mr Michel **GODIN** (*surnombre*) HB Néphrologie

M. Guillaume **GOURCEROL** HCN Physiologie

Mr Philippe **GRISE** (*surnombre*) HCN Urologie

Mr Dominique **GUERROT** HCN Néphrologie

Mr Olivier **GUILLIN** HCN Psychiatrie Adultes

Mr Didier **HANNEQUIN** HCN Neurologie

Mr Fabrice **JARDIN** CB Hématologie

Mr Luc-Marie **JOLY** HCN Médecine d'urgence

Mr Pascal **JOLY** HCN Dermato - Vénérologie

Mme Annie **LAQUERRIERE** HCN Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent **LAUDENBACH** HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Joël **LECHEVALLIER** HCN Chirurgie infantile

Mr Hervé **LEFEBVRE** HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry **LEQUERRE** HB Rhumatologie

Mr Eric **LEREBOURS** HCN Nutrition

Mme Anne-Marie **LEROI** HCN Physiologie

Mr Hervé **LEVESQUE** HB Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** HCN Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER** HCN Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand **MACE** HCN Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David **MALTETE** HCN Neurologie

Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique **LANIEZ**                      UFR    Anglais

Mr Thierry **WABLE**                              UFR    Communication

**II - PHARMACIE**

**PROFESSEURS**

Mr Thierry **BESSON**                              Chimie Thérapeutique

Mr Jean-Jacques **BONNET**                      Pharmacologie

Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)                      Biophysique

Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZ</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE**

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation mais en probation.

## **Remerciements**

A Madame le Professeur Priscille Gérardin,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

J'ai eu la chance de travailler dans votre service et de bénéficier de votre enseignement. Je vous remercie pour votre bienveillance, et pour la confiance que vous m'accordez en m'intégrant dans votre équipe pour mon assistanat. Je vous suis reconnaissante d'avoir soutenu et encouragé ma demande de stage hors-filière en génétique clinique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Christophe Marguet,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici la marque de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane Marret,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de considérer ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Vladimir Ferrafiat,

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse.

Je te remercie de m'avoir donné la chance de bénéficier de ton expertise sur les maladies auto-immunes à expression psychiatrique, de m'avoir partagé ta passion pour ce sujet, de m'avoir accompagné avec tant de patience, de gentillesse et de bienveillance jusqu'au bout de ce travail. Ta passion du métier et de l'enseignement, ton obstination à faire bouger les lignes, ta volonté communicative de toujours se dépasser, ton intolérance à l'injustice, ton investissement auprès des patients et de leur famille, forcent mon respect et sont une inspiration pour moi. J'ai beaucoup appris à ton contact lorsque j'étais interne à Rimbaud. Merci de m'avoir encouragé, de m'avoir si bien accueilli, de m'avoir fait une place dans ton unité, d'avoir choisi de croire en moi. Je te serais toujours reconnaissante.

Aux Dr Pera, Dr Abekhzer, Dr Chastan, Dr Clastot, Dr Penven, Dr Lemoine, Dr Kuczera, Dr Goldenberg, Dr Guerrot, qui m'ont encadré durant mes différents semestres d'internat et transmis leur enseignement.

Aux autres médecins, aux soignants, aux personnels hospitaliers, que j'ai rencontrés durant mon internat au CH de Navarre, au CH du Rouvray, au CHU de Rouen, dans de l'unité de génétique clinique, qui m'ont partagé leur savoir faire, leur sens clinique, leur raisonnement médical, leur éthique, leur vision sur leur métier, leurs questionnements.

A toute l'équipe de l'unité Arthur Rimbaud, qui montre chaque jour ce que veut dire travailler ensemble. Vous êtes trop nombreux pour que je puisse tous vous nommer, alors je m'adresse à vous tous. Pour votre solidarité, votre générosité, votre courage, votre dévouement auprès des patients, pour m'avoir partagé votre professionnalisme et votre expérience, pour votre regard plein de tendresse et d'humour sur votre travail, pour m'avoir intégrée au sein de la famille Rimbaud, merci.

A ma précieuse famille, aux liens du cœur,  
A mes sœurs Jaleh et Bahar, à mon frère Jahan, à Gwen, à Adel, à Anne,  
A mes chers parents,  
Doustetoun daram.

A mes très chères et inestimables amies, aux femmes formidables que vous êtes, tant de souvenirs, avec vous j'ai grandi,  
Sherley, Emilie, Laura, Samaneh, Marion, Stéphanie, Sonia, Aurélie.

A Amandine, mon amie et consœur. Pour tes sages conseils, ton soutien, ton affection. Pour nourrir ma réflexion et me redonner toujours le sourire. Pour toutes ces heures passées à rédiger nos thèses et à refaire le monde.

A mes amis rouennais, Emilie, Guillaume, Sofiane, Shiva, Julia, Sébastien, Cyril, Dora,  
pour tous ces moments de partage, pour vos encouragements, vos ondes si positives.

Aux bons souvenirs de la vie ébroïcienne.

A mes cointernes psychiatres, ce fut un plaisir de vous côtoyer, au travail ou en dehors, Maïdo, Céline, Daniel, Jean, Pierre, Erwan, Lucie-Orianne, Sarah, Damien, Benjamin, et les autres.

Merci.

Aux enfants et adolescents hospitalisés à Rimbaud,  
A tous les patients,  
Qui m'ont donné les plus grandes leçons de vie.

## *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*

## Liste des abréviations

Ac : anticorps

EAI : Encéphalite auto-immune

EEG : électroencéphalogramme

EL : encéphalite limbique

IgIV : immunoglobulines par voie intra-veineuse

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LES : lupus erythémateux systémique

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

TEMP : tomographie par émission de monophotonique

TEP-FDG : tomographie par émission de positons, couplé au fluoro-désoxy-glucose

TG : thyroglobuline

TPO : thyroperoxydase

## **Tableaux et figures**

**Tableau n°1 : Antigènes ciblés par les anticorps anti-neuronaux, syndromes neurologiques et cancers associés**

**Schéma n°1 : démarche diagnostique d'une encéphalite auto-immune**

**Tableau n°2 : Critères diagnostiques du Lupus erythémateux systémique selon l'ACR**

**Tableau n°3 Atteintes du système nerveux central dans le LES selon l'ACR**

**Tableau n°4 : Facteurs anti-nucléaires dans le LES**

**Figure n°1 : anatomie du système limbique**

**Tableau n°5 : présentation clinique initiale de l'EL à anticorps anti-NMDAR et à HSV1**

**Schéma n°2 : Evolution multiphasique de l'encéphalite anti-NMDA**

**Tableau n°6 symptomatologie de l'encéphalite anti-NMDA chez l'enfant et l'adolescent**

**Tableau n°7 : Critères diagnostics de l'encéphalite NMDA**

**Tableau n° 8 : Traitement immunologique de l'EAI anti-NMDAR**

**Tableau n°9: Caractéristiques cliniques de l'encéphalite de Hashimoto chez l'enfant et l'adulte**

**Tableau n°10 : Catégories de dysthyroïdie chez 85 patients ayant une encéphalite de Hashimoto**

**Tableau n° 11 : Caractéristiques para-cliniques de l'encéphalite de Hashimoto chez l'enfant et l'adulte**

**Tableau n°12 : Critères diagnostiques de l'encéphalopathie de Hashimoto.**

**Tableau n°13 : Symptômes catatoniques de la sphère de la volition**

**Tableau n°14 : différences épidémiologiques entre la catatonie du sujet jeune et celle du sujet adulte**

**Tableau n°15 : spécificités cliniques du syndrome catatonique chez le sujet jeune**

**Tableau n°16 : Critères diagnostiques de la catatonie chez l'enfant et l'adolescent**

**Tableau n°17 : traitement de la catatonie du sujet jeune**

**Tableau n°18 : Caractéristiques cliniques de la catatonie « psychiatrique » versus « organique »**

**Tableau n°19 : Caractéristiques de la catatonie associée à une EAI**

**Tableau n°20 : Symptômes psychiatriques et cognitifs atypiques**

**Figure n°2 : IRM cérébrale de Anne-Sophie**

**Tableau n°21 : Faisceau d'arguments pour le diagnostic de neurolupus chez Anne-Sophie.**

**Figure n°3 : Evolution de la catatonie et des troubles du comportement en fonction du traitement chez Anne-Sophie.**

**Tableau n°22 : Faisceau d'arguments pour le diagnostic d'EAI à Ac négatifs chez Tom.**

**Figure n°4 : Evolution de la catatonie et des troubles du comportement en fonction du traitement chez Tom.**

**L'algorithme n°1 : Algorithme décisionnel pour la démarche diagnostique et thérapeutique des encéphalites auto-immune.**

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b>	<b>22</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES ENCEPHALITES AUTO-IMMUNES</b>	<b>24</b>
<b>1) DEFINITION DE L'ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE</b>	<b>25</b>
1.1) ENCEPHALITE	25
1.2) AUTO-IMMUNITE	26
1.3) UNE DECOUVERTE IMPORTANTE : LES ANTICORPS ANTI-NEURONAUX	27
1.4) L'ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE : UNE PATHOLOGIE A PART ENTIERE	31
<b>2) ENCEPHALITE LUPIQUE OU NEUROLUPUS</b>	<b>33</b>
2.1) LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE (LES)	33
2.2) NEUROLUPUS	34
2.3) DEFINITION	34
2.4) EPIDEMIOLOGIE	35
2.5) CLINIQUE	36
2.6) EXPLORATION PARACLINIQUE	38
2.7) PHYSIOPATHOLOGIE	40
2.8) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	41
2.8) TRAITEMENT	41
<b>3) ENCEPHALITE LIMBIQUE</b>	<b>43</b>
3.1) LE SYSTEME LIMBIQUE : ANATOMIE FONCTIONNELLE	43
3.2) ENCEPHALITE LIMBIQUE AUTO-IMMUNE	44
3.3) CLASSIFICATION DES ENCEPHALITES LIMBIQUES	48
<b>4) ENCEPHALITE ANTI-NMDA</b>	<b>49</b>
4.1) EPIDEMIOLOGIE	49
4.2) CLINIQUE	49
4.3) EXPLORATION PARACLINIQUE	53
4.4) PHYSIOPATHOLOGIE	57
4.5) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	61
4.6) CRITERES DIAGNOSTIQUES	62
GRAUS ET AL.	62
4.7) TRAITEMENT	63
4.8) EVOLUTION	68
<b>5) ENCEPHALITE DE HASHIMOTO OU ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO</b>	<b>69</b>
5.1) EPIDEMIOLOGIE	69
5.2) CLINIQUE	69
5.3) EXPLORATION PARA-CLINIQUE	72
5.4) PHYSIOPATHOLOGIE	78
5.5) CRITERES DIAGNOSTIQUES	79
5.6) TRAITEMENT	80
<b>DEUXIEME PARTIE : LA CATATONIE</b>	<b>81</b>
<b>1) CATATONIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT : GENERALITES</b>	<b>82</b>
1.1) EPIDEMIOLOGIE	82
1.2) HISTORIQUE, NOSOGRAPHIE	82
1.3) CLINIQUE	83
1.4) EVOLUTION, COMPLICATIONS	85
1.5) CATATONIE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT : SPECIFICITES	86
1.6) CRITERES DIAGNOSTICS CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT	88
1.7) MODELE PSYCHOPATHOLOGIQUE	89

1.8) TRAITEMENT DE LA CATATONIE	91
<b>2) CATATONIE D'ORIGINE ORGANIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT</b>	<b>93</b>
2.1) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	93
2.2) LIEN ENTRE CATATONIE ET MALADIE ORGANIQUE	94
2.3) COMPARAISON DES PARTICULARITES CLINIQUES ENTRE LA CATATONIE « PSYCHIATRIQUE » VERSUS « ORGANIQUE »	94
TABLEAU N°18 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA CATATONIE « PSYCHIATRIQUE » VERSUS « ORGANIQUE »	95
<b>3) CATATONIE ET ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT</b>	<b>96</b>
3.1) CATATONIE ET ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE : SPECIFICITES	96
3.2) LA DIFFICULTE DIAGNOSTIQUE ENTRE ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE ET PATHOLOGIE PSYCHIATRIQUE DEVANT UNE CATATONIE	97
3.3) TRAITEMENT DE LA CATATONIE ASSOCIEE A L'ENCEPHALITE AUTO-IMMUNE	98
<b>CAS CLINIQUES</b>	<b>100</b>
<b>CAS N°1</b>	<b>101</b>
<b>CAS N°2</b>	<b>106</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>110</b>
<b>1) ENJEU DIAGNOSTIQUE</b>	<b>111</b>
1.1) DES SYMPTOMES PSYCHIATRIQUES ATYPIQUES	111
1.2) UN ENJEU COGNITIF MAJEUR	111
1.3) QUELLES SONT LES EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES ?	112
1.4) QU'EN EST-IL DES SITUATIONS A ANTICORPS NEGATIFS ?	112
<b>2) ENJEU THERAPEUTIQUE</b>	<b>113</b>
2.1) LA NECESSITE D'UN TRAITEMENT PRECOCE ET AGRESSIF	113
2.2) UN TRAITEMENT EMPIRIQUE	114
2.3) REHABILITATION COGNITIVE	115
<b>3) ALGORITHME DECISIONNEL</b>	<b>116</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>118</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>120</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>127</b>

## Introduction

Les maladies auto-immunes peuvent avoir une expression psychiatrique. En effet, lorsque l'inflammation touche le système nerveux central, il en découle des symptômes neurologiques, psychiatriques, cognitifs. La connaissance scientifique et médicale de ces maladies auto-immunes et de leur expression neuro-psychiatrique ne cesse de croître. Par exemple, le lupus érythémateux systémique, maladie emblématique de l'auto-immunité, qui peut toucher divers organes (peau, rein, cartilage...), était connu de longue date par les internistes, les rhumatologues, les néphrologues... Désormais, les psychiatres s'y intéressent également. Une grande vague de connaissance est amenée par la découverte constante de nouveaux anticorps anti-neuronaux, responsables d'encéphalites auto-immunes paranéoplasiques ou non, permettant de poser des diagnostics autrefois inconnus. Ces maladies auto-immunes surviennent aussi bien chez l'adulte que chez le sujet jeune. Elles nécessitent des traitements spécifiques, immunologiques, parfois lourds.

Les troubles psychiatriques présentés par les patients peuvent être sévères. Il peut s'agir par exemple d'un délire, d'hallucinations, d'un épisode maniaque, d'un trouble dépressif résistant ou récurrent. Ces troubles psychiatriques sont parfois inauguraux ou au premier plan. Dans ces situations, la symptomatologie psychiatrique n'oriente pas d'emblée vers une cause auto-immune, ce qui peut conduire à des erreurs diagnostiques et thérapeutiques préjudiciables pour le patient. D'une part, le processus inflammatoire causé par l'auto-immunité peut s'aggraver, jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital. D'autre part, les lésions peuvent être irréversibles et laisser des séquelles à vie pour le patient. Ces éléments nous conduisent à nous poser la question suivante : sur quels éléments le psychiatre doit-il évoquer une cause auto-immune devant des troubles psychiatriques. Nous verrons que les symptômes psychiatriques peuvent avoir un caractère atypique, s'accompagner de troubles cognitifs ou d'un syndrome catatonique.

L'objectif de cette thèse est de mener une réflexion sur l'enjeu diagnostique et thérapeutique dans ces maladies auto-immunes à expression psychiatrique, chez l'enfant et l'adolescent.

Dans la première partie, nous nous intéresserons à la notion d'encéphalite auto-immune que nous approfondirons avec trois grands exemples, après une revue exhaustive de la littérature : le neurolupus, l'encéphalite anti-NMDA, l'encéphalite de Hashimoto.

Dans la seconde partie, nous nous pencherons sur la catatonie en tant que syndrome d'une importance majeure dans le raisonnement diagnostique et thérapeutique de part son lien fort entre psychiatrie et organicité.

Ensuite, deux cas cliniques pédiatriques nous permettront d'illustrer ces maladies auto-immunes dans leur expression psychiatrique et les enjeux qu'elles soulèvent.

Enfin, dans la discussion, nous confronterons l'ensemble des éléments pertinents tirés de ce travail afin de mener jusqu'au bout notre réflexion sur l'enjeu diagnostique et thérapeutique dans les maladies auto-immunes à expression psychiatrique, chez l'enfant et l'adolescent. Nous proposerons un algorithme décisionnel sur la démarche diagnostique et thérapeutique, tiré de cette réflexion.

**Première partie : Les encéphalites auto-immunes**

## 1) Définition de l'encéphalite auto-immune

### 1.1) Encéphalite

On désigne sous le terme d'encéphalopathie toute atteinte focale ou diffuse de l'encéphale. Il s'agit d'une définition globale, qui tire ses racines du grec *enkephalos* « cerveau » et *pathos* « souffrance ». L'encéphalite, terme plus spécifique, désigne l'inflammation de l'encéphale. Cette inflammation peut toucher une partie plus ou moins importante du cerveau. Le processus inflammatoire doit être associé à des preuves cliniques de dysfonctionnement neurologique(1) : une altération de l'état mental, des crises d'épilepsie, un déficit neurologique focal. Dans sa forme aiguë, l'encéphalite est un processus inflammatoire qui se développe de manière rapidement progressive entraînant une réelle neurodégénérescence.

L'incidence de l'encéphalite dans les pays occidentaux est estimée à 5-10 pour 100 000 habitants par an (2).

Les causes d'encéphalite sont nombreuses. Les plus fréquemment reconnues sont les causes infectieuses, comprenant les causes virales et bactériennes. Cependant, une étude faite par un centre spécialisé dans le domaine de l'encéphalite montrait qu'aucune étiologie n'était retrouvée chez 63% des patients, après une batterie de tests pour 16 agents infectieux potentiels(3). Dans les autres causes, on trouve des causes métaboliques, toxiques, carencielles. Enfin, une partie des encéphalites trouve son étiologie dans l'auto-immunité. Durant ces dix dernières années, un nombre grandissant d'encéphalites non infectieuses majoritairement auto-immunes a été identifié. Ce sont ces encéphalites auto-immunes qui nous intéresseront dans ce travail de thèse.

## 1.2) Auto-immunité

L'auto-immunité résulte de la rupture de tolérance aux antigènes du soi. Ainsi, les maladies auto-immunes surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'autoantigènes. Le patient doit alors lutter lui-même contre ses propres défenses immunitaires.

La prévalence des maladies auto-immunes est estimée à 5%. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes : les maladies spécifiques d'organe (exemples : diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto) et les maladies systémiques (exemple : les connectivites dont le lupus érythémateux systémique). L'objectif des traitements médicamenteux est de réduire la réponse immune et l'inflammation d'une part, et de pallier les conséquences fonctionnelles des atteintes cellulaires ou tissulaires d'autre part.

Ces maladies sont multifactorielles : sur un terrain génétique prédisposant, divers facteurs environnementaux se surajoutent pour déclencher une auto-immunité pathologique. C'est le cas des infections dont il a été montré qu'elles jouaient un rôle dans l'activation des lymphocytes auto-réactifs selon différents mécanismes. C'est aussi le cas de différents agents physicochimiques qui peuvent participer au déclenchement des maladies auto-immunes (les rayons ultra-violets ou de nombreux médicaments dans le lupus). Certaines maladies auto-immunes sont déclenchées par un traumatisme (antigènes exclus du cristallin et uvéite post-traumatique). Un processus néoplasique peut également être le déclencheur d'une maladie auto-immune par expression de néo auto-antigènes en lien avec les événements oncogènes. Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme en raison de la présence des œstrogènes.

Sur le plan physiopathologique, on compte différents intervenants de la réponse auto-immune :

- Les auto-antigènes : ils sont soit spécifiques d'organes car présents dans un seul organe (thyroperoxydase dans les thyrocytes) ou à la surface d'un seul type cellulaire, soit ubiquitaires et présents dans toutes les cellules (ADN, nucléoprotéines, mitochondries)
- Les lymphocytes T et les lymphocytes B auto-réactifs : Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale de part la fabrication d'immunoglobulines appelées

anticorps. Pour être actifs, les lymphocytes B doivent se lier directement à un antigène. Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire, par une réponse immunitaire vis à vis d'organismes pathogènes à l'intérieur des cellules entraînant leur destruction. Chez l'individu sain, l'activation de ces lymphocytes est étroitement contrôlée (tolérance périphérique). En revanche, dans l'auto-immunité, des mécanismes pathologiques divers conduisent à leur activation.

- Les cellules dendritiques : elles jouent un rôle important dans l'auto-immunité. Elles peuvent être soit tolérogènes, soit immunogènes et stimulantes des lymphocytes T ou B auto-réactifs après activation par des phénomènes inflammatoires. Par exemple, la sécrétion d'interféron type 1 par les cellules dendritiques plasmacytoïdes orchestre la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires au cours du lupus érythémateux systémique.
- Les auto-anticorps : dans un certain nombre de maladies auto-immunes (mais pas toutes car l'auto-anticorps peut être seulement un marqueur), l'effet lésionnel des auto-anticorps sur le tissu cible est prépondérant. Il existe trois principaux mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires : l'induction d'une cytolysse de la cellule cible, la modification de la fonctionnalité de l'antigène cible (par exemple en se liant à des récepteurs membranaires en modifiant ainsi l'expression ou les fonctions biologiques de ces récepteurs), la formation de complexes immuns (les complexes antigène-anticorps peuvent se former dans la circulation puis se déposer au niveau des tissus).

### **1.3) Une découverte importante : les anticorps anti-neuronaux**

Les anticorps anti-neuronaux sont des auto-anticorps d'une grande importance de part leur implication dans les atteintes neurologiques de cause dysimmunitaire. Ils sont liés à des syndromes neurologiques qui correspondent généralement à des atteintes du système nerveux central, mais qui touchent parfois le système nerveux périphérique.

Historiquement, les anticorps anti-neuronaux (Ac anti-neuronaux) ont été identifiés dans le contexte de syndromes neurologiques paranéoplasiques. Ces syndromes sont rares, affectant moins de 1 % des patients atteints de cancers. Par définition, un syndrome neurologique paranéoplasique est un syndrome neurologique en rapport avec un cancer mais non causé par le cancer lui-même ou des métastases ni par ses complications iatrogènes,

infectieuses, vasculaires ou carencielles. L'apparition du syndrome est donc dû à des réactions autoimmunes déclenchées par le cancer, et dirigées contre des antigènes communs aux cellules nerveuses et aux cellules cancéreuses, par un mécanisme d'immunité croisée.

Pour exemple d'anticorps (Ac) découverts dans le cadre de syndromes paranéoplasiques, les Ac anti-récepteur de l'acétylcholine impliqués dans un syndrome neurologique périphérique, la myasthénie, ont été mis en évidence dans les années 1970. Pour les Ac impliqués dans des atteintes du système nerveux central, les découvertes débutent dans les années 1980, avec notamment l'anticorps anti-glutamate décarboxylase (anti-GAD) dans le syndrome de l'homme raide, et l'anticorps anti-Hu dans les encéphalites limbiques paranéoplasiques.

Dans les dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont permis la découverte d'un nombre considérable de nouveaux anticorps anti-neuronaux, avec différents tableaux cliniques, avec ou sans néoplasie sous-jacente. L'association à un cancer n'est donc pas systématique. Les anciennes classifications qui divisaient les anticorps en deux catégories en fonction qu'ils étaient associés à un cancer ou non, sont devenues obsolète depuis que les chercheurs se sont aperçus que la présence ou non d'une néoplasie ne constituait pas un critère discriminant. Actuellement, selon la proposition de Lancaster et Dalmau, on classe les Ac anti-neuronaux et les syndromes neurologiques associés selon la localisation de l'antigène cible et de la réponse immunitaire induite(4). Les Ac anti-neuronaux peuvent être classés en deux groupes : ceux à cible intracellulaire et ceux à cible membranaire (**voir tableau n°1**).

- Dans le groupe des anticorps à cible intracellulaire : les cibles, nucléaires ou cytoplasmiques, sont pour la plupart exprimées à la fois par les neurones et par certaines cellules cancéreuses d'où le nom d'antigènes onconeuronaux et celui d'anticorps anti-onconeuronaux. Ils sont essentiellement associés aux syndromes neurologiques paranéoplasiques. Ces anticorps de type anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo ne sont, pour la plupart, pas directement pathogènes. Ce sont, dans ce cas, les lymphocytes T qui sont les effecteurs pathogéniques. Ces anticorps constituent de véritables marqueurs de cancer (cancer pulmonaire à petites cellules, cancer du sein, de l'ovaire ou des testicules). Le tableau clinique et le type d'anticorps vont orienter le bilan carcinologique et la prise en charge thérapeutique. Du fait de l'immunité qui est majoritairement de type cellulaire, la réponse au traitement immunomodulateur est généralement médiocre.

- Dans le groupe des anticorps à cible membranaire : les cibles sont soit des récepteurs, soit des canaux ioniques, soit des protéines de surface. Il y a les récepteurs au glutamate pour les anticorps anti-récepteurs NMDA (NMDAr) et AMPA (AMPAr), les récepteurs GABA pour les anticorps anti-GABA<sub>B</sub>r, les récepteurs de la glycine. Pour les canaux ioniques, on retrouve des anticorps anti-canaux calciques et anti-canaux potassiques voltage dépendants. En substance, les anticorps anti-neuronaux à cible membranaire sont principalement associés à des encéphalites auto-immunes. Le pronostic de ces encéphalites est meilleur du fait du caractère potentiellement réversible des symptômes après la disparition des anticorps pathogènes, en opposition aux lésions parfois irréversibles observées dans les encéphalites à antigènes onco-neuronaux intracellulaires. Ceci est expliqué par la localisation synaptique et extracellulaire des antigènes ciblés. L'immunité est par conséquent de type humorale. La réponse au traitement immunomodulateur est souvent bonne.

**Tableau n°1 : Antigènes ciblés par les anticorps anti-neuronaux, syndromes neurologiques et cancers associés (5).**

Antigène ciblé	Syndrome neurologique	Fréquence de cancer associé	Type de cancer
<b>CIBLE INTRACELLULAIRE</b>			
<b>Hu (ANNA1)</b>	EL	>95%	CPPC
<b>Ma2</b>	EL	>95%	Séminome testiculaire
<b>GAD</b>	EL	25%	Thymome, CPPC
<b>CIBLE MEMBRANAIRE</b>			
<b>Récepteurs synaptiques</b>			
<b>NMDAr</b>	Encéphalite à anticorps anti-NMDAr	Varie en fonction de l'âge et du sexe	Tératome ovarien
<b>AMPAr</b>	EL	65%	Thymome, CPPC
<b>GABA<sub>B</sub></b>	EL	50%	CPPC
<b>GABA<sub>A</sub></b>	Encéphalite	<5%	Thymome
<b>MuGluR5</b>	Encéphalite	70%	Lymphome Hodgkinien
<b>Dopamine 2r</b>	Encéphalite des ganglions de la base	0%	
<b>Canaux ioniques et autres protéines de surface</b>			
<b>LGI1</b>	EL	5-10%	Thymome
<b>CASPR2</b>	Syndrome de Morvan ou EL	20-50%	Thymome
<b>DPPX</b>	Encéphalite	<10%	Lymphome
<b>MOG</b>	Encéphalomyélite aiguë disséminée	0%	
<b>Aquaporine 4</b>	Encéphalite	0%	
<b>GQ1b</b>	Encéphalite de Bickerstaff	0%	

EL : Encéphalite limbique

CPPC : Cancer du poumon à petites cellules

#### **1.4) L'encéphalite auto-immune : une pathologie à part entière**

Nous pouvons à présent rentrer dans le vif du sujet. Comme son nom l'indique, dans l'encéphalite auto-immune (EAI), l'inflammation cérébrale est causée par un processus auto-immun.

La découverte de l'EAI comme pathologie à part entière remonte aux années 1950, avec les travaux de Bickerstaff et Cloake (6). Ces auteurs avaient décrit trois cas semblables d'encéphalites du tronc cérébral d'apparition progressive et spontanément réversibles qui associaient ophtalmoplégie externe, ataxie, hyper ou aréflexie des membres inférieurs, et troubles de la conscience. Ces cas différaient grandement des encéphalites infectieuses classiques. Les auteurs faisaient donc le postulat d'une base immunitaire à ce syndrome. Aujourd'hui ce syndrome bien caractérisé connu sous le nom d'encéphalite de Bickerstaff est une maladie rare survenant le plus souvent après une infection digestive ou des voies aériennes supérieures (infections à *Campylobacter jejuni* et *Mycoplasma pneumoniae*). Au sein des trois cas décrits par Bickerstaff, celui d'une jeune femme de 24 ans admise pour une kystectomie ovarienne et présentant en plus des signes d'atteinte du tronc cérébral, des symptômes maniaques et catatoniques a été revu à posteriori, en 2013, comme évocateur d'une encéphalite anti-NMDAr(7).

Les EAI à anticorps anti-neuronaux représentent 10% des causes de pathologies inflammatoires du cerveau chez l'enfant (8). Nous savons que chez l'enfant, la présentation de la pathologie peut être différente de l'adulte, parfois moins reconnaissable cliniquement. Par ailleurs, une partie des encéphalites auto-immunes qui touchent l'adulte ne sont pas retrouvées chez l'enfant.(5)

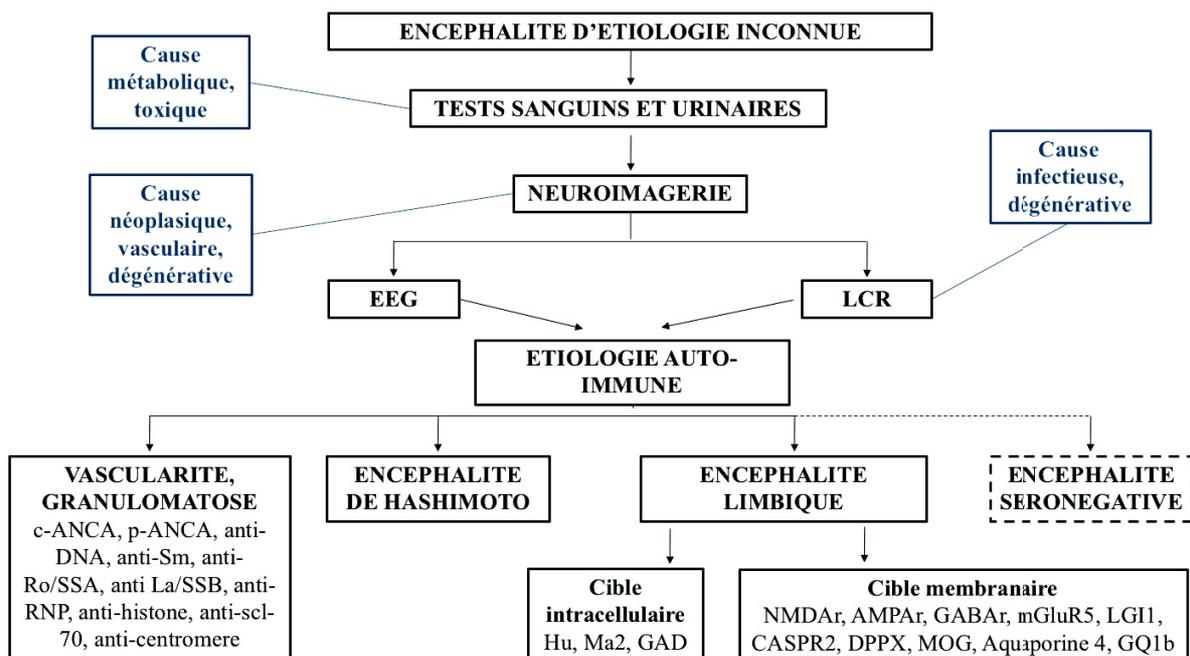
L'EAI peut être retrouvée dans les deux grandes catégories de maladies auto-immunes : les maladies systémiques d'une part (vascularites et granulomatoses), les maladies spécifiques d'organe d'autre part (encéphalites associées aux anticorps anti-neuronaux). Un cas particulier est celui de l'encéphalite de Hashimoto, qui n'appartient à aucune de ces entités. De plus, nous pouvons ajouter une dernière catégorie d'encéphalite auto-immune, celle des encéphalites séronégatives. Il s'agit de tableaux évocateurs d'encéphalite mais pour lesquelles les recherches d'anticorps sont négatifs. Ces encéphalites dites séronégatives soulèvent des questionnements sur lesquels nous nous pencherons dans la discussion. Dans cette première partie, nous allons

approfondir trois types d'encéphalites auto-immune les plus fréquentes :

- L'encéphalite lupique ou neurolupus, qui est une maladie auto-immune systémique.
- L'encéphalite à anticorps anti-NMDAr, qui rentre dans la catégorie des encéphalites à anticorps anti-neuronaux. Elle constitue une entité à elle seule. Elle prend fréquemment la forme d'une encéphalite limbique. C'est pourquoi nous ferons également un point précis sur les encéphalites limbiques.
- L'encéphalite de Hashimoto, qui forme un cadre nosologique isolé, du fait de l'incertitude sur le mécanisme physiopathologique des troubles.

Devant un tableau d'encéphalite, la démarche diagnostique d'une encéphalite auto-immune passe par l'exclusion des diagnostics différentiels par les examens para-cliniques (**voir schéma n°1**).

**Schéma n°1 : Démarche diagnostique d'une encéphalite auto-immune.**



## 2) Encéphalite lupique ou Neurolupus

### 2.1) Le lupus érythémateux systémique (LES)

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique, non spécifique d'organe. Les manifestations cliniques, très variées, sont à la mesure de sa complexité étiopathogénique. La prévalence est estimée à environ 1 pour 1000, avec un rapport femmes/hommes de 10 pour 1. Elle diffère en fonction des ethnies, avec une fréquence plus importante dans les populations africaines, hispaniques, asiatiques (9). Le LES de l'enfant, quant à lui, est répertorié comme une maladie très rare (10)(11).

#### **Signes cliniques, diagnostic :**

On distingue plusieurs phases pour cette maladie : des signes avant-coureurs de type fièvre, malaises, fatigue, douleur musculaire, puis un commencement articulaire ou cutané (parfois les deux). L'évolution se fait par poussées et rémissions. Les manifestations les plus sévères incluent une atteinte rénale, une atteinte du système nerveux central, des atteintes cardiovasculaires. De nombreux autres signes cliniques, plus rares, sont possibles, comme une alopécie, un purpura thrombopénique auto-immun, un syndrome de Raynaud, une pleurésie. Les critères diagnostiques du LES ont été établis par l'American College of Rheumatology (ACR) (12) (**voir tableau n°2**). La présence de 4 critères sur 11 fait considérer un diagnostic de LES avec une sensibilité et spécificité de 96%.

Le LES pédiatrique est considéré comme plus agressif que chez l'adulte. L'activité auto-immune serait plus forte chez l'enfant (13)(14). La morbi-mortalité est plus grande (15). Dans les études, la prévalence des atteintes rénales, neuropsychiatriques, et hématologiques, c'est-à-dire les atteintes sévères d'organe, est supérieure chez les enfants et adolescents comparé à leur prévalence chez l'adulte (16)(15).

**Tableau n°2 : Critères diagnostiques du Lupus erythémateux systémique selon l'ACR**

1. Rash malaire	7. Atteinte rénale Protéinurie > 0,5 g/jour ou cylindrurie
2. Lupus discoïde	8. Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
3. Photosensibilité	9. Atteinte hématologique Anémie hémolytique ou Leucopénie (< 4 000/mm <sup>3</sup> ) ou Lymphopénie (< 1 500/mm <sup>3</sup> ) ou Thrombopénie (100 000/mm <sup>3</sup> )
4. Ulcérations buccales	10. Anomalie immunologique Anticorps anti-ADN natifs ou Anticorps anti-Sm ou Anticorps antiphospholipides
5. Arthrites non érosives touchant au moins deux articulations périphériques	11. Titre anormal d'anticorps anti-nucléaires, en l'absence de drogues inductrices
6. Atteinte des séreuses : pleurésie ou péricardite	

## 2.2) Neurolupus

## 2.3) Définition

Le « neurolupus » est le terme consacré pour décrire les symptômes neurologiques (centraux ou périphériques) et psychiatriques directement liés au lupus. L'ACR a établi une classification des atteintes neuropsychiatriques du LES (**voir tableau n°3**) (12). Malgré tout, le fait d'attribuer directement les symptômes neurologiques ou psychiatriques au lupus représente un challenge clinique en raison de l'hétérogénéité et du manque de spécificité des symptômes, et de l'absence de gold standard.

**Tableau n°3 Atteintes du système nerveux central dans le LES selon l'ACR**

Système nerveux central
Méningite aseptique
Maladie cérébro-vasculaire
Syndrome démyélinisant
Céphalées
Chorée
Myélite
Convulsions
Confusion aiguë
Anxiété
Dysfonction cognitive
Trouble de l'humeur
Psychose

#### **2.4) Epidémiologie**

Le neurolupus est une forme grave du LES, de mauvais pronostic (17), multipliant par dix le taux de mortalité comparé à celui de la population générale (18). Une étude a estimé la prévalence des atteintes neuropsychiatriques majeures parmi des patients adultes ayant un LES à seulement 4,3%, en excluant les atteintes mineures (anxiété) et les atteintes du système nerveux périphérique (19). Une autre étude, menée dans une population pédiatrique, retrouvait des atteintes neuropsychiatriques parmi 34% des enfants ayant un LES (20). Globalement, il ressort que le neurolupus est plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte (15)(20). L'épilepsie est la manifestation la plus fréquente du neurolupus chez l'enfant (20). Chez l'adulte, ce sont les céphalées et la dysfonction cognitive qui dominent (21).

Chez l'adulte comme chez l'enfant, les troubles psychiatriques à type de psychose et troubles de l'humeur représenteraient une faible proportion des cas de neurolupus (20).

La prévalence est inférieure à 8 % chez l'adulte, inférieure à 12 % chez l'enfant dans les études (22)(23). Cette petite proportion est bien loin des chiffres rapportés dans de nombreuses études. En effet, il est intéressant de noter que selon les auteurs, la fréquence estimée des troubles psychiatriques chez les adultes atteints de LES varie de 12 % à 60 % (21). Cette variabilité dans la fréquence est liée à des biais de sélection et d'évaluation dans les études.

En particulier, beaucoup d'études ne distinguent pas les troubles psychiatriques directement liés au LES et les troubles secondaires à la maladie, c'est-à-dire liés à une complication de la maladie (infection, hypothyroïdie...), ou iatrogènes (traitement par corticoïdes...). Avant d'attribuer un trouble psychiatrique au LES, il faut donc exclure les causes de neurolupus secondaire.

## 2.5) Clinique

Nous allons nous intéresser aux manifestations psychiatriques et aux troubles cognitifs.

La symptomatologie psychiatrique dans le LES est extrêmement polymorphe et non spécifique : il peut s'agir de syndromes confuso-oniriques, d'épisodes psychotiques aigus, d'états maniaques, d'épisodes dépressifs caractérisés, de troubles dysthymiques, d'états anxieux. Des troubles de la personnalité ont également été décrits, le plus fréquemment de type histrionique ou obsessionnel.

Les troubles psychotiques sont l'expression la plus typique, associant un délire et des hallucinations riches, multi-sensorielles (acoustico-verbales, visuelles, cénesthésiques...) (24). Ils sont plus fréquents que les troubles de l'humeur (15). Ils sont volontiers accompagnés d'un syndrome confusionnel (24). Les troubles psychotiques, lorsqu'ils surviennent, le font habituellement pendant la première année d'évolution de la maladie et peuvent ainsi être un mode de révélation du LES (25). Chez l'adulte, deux séries de cas de troubles psychotiques dans un contexte de lupus ont particulièrement bien étudié leurs caractéristiques (22)(23). Le délai moyen après le diagnostic de lupus était de dix mois, les troubles psychotiques étaient inauguraux respectivement dans 54 et 21 % des cas. Dans la très grande majorité des cas, les patients présentaient d'autres signes cliniques de lupus. Les troubles psychotiques étaient un délire paranoïde dans 50 % et 37 % des cas, avec des hallucinations visuelles dans 20 et 54 % des cas, auditives dans 70 et 22 % des cas. Un délire de grandeur est décrit dans 39 % des cas dans la seconde série. D'autres troubles neuropsychiatriques étaient associés respectivement dans 100 et 64 % des cas : il s'agissait de dépression (90 et 20 %), de troubles anxieux (30 et 12 %), de troubles cognitifs (20 et 40 %), d'épilepsie (20 et 43 %) et de céphalées (10 et 8 %).

Le syndrome catatonique a été plusieurs fois décrit dans la littérature au cours du lupus (26)(27). Les troubles associés sont plus souvent des troubles de l'humeur que des troubles psychotiques. Chez des sujets jeunes, des cas de catatonie secondaire à un LES à révélation

psychiatrique sont aussi rapportés, avec de tableaux de troubles psychotiques, de manie délirante (28)(29)(30).

Chez les patients déjà diagnostiqués et traités pour un LES, les troubles psychotiques sont plus fréquemment dus aux neurolupus qu'aux corticoïdes (24). Une augmentation du titre des anticorps permet parfois de trancher entre lupus et iatrogénie des corticoïdes.

La dysfonction cognitive peut être liée à l'intrication de nombreuses causes. Sa prévalence est variable selon les études en raison de l'absence de critères précis, du caractère rétrospectif ou prospectif des études, de l'éventail des domaines cognitifs étudiés et des tests neuropsychologiques utilisés ainsi que leur interprétation. Il est admis qu'elle fait partie des manifestations les plus fréquentes du neurolupus chez l'adulte (31)(21). Si les tests neuropsychologiques sont réalisés de manière systématique, 42 % des patients ont des troubles modérés à sévères (32). Les troubles cognitifs significatifs en terme de sévérité et d'impact sur la qualité de vie ne concerneraient que 10 à 20 % des patients, et les troubles sévères moins de 5 % des patients (21)(33). Les troubles cognitifs semblent plus fréquents si d'autres manifestations neuropsychiatriques (ischémie cérébrale, épilepsie, psychose...) et systémiques du lupus sont associées, notamment pour les troubles sévères (33)(34)(32).

Chez le sujet jeune, les troubles cognitifs sont très fréquents, touchant 46 à 59% des patients, avec ou sans troubles psychiatriques associés (35)(36). Ils peuvent évoluer avec la durée et la progression de la maladie. Les troubles cognitifs rapportés sont (37)(38)(39):

- troubles de l'attention et de la concentration
- dégradation de la mémoire
- troubles de la production verbale
- diminution de la compétence visuelle et spatiale
- troubles de la rapidité psychomotrice

Des bilans neuropsychologiques spécifiques sont indiqués pour explorer ces troubles. Ces bilans sont à répéter afin d'avoir une vision dynamique de l'évolution cognitive du patient et de pouvoir adapter au mieux les soins de rééducation (remédiation cognitive, orthophonie, orthoptie...).

## 2.6) Exploration paraclinique

### 2.6.1) Biologie

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire biologique : une élévation de la vitesse de sédimentation, une hyperfibrinémie. La protéine C réactive reste peu élevée. Dans les manifestations hématologiques, on peut observer une anémie inflammatoire, une leucopénie modérée, une thrombopénie périphérique.

Parmi les sérologies, les facteurs antinucléaires (FAN) sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques du LES (40). Ce sont des immunoglobulines spécifiques de différents composants nucléaires. Leur interprétation peut être difficile car leur présence ne traduit pas toujours une maladie auto-immune et de nombreuses maladies inflammatoires auto-immune ou non peuvent en comporter. Un faible taux de FAN peut cependant traduire dans certains cas une maladie débutante et, chez l'enfant, il est rarement dépourvu de signification pathologique. La présence de FAN dans un sérum doit donc être interprété en fonction de la clinique. La détection des FAN est un test d'orientation et il est essentiel de préciser leur spécificité. Certaines spécificités permettent d'affirmer presque à tout coup le diagnostic de LES : ce sont les Ac anti-DNA et les Ac anti-Sm (**voir tableau n°4**). Les autres anticorps sont retrouvés dans le LES mais aussi dans d'autres connectivites.

La recherche d'un syndrome des antiphospholipides est recommandée dans le neurolupus, en particulier en cas de suspicion d'un mécanisme vasculaire (déficit neurologique focal, épilepsie) (18). Une association entre neurolupus et Ac anti-NMDA a été rapportée mais les études sont contradictoires (41).

La recherche sérique des Ac est souvent privilégiée à leur recherche dans le LCR en raison d'un manque de spécificité (42). Dans les deux séries de patients adultes ayant un neurolupus à expression psychiatrique, l'analyse du LCR était normale chez deux patients sur dix ayant bénéficié d'une PL dans la première série (22) et 23 des 51 patients dans la seconde série (23). Les anomalies observées étaient une pléiocytose ou une protéinorachie modérées.

**Tableau n°4 : Facteurs anti-nucléaires dans le LES**

<b>FAN</b>	
<b>Ac anti-acides nucléiques</b>	<b>Ac anti-DNA*</b>
	<b>Ac anti-Histones</b>
<b>Ac anti-ECT</b>	<b>Ac anti-Sm*</b>
	<b>Ac anti-RNP</b>
	<b>Ac anti-Ro/SSA</b>
	<b>Ac anti La/SSB</b>

\*Ac caractéristiques de la maladie lupique

### 2.6.2) Imagerie

#### **IRM cérébrale :**

Il n'y a pas de signes spécifiques à l'I.R.M dans les cas de troubles psychiatriques du neurolupus. Dans les cohortes adultes, l'IRM était normale dans 71 et 59 % des cas (22)(23). Autrement, les anomalies retrouvées sont des hyperintensités aspécifiques de la substance blanche en T2, une atrophie, et exceptionnellement une infiltration diffuse, sans corrélation avec les symptômes et la sévérité du neurolupus (43)(22)(23).

#### **Tomographie d'émission monophotonique (TEMP) :**

La TEMP semble en revanche être un examen plus sensible que l'IRM. Elle montre une réduction franche du débit sanguin cérébral (22)(44). Les anomalies seraient prédictives des rechutes et se corrigeaient en cas de rémission (44).

### 2.6.3) Neurophysiologie

L'électroencéphalogramme (EEG) ne retrouve pas de signes spécifiques de tel ou tel trouble neuropsychiatrique. Les décharges épileptiformes focales suggèreraient plutôt une origine

ischémique, tandis qu'une activité désorganisée diffuse suggèrerait une inflammation cérébrale (45)(46).

## **2.7) Physiopathologie**

Le LES est dû à une perte de tolérance aux antigènes nucléaires entraînant une formation d'auto anticorps, et de complexe immuns. Cela résulte en l'activation du complément, la destruction des cellules, l'inflammation des tissus. Le processus pathologique conduisant à des dommages dans le système nerveux central reste peu compris. Deux mécanismes pathogéniques distincts sont suspectés (40):

- Une neuro-inflammation liée à des auto anticorps ou à des médiateurs inflammatoires, avec soit une rupture de la barrière hémato-encéphalique, soit une formation intrathécale. La dysfonction neuronale serait induite directement par ces médiateurs ou indirectement à travers l'activation d'autres neurones.
- Des lésions vasculaires ou des occlusions, liées à un processus thrombotique dans les petits vaisseaux intra-cérébraux (microangiopathie). Le mécanisme à l'origine de la thrombose serait une multiplicité de lésions vasculaires médiées par des auto-anticorps, des complexes immuns, un dépôt de complément, une accélération de l'athérosclérose.

Il est supposé que les autoanticorps jouent un rôle considérable dans la pathogénèse du neurolupus. Ces autoanticorps peuvent être synthétisés dans le système nerveux central ou dans les organes périphériques (ganglions lymphatiques, moelle osseuse). Ils passeraient à travers la barrière hémato-encéphalique des patients ayant un LES pour exercer leur effet pathogène sur les cibles neuronales. On ne sait pas pourquoi et comment l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est compromise. Les signes neuropsychiatriques surviennent principalement chez les patients actifs sur le plan immunologique. En effet, la majorité des études rapportent une présence intrathécale et sérique des anticorps dans une fréquence plus élevée dans le neurolupus que le LES (40). Il n'y a pas d'anticorps spécifiques identifiés pour le neurolupus et on ne connaît pas complètement les cibles antigéniques cérébrales. Une association est rapportée entre les Ac antiphospholipides, les Ac anti-ribosome P, les maladies cérébrovasculaires, et la psychose (41).

## **2.8) Démarche diagnostique**

D'une manière générale, quels que soient les signes neuropsychiatriques observés, le clinicien devra effectuer un examen clinique et un interrogatoire complets à la recherche de signes de LES (signes cutanés, articulaires...). L'examen neurologique doit rechercher des signes d'épilepsie, des céphalées, des déficits sensitivo-moteurs. L'examen psychiatrique doit évaluer le comportement, les pensées, l'humeur. Des bilans neuropsychologiques doivent être effectués en cas de troubles cognitifs. En revanche, l'intérêt des examens paracliniques est restreint car leur sensibilité et spécificité sont variables en fonctions des manifestations cliniques rencontrées (47). Néanmoins, ils restent recommandés et leur aide devient précieuse en cas de difficulté diagnostique. L'imagerie devra volontiers être multimodale (IRM, TEMP...). L'analyse du LCR peut apporter un éclairage supplémentaire en cas de sérologies non contributives. A l'image de la pathologie, les avis doivent être pluridisciplinaires (rhumatologue, interniste, neurologue, psychiatre...).

Le psychiatre ne doit pas hésiter à rechercher un LES devant un premier épisode psychotique, une manie délirante, une dépression atypique ou résistante, surtout si il y a des signes neurologiques ou un syndrome inflammatoire, en faisant une recherche de facteurs anti-nucléaires.

## **2.8) Traitement**

En règle générale, le traitement du LES dépend de la sévérité des symptômes. L'hydroxychloroquine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont indiqués dans les formes modérées de LES, les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont réservés pour les atteintes plus sévères, l'anticorps monoclonal anti-CD20 est indiqué actuellement chez les patients plus sévèrement atteints qui n'ont pas répondu aux traitements habituels.

Une corticothérapie associée aux immunosuppresseurs est recommandée lorsqu'il existe des arguments d'imputabilité des troubles psychotiques au lupus, particulièrement chez les patients présentant d'autres manifestations systémiques de lupus. Le traitement est efficace chez 60 à 80 % des patients mais avec un délai de réponse de deux à quatre semaines. Les rechutes sont fréquentes et 20 % des patients peuvent garder des troubles psychotiques modérés chroniques (47). Les cas rapportés chez l'enfant et l'adolescent dans la littérature montrent une nécessité de recours aux traitements de 2<sup>e</sup> ligne (souvent le cyclophosphamide) et une grande efficacité des échanges plasmatiques en cas de catatonie associée (29)(48)(49). Certains de ces enfants n'ont que 7, 8, ou 9 ans, et gardent des séquelles cognitives (29).

### 3) Encéphalite limbique

#### 3.1) Le système limbique : anatomie fonctionnelle

Le système limbique est constitué par un ensemble de centres nerveux très profonds, abondamment reliés entre eux, mais aussi avec les aires corticales associatives, le thalamus, l'hypothalamus, et les aires préfrontales (**voir figure n°1**). Il contient :

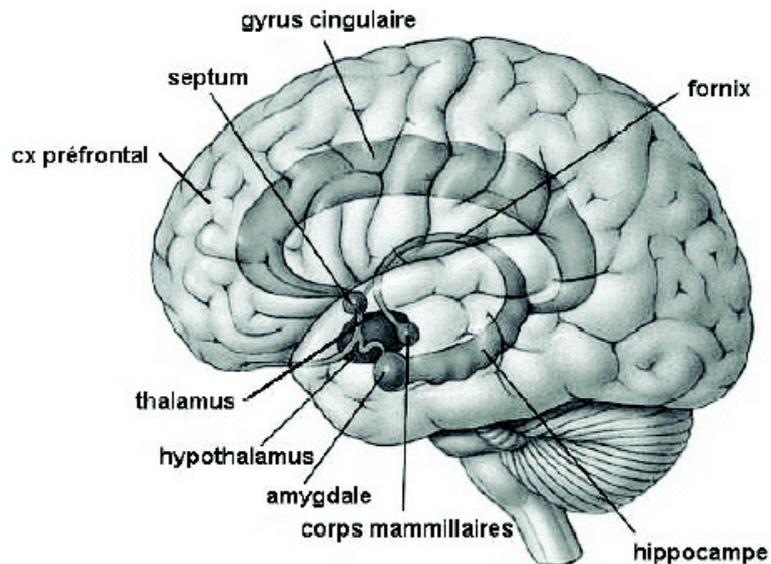
- l'hippocampe, notamment impliqué dans la formation de la mémoire à long terme.
- l'amygdale, notamment impliquée dans l'agressivité et la peur.
- le gyrus cingulaire.
- le fornix.
- l'appareil olfactif.
- la région septale, avec les noyaux du septum (noyaux profond) qui sont des éléments très actifs de la physiologie du lobe limbique (attirance, appétit, satisfaction).

Sur le plan fonctionnel, cet ensemble est le siège de comportements fondamentaux à la survie de l'espèce :

- Il est le centre de la manifestation des émotions, se rapportant soit aux motivations alimentaires (attirance, appétit) soit aux instincts de conservation en cas de danger (agressivité, répulsion), soit aux instincts fondamentaux de la sexualité, par un circuit entre septum et amygdale.
- Il est aussi le centre de la mémoire, constitué par le circuit de Papez qui forme un circuit entre le cortex cérébral temporal et cingulaire, le thalamus, l'hypothalamus. Il est responsable de la mémoire de fixation. Une interruption de ce circuit provoque une amnésie antérograde.

Figure n°1 : Anatomie du système limbique

## SYSTÈME LIMBIQUE



### 3.2) Encéphalite limbique auto-immune

Lorsque les aires limbiques sont attaquées par un processus inflammatoire comme c'est le cas dans l'encéphalite limbique (EL), leur dysfonctionnement se manifeste par une symptomatologie caractéristique. Dans l'EL auto-immune, l'installation des troubles est toujours aiguë ou subaiguë. Les symptômes principaux sont d'ordre épileptique, mnésique et psychiatrique. 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. Les symptômes suivants sont donc à explorer (50):

- l'épilepsie : elle concerne trois quarts des cas et survient précocement, pouvant précéder l'atteinte cognitive de plusieurs mois. Les crises sont de trois types :
  - 1) les crises temporales : ce sont parfois les seuls signes cliniques évocateurs. La sémiologie de la crise est stéréotypée et reproductible chez un même patient. La majorité des patients alterne des crises temporales droites et gauches. Il y a tout d'abord une

phase prodromique se manifestant souvent par une sensation d'oppression épigastrique. S'en suit une perte de contact, des automatismes gestuels et oro-alimentaires, une posture dystonique du membre supérieur contro-latéral au point de départ de la crise. Si le lobe temporal dominant pour le langage est impliqué, on retrouve une aphasie percritique se poursuivant en phase post-critique. Au décours de la crise, le patient présente un état de confusion durant plusieurs minutes. Un état d'agitation et d'agressivité est souvent rapportée.

- 2) Les crises tonico-cloniques généralisées. Le point de départ est temporal mais la diffusion aux autres aires cérébrales est très rapide, ne permettant pas d'identifier cliniquement des signes typiquement temporaux.
- 3) L'état de mal épileptique : il peut être inaugural ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Les états de mal épileptiques associés aux encéphalites limbiques sont le plus souvent pharmacorésistants et nécessitent une prise en charge en réanimation.

Enfin, la présence d'un syndrome confusionnel doit retenir l'attention du clinicien. La confusion peut certes directement résulter de l'atteinte des régions limbiques, mais la présence d'une désorientation temporo-spatiale ou d'une altération de la vigilance peuvent découler de l'épilepsie. De plus, les états de mal non convulsivants impliquant les lobes temporaux ou frontaux peuvent mimer un syndrome confusionnel. Il est donc nécessaire d'effectuer un électroencéphalogramme surtout si les symptômes sont labiles, récurrents, ou de début brutal.

- le syndrome amnésique : l'atteinte bi hippocampique entraîne des troubles de la mémoire à court terme. Il s'agit d'une amnésie antérograde avec oublis à mesure. Ce syndrome amnésique est caractéristiques des EL. Il est pratiquement constant dans le tableau, mais ne constitue pas le symptôme de présentation de l'EL. Il est à noter que les troubles mnésiques peuvent être masqués au début par l'épilepsie ou les troubles psychiatriques. Néanmoins, ce sont eux qui font le pronostic de l'EL et ils mettent plus de temps à s'améliorer, pouvant constituer une séquelle isolée.

- les troubles psychiatriques et cognitifs : dans une série de 50 cas rapportés par Gultekin et al. (51) des troubles psychiatriques sont présents dans 42 % des cas. Les troubles de l'humeur concernent un tiers des cas. Un quart des patients rapporte des hallucinations de tous types. Dans 15 % des cas, les signes psychiatriques se résument à une modification de la personnalité et à une désinhibition.

Les troubles cognitifs sont majoritairement de type praxique et concernent 15 % des cas. Parfois, on retrouve un réel tableau démentiel associant et un syndrome amnésique, une atteinte cognitive, et des troubles psychiatriques.

- les symptômes neurologiques et extra-limbiques : l'inflammation touchant le système limbique peut déborder sur les autres aires cérébrales et donner d'autres atteintes du système nerveux central voire du système nerveux périphérique. Ces atteintes extra limbiques ne sont pas aléatoires. Elles sont spécifiques de chaque anticorps.

L'EL peut être le mode d'expression de nombreuses pathologies dont le diagnostic est difficile et le traitement qui en découle important et urgent. Bien que le terme d'encéphalite limbique désigne communément l'encéphalite limbique auto-immune, les causes d'encéphalite touchant la région limbique à proprement parler sont donc nombreuses, parmi lesquelles les causes infectieuses. L'encéphalite herpétique grave est le principal diagnostic différentiel de l'encéphalite limbique auto-immune, car le virus Herpes Simplex 1 (HSV1) cible volontiers les aires limbiques. Une étude américaine, la California Encephalitis Project, avait recensé 3000 cas d'encéphalites de toutes étiologies afin de caractériser leur profil épidémiologique et clinique (3). Elle comparait l'encéphalite limbique à anticorps anti-NMDAr et l'encéphalite à HSV1 dans leur présentation initiale (**tableau n°5**) et montrait que la différence entre les deux tableaux était difficile à faire aussi bien sur les éléments cliniques que paracliniques. L'encéphalite anti-NMDAr se démarque par une prédominance de symptômes psychiatriques, une défaillance du système nerveux autonome, des anomalies neurologiques et de l'épilepsie.

**Tableau n°5 : Présentation clinique initiale de l'EL à anticorps anti-NMDAr et à HSV1**

	NMDAr	HSV1
<b>Signes cliniques</b>		
<b>Signes généraux</b>		
Fièvre	7 (70%)	46 (88%)
Rash cutané	0	3 (6%)
Intubation	6 (60%)	8 (15%)
Admission en soins intensifs	8 (80%)	30 (58%)
Convulsions	8 (80%)	30 (58%)
Coma	3 (30%)	8 (15%)
Decès	1 (10%)	9 (17%)
<b>Symptômes neurologiques</b>		
Altération de la conscience	5 (50%)	32 (62%)
Ataxie	6 (60%)	7 (13%)
Signe neurologique focal	6 (60%)	17 (33%)
Raideur nucale	3 (30%)	16 (31%)
Anomalie des nerfs crâniens	3 (30%)	0
<b>Symptômes psychiatriques</b>		
Hallucinations	6/9 (67%)	8 (15%)
Délire	6/9 (67%)	1 (2%)
Changement de personnalité	10 (100%)	15 (29%)
Irritabilité	7 (70%)	11 (21%)
<b>Signes paracliniques</b>		
<b>LCR</b>		
Cellules de la lignée blanche, médiane, par mm <sup>3</sup>	22	90
Protéines, mg/dL	28,5	65
Glucose, mg/dL	62	68
<b>IRM cérébrale</b>		
Lésion du lobe temporal	0	36 (69%)
Hydrocéphalie	0	1 (2%)
Lésion de la substance blanche	0	1 (2%)
Œdème cérébral	0	0
<b>EEG</b>		
Ralentissement	8 (80%)	9 (17%)
Activité épileptiforme	1 (10%)	7 (13%)
Décharges épileptiformes périodiques latéralisées	0	4 (8%)

### 3.3) Classification des encéphalites limbiques

Les encéphalites limbiques sont classifiées en fonction du type d'anticorps et de leur cible antigénique qui peut être intracellulaire ou membranaire. Auparavant, elles étaient séparées en EL non paranéoplasique et EL paranéoplasique. Cependant, cette classification, parfois encore utilisée, a vu ses limites dans le fait que d'une part, certaines EL considérées comme non paranéoplasiques pouvaient finalement être associées à des cancers dans 15 % des cas, et d'autre part, il a été montré que plusieurs anticorps pouvaient coexister chez un même patient présentant une EL(52). La tumeur joue un rôle de déclencheur de l'auto-immunité, en exprimant l'antigène au sein du tissu tumoral. Par exemple, les protéines Hu sont exprimées par les cancer pulmonaires à petites cellules, les récepteurs NMDA par les tératomes ovariens. Les signes neurologiques précèdent souvent la découverte du cancer. L'encéphalite précède le diagnostic de cancer six fois sur dix. La majorité des cancers survient dans les deux ans qui suivent le début de ces troubles. De plus, à chaque anticorps est associé à un type préférentiel de tumeur. La gamme de cancers est restreinte : cancer pulmonaire à petites cellules, cancers du sein et de l'ovaire, cancer du testicule, maladie de Hodgkin et thymome.

La majorité des EL paranéoplasiques s'associe à un anticorps à cible intracellulaire. Du fait de la nature intracellulaire de la cible (immunité cellulaire), le traitement immunosuppresseur est peu efficace. En revanche, les EL à cible membranaire (immunité humorale) sont très sensibles au traitement immunosuppresseur.

Chez l'enfant, l'encéphalite limbique, paranéoplasique ou non, est exceptionnelle. Pour illustrer l'encéphalite limbique chez l'enfant et l'adolescent, nous allons détailler dans la partie suivante l'encéphalite à anticorps anti-NMDA qui est la plus fréquente des EL chez l'enfant et l'adolescent.

## 4) Encéphalite anti-NMDA

### 4.1) Epidémiologie

La découverte de l'encéphalite anti-NMDAr est récente. Une série de cas avait été rapportée en 2005 décrivant un syndrome caractérisé par des pertes mnésiques, des symptômes psychiatriques, une perte de conscience, une hypoventilation, associé à un tératome de l'ovaire chez 4 jeunes femmes (53). Les anticorps spécifiques dirigés contre le récepteur du N-méthyl D-aspartate ont été détectés et identifiés en 2007 par Josep Dalmau, chez ces 4 jeunes femmes ainsi que chez 8 autres patients qui avaient des symptômes neurologiques similaires (54).

La California Encephalitis Project, étude évoquée précédemment pour l'encéphalite limbique, a montré que l'encéphalite anti-NMDAr est la première cause d'encéphalite devant les encéphalites virales chez les moins de 30 ans(55). C'est la première cause d'encéphalite auto-immune (56).

La pathologie survient de manière prédominante chez les individus jeunes. Une étude observationnelle multicentrique de 577 patients montrait que 95 % des patients étaient âgés de moins de 45 ans, 37 % avaient moins de 18 ans (57). Il y a une prédominance féminine avec un sex-ratio à 4 :1. En d'autres termes, environ 75% des individus ayant une encéphalite anti-NMDAr sont des femmes. Cependant, cette prédominance féminine est moins marquée chez les enfants de moins de 12 ans et les adultes de plus de 45 ans.

### 4.2) Clinique

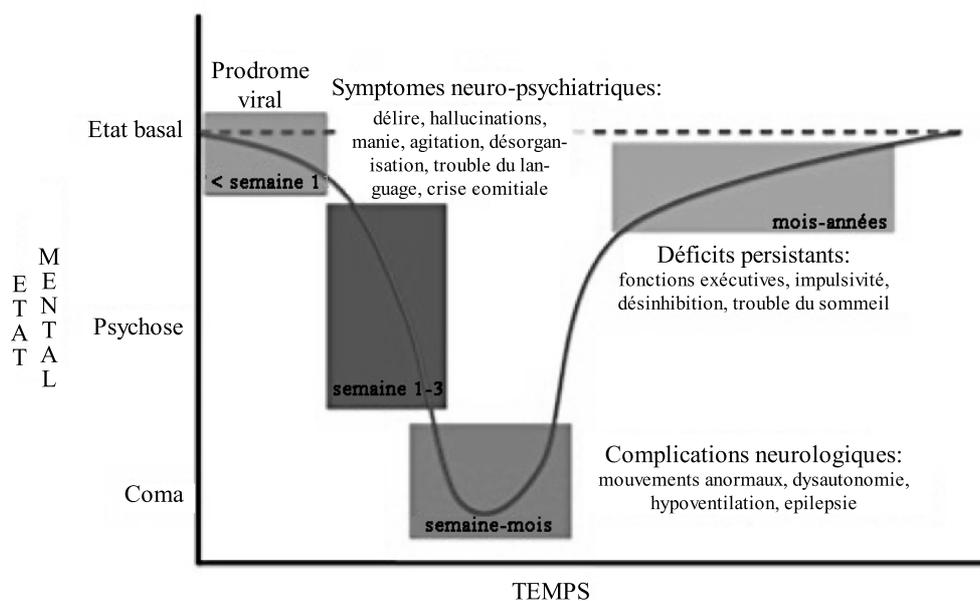
Quelque soit l'âge du patient, la symptomatologie évolue par stades de gravité différente. On peut décrire un ordre schématique chez l'adulte (**voir schéma n°2**) : tout d'abord, il est souvent retrouvé une phase prodromique avec de la fièvre, des céphalées, un syndrome ressemblant à un syndrome viral. Cette phase passe souvent inaperçu. Quelques jours ou semaines après cette phase prodromique, apparaissent les symptômes initiaux. L'évolution classique est biphasique :

-Première phase : symptômes d'allure psychiatriques et comportementaux se manifestant par de l'anxiété, une agitation psychomotrice mimant un état maniaque, des idées délirantes paranoïaques, mégalomaniaques, mystiques, des hallucinations riches, nombreuses, multisensorielles (visuelles, cénesthésiques, auditives...), une insomnie.

-Seconde phase : troubles de la conscience, crises d'épilepsie, mouvements anormaux dont des dyskinésies ou des mouvements choréo-athétosiques, dysautonomie (58).

Il est important de penser à rechercher un syndrome catatonique devant les signes moteurs et psychiques, les mouvements anormaux correspondant dans un certain nombre de cas à des mouvements automatiques compulsifs. Un mutisme, une rigidité, un maintien des postures sont rapportés (5).

**Schéma n°2 : Evolution multiphasique de l'encéphalite anti-NMDA**



Néanmoins, certains patients n'ont pas l'évolution multi-phasique classique et présentent une « forme fruste » avec par exemple des troubles psychiatriques isolés, ou une dystonie isolée, ou encore une épilepsie isolée (59).

Chez l'enfant et l'adolescent, le tableau clinique est moins typique, différent de chez l'adulte. Ces différences ont pu être caractérisées de manière précise par Tituler et al. dans une

étude de cohorte réunissant 500 patients de tous âges ayant une encéphalite anti-NMDA (60). Concernant les symptômes initiaux, chez les enfants âgés de moins de 12 ans, les plus fréquents étaient des troubles du comportement, des crises d'épilepsie, des mouvements anormaux. Chez l'adulte les symptômes initiaux les plus fréquents étaient des troubles du comportement et des troubles de la mémoire. Les troubles du comportement incluaient des crises de colère d'apparition nouvelle, une agitation, une agressivité, des changements d'humeur ou de personnalité. En outre, une autre étude incluant 32 patients âgés de moins de 18 ans retrouvait des profils cliniques similaires et détaillait les troubles du langage qui font partie des signes cliniques (**voir tableau n°6**) (61). En effet, une modification du langage de l'enfant était parfois le symptôme initial, constaté par les parents, pouvant prendre la forme d'un marmonnement, d'une jargonophilie, d'une diminution de la parole, d'un mutisme, d'écholalies, de persévérations.

Indépendamment de la présentation clinique initiale, plus de 90 % des patients développent au moins 3 des groupes de symptômes suivants durant le premier mois d'évolution de la maladie (par ordre décroissant de fréquence) : troubles psychiatriques, troubles mnésiques, troubles du langage, épilepsie, mouvements anormaux (dyskinésies oro-faciales, des membres, ou du tronc), trouble de la conscience, instabilité du système nerveux autonome, ataxie cérébelleuse ou hémiparésie (60). Par ailleurs, chez l'adulte, les crises d'épilepsie peuvent survenir à n'importe quel stade d'évolution de la maladie mais elles ont tendance à apparaître plus précocement et à être plus fréquemment le symptôme initial chez les individus de sexe masculin comparé au sexe féminin (62).

Les symptômes les plus fréquents durant le premier mois d'évolution de la maladie chez l'enfant (60) étaient les mouvements anormaux et l'ataxie tandis que chez l'adulte prédominaient les troubles de la mémoire et les troubles respiratoires. Il est important de souligner que les troubles du système nerveux autonome sont plus fréquents chez l'adulte et plus rares chez l'enfant. Ainsi, plus de 42 % des adultes de l'étude développaient une hypoventilation contre 16 % des enfants. Chez l'enfant, les autres signes de trouble du système nerveux autonome sont l'incontinence urinaire, des épisodes de tachycardie, l'hypertension, ou l'hyperthermie. Les troubles du rythme cardiaque sont moins fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. Enfin, l'ensemble des patients enfants comme adultes présente des troubles du sommeil, plus souvent à type d'insomnie, plus rarement à type d'hypersomnie.

Des tableaux de régression cognitive sont rapportés chez le sujet jeune, touchant particulièrement le langage et la mémoire (63)(64), voir simulant un tableau de trouble autistique (65).

**Tableau n°6 Symptomatologie de l'encéphalite anti-NMDA chez l'enfant et l'adolescent**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total %</b>
Sexe féminin	81%
Age	23 mois - 18 ans
Symptômes prodromiques	48%
<b>Symptômes de présentation</b>	
Troubles du comportement et de la personnalité	59%
Troubles du comportement et de la personnalité et épilepsie	19%
Troubles du comportement et de la personnalité et autre symptôme	9,5%
Dystonies ou dyskinésies	9,5%
Diminution de la parole	3%
Crises d'épilepsie	77%
Mouvements anormaux	84%
Dyskinésies orofaciales	45%
Mouvements choréothétoïdes	32%
Posture figée, rigidité musculaire	29%
Dysautonomie	86%
Hypoventilation centrale	23%

#### **Association tumorale :**

La fréquence d'une tumeur sous-jacente associée varie avec l'âge et le sexe : entre 0-5% chez les enfants de moins de 12 ans, environ 58 % chez les femmes de plus de 18 ans (57). Les adultes de plus de 45 ans ont une fréquence plus basse de tumeurs associées (23 %) (59). En cas de tumeur retrouvée, il s'agit d'un tératome de l'ovaire dans la grande majorité des cas, qui peut être unilatéral ou bilatéral. L'origine ethnique constitue un facteur de risque pour les femmes noires qui ont un risque significativement plus élevé d'avoir un tératome de l'ovaire que les femmes d'autres ethnies. Parmi les patientes jeunes, les tératomes de l'ovaire

surviennent chez 30 % des femmes de moins de 18 ans et chez 9 % des filles de moins de 14 ans(66). L'I.R.M. abdomino-pelvienne est l'examen de choix pour identifier les tératomes de l'ovaire chez les jeunes filles. Les marqueurs sérologiques (CA125, hCG, alpha foeto-protéine, testostérone) sont bien souvent négatifs.

Chez l'homme, la présence d'une tumeur est très rare. Il s'agit généralement d'un tératome du testicule. Il n'y a pas de cas rapporté chez le jeune garçon.

Dans les autres types de tumeurs rapportés, on retrouve des tératomes médiastinaux, des lymphomes de Hodgkin, des carcinomes pulmonaires à petites cellules, des neuroblastomes (67)(68). Plus le patient est jeune, plus la probabilité de détecter une tumeur associée est faible (60).

### **4.3) Exploration paraclinique**

#### 4.3.1) Serum et liquide céphalo-rachidien LCR

Dans 94% des cas chez l'enfant et 80% des cas chez l'adulte, le LCR est anormal à la présentation initiale (56)(59). Chez les autres patients, les anomalies du LCR apparaissent au fil de l'évolution de la maladie. Elles comportent pléiocytose lymphocytaire modérée, une protéinorrhachie normale ou modérément augmentée, et, chez 60% des patients des bandes oligoclonales (58).

Les recherches d'auto-anticorps doivent impérativement inclure l'analyse du LCR car le risque de faux positif et de faux négatif est élevé dans le serum (69). La plupart des patients ont une synthèse intrathécale d'anticorps anti-NMDA (70)(58). Il y a une corrélation clinico-biologique entre le taux d'anticorps dans le LCR et l'évolution des symptômes, ce qui est moins le cas dans le serum (71).

Dans les cas de diagnostic tardif ou de traitement par échanges plasmatiques ou immunoglobulines, il arrive que les anticorps ne soient détectables que dans le LCR (72)(61). De même, les patients ayant des symptômes prolongés ou persistants peuvent être séronégatifs et néanmoins avoir des taux d'anticorps qui restent élevés dans le LCR jusqu'à amélioration des symptômes. Par ailleurs, les études de cohorte à long terme révèlent un profil particulier de patients qui, après rémission, ont toujours des taux sériques élevés d'anticorps et des taux indétectables dans le LCR. Cela pourrait correspondre à une réponse immune qui continue

d'être déclenchée en périphérie par une tumeur indétectable ou une cause inconnue (73). Compte-tenu de cela, le diagnostic immunologique définitif ne peut être posé que si des Ac sont trouvés dans le LCR.

#### 4.3.2) Neurophysiologie

L'EEG est un examen indispensable devant toute suspicion d'encéphalite. En effet, il est anormal chez quasiment tous les patients, enfants et adultes. On retrouve un ralentissement diffus. Le ralentissement peut aussi être focal chez certains patients. De plus, des anomalies épileptiformes, parfois paroxystiques, peuvent être présentes chez les patients (58).

Un ralentissement du rythme delta est préférentiellement associé aux états catatoniques et n'est pas associé aux mouvements anormaux. Ce ralentissement ne répond pas au traitement antiépileptique (66)(74).

Dans la phase aiguë, l'anomalie électroencéphalographique la plus spécifique est un ralentissement du rythme delta ou theta inter-critique indépendant des mouvements ou du statut clinique. Il est également insensible aux traitements anti-épileptiques (75).

Un enregistrement EEG en continu permet de mettre en évidence des crises comitiales dans 60% des cas d'encéphalite anti-NMDAr, d'où l'importance d'un monitoring continu pour déceler un état de mal épileptique non convulsivant (76).

#### **Extreme delta brush**

Récemment, un nouveau pattern électroencéphalographique a été rapporté, nommé « extreme delta brush ». Il est retrouvé chez 30% des adultes ayant une encéphalite anti-NMDAr. Il s'agit d'une activité delta à 1-3 Hz avec superposition de burst (ondes lentes de grande amplitude) d'ondes beta de 20-30 Hz sur chaque onde delta (77). L'« extreme delta brush » semble être associé à une durée plus longue de la maladie (78). Chez l'enfant, l'« extreme delta brush » a été décrit dans plusieurs études, sa prévalence est plus faible que chez l'adulte (79)(80).

### 4.3.3) Imagerie : Neuroimagerie

#### **IRM cérébrale**

##### **Des lésions aspécifiques**

Les études de grande cohorte ont rapporté des anomalies à l'IRM chez seulement 23–50 % des patients (81)(59)(82). Ceci constitue un paradoxe clinico-radiologique. Ces anomalies, lorsqu'elles sont retrouvées, sont typiquement d'allure peu sévère, volontiers transitoires, fugaces, variables d'une IRM à l'autre, isolées, et ne sont pas en correspondance avec les symptômes cliniques. Les lésions, des hypersignaux en séquence T2 ou FLAIR, peuvent être localisées le cortex cérébral, le cervelet, la région fronto-basale ou insulaire, les ganglions de la base, le tronc cérébral, et plus rarement la moelle épinière. Elles peuvent s'accompagner d'un rehaussement méningé.

Chez l'enfant, les anomalies à l'IRM sont moins fréquentes que chez l'adulte. Dans une série de 32 patients enfants, 31 % seulement avaient des anomalies à l'IRM (61).

##### **Une atteinte hippocampique**

Des séries d'I.R.M. avec suivi à long terme indiquent qu'une évolution sévère de la maladie donne une atrophie hippocampique bilatérale ou corticale globale (83). De plus, l'atteinte hippocampique n'est pas uniquement volumétrique mais aussi micro-structurale. Ces atteintes hippocampiques sont corrélées à la performance mnésique du patient, à la sévérité de la maladie et à sa durée, venant renforcer l'idée qu'un traitement rapide et précoce est nécessaire pour prévenir une atteinte irréversible de l'hippocampe (84).

##### **Des anomalies de la substance blanche**

Des anomalies de la substance blanche ont été décrites et étudiées en IRM de diffusion. Il en ressortait qu'elles contribuent à la physiopathologie de l'encéphalite à anti-NMDAr et qu'elles sont le résultat de l'action d'anticorps se liant aux récepteurs à NMDA oligodendritiques (85). En dehors de ces lésions particulières de la substance blanche, il a été décrit un entrecroisement entre l'encéphalite à anti-NMDAr et les syndromes de démyélinisation (86)(87). Chez ces patients un syndrome de démyélinisation se présentait avant, simultanément ou après des signes d'encéphalite anti-NMDAr. Les lésions n'étaient pas

typiques de l'encéphalite anti-NMDAr puisqu'elles étaient multiples, multi-focales. Chez certains d'entre eux, des anticorps anti-AQP4 ou anti-MOG étaient détectés en plus d'anticorps anti-NMDA. Ces lésions disparaissaient après traitement.

### **TEMP**

Les études en TEMP ont montré des anomalies de perfusion corticales et sous corticales variables qui se modifient et changent durant l'évolution de la maladie (88). Dans certains cas, la TEMP était normale.

### **TEP-FDG**

La TEP-FDG peut révéler des lésions chez des patients ayant une IRM et un scanner cérébral normaux. Les lésions peuvent concerner toutes les structures cérébrales. Elles suivent fréquemment des schémas comparables chez plusieurs patients, par exemple un hypermétabolisme frontal et temporal, associé à un hypométabolisme occipital (89), ou un hypermétabolisme occipital associé à un hypométabolisme cortical étendu (90). Globalement, il semble y avoir un hypermétabolisme au niveau cortical durant les périodes aiguës de la maladie et un hypométabolisme dans les périodes sub-aiguës (91)(90).

Au total, les signes d'imagerie sont retrouvés chez moins de 50% des patients. Ils sont non spécifiques et sans corrélation clinico-radiologique. Néanmoins, les études d'imagerie indiquent que l'hippocampe, qui contient la densité la plus élevée de récepteurs à NMDA, est la structure la plus touchée. Ceci est en corrélation avec l'importance des troubles mnésiques chez les patients. La pathologie peut toucher toutes les structures cérébrales et non uniquement les structures limbiques, ce qui est montré par l'imagerie en TEP-FDG. Les IRM de diffusion suggèrent que les atteintes de la substance blanche peuvent expliquer le phénotype clinique. Un overlapping avec une pathologie démyélinisante doit être évoqué devant des symptômes atypiques ou des lésions de démyélinisation. L'imagerie est plus utile pour évaluer des séquelles qu'au diagnostic. D'ailleurs, elle ne figure pas dans les critères diagnostic récemment proposés par Graus et al (**voir tableau n°7**).

## **4.4) Physiopathologie**

### **Récepteur NMDA**

Le récepteur NMDA (NMDAr) est un récepteur membranaire de type canal ionique. Il est exprimé au niveau de la membrane post-synaptique mais également pré et extrasynaptique des neurones ou encore sur de nombreuses cellules gliales comme les oligodendrocytes. Il joue un rôle central dans la transmission synaptique et la plasticité neuronale. Il s'agit d'un hétérotétramère constitué de deux sous-unités GluN1 obligatoires (NR1) et le plus souvent de deux sous-unités GluN2 (NR2), plus rarement GluN3 (NR3). Il existe plusieurs sous-types différents de sous-unité GluN2. Chez l'adulte, les sous-unités NR2A et NR2B sont majoritaires au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale, et du cortex cérébral. Ces unités sont des sites de liaison des neurotransmetteurs. Les unités NR1 lient la glycine et les sous-unités NR2 lient le glutamate, qui est le principal neurotransmetteur exciteur du SNC(92). Les études *in vitro* montrent que les anticorps ne se fixent que sur des hétéromères fonctionnels NR1/NR2B ou NR1/NR2A. Aucune interaction anticorps-récepteur n'est observée lorsque chaque unité est exprimée isolément. De plus, l'épitope semble être exclusivement le domaine extracellulaire terminal de la sous unité NR1(92).

### **Pathogénicité des anticorps**

Les anticorps anti-NMDAr ont un caractère pathogène propre. Des études basées sur le titrage des NMDAr synaptiques sur des cultures de cellules neuronales *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux ont montré que les anticorps entraînent une diminution des clusters de NMDAr à la surface des cellules. Cette diminution est sélective, sans atteinte associée de la viabilité cellulaire ni des autres types de récepteurs synaptiques. Le mécanisme de cette diminution a été identifié. Il s'agit d'une internalisation du récepteur provoqué par la liaison de l'anticorps au récepteur. Ceci a pour conséquence une altération de la transmission de l'information et de l'influx nerveux synaptique (58)(83)(93). Ainsi, la perte, au niveau synaptique, du récepteur NMDA, diminue la neurotransmission glutamatergique, ce qui est à l'origine des symptômes de la maladie (59). D'autre part, ces études montrent que la diminution des clusters de NMDAr est dose-dépendante et réversible, c'est à dire que cet effet sur les récepteurs NMDA est corrélé à la dose d'anticorps et est réversible après retrait des anticorps

du milieu de culture (93). Ces données permettent d'expliquer la réversibilité potentielle des symptômes, y compris chez des patients sévèrement malades ou dans le coma depuis plusieurs mois (71)(88). La réversibilité des troubles, quelque soit de la durée des symptômes, montre bien que la pathologie résulte d'un dysfonctionnement neuronal médié par l'immunité et non pas d'une perte neuronale dégénérative irréversible.

### **Modèle pharmacologique de blocage des récepteurs NMDA**

Les expériences de blocage des R-NMDA par la kétamine ou la phencyclidine chez l'être humain induisent des symptômes similaires aux symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, en même temps que des mouvements anormaux stéréotypés, une catatonie, des convulsions (94). Le type de symptomatologie causée par les antagonistes du NMDAr est dose dépendant et similaire à l'évolution par stades multiples retrouvée dans l'encéphalite anti-NMDAr. Les signes de dysautonomie observés au cours de la maladie pourraient s'expliquer par la présence de récepteurs NMDA sur les voies dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques, alors que l'hypoventilation centrale pourrait découler de la présence de NMDAr dans les centres respiratoires pontiques (95).

### **Hypofonctionnement des récepteurs NMDA : un modèle explicatif possible de la schizophrénie (96)(97)(98)**

Une hypothèse actuelle majeure sur les origines de la schizophrénie suppose l'existence d'un hypofonctionnement de l'activité des récepteurs glutamatergiques NMDA secondaire à des anomalies lors de la mise en place des synapses glutamatergiques NMDA durant le développement. Cette hypothèse résulte en partie des observations vues plus haut sur l'utilisation chez des sujets normaux d'antagonistes des récepteurs NMDA (phencyclidine, Kétamine). On suppose que des anomalies génétiques rendent les récepteurs NMDA et leurs synapses hypofonctionnels, ce qui provoque la schizophrénie. Par ailleurs, les amphétamines, qui libèrent la dopamine, produisent aussi des symptômes psychotiques proche des symptômes positifs de la schizophrénie tel que le délire et des hallucinations chez les personnes normales. Ce qui rend séduisante l'hypothèse d'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA dans la schizophrénie, c'est que, contrairement aux amphétamines qui provoquent uniquement des symptômes positifs, La phencyclidine et la kétamine miment aussi des symptômes négatifs. De

plus, hypothèse d'un hypofonctionnement NMDA peut aussi expliquer l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie qui est celle d'une hyperdopaminergie centrale, en tant que conséquence en aval d'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA. En effet, le système glutamatergique agit sur la libération de dopamine mésolimbique en la réduisant via l'activation des neurones inhibiteurs GABAergiques. Une réduction de la transmission NMDA conduirait donc à une libération accrue de dopamine.

### **Facteur déclenchant de la réaction auto-immune : rôle de la tumeur, rôle du virus de l'herpes, autres facteurs déclenchants.**

Les tératomes sont des tumeurs issues de cellules pluripotentes qui produisent un mélange de tissus différenciés, dont du tissu nerveux. Les études immuno-histologiques montrent que les anticorps des patients réagissent aux zones tumorales contenant du tissu nerveux et exprimant le récepteur NMDA. Ainsi, l'expression ectopique de tissu nerveux dans la tumeur est un facteur déclenchant de la réponse immunitaire. La réponse immunitaire est déclenchée en périphérie.

Les anticorps pénètrent dans le système nerveux central en traversant la barrière hémato-encéphalique lorsqu'elle se trouve fragilisée. Les facteurs associés à une plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique sont les infections et l'hypertension. Il est intéressant de noter que la barrière hémato-encéphalique est plus vulnérable dans la région de l'hippocampe et de l'amygdale, qui sont les structures qui expriment le plus les NMDAr (54).

Chez les patients chez qui il n'y a pas de tumeur associée retrouvée, il est fait l'hypothèse que la réaction auto-immune peut être provoquée par des cellules tumorales microscopiques indétectables en imagerie. Cette hypothèse est renforcée par le fait que d'une part, la guérison est plus fréquente et les rechutes plus rares chez les patients ayant une tumeur détectable et prise en charge, et d'autre part, il y a des cas de patients ayant une encéphalite auto-immune chez qui une tumeur est détectée plusieurs années après le début de la maladie (99)(59).

Des cas d'encéphalite anti-NMDAr sans tumeur associée ont été rapportés dans des contextes documentés d'infection et de vaccination avec une imputabilité démontrée. Ces facteurs peuvent jouer un rôle de déclenchement de la réaction auto-immune chez des patients porteurs d'une prédisposition génétique individuelle à ce type d'auto-immunité (59),

notamment par des anomalies du système HLA (100). Le virus HSV est un déclencheur de l'auto-immunité anti-neuronale. Il y a une forme d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDA apparaissant sous la forme d'une rechute après une encéphalite herpétique.

### **Dichotomie temporelle**

Comme nous l'avons évoqué dans la partie clinique, la symptomatologie neurologique est divisée en deux stades principaux : le premier est celui des symptômes neuropsychiatriques et de l'épilepsie, le second est celui des mouvements anormaux, des troubles de la conscience et du système nerveux autonome. Cette dichotomie temporelle clinique est également retrouvée dans les examens para-cliniques : dans l'évolution du LCR, de l'EEG, et rarement de l'imagerie cérébrale. Des études sur le LCR des patients montrent que le premier stade clinique est associé à une lymphocytose, tandis que le second stade est associé à l'apparition de bandes oligoclonales. Schématiquement, le premier stade de la maladie correspondrait à la diffusion des anticorps contenus dans le sérum dans la matière grise corticale, alors que le second stade serait le résultat de l'expansion clonale des anticorps dans le compartiment intrathécal avec production intrathécale d'anticorps et une action directe sur les neurones corticaux (81).

### **Anticorps anti-NMDAr : possibles biomarqueurs ?**

Il faut être prudent du fait de la non-spécificité des anticorps anti-NMDAr sériques. Dans le sérum, la recherche d'anticorps anti-NMDAr peut être positive dans d'autres pathologies que l'encéphalite auto-immune (maladie de Creutzfeldt–Jakob, sclérose en plaques...). Certains cas ont été rapportés pour lesquels plusieurs anticorps anti-neuronaux étaient retrouvés en même temps (101). Dans 13% des cas, les anticorps sont détectés dans le LCR alors qu'ils étaient indétectables dans le sérum (69).

Le dosage d'anticorps anti-NMDAr dans le LCR a une plus grande spécificité et est essentiel pour pouvoir poser le diagnostic. Les variations du taux d'anticorps contenus dans le LCR sont mieux corrélées aux rechutes cliniques que les variations mesurées dans le sérum. De plus, le dosage intrathécal apporte des éléments pronostiques : un taux élevé d'anticorps est associé à la présence d'un tératome, c'est aussi un facteur de mauvais pronostic clinique. Une

baisse précoce du taux d'anticorps dans le LCR pendant les premiers mois d'évolution de la maladie est un facteur de bon pronostic (69).

Le dosage des anticorps dans le LCR est un reflet de l'efficacité des traitements (immunothérapie, exérèse tumorale...). Leur taux diminue plus lentement que dans le sérum mais est mieux corrélé à l'amélioration clinique (73). Les études futures devront déterminer si les taux d'anticorps qui persistent après rémission clinique sont prédictifs des rechutes et s'ils nécessitent un traitement par immunothérapie chronique.

#### **4.5) Diagnostic différentiel**

La description typique d'un cas d'encéphalite anti-NMDAr est celle d'une femme jeune sans antécédents médicaux présentant des troubles du comportement et cognitifs sévères aigus. Les premières hypothèses diagnostiques sont alors celles d'un épisode psychotique aigu ou d'une psychose débutante devant les symptômes psychiatriques, et celle d'une encéphalite virale devant les symptômes neurologiques aigus, la pléiocytose dans le LCR, l'hyperthermie qui peut survenir occasionnellement. Peuvent aussi être suspectés une épilepsie temporale, une prise de toxique, un trouble métabolique en décompensation, une lésion cérébrale.

Dans l'hypothèse d'un trouble psychotique, certains patients reçoivent un traitement antipsychotique et développent une rigidité et une dysautonomie qui font évoquer un syndrome malin des neuroleptiques (102).

Deux pathologies inflammatoires du cerveau entraînant des lésions de démyélinisation sont à évoquer dans le diagnostic différentiel de l'encéphalite anti-NMDAr : l'encéphalomyélite aiguë disséminée, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, et le syndrome de Susac qui touche la femme jeune (5).

Chez l'enfant, La régression cognitive, les troubles du langage et du comportement peuvent faire penser à un trouble du spectre autistique ou à un trouble désintégratif. Un syndrome de Klein Levin peut être évoqué devant des troubles du comportement de type hypersomnie, hyperphagie, attitude régressive (56).

Enfin, 20% des patients ayant eu une encéphalite herpétique développent ensuite une authentique encéphalite anti-NMDAr. Elle est donc à rechercher devant des symptômes de rechute après une encéphalite herpétique. Elle survient plus fréquemment chez l'enfant, se manifestant souvent par des mouvements anormaux de type choréoathétose. Le LCR ne

retrouve plus de virus HSV et retrouve des anticorps anti-NMDAr qui n'étaient pas présents au préalable (103)(104)(86).

#### 4.6) Critères diagnostiques

**Graus et al.** (5) a proposé des critères diagnostic en fonction de leur pertinence clinique et paraclinique (**tableau n°7**). Même sans identification d'Ac anti-NMDA, un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques permet d'émettre une hypothèse forte d'encéphalite NMDA « probable ».

**Tableau n°7 : Critères diagnostics de l'encéphalite NMDA**

<b>Critères diagnostiques pour une encéphalite anti-NMDA probable</b>
<p><b>1. Début aigu des troubles (moins de 3 mois) avec au moins 4 des 6 groupes de symptômes suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-troubles du comportement ou troubles cognitifs</li> <li>-troubles du langage (réduction du débit verbal, mutisme)</li> <li>-épilepsie</li> <li>-mouvements anormaux, dyskinésies, ou rigidité/ anomalie posturale</li> <li>-baisse du niveau de conscience</li> <li>-dysautonomie ou hypoventilation centrale</li> </ul>
<p><b>2. Au moins 1 des résultats d'examens suivants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-EEG anormal (ralentissement diffus ou focal, ou activité désorganisée, ou activité épileptique, ou extreme delta brush)</li> <li>-LCR : pléiocytose ou bandes oligoclonales</li> </ul>
<p><b>3. Exclusion des diagnostics différentiels</b></p>
<b>Diagnostic de certitude pour une encéphalite anti-NMDA</b>
<p>Il peut être posé en présence de 1 ou plus des 6 groupes de symptômes et des Ac anti-NMDA dans le LCR, après exclusion des diagnostics différentiels.</p>

## 4.7) Traitement

### 4.7.1) Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est celui des divers symptômes de l'EAI. Certains symptômes participent à la sévérité du tableau clinique lorsqu'ils sont présents. De plus, leur traitement est spécifique. C'est le cas pour l'épilepsie. De même pour la catatonie qui nécessite un traitement spécifique. Une prise en charge en soins intensifs ou en réanimation est parfois nécessaire (troubles de la conscience, des troubles dysautonomiques, détresse respiratoires, coma...)

Concernant les symptômes psychiatriques et comportementaux la question est plus complexe. Les antipsychotiques peuvent entraîner des effets secondaires neurologiques moteurs (syndrome extrapyramidal, dyskinésie) et sont parfois même contre-indiqués dans certaines pathologies neurologiques. Dans l'EAI et la catatonie, les antipsychotiques sont mal tolérés et peuvent aggraver la symptomatologie jusqu'à un risque parfois vital avec un risque de catatonie maligne ou de syndrome malin des neuroleptiques. Dans les situations où le patient est particulièrement délirant, halluciné ou agité et que le bénéfice à le traiter est supérieur à ce risque (mises en danger diverses), il est suggéré d'utiliser un traitement par antipsychotique atypique plutôt que par antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération, du fait de leur meilleure tolérance sur le plan neurologique (64). Dans les situations extrêmes, il peut être nécessaire d'induire une sédation complète en utilisant du phénobarbital, du fentanyl, des benzodiazépines (105)(61).

### 4.7.2) Traitement immunologique

La majorité des équipes médicales prenant en charge les EAI utilisent en première intention un traitement dit de 1<sup>ère</sup> ligne (corticostéroïdes, échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses). Si la pathologie est sévère ou résistante, un traitement de 2<sup>e</sup> ligne est institué (Rituximab, Cyclophosphamide) (106)(82)(107)(108) (**voir annexe n°5**).

Nous allons nous intéresser aux données de la littérature pour le traitement de l'EAI associée aux anticorps à cible membranaire, comme c'est le cas pour l'EAI anti-NMDA. Au vu la rareté de cette pathologie, il n'y a pas eu d'essais thérapeutiques randomisés. Il n'y a pas à

ce jour de « guidelines ». Les données de la littérature se basent sur des études rétrospectives qui suggèrent les principes suivants (109)(108) (82)(60):

-Les patients recevant un traitement immunologique ont un meilleur pronostic et font moins de rechutes que les patients ne recevant pas de traitement.

-Les patients recevant un traitement précoce ont un meilleur pronostic.

-Lorsque les patients ne répondent pas au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, le traitement de 2<sup>e</sup> ligne permet une amélioration et une diminution des rechutes.

-Les facteurs de bon pronostic sont la précocité traitement et, chez les patients qui ne s'améliorent pas, une escalade thérapeutique vers les traitements de 2<sup>e</sup> ligne.

-La stratégie thérapeutique est identique chez l'enfant et chez l'adulte.

La plus grande étude est celle de Titulaer et al. qui comprenait 501 patients enfants et adultes (82)(60). Les traitements étaient choisis selon la préférence du médecin au vu de l'état clinique du patient, de la disponibilité des traitements. Les patients recevaient un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, généralement des corticostéroïdes, des Ig IV et des échanges plasmatiques, seuls ou en combinaison. 53 % des patients présentaient une amélioration clinique à quatre semaines de traitement, évaluée par une échelle d'évaluation du handicap, l'échelle de Rankin modifiée. Il n'y a pas de supériorité démontrée d'une approche sur l'autre concernant les combinaisons entre les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne (60). Les facteurs prédictifs de bon pronostic étaient la précocité du traitement et l'absence de recours à une unité de soins intensifs.

Parmi les patients ne répondant pas au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans l'étude de Titulaer et al. (82)(60) 57 % recevaient un traitement de 2<sup>e</sup> ligne (27% du total) et 43 % continuaient le traitement de première ligne ou arrêtaient le traitement (**voir tableau n°8**). Il ressortait que les patients recevant le traitement de 2<sup>e</sup> ligne allaient mieux d'un point de vue fonctionnel et faisaient moins de rechutes lorsqu'ils étaient évalués 2 ans après le début des symptômes. Il n'y a pas de consensus concernant la durée de traitement nécessaire pour juger l'efficacité du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Certains groupes attendent 2 semaines ou plus avant de passer à la 2<sup>e</sup>

ligne. Lancaster et al. procèdent plus rapidement pour les patients dont l'état clinique est grave, comme par exemple les patients dans le coma. Le traitement donné en 2<sup>e</sup> ligne est soit le Rituximab (souvent 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire pour 4 semaines) soit le Cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> IV mensuel jusqu'à amélioration notable).

**Tableau n° 8 : Traitement immunologique de l'EAI anti-NMDAr (82)**

	% sur le total des cas	% d'efficacité à 4 semaines	% d'évolution positive à 2 ans
Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	92%	53%	97%
Corticostéroïdes	84%		
Ig IV	69%		
Echanges plasmatiques	33%		
Traitement de 2 <sup>e</sup> ligne	27%		78%
Rituximab	20%		
Cyclophosphamide	16%		
Autre immunosuppresseur*	6%		
Echec du traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne et absence de traitement de 2 <sup>e</sup> ligne**	19%		55%
Absence de traitement immunologique***	8%		

\*azathioprine, mycophénolate mofetil, tacrolimus ou methotrexate

\*\* poursuite du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou arrêt des traitements

\*\*\*traitement de la tumeur ou aucun traitement

Chez l'enfant, les stratégies thérapeutiques sont similaires à celles de l'adulte. La résistance à la première ligne de traitement concernerait 30 à 40% des cas (107) (60). Néanmoins, plusieurs études démontrent l'efficacité des échanges plasmatiques dans les cas pédiatriques. Elle serait d'autant plus lorsque les échanges plasmatiques sont associés aux corticoïdes (110)(111). Pour la 2<sup>e</sup> ligne de traitement, les médecins sont plus réticents à utiliser

le cyclophosphamide, en raison de sa toxicité, et se tournent plus souvent vers le Rituximab (107). Néanmoins, de plus en plus d'articles vont dans le sens d'une bonne tolérance du rituximab et du cyclophosphamide chez les patients ayant une EAI, y compris les enfants (112). Dans une étude sur des cas pédiatriques, les auteurs ont constaté que malgré une utilisation plus grande de la 2<sup>e</sup> ligne de traitement (80 % des cas, majoritairement du Rituximab), l'évolution des patients était similaire aux séries précédentes. Ces résultats pourraient être liés à différents biais (sévérité des patients, critères d'évaluation clinique, durée du suivi).

Il n'y a pas de données claires sur la durée minimale nécessaire du traitement. Dalmau et al. instaurent des cycles mensuels de cyclophosphamide qu'ils arrêtent lorsque le patient est en rémission. Pour les patients n'ayant pas de tumeur, ils recommandent un traitement immunosuppresseur chronique durant au moins un an en raison d'un risque plus important de rechute (59).

Dans une étude menée sur trois enfants ayant une encéphalite anti-NMDAr résistante aux traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> ligne (Rituximab, azathioprine), les auteurs suggèrent que le traitement intrathécal par méthylprednisolone et méthotrexate pourrait être une alternative prometteuse dans les cas résistants (113).

#### 4.7.3) Rechutes

Dans l'étude de Titulaer et al., le taux de rechute était de 12% à deux ans chez les patients ayant reçu uniquement la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Il était plus élevé chez les patients ne recevant pas de traitement et plus faible chez ceux ayant reçu la 2<sup>e</sup> ligne de traitement. Bien que le taux de rechute le plus faible soit associé au fait de recevoir un traitement de 2<sup>e</sup> ligne (9% de rechute), nous pouvons nous poser la question d'un biais de sélection puisque les patients recevant ce traitement sont les plus sévères. Le taux de décès à 2 ans était de 5% tous patients confondus. 33% des patients faisant une rechute avaient des rechutes multiples. L'utilisation d'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne pour les rechutes diminuait la fréquence des rechutes ultérieures comparé à l'utilisation d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Par rapport à la présentation initiale, les rechutes étaient moins sévères, souvent mono-symptomatiques. Les patients sans tumeur détectée faisaient plus de rechutes que ceux ayant une tumeur (82). Dans cette cohorte, l'évolution des patients jeunes ne montrait pas de différence avec celle des adultes.

De manière générale, les patients faisant une rechute sont généralement traités par un traitement de 2<sup>e</sup> ligne et peuvent être traités pendant une période plus longue (108). Il n'y a pas de consensus sur la durée du traitement. L'efficacité d'autres immunosuppresseurs n'est pas évaluée mais certaines équipes les utilisent en cas de rechute (azathioprine, mycophénolate mofétil, méthothrexate) (67).

L'hypothèse principale pour expliquer les rechutes est celle de la persistance d'une réaction auto-immune toujours active chez les patients. Plusieurs éléments vont dans ce sens. Tout d'abord, les patients chez qui il n'est pas détecté de tumeur font plus de rechute, faisant imaginer que chez eux, le déclencheur de l'auto-immunité est toujours présent dans l'organisme. Ensuite, il n'est pas rare que des patients en rémission complète aient toujours des taux détectables d'anticorps dans le sérum ou le LCR, suggérant une réactivation potentielle de la réponse immunitaire (114). Enfin, concernant la réponse au traitement, les échanges plasmatiques et Ig IV permettent d'éliminer les anticorps circulants mais ne peuvent cibler les cellules productrices ni modifier la production intrathécale des ces anticorps. Cela explique en partie pourquoi certains patients ne répondent pas à ces traitements ou font des rechutes après ces traitements. Il est à noter que malgré le fait que ni le Rituximab, ni le Cyclophosphamide ont une bonne perméabilité pour la barrière hémato-encéphalique, ces traitements présentent un bénéfice dans les formes résistantes à la première ligne (115). L'utilité d'un suivi des taux d'anticorps a été discuté, notamment pour les anticorps anti-NMDAr, comme éventuel élément prédictif d'une rechute

#### 4.7.4) Traitement de la tumeur

La détection d'une tumeur est une étape essentielle, qui n'est pas à négliger, et qui a un caractère d'urgence, pour plusieurs raisons : tout d'abord, le traitement de la tumeur contribue au traitement de l'encéphalite auto-immune. Ensuite, il est parfois nécessaire que le traitement oncologique et le traitement immunologique soient donnés simultanément et de manière coordonnée. Enfin, un traitement par rituximab ou cyclophosphamide peuvent rendre difficile le diagnostic d'une tumeur, comme dans le cas d'un lymphome par exemple, car ils éliminent les lymphocytes (108).

Étant donné que les tumeurs peuvent être de très petite taille lorsque les signes d'encéphalite débutent, les explorations se doivent d'être répétées au cours de l'évolution. Par

exemple, chez une jeune femme ayant une encéphalite anti-NMDAr, l'I.R.M. pelvienne sera faite au moment du diagnostic et répétée à six mois, un an, deux ans (116). De plus, il semble pertinent d'insister par une exploration chirurgicale de toute lésion suspecte (adénopathie, lésion ovarienne...).

Les explorations et la surveillance doivent être effectuées systématiquement, y compris lorsque que l'anticorps n'a pas été précisément identifié, comme dans le cas des encéphalites dites séronégatives.

#### **4.8) Evolution**

Au total, environ 80% des patients guérissent ou gardent des séquelles modérées. Les 20% restants gardent un handicap sévère ou décèdent. Les facteurs de bon pronostic sont un traitement par immunothérapie précoce et l'absence de prise en charge en soins intensifs (82). Sur le plan clinique, la guérison est un processus lent qui passe par plusieurs stades. Ces stades de guérison apparaissent dans l'ordre inverse des stades d'apparition de la maladie. Les symptômes qui s'améliorent en premier sont le fonctionnement du système nerveux autonome, les troubles respiratoires, l'état de conscience, les mouvements anormaux, l'épilepsie. En dernier, c'est le comportement et les fonctions exécutives qui s'améliorent, souvent avant l'amélioration du langage. L'amendement de ces troubles peut être incomplète ou retardée durant plusieurs mois. Il peut arriver durant cette période une recrudescence de symptômes psychiatriques (impulsivité, agitation, délire) (59). Bien souvent, la persistance durant une longue période de troubles attentionnels, de troubles des interactions sociales et de troubles mnésiques complexifie la prise en charge de ces patients en rééducation et réhabilitation.

Dans une étude menée chez des enfants et adolescents, un quart d'entre eux avait des séquelles cognitives entraînant un handicap plus ou moins lourd, une altération de la qualité de vie (63).

Le risque de rechute est de 12%. Il est plus fréquent dans les cas sans tumeur détectable ainsi que dans les cas où le traitement a été donné dans un stade tardif. Les rechutes peuvent survenir plusieurs mois ou années plus tard, avec une guérison apparente entre les rechutes. Leur symptomatologie est généralement moins sévère.

La mortalité est estimée à 7% dans les deux années qui suivent le début de la maladie (82).

## **5) Encéphalite de Hashimoto ou encéphalopathie de Hashimoto**

### **5.1) Epidémiologie**

La prévalence de l'encéphalite de Hashimoto en population adulte est estimée à 2,1/100 000(117) avec un sex-ratio femme/homme de 4/1 (118). Les cas rapportés dans la littérature scientifique concernent tous les âges, l'âge moyen étant entre 45 et 50 ans chez l'adulte, entre 12 et 14 ans chez l'enfant. Parmi les cas rapportés, 20% sont des enfants (119).

Dans environ deux tiers des cas, on observe une hypothyroïdie au moment du diagnostic d'encéphalopathie, et dans le tiers restant une euthyroïdie (120). Dans certains cas une hyperthyroïdie est retrouvée. Ainsi, la fonction thyroïdienne n'est pas systématiquement altérée et le lien avec la thyroïdite de Hashimoto n'est pas clairement établi.

La thyroïdite de Hashimoto est la forme la plus commune de thyroïdite chez l'adulte et chez l'enfant. Sa prévalence est de 5% chez l'adulte (121) et de 1,2% chez l'enfant (122), avec une nette prévalence féminine.

Aucune étude épidémiologique ne permet à ce jour de connaître la prévalence de l'encéphalite de Hashimoto au sein de la population des patients ayant développé une thyroïdite de Hashimoto.

### **5.2) Clinique**

La présentation clinique est polymorphe et l'évolution est généralement discontinue, faite de rechutes et de rémissions.

Deux présentations cliniques distinctes ont été décrites en 1996 par Khothbauer-Magreiter et al. (123) :

-La forme pseudo-vasculaire: il s'agit d'une répétition de tableaux cliniques mimant des accidents vasculaires cérébraux. Le patient peut présenter une hémiparésie, une aphasie, une

ataxie, des déficits focaux, régressifs mais parfois récidivants. Des crises comitiales peuvent être associées. Le déclin cognitif est léger.

-La forme diffuse, progressive: Le patient peut présente un syndrome démentiel, des crises convulsives, des hallucinations, des épisodes psychotiques, une altération de la conscience.

-Le passage d'une forme à l'autre est possible, avec des symptômes croisés fréquemment retrouvés dans les deux formes: crises comitiales (partielles ou généralisées), état stuporeux, tremblements, myoclonies, syndrome confusionnel, trouble de la vigilance.

Les caractéristiques cliniques les plus fréquemment rapportées sont résumées dans le **tableau n°9** ci-dessous, tiré d'une revue de la littérature par Montagna et al.(119). Les auteurs ont repris les cas et séries rapportés entre 1966 et 2015. L'hétérogénéité des âges et des présentations cliniques est représentée par des écarts parfois importants.

**Tableau n°9: Caractéristiques cliniques de l'encéphalite de Hashimoto chez l'enfant et l'adulte**

<b>Caractéristique clinique</b>	<b>Prévalence %</b>
Evolution par rechutes et remissions	50-95
Evolution progressive	11-40
Crises convulsives (partielles, généralisées)	52-66
Etat de mal épileptique	12
Altération de la conscience	36-85
Pseudo AVC (incluant déficits focaux)	18-31
Myoclonies	37-65
Déficit focal	27-67
Tremblements	28-84
Psychose/Hallucinations	25-36
Déclin cognitif	36-100
Troubles du sommeil (hypersomnie ou insomnie)	55
Céphalée	13-50
Ataxie	28-65
Aphasie transitoire	73-80
Asthénie	2
Dysthymie	7-20
Vertige	3
Autres symptômes -Nystagmus -Mydriase -Hypertonie musculaire -Mouvements choreiformes	Rapportés mais pas de données

Par ailleurs, des symptômes touchant le système nerveux périphérique ont également été décrits : polyneuropathie, ganglionopathie, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, myélopathie.

Concernant les symptômes d'ordre psychiatrique, ils ont été rapportés à la fois chez l'adulte et chez l'enfant comme symptômes initiaux de la pathologie. Les plus fréquents sont les symptômes psychotiques tels que les troubles du cours de la pensée, les idées délirantes, les hallucinations visuelles et auditives (124) (125). Des épisodes dépressifs caractérisés sont également retrouvés(126). L'évolution du tableau psychiatrique est atypique dans sa temporalité, sa symptomatologie, sa sévérité. Les symptômes s'aggravent sans facteur déclenchant identifié, de manière rapidement progressive vers un tableau de démence. Les traitements psychotropes n'apportent pas l'amélioration clinique attendue. Dans certains cas, ils aggravent le tableau neurologique. De plus, des symptômes non psychiatriques viennent se rajouter au tableau: des tremblements, une hypertonie, voire une altération de l'état de conscience(127). L'ensemble de ces éléments fait évoquer au clinicien une cause organique sous-jacente, derrière la symptomatologie psychiatrique.

Chez l'enfant, ce sont les crises d'épilepsie qui constituent la présentation clinique la plus fréquente (80%), avec des altérations de l'état de conscience(128). Les crises peuvent être partielles complexes ou généralisées tonico-cloniques. De fréquence moindre, l'ensemble des présentations cliniques sont néanmoins également décrites chez l'enfant (céphalées, ataxie, psychose, myoclonies...) (129). De plus, une forme d'évolution progressive avec déclin cognitif se manifestant par une chute des résultats scolaires est également décrite (130).

Nous avons vu la grande diversité clinique de l'encéphalite de Hashimoto dont les symptômes les plus rapportés sont d'ordre neurologique, cognitif, psychiatrique. Il est important de ne pas confondre ces tableaux cliniques avec ceux des complications de la thyroïdite de Hashimoto (coma myxoedemateux, complications neurologiques, troubles cognitifs liés à la dysthyroïdie). Il n'y a pas de preuve à ce jour indiquant que l'encéphalite de Hashimoto représenterait un état de dysthyroïdie. Nous verrons les différentes hypothèses physiopathologiques après.

Pour rappel, la thyroïdite de Hashimoto se caractérise par une hypothyroïdie, avec parfois des accès d'hyperthyroïdie. Les symptômes principaux en sont un syndrome d'hypométabolisme, une atteinte cutanée et des phanères, un myxoedème cutaneo-muqueux, des atteintes neuromusculaires. Le dysfonctionnement de la glande thyroïde est lié à un processus auto-immun impliquant des anticorps dirigés contre la thyroperoxydase (TPO) et la thyroglobuline (TG).

### **5.3) Exploration para-clinique**

Les anomalies retrouvées dans les examens para-cliniques sont similaires chez l'adulte et chez l'enfant (**voir tableau n°11**). Bien qu'elles ne revêtent pas de caractère pathognomonique, elles permettent d'exclure les diagnostics différentiels

#### 5.3.1) Serum

##### **Fonction thyroïdienne**

L'exploration du fonctionnement thyroïdien par le dosage des hormones thyroïdiennes est souvent effectuée en routine en première intention devant des troubles neurologiques et psychiatriques. Il s'agit d'un dosage de la thyroestimuline (TSH) sécrétée par l'antéhypophyse, de la triiodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) sécrétées par la thyroïde.

Le dysfonctionnement thyroïdien est variable dans l'encéphalite de Hashimoto. Une revue de la littérature (131) de Chong et al. réunissant les données de 85 patients enfants et adultes (âges compris entre 9 et 78 ans) ayant un diagnostic d'encéphalite de Hashimoto retrouvait que 35% des cas avaient une hypothyroïdie infraclinique, 22% avaient une euthyroïdie sans levothyroxine, 20% avaient une hypothyroïdie déclarée, 8% avaient une euthyroïdie sous levothyroxine, 7% avaient une hyperthyroïdie. Le statut thyroïdien était inconnu dans 6% des cas. Il n'y avait pas de pathologie thyroïdienne dans 1% des cas (**voir tableau n°10**). L'étude précise que les symptômes neurologiques étaient similaires dans les différentes catégories à l'admission et comparables chez tous les patients.

**Tableau n°10 : Catégories de dysthyroïdie chez 85 patients ayant une encéphalite de Hashimoto**

Catégorie	TSH	T4	Patients (%)
Euthyroïdie, sans levothyroxine	Normale	Normale	22
Euthyroïdie, avec levothyroxine	Normale	Normale	8
Hypothyroïdie infraclinique	Haute	Normale	35
Hypothyroïdie déclarée	Haute	Basse	20
Hyperthyroïdie infraclinique	Basse	Normale	2
Hyperthyroïdie déclarée	Basse	Haute	5
Absence de dysthyroïdie	Normale	Basse	1
Statut thyroïdien inconnu	...	...	6

Chez l'enfant, une revue de la littérature portant sur 25 patients retrouvait que 52% des cas avaient une hypothyroïdie et 48% des cas avaient une euthyroïdie (129). Une étude pilote anglaise portant sur 10 patients âgés entre 10 et 15 ans retrouvait une hypothyroïdie au moment du diagnostic (130). La limite de cette étude est le faible nombre de patients admis. Les auteurs ne peuvent dire si il s'agit d'un biais de sélection ou de rappel. Dans d'autres cas, une hypothyroïdie primaire se développe ultérieurement, après résolution de l'encéphalite.

Ainsi, malgré une prévalence plus importante de l'hypothyroïdie, nous pouvons dire qu'il n'y a pas de spécificité du statut thyroïdien dans l'encéphalite de Hashimoto. De même, aucune étude ne rapporte de lien entre le statut thyroïdien et le tableau clinique d'encéphalite de Hashimoto.

### **Anticorps antithyroïdiens**

Dans la grande majorité des cas rapportés, les anticorps anti-thyroïdiens sont retrouvés dans le sérum dès le début des troubles. Chong et al. rapporte une élévation du taux sérique d'anticorps anti-thyroperoxidase (anti-TPO) dans 86 à 100% des cas. Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) et anti-récepteur de la TSH (anti-TR) peuvent aussi être augmentés dans le sérum (131).

Néanmoins, il est important de noter le caractère aspécifique des anticorps antithyroïdiens. En effet, ces anticorps sont détectés chez environ 10% des adultes sains. Une étude menée sur 303 enfants asymptomatiques retrouvait la présence d'anticorps anti-TPO dans 10% des cas parmi lesquels plusieurs avaient une échographie thyroïdienne évocatrice de thyroïdite auto-immune (132). De surcroît, ces anticorps peuvent être retrouvés positifs dans d'autres pathologies autoimmunes comme les encéphalites liées aux anticorps anti-neuronaux (GABA, LGI1, NMDA), dont nous verrons que les anticorps peuvent être négatifs dans les premières investigations. C'est pourquoi il n'est pas rare que les patients présentant ces pathologies aient initialement un diagnostic d'encéphalite de Hashimoto qui sera invalidé par la suite. Dans l'état des connaissances actuelles, les chercheurs suggèrent que les anticorps anti-TPO doivent être considérés comme des marqueurs d'auto-immunité plutôt que comme des anticorps spécifiques d'une pathologie neurologique (107). Ainsi, la détection d'anticorps anti-TPO ne doit pas dispenser le clinicien de la recherche d'autres anticorps.

### 5.3.2) Liquide céphalo-rachidien LCR

L'analyse du LCR peut retrouver une hyperprotéinorachie, la présence d'anticorps antithyroïdiens qui concerne 62 à 75% des cas, enfants et adultes confondus (119), une pléiocytose lymphocytaire, des bandes oligoclonales, une élévation de la synthèse d'immunoglobulines, tandis que la glycorachie est généralement basse (119). La présence de la protéine 14.3.3 a été rapportée. Elle est considérée comme un marqueur de destruction neuronale aigue (133).

Il est à noter que la présence des anticorps anti-TPO et anti-Tg dans le LCR est rapportée dans certaines séries de cas (134) et ne l'est pas dans d'autres (135). Ceci remet en question l'hypothèse d'un rôle direct de ces anticorps dans l'encéphalite, et leur pertinence sur le plan clinique et physiopathologique. De plus, il n'y a pas d'antigène identifié à ce jour dans le système nerveux central auquel se lieraient ces anticorps (136).

### 5.3.3) Neurophysiologie

L'EEG est généralement anormal. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est un ralentissement diffus, d'intensité modérée à sévère, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Il est retrouvé dans 85 à 98% des cas (119).

Schauble et al. (137) ont étudié de manière retrospective les EEG de 17 patients adultes atteints d'encéphalite de Hashimoto. Tous présentaient un ralentissement diffus, qui correspondait à la sévérité clinique de l'encéphalopathie. Les autres anomalies retrouvées étaient aspécifiques et parfois non corrélées à la clinique. Elles comprenaient des vagues triphasiques, des décharges épileptiformes, et plus rarement des réponses photomyogéniques et paroxysmales. Malgré leur aspécificité, les anomalies retrouvées à l'EEG étaient corrélées à l'évolution de la maladie, montrant une amélioration avec l'amélioration clinique et une détérioration avec la récurrence des symptômes.

### 5.3.4) Imagerie

#### **IRM cérébrale**

Dans 50% des cas adultes et 39% des cas enfants, l'IRM cérébrale est normale au moment du diagnostic. Dans le reste des cas, un large spectre d'anomalies aspécifiques est observé (119). Des anomalies focales ou confluentes de la substance blanche ont été décrites, pouvant simuler une tumeur cérébrale, un granulome, une infection, un accident vasculaire ischémique, un processus dégénératif (138). Une atrophie, volontiers asymétrique, une irrégularité corticale, des modifications vasculaires, un œdème cérébral, sont également rapportés. Il n'y a pas de localisation préférentielle identifiée.

Parmi les cas d'encéphalite de Hashimoto se manifestant par des crises d'épilepsie, des lésions bitemporales hippocampiques symétriques avec un œdème focal ont été décrites, ainsi des cas d'atrophie corticale diffuse et asymétrique (139).

Chez l'enfant, des lésions sont décrites touchant le nucleus accumbens montrant une hyperintensité focale ou une perte de volume. Au niveau du cortex frontal, des modifications de la substance blanche ont été rapportées. Une atrophie cérébelleuse ainsi que des lésions hippocampiques et périventriculaires ont également été décrites (140) (129).

Les lésions retrouvées présentent une variabilité à la fois inter-individuelle mais aussi temporelle chez un même individu. Les lésions focales disparaissent généralement après traitement (141).

Au total, nous pouvons retenir qu'il n'y a pas de lésions spécifiques de la pathologie à l'IRM cérébrale.

### **Angiographie cérébrale**

Majoritairement normale, de rares cas de vascularite cérébrale focale ont été rapportés à l'examen (142).

### **Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)**

La perfusion cérébrale est fréquemment perturbée dans l'encéphalite de Hashimoto. Une hypoperfusion est retrouvée dans 82% des cas, d'allure majoritairement focale (119). de manière significative dans la zone cortico-frontale. De surcroît, les résultats montrent une normalisation de la perfusion cérébrale après un traitement efficace de la pathologie.(143) (144)

Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un impact des anticorps antithyroïdiens sur la perfusion cérébrale, en lien avec une étude retrouvant également une baisse de la perfusion cérébrale chez les patients ayant une thyroïdite de Hashimoto en euthyroïdie comparés à des cas contrôles (145). L'hypothèse d'une atteinte vasculaire expliquant l'hypoperfusion sera abordée dans la partie sur les mécanismes physiopathologiques.

**Tableau n° 11 : Caractéristiques para-cliniques de l'encéphalite de Hashimoto chez l'enfant et l'adulte**

<b>Eléments diagnostics</b>	<b>Occurrence (%)</b>
<b>Hormones thyroïdiennes</b>	
Euthyroïdie ou hypothyroïdie infraclinique	65-75
Hypothyroïdie clinique	16-20

Hyperthyroïdie clinique	5-7
<b>Anticorps anti-thyroïdiens sériques</b>	
Augmentation des anticorps anti-TPO	86-100
Augmentation des anticorps anti-Tg	73
Augmentation des anticorps anti-TR	10-20
<b>Analyse du LCR</b>	
Hyperprotéïnorachie	60-85
Pleiolymphocytose	6-25
Anticorps antithyroïdiens positifs	62-75
Synthèse d'immunoglobulines élevée	14
Bandes oligoclonales	8-33
<b>EEG</b>	
EEG anormal (ralentissement diffus fréquemment retrouvé)	85-98
<b>Imagerie</b>	
Scanner cérébral ou IRM cérébrale anormaux (lésions aspécifiques)	36-49
TEMP : Hypoperfusion focale	73
TEMP : Hypoperfusion globale	9
TEMP : Normale	18

#### **5.4) Physiopathologie**

Tous les chercheurs s'accordent sur l'étiologie autoimmune des troubles. En effet, il existe un faisceau d'arguments en faveur d'une pathologie autoimmune : la prépondérance féminine, l'association à d'autres pathologies autoimmunes (des cas d'association à une arthrite psoriasique et à une sarcoïdose ont par exemple été rapportés (146), cependant la thyroïdite de Hashimoto constitue la principale association retrouvée), l'évolution discontinue par rechutes et rémissions, la corticosensibilité de l'encéphalopathie, ainsi que sa réponse favorable aux échanges plasmatiques (147) (148).

A l'absence d'explication physiopathologique du mécanisme auto-immun s'ajoute une autre question : comment expliquer l'association entre le tableau neurologique d'encéphalopathie et l'atteinte thyroïdienne? La réponse est toujours inconnue à ce jour, par défaut de preuve scientifique. Les trois grandes hypothèses physiopathologiques suivantes ont été proposées :

La première hypothèse était celle d'une étiologie toxique et non auto-immune. Elle évoquait le rôle toxique de l'hormone thyroïdienne (TRH) sur l'encéphale, mais cette hypothèse n'a jamais été vérifiée par la suite (149).

La seconde hypothèse est celle d'une atteinte vasculaire, sur le modèle d'une vascularite auto-immune du système nerveux central, avec ou sans dépôt de complexes immuns. L'hypoperfusion focale observée par SPECT serait compatible avec cette idée. Cette hypothèse est corroborée par des descriptions anatomopathologiques faites par des auteurs différents, après examen post-mortem pratiqué dans quelques cas de patients décédés des suites de la pathologie. Les signes évocateurs d'une vascularite étaient l'existence d'un infiltrat lymphocytaire T périvasculaire cérébral et méningé, ainsi qu'une réaction gliale diffuse (150) (151) (152). L'infiltrat lymphocytaire touchait des vaisseaux de moyen et petit calibre dans le cerveau. Dans les cas rapportés, il ne ressort pas de localisation spécifique de ces infiltrats.

La troisième hypothèse est celle d'une réaction auto-immune à des antigènes partagés par la thyroïde et le système nerveux central. Plusieurs autoanticorps ont été proposés (119) (153).

### **5.5) Critères diagnostiques**

Le rôle des anticorps antithyroïdiens reste indéterminé, ainsi que l'association entre l'encéphalite et la thyroïdite de Hashimoto. A ce titre, la terminologie même de la pathologie est objet de controverse. Certains auteurs ont suggéré une nouvelle terminologie. Pour Ferracci et al. (117) le terme « encéphalite de Hashimoto » devrait être rediscuté, non seulement parce que Hashimoto n'a jamais décrit d'encéphalopathie associée à sa thyroïdite, mais aussi parce que tous les cas décrits ne sont pas associés à une thyroïdite. Tenant compte du fait que la majorité des patients a une réponse favorable aux corticoïdes, certains auteurs ont proposé le terme de SREAT pour «steroid-responsive encephalopathy associated with auto-immune thyroïditis » (154), qui désigne une encéphalopathie corticosensible associée à une thyroïdite auto-immune.

Pour Chong et al. (146), tant que la pathogénie exacte reste méconnue, l'éponyme « Encéphalite de Hashimoto » est le plus approprié puisque la présence d'anticorps antithyroïdiens est le seul élément qui puisse être relié à cette encéphalopathie.

Un acronyme plus global est également employé par certains auteurs: NAIM pour « nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis » (155), désignant une meningoencéphalite inflammatoire auto-immune non vasculaire, incluant différentes formes de meningoencéphalites. Néanmoins cette terminologie ne fait pas l'unanimité.

A l'image de sa terminologie, la définition même de la pathologie varie d'une publication à l'autre. Les critères diagnostics sont variables. Ainsi, pour certains auteurs (117), le diagnostic d'« encéphalopathie de Hashimoto » ne peut être posé que si il est retrouvé une synthèse intrathécale d'anticorps antithyroïde dans le LCR. Pour ces mêmes auteurs, la présence d'une thyroïdite de Hashimoto confirmée et la corticosensibilité des symptômes neurologiques deviennent facultatives.

A défaut de consensus, les critères diagnostics récemment proposés par Graus et al. (5) (voir tableau n° 12) semblent être les plus exhaustifs.

**Tableau n°12 : Critères diagnostiques de l'encéphalopathie de Hashimoto**

1	Encéphalopathie se manifestant par des hallucinations, des myoclonies, des crises d'épilepsie, un déficit neurologique focal.
2	Dysthyroïdie infraclinique ou modérée (souvent hypothyroïdie)
3	IRM cérébrale normale ou anomalies non spécifiques
4	Présence d'anticorps anti-thyroïdiens dans le sérum (anticorps antithyroperoxydase, anticorps antithyroglobuline)
5	Absence d'anticorps antineuronaux dans le sérum et le LCR
6	Exclusion des diagnostics différentiels

## 5.6) Traitement

Le traitement standard est un traitement par corticostéroïdes (par exemple méthylprednisolone IV 500 à 1000 mg/j pendant 5 jours puis prednisone orale 1 à 2 mg/j) (119). C'est actuellement le traitement le mieux évalué dans la prise en charge d'une encéphalite de Hashimoto avec une réponse excellente aux corticostéroïdes (131)(123). La réponse à ce traitement peut être spectaculaire, après 48 à 72 heures (156). Dans les autres cas, on observe une amélioration importante en quatre à six semaines environ. La durée de traitement recommandée varie de 3 à 18 mois, avec une rémission complète dans plus de la moitié des cas sans rechute (123).

Une étude comprenant 25 patients pédiatriques avec une moyenne d'âge de 14 ans montrait une rémission complète chez 55 % après un traitement par corticostéroïdes (129). Les échanges plasmatiques et Ig IV ont démontré une efficacité chez plusieurs patients (110)(157). Concernant les cas résistants, une efficacité du traitement de 2<sup>e</sup> ligne par différentes molécules dont le Rituximab est rapportée (158).

L'effet du traitement hormonal de la dysthyroïdie sur l'évolution de la maladie n'est pas encore clairement établi.

## **Deuxième partie : la catatonie**

Le syndrome catatonique, principalement associé aux pathologies psychiatriques, se retrouve également associé à des pathologies organiques. Les maladies auto-immunes ont d'ailleurs une place particulière. Malheureusement, ce syndrome demeure méconnu et sous-diagnostiqué chez l'enfant et l'adolescent, ce qui augmente le risque de « psychiatrisation » des maladies organiques et le risque de morbi-mortalité lié à une catatonie non traitée. Dans cette 2<sup>e</sup> partie, nous allons d'abord aborder les données épidémiologiques, cliniques, psychopathologiques et thérapeutiques de la catatonie chez l'enfant et l'adolescent. Ensuite nous parlerons de la catatonie « organique ». Enfin, nous verrons les spécificités de la catatonie associée à l'encéphalite auto-immune.

## **1) Catatonie de l'enfant et de l'adolescent : généralités**

### **1.1) Epidémiologie**

Nous pouvons considérer la catatonie comme une affection fréquente parmi les patients hospitalisés en psychiatrie. Sa prévalence est estimée entre 7 et 31% chez les patients adultes (159). Chez les enfants et adolescents hospitalisés, la prévalence du syndrome catatonique se situe entre 0,6 % et 17,7 % (160)(161). Néanmoins, de nombreux auteurs pensent qu'elle est sous-estimée en raison d'une absence de consensus sur la définition diagnostique de la catatonie chez le sujet jeune jusqu'à ces dix dernières années.

Chez le sujet jeune, il est estimé que la catatonie multiplie par 60 le risque de décès prématuré, y compris par suicide, comparé à la population générale du même sexe et du même âge (162). La catatonie est donc considérée comme l'un des syndromes psychiatriques les plus graves chez les adolescents.

### **1.2) Historique, nosographie**

La première description du syndrome catatonique remonte à 1869 par le médecin allemand

Kahlbaum. Il le définit comme un syndrome psychiatrique associant des signes moteurs et psychiques. Trente ans plus tard, Kraepelin range la catatonie parmi les démences précoces, puis Bleuler introduira la notion de schizophrénie catatonique, faisant de la catatonie un sous-type de schizophrénie. La notion de catatonie réapparaît ensuite au XX<sup>e</sup> siècle, dans les travaux de Leonard et Henri Ey. Leur idée est que la catatonie n'est pas spécifique d'une maladie mentale mais peut s'observer dans plusieurs affections. Pour Taylor et Fink qui prennent position en 2003, la catatonie représente une entité nosographique à elle seule pour plusieurs raisons (159). Leurs arguments sont que la catatonie peut être distinguée des autres syndromes comportementaux, qu'elle est suffisamment courante, qu'elle s'améliore avec un traitement symptomatique spécifique, qu'elle peut être aggravée par d'autres traitements, par exemple les antipsychotiques.

La place de la catatonie dans la nosographie psychiatrique a plusieurs fois fait débat, et continue de le faire aujourd'hui encore. Dans les classifications internationales dont le DSM-5, la catatonie n'est pas classée comme une entité diagnostique à part entière mais comme un état pouvant être associé à différents troubles. Elle est catégorisée comme un trouble secondaire à d'autres troubles qui peuvent être : une schizophrénie, un trouble de l'humeur, d'autres troubles psychiatriques (trouble schizo-affectif, épisode psychotique aigu, trouble psychotique induit par des substances toxiques, un état de stress post-traumatique...), un trouble organique (163). Plusieurs spécialistes se sont positionnés pour demander la création d'une catégorie diagnostique propre. Selon eux, l'absence de catégorie propre entraîne un risque de sous diagnostic et de confusion diagnostique avec la schizophrénie, augmentant ainsi le risque de traitements inappropriés (antipsychotiques...) et d'aggravation de la catatonie (164).

### **1.3) Clinique**

La catatonie est un syndrome psychomoteur pouvant s'exprimer sur un versant stuporeux ou agité. Elle est non spécifique. Elle se manifeste en association avec les troubles de l'humeur, les troubles psychotiques, la prise de toxiques, et avec des troubles organiques. La symptomatologie est riche et diversifiée.

La perte de la volition, autrement dit l'incapacité pour l'individu à agir et ainsi à faire aboutir le processus par lequel il use de sa volonté est caractéristique de la catatonie. Tout un cortège de symptômes traduisant le phénomène de perte de la volition, sont volontiers observés

(voir tableau n°13) (voir les définitions sémiologiques en annexe 1) :

**Tableau n°13 : Symptômes catatoniques de la sphère de la volition**

Symptômes catatoniques de la sphère de la volition
-l'ambivalence -le négativisme -l'obéissance automatique -les phénomènes d'imitation, écho-praxie, écho-lalie -la réapparition des réflexes archaïques (grasping, bucking et sucking) -des mouvements stéréotypés pouvant être plus ou moins discrets, mouvements de la bouche et des mâchoires, des extrémités, de type choréo-athétosiques. -les bruits de claquements et de renâclement -le flairage et le grimaçage -les verbigérations (stéréotypies verbales) -les mouvements oculaires stéréotypés -les haussements d'épaule -ou encore les mouvements de bascule

Le négativisme est le refus, plus ou moins actif, sans raison apparente, des consignes, suggestions, sollicitations venant d'autrui. Il s'exprime parfois par un évitement ou une absence de réponse. L'obéissance automatique, ou aimantation, est le défaut d'inhibition d'un comportement demandé malgré sa dangerosité ou son caractère inapproprié.

Dans la catatonie stuporeuse, on retrouve parfois une catalepsie, une flexibilité cireuse, des grimaces, des troubles de la déglutition. La catalepsie est définie par le maintien d'une posture en dépit du sens naturel de la gravité, lorsque cette posture est induite passivement, par l'examineur. L'exemple le plus typique est le signe de l'oreiller : le patient allongé maintient sa tête surélevée malgré le retrait de l'oreiller. La flexibilité cireuse est l'opposition, voire la résistance à la mobilisation passive. Dans la catatonie agitée, il y a la prédominance d'une excitation et d'une agitation. On parle d'excitation pour désigner une hyperactivité extrême. On

parle d'agitation pour signifier que l'instabilité motrice n'est pas en lien avec des stimuli externes. L'excitation et l'agitation ont la particularité d'être sans but (165)(166). La forme agitée peut par erreur être prise pour une agitation psychotique. En dehors de ces deux formes majeures, stuporeuse et agitée, les formes modérées sans symptômes spectaculaires passent souvent inaperçu. Il existe une forme dite périodique. C'est pourquoi les symptômes doivent être recherchés activement par le clinicien par un examen et une observation minutieuse du patient. Comme les symptômes peuvent avoir un caractère fluctuant, il est important de les rechercher à plusieurs reprises à différents moments.

La physiopathologie de la catatonie reste inconnue. Les nouvelles méthodes d'exploration de l'activité cérébrale mettent en évidence des dysfonctionnements cérébraux majeurs mais réversibles avec l'amélioration du trouble. Plusieurs hypothèses neurobiologiques impliquant de façon non exclusive la pharmacodynamique de la dopamine, du GABA et du glutamate ont été formulées (167).

#### **1.4) Evolution, complications**

Le pronostic à court terme est d'ordre vital. L'évolution d'une catatonie peut se compliquer d'une malnutrition, d'une déshydratation, de lésions oculaires, cutanées (escarres), d'infections urinaires. Les troubles de la déglutition peuvent occasionner des pneumopathies infectieuses d'inhalation. L'immobilité prolongée de la forme stuporeuse peut se compliquer de thromboses et d'embolies pulmonaires. Toutes ces complications peuvent entraîner un décès. Sans traitement efficace, la catatonie est associée à une morbidité et une mortalité importantes (168)(169).

De surcroît, l'évolution peut se faire vers une forme grave de catatonie dite maligne. La catatonie maligne se caractérise par une rigidité sévère, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de l'état de conscience. La présence d'une fièvre chez le patient catatonique peut annoncer une catatonie maligne. Dans la même catégorie, le syndrome malin des neuroleptiques et le syndrome sérotoninergique aigu sont considérés par certains auteurs comme des sous types iatrogènes de catatonie maligne, secondaire aux traitements psychotropes (antipsychotiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) (170). Néanmoins, il est essentiel de bien distinguer catatonie maligne et syndrome malin des neuroleptiques. Leur

mode de début, leurs symptômes et leur évolution diffère. La catatonie maligne débute souvent par un état d'excitation important d'ordre psychotique qui, si il persiste, peut conduire à de la fièvre chez le patient, un épuisement, puis le décès. Le syndrome malin des neuroleptiques débute avec une rigidité musculaire sévère induite par un syndrome extrapyramidal. Leurs traitements sont opposés. La catatonie maligne nécessite souvent un antipsychotique atypique tandis que dans le syndrome malin des neuroleptiques, il faut les arrêter immédiatement (171). La catatonie maligne y compris iatrogène répond bien aux ECT. La facilitation du recours aux ECT a permis de diminuer la mortalité de la catatonie maligne (172).

### **1.5) Catatonie chez l'enfant et l'adolescent : spécificités**

La catatonie du sujet jeune présente quelques particularités qui la différencient de celle du sujet adulte. Ces différences concernent le sex-ratio, les pathologies associées, les symptômes.

La catatonie du sujet jeune touche en majorité des garçons (161)(173). A l'inverse, chez l'adulte, les femmes représentent 75% des cas de catatonie (174)(175).

Chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic le plus fréquemment associé à la catatonie est la schizophrénie (161), alors que chez l'adulte ce sont les troubles de l'humeur (176). Ainsi, la différence de sex-ratio entre le sujet jeune et le sujet adulte pourrait être la conséquence d'un biais. En effet, la schizophrénie est plus fréquente chez les hommes et les troubles de l'humeur sont plus fréquents chez les femmes.

L'équipe du Professeur Cohen a suivi le devenir d'une cohorte de 58 jeunes patients hospitalisés à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière entre 1993 et 2010. Une étude réalisée sur cette cohorte par Consoli et al. avait montré que la catatonie chez l'enfant et l'adolescent était associée à une grande prévalence de maladie organique : 23 % des catatonies étaient d'origine organique (30). Dans les catatonies associées à un trouble psychiatrique, le plus fréquent était en effet la schizophrénie, suivi de la dépression sévère et de la manie. Il ressortait par ailleurs qu'une histoire de trouble du développement constituait un facteur de risque puisque 31 % de ces patients catatoniques avaient un trouble du développement : trouble du spectre autistique, déficience intellectuelle, malformation neurologique (syringomyélie, agénésie lombosacrée). Autre donnée intéressante, 54 % de ces patients catatoniques étaient d'origine non Européenne et étaient surreprésentés dans cette catégorie puisqu'ils ne représentaient que 20 % de

l'ensemble des patients hospitalisés dans ce département de psychiatrie. Ceci suggère que l'origine ethnique, et ainsi la génétique, joue un rôle important dans l'apparition d'un syndrome catatonique. Nous retrouvons un constat identique dans la question de l'auto-immunité, en particulier dans l'encéphalite anti-NMDAr pour laquelle l'origine ethnique constitue un facteur de risque.

Le **tableau n°14** résume les différences épidémiologiques entre la catatonie du sujet jeune et celle du sujet adulte (30)(159)(177):

**Tableau n°14 : différences épidémiologiques entre la catatonie du sujet jeune et celle du sujet adulte**

<b>Enfant et adolescent</b>	<b>Adulte</b>
Fréquence	
<b>0,6 à 17,7 %</b>	<b>7 à 31%</b>
Sex-ratio	
<b>homme &gt; femme</b>	<b>femme &gt; homme</b>
Etiologie psychiatrique	
<b>Schizophrénie &gt; Troubles de l'humeur</b>	<b>Troubles de l'humeur &gt; Schizophrénie</b>
Etiologie organique	
<b>20% des cas</b>	<b>16% des cas</b>

Les symptômes retrouvés chez le sujet jeune et chez les sujets adultes sont globalement similaires, à part l'incontinence qui est rapportée uniquement chez l'enfant. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés chez l'enfant et l'adolescent sont la catalepsie, le mutisme, la stupeur, la flexibilité cireuse, le maintien de la posture, le négativisme, le retrait social, le refus de se nourrir (178) (**voir tableau n°15**).

Les symptômes catatoniques permettent parfois d'orienter le diagnostic. La plupart des sujets ayant un trouble de l'humeur présente une stupeur et un début brutal des symptômes. Les mouvements automatiques compulsifs et les stéréotypies suggèrent fortement un diagnostic de schizophrénie, sans en être des signes pathognomoniques (179) (**voir tableau n°15**).

**Tableau n°15 : spécificités cliniques du syndrome catatonique chez le sujet jeune**

Symptômes catatoniques chez l'enfant et l'adolescent
Les plus fréquents
<ul style="list-style-type: none"> <li>-catalepsie</li> <li>-mutisme</li> <li>-stupeur</li> <li>-flexibilité cireuse</li> <li>-maintien de la posture</li> <li>-négativisme</li> <li>-retrait social</li> <li>-refus de se nourrir</li> </ul>
Orientation
<ul style="list-style-type: none"> <li>-début brutal des symptômes et stupeur : associé à un trouble de l'humeur</li> <li>-mouvements automatiques compulsifs et stéréotypies : associé à une schizophrénie</li> </ul>

### 1.6) Critères diagnostiques chez l'enfant et l'adolescent

Il n'y a pas de consensus sur les critères diagnostiques chez l'enfant et l'adolescent. Cohen et al. a proposé une adaptation de l'échelle de Bush-Francis couramment utilisée chez l'adulte (178)(180). Le diagnostic de catatonie est retenu en présence de deux signes moteurs, ou un signe moteur combiné à un signe non moteur (**voir tableau n°16**) (**voir les définitions sémiologiques en annexe 1**). Ces signes sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau n°16 : Critères diagnostiques de la catatonie chez l'enfant et l'adolescent.  
Deux signes moteurs, ou un signe moteur combiné à un signe non moteur**

Symptômes moteurs	Autres symptômes
Catalepsie	Retrait
Stupeur	Mutisme
Maintien de posture	Maniérisme
Flexibilité cireuse	Echolalie
Fixité du regard	Incontinence
Négativisme	Verbigération
Stéréotypies	Schizophasie
Agitation psychomotrice	Acrocyanose
Mouvements automatiques compulsifs	Refus de se nourrir
Echopraxie	
Rigidité musculaire	

### **La PCRS : une échelle d'évaluation de la catatonie adaptée à l'enfant et l'adolescent**

Benarous et al. a mis en place une échelle d'évaluation de la catatonie de l'enfant et de l'adolescent sur la base des critères proposés par Cohen et al. (181). Cette échelle comporte 20 items (**voir annexe 2**) et s'intitule la PCRS pour «Pediatric Catatonia rating Scale ». Elle permet de dégager quatre dimensions principales dans la catatonie du sujet jeune : l'inhibition motrice (mutisme, négativisme, retrait social...), la catalepsie (maintien des postures...), les mouvements bizarres et répétitifs (stéréotypies, maniérisme...), les échophénomènes (écholalie, échopraxie...). Il est intéressant de noter que les patients schizophrènes et les patients avec un trouble du développement ont des scores plus élevés que les autres dans les items de la dimension des mouvements bizarres et répétitifs.

#### **1.7) Modèle psychopathologique**

Les patients conservent souvent le souvenir du vécu des périodes catatoniques, avec l'impression de ne plus pouvoir commander leur corps. Les hypothèses psychopathologiques sont basées sur l'expérience intrapsychique rapportée par des séries de patients ayant eu un épisode de catatonie et sur l'expérience des soignants qui les ont pris en charge (182)(177). Les observations sont les suivantes : les patients semblaient perdre la capacité à ressentir la douleur et la fatigue malgré des postures prolongées. Ils semblaient être dans l'absence de conscience de la position de leur corps et des conséquences de leurs mouvements. La plupart d'entre eux disaient avoir ressenti des émotions intenses et incontrôlables. En revanche, les patients se rappelaient parfaitement des soignants les ayant pris en charge durant l'épisode. Ainsi, ce que nous qualifierons de dysfonctionnement du mouvement qui se produit durant la catatonie contraste avec l'absence de déficit mnésique. De même, il contraste avec l'absence d'anomalies à l'examen neurologique durant l'épisode de catatonie (à l'exception des catatonies secondaires à une maladie neurologique ou un syndrome malin des neuroleptiques qui ont des anomalies neurologiques) (178)(177).

En se basant sur ces observations et sur un modèle cognitif du mouvement volontaire, le Pr Cohen a proposé un modèle psychopathologique de la catatonie chez le sujet jeune visant à expliquer les symptômes psychomoteurs du syndrome, indépendamment des troubles psychiatriques associés (schizophrénie, trouble de l'humeur...) (179). Il distingue trois modalités d'expérience subjective qui résultent en un dysfonctionnement du mouvement :

- La première modalité est l'adhésion à des idées délirantes. L'adhésion à des idées délirantes et à des hallucinations induirait ainsi une catatonie par un mécanisme d'automatisme psychomoteur. Le sujet a des pensées perçues comme étrangères et des hallucinations (auditive, visuelle, cénesthésiques...). Il a l'impression que quelque chose s'est emparé de sa conscience et guide ses actes, échappant totalement à sa volonté. Il suit ainsi des ordres dictés par une perception délirante de la réalité. Ce symptôme est fréquent dans la schizophrénie.
- La deuxième modalité est la résistance aux idées délirantes. Dans ce cas de figure, le sujet refuse de suivre les hallucinations et les voix qui lui donnent des ordres. Il résiste désespérément à travers des symptômes moteurs. La catatonie est de forme agitée. Il peut s'agir de mouvements automatiques qui ont pour but d'abaisser l'anxiété, ou alors d'une catalepsie et d'une immobilité destinées à éviter tout désastre (en cas d'injonction suicidaire par exemple).

- La troisième modalité est un état hyper-anxieux et hyper-émotionnel. Ce vécu interne peut résulter en une catatonie de forme stuporeuse (par exemple un état de stupeur en lien avec l'impression d'être mort au décours d'un événement traumatique ou en lien avec une idée délirante). Cela revient au sens propre à être pétrifié de peur.

### **1.8) Traitement de la catatonie**

Le traitement de la catatonie chez le sujet jeune est similaire à celui chez l'adulte. En première intention, le traitement consiste en l'arrêt d'un éventuel antipsychotique et en de fortes doses de benzodiazépine (160)(183). Le traitement par benzodiazépine est initié à une dose basse puis augmenté progressivement jusqu'à la dose minimale efficace. La benzodiazépine la plus utilisée est le lorazépam qui a une demi-vie courte. La durée nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement n'est pas clairement définie. Cependant, une réponse est attendue environ trois heures après la prise du traitement.

En cas de non réponse, de réponse insuffisante au traitement par benzodiazépine, de catatonie maligne, c'est l'électroconvulsivothérapie (ECT) qui occupe une place de choix. L'efficacité de l'ECT est excellente, entre 80 à 100 %, quelque soit l'étiologie de la catatonie (psychiatrique ou non) (184)(185)(186). La principale contre-indication à l'ECT est l'hypertension intracrânienne.

Le traitement de la catatonie reste cependant un enjeu lorsqu'elle concerne le sujet jeune :

- De fortes doses de benzodiazépine sont recommandées chez l'adulte. La dose appropriée chez le sujet jeune pourrait être différente. Les caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines dans la population pédiatrique sont différentes (187). Les effets indésirables sont plus fréquents (réponse paradoxale, accoutumance).
- En pratique clinique, il y a une certaine réticence à l'usage de l'ECT chez l'enfant et l'adolescent, probablement en raison du manque de données sur les conséquences de l'épilepsie sur un cerveau en développement, d'une absence d'explication scientifique du mécanisme d'action exact de l'ECT qui reste inconnu à ce jour, du caractère invasif, de peurs irrationnelles (188)(189).

- Chez le sujet jeune comme chez l'adulte, les antipsychotiques peuvent aggraver les symptômes dans la catatonie aiguë avec un risque de catatonie maligne. C'est pourquoi ils sont introduits avec précaution après la régression de la catatonie pour traiter les troubles psychiatriques (183)(190). On voit ainsi toute la subtilité du traitement de la catatonie qui est à différencier du traitement de la pathologie psychiatrique. En cas d'efficacité insuffisante du traitement par benzodiazépine et par ECT, et lorsqu'une étiologie psychiatrique est sous-jacente, un traitement par antipsychotique atypique peut être instauré dans la catatonie aiguë.

La catatonie est considérée comme un syndrome à part entière car elle bénéficie d'un traitement symptomatique efficace et que la réponse à ce traitement est indépendant de l'étiologie psychiatrique sous-jacente (160). Dans le cas d'une étiologie organique, le lien semble différent. Quelque soit l'étiologie, la survenue d'une catatonie semble tout de même dépendre de cette étiologie, bien que le mécanisme physiopathologique en soit inconnu. C'est la raison pour laquelle le traitement étiologique est également indispensable. Le **tableau n°17** ci-dessous résume les grands axes du traitement de la catatonie du sujet jeune (30)(191):

**Tableau n°17 : traitement de la catatonie du sujet jeune**

Traitement de la catatonie du sujet jeune
<ul style="list-style-type: none"> <li>-réponse positive au traitement par benzodiazépine et par ECT</li> <li>-risque de catatonie maligne sous traitement antipsychotique</li> <li>-bénéfice à rechercher et traiter une pathologie psychiatrique ou organique sous-jacente</li> </ul>

## **2) Catatonie d'origine organique chez l'enfant et l'adolescent**

### **2.1) Démarche diagnostique**

Lorsqu'un diagnostic de catatonie est posé, la démarche diagnostique ne fait que commencer. L'étape suivante est déterminante pour le choix de la prise en charge thérapeutique du patient et par conséquent pour son pronostic. Il s'agira de déterminer si la catatonie est liée à un trouble psychiatrique, un trouble du développement, ou un trouble organique. L'examen clinique du patient est une étape fondamentale de cette démarche diagnostique. Dans la mesure du possible, il doit s'agir d'une approche pluridisciplinaire associant l'intervention de pédopsychiatres, de pédiatres, de neurologues.

Tout d'abord, une anamnèse précise doit être recueillie auprès du patient et de sa famille. Elle doit reprendre les antécédents médicaux personnels et familiaux, la notion de prise de traitement ou de toxiques. Elle doit détailler le développement de l'enfant du point de vue psychomoteur, intellectuel, cognitif, à la recherche de troubles du développement.

Ensuite, l'interrogatoire doit être complété par un examen physique minutieux. Il doit détailler la symptomatologie catatonique : type de symptômes, mode de début (brutal ou insidieux), évolution (aigüe ou chronique). Il doit rechercher des signes associés permettant d'orienter l'étiologie : signes psychiatriques associés (hallucinations, idées délirantes, syndrome dépressif, syndrome maniaque), signes neurologiques associés (épilepsie, confusion, mouvements anormaux...), signes de pathologie génétique au neuro-métabolique (dysmorphie, anneau de Kayser-Fleischer, hépatosplénomégalie...).

Enfin, dans les études sur la catatonie de l'enfant et de l'adolescent, Consoli et collaborateurs (2012) et Lahutte et collaborateurs (2008) pratiquaient de manière systématique les examens complémentaires suivants (192)(193):

-bilan biologique standard (numération de formule sanguine, plaquettes, vitesse de sédimentation, ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, glycémie, fonction hépatique)

- recherche d'anticorps antinucléaire dans le sang : évocateur d'un lupus. Dans les études plus récentes (192)(29), la systématisation de la ponction lombaire avec recherche d'auto anticorps impliqués dans l'encéphalite auto-immune est recommandée.
- dosage de l'ammoniémie, de l'homocystéinémie, de la céruléoplasmine : évocateur d'une maladie neuro-métabolique.
- recherche de toxiques dans le sang et les urines.
- I.R.M. cérébrale : recherche de signes évocateurs d'une encéphalite.
- électroencéphalogramme : recherche d'une épilepsie.

## **2.2) Lien entre catatonie et maladie organique**

Comme nous l'avons mentionné, les étiologies de la catatonie sont multiples. Dans une étude de Lahutte et al. incluant 38 cas d'enfants et adolescents ayant une catatonie secondaire à une cause organique, les causes retrouvées étaient infectieuses (mononucléose infectieuse, encéphalite virale...), neurologiques (thrombose veineuse corticale, neurolupus, encéphalite limbique paranéoplasique...), toxiques (lithium, ciclosporine...), génétiques (maladie de Huntington, syndrome de Prader-Willi...) y compris neurométaboliques (maladie de Wilson...) (193).

Il est estimé que 23% des cas de catatonie du sujet jeune sont secondaires à une cause organique (30). Ce chiffre est non négligeable, un patient catatonique sur cinq présente un trouble organique sous-jacent. Devant la gravité de certaines pathologies et les conséquences en terme de pronostic d'une prise en charge précoce des troubles, il est important de rechercher une étiologie organique devant une catatonie chez le sujet jeune.

## **2.3) Comparaison des particularités cliniques entre la catatonie « psychiatrique » versus « organique »**

Les études chez le sujet jeune ont permis de dégager des caractéristiques cliniques différentes pour la catatonie associée à un trouble psychiatrique par rapport à la catatonie associée à un trouble organique. Il s'agit de symptômes préférentiellement associés en terme de fréquence à une forme ou à l'autre, sans qu'il y ait un caractère absolu. Nous pouvons retenir

que dans la catatonie secondaire à une cause organique, le mode de début est volontiers brutal avec une évolution aiguë. Le sex-ratio est en faveur du sexe féminin. On retrouve parfois des signes cliniques non psychiatriques évocateurs d'une pathologie organique. Ces signes sont à rechercher activement. La mauvaise réponse clinique au traitement usuel de la catatonie par benzodiazépine est un critère important. La résistance au traitement et la présence d'effets secondaires nombreux ou inhabituels doivent alerter le clinicien sur la possibilité d'une cause organique sous-jacente.

Les caractéristiques cliniques de la catatonie d'étiologie psychiatrique ou organique chez le sujet jeune sont résumées sous forme de tableau (**voir tableau n°18**), et sont tirées des études de Cohen, Lahutte, Consoli et al. (178)(193)(30).

**Tableau n°18 : Caractéristiques cliniques de la catatonie « psychiatrique » versus « organique »**

	<b>Etiologie psychiatrique</b>	<b>Etiologie organique</b>
<b>Age</b>	Pubère	Pré-pubère
<b>Sexe</b>	masculin	féminin
<b>Antécédents personnels et familiaux</b>	Psychiatriques, en particulier schizophrénie	Maladie auto-immune, neurologique, neuro-métabolique
<b>Mode de début</b>	Insidieux	Brutal
<b>Evolution</b>	Chronique	Aiguë
<b>Signes cliniques associés</b>	Signes psychiatriques au premier plan : hallucinations, idées délirantes, syndrome dépressif, syndrome maniaque	-Signes neurologiques (épilepsie, confusion, mouvements anormaux...) -Signes systémiques (signes cutanés, articulaires, atteinte rénale...) -Signes de pathologie génétique au neuro-métabolique (dysmorphie...)
<b>Autres</b>		-Notion de contagé infectieux -Prise de traitements, toxiques -Mauvaise tolérance au traitement traditionnel du syndrome catatonique

### 3) Catatonie et encéphalite auto-immune chez l'enfant et l'adolescent

#### 3.1) Catatonie et encéphalite auto-immune : spécificités

Les encéphalites auto-immunes font partie des pathologies organiques à tropisme neurologique pourvoyeuses de catatonie. Dans les cas rapportés et les études de série comme celle de Ferrafiat et al. (29)(30)(191), il ressort que la catatonie associée à une EAI aurait volontiers un début brutal, survenant parfois après une période brève de symptômes non spécifiques (**voir tableau n°19**). Elle serait souvent de forme stuporeuse, avec un switch potentiel vers la forme agitée. Par ailleurs, elle ne répond pas bien au traitement classique par benzodiazépines. Elle s'aggrave sous antipsychotiques (catatonie maligne).

**Tableau n°19 : Caractéristiques de la catatonie associée à une EAI**

<b>Caractéristiques fréquentes de la catatonie associée à une EAI</b>
-Début brutal, parfois après phase prodromique aspécifique -Forme stuporeuse avec switch potentiel vers une forme agitée -Résistance à de fortes doses de benzodiazépines - Aggravation sous antipsychotiques

### 3.2) La difficulté diagnostique entre encéphalite auto-immune et pathologie psychiatrique devant une catatonie

L'EAI peut donner des symptômes psychiatriques qui peuvent être considérés comme ceux d'une pathologie psychiatrique (schizophrénie, trouble de l'humeur). Cela peut entraîner des erreurs diagnostiques aux conséquences lourdes pour le patient. Cette difficulté diagnostique se complexifie lorsque le patient présente une catatonie associée, pour plusieurs raisons :

-En terme statistique, la pathologie la plus fréquemment associée à la catatonie du sujet jeune est la schizophrénie, ce qui est compatible avec la symptomatologie psychiatrique de ces patients (délire, hallucinations...). La présence d'une catatonie est un argument clinique supplémentaire pour poser un diagnostic de schizophrénie à début précoce chez un jeune garçon qui présenterait des symptômes psychotiques (194).

-La présentation d'une EAI est parfois purement psychiatrique sans signes neurologiques associés, en particulier dans les phases précoces d'évolution de la maladie. Dans ces situations, il n'y a pas d'éléments cliniques d'ordre somatique qui permettent d'orienter le diagnostic.

Ainsi, si on se place du point de vue du psychiatre, sur quels arguments faut-il évoquer une EAI devant des symptômes psychiatriques associés à une catatonie ?

- L'évaluation précise du syndrome catatonique peut apporter un éclairage. La présence de certaines caractéristiques est un argument en faveur d'une EAI (**voir tableau n°19**).
- L'évaluation précise des symptômes psychiatriques peut apporter des réponses. Il s'agit de rechercher une atypicité dans la symptomatologie (**voir tableau n°20**). Nous avons vu cet aspect dans la première partie de la thèse à travers la description clinique des différentes EAI. Les symptômes psychiatriques sont atypiques et la présence de troubles cognitifs est également atypique et ne rentre pas dans la nosographie des maladies psychiatriques classiques (29).

**Tableau n°20 : Symptômes psychiatriques et cognitifs atypiques**

<b>Symptômes évocateurs d'une EAI devant une catatonie</b>
<b>Symptômes psychiatriques atypiques</b>
<p>-hallucinations d'intensité sévère et envahissantes (visuelles, tactiles, auditives). Les hallucinations visuelles sont classiquement retrouvées dans un tableau de schizophrénie mais leur caractère atypique est retenu si elles sont prédominantes par rapport aux autres hallucinations sensorielles.</p> <p>-caractère fluctuant des symptômes psychiatriques</p> <p>-résistance au traitement psychotrope ou effets secondaires nombreux ou inhabituels</p>
<b>Présence de troubles cognitifs</b>
<p>-régression cognitive</p> <p>-éléments confusionnels</p>

### **3.3) Traitement de la catatonie associée à l'encéphalite auto-immune**

La catatonie associée à une encéphalite auto-immune est difficile à traiter puisqu'elle est souvent résistante aux benzodiazépines et qu'elle peut s'aggraver sous antipsychotiques. Des cas de réponse favorable à l'ECT dans les situations de résistance aux benzodiazépines ont été rapportés dans le lupus (195).

Les cas rapportés montrent que la catatonie résistante s'améliore sous traitement immunologique (191) (29). Il est intéressant de souligner que dans les critères du CAUS score, celui d'une réponse au traitement spécifique de la maladie suspectée est crucial. Par conséquent, dans les cas où il n'y a pas d'anticorps retrouvé, Ferrafiat et al. suggèrent qu'un traitement d'épreuve par immunosuppresseurs, par exemple par une dose élevée de corticostéroïdes, pourrait montrer un intérêt avant de considérer l'ECT pour le traitement de la catatonie des sujets jeunes (29).

Les échanges plasmatiques ont démontré un intérêt dans le traitement de la catatonie d'étiologie auto-immune chez l'enfant, probablement du fait de leur action sur l'évacuation des anticorps de la vascularisation périphérique, dans des cas rapportés de neurolypus, d'encéphalite anti-NMDA, d'EAI à anticorps négatifs (28)(48)(29). Ils peuvent être initiés immédiatement de manière combinée aux corticostéroïdes, dont ils potentialisent l'effet (110).

### **En résumé :**

La catatonie est un syndrome transnosographique. C'est un syndrome potentiellement sévère, qui peut constituer une urgence diagnostique et thérapeutique. En raison de sa complexité clinique, son identification reste parfois difficile et peut conduire à des retards diagnostiques, voir à un sous-diagnostic, en particulier lorsqu'il y a une étiologie organique. La catatonie « organique » est souvent de début brutal, de forme stuporeuse, et résistante au traitement usuel par benzodiazépine. Le diagnostic d'EAI est complexe devant une catatonie lorsqu'il n'y a pas de signes neurologiques et systémiques. La symptomatologie psychiatrique est bruyante. Les signes cliniques évocateurs d'une EAI sont des signes psychiatriques atypiques et des signes cognitifs. Le traitement efficace sur la catatonie et sur les symptômes psychiatriques est le traitement immunologique.

## **Cas cliniques**

## **Cas n°1 : Anne-Sophie, 9 ans**

### **Éléments biographiques :**

Anne-Sophie est âgée de 9 ans lorsqu'elle est hospitalisée pour la première fois au CHU de Rouen. Elle vit avec ses parents et sa petite sœur de 5 ans. Son père est médecin généraliste et sa mère est au foyer. Elle suit une scolarité à domicile depuis 1 an, à priori pour des raisons de commodité (déménagement) avec un bon niveau rapporté.

### **Développement :**

Elle est née à terme, eutrope, sans complication périnatale. Elle a eu un développement psychomoteur sans particularité.

### **Antécédents :**

Elle n'a pas d'antécédent notable.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux notables.

### **Anamnèse :**

-Elle est amenée aux urgences pédiatriques par ses parents en raison d'une rupture brutale avec l'état antérieur avec un refus alimentaire depuis 24 heures, des propos délirants et une insomnie totale depuis 4 à 5 jours.

-Durant les deux mois précédents : elle présente des comportements répétitifs à type de stéréotypies gestuelles et verbales, elle dit à plusieurs reprises à ses parents qu'elle a « vu le démon », fait des cauchemars,

-Des troubles du comportement chroniques étaient présents depuis deux ans : repli sur soi, bizarrerie du contact, labilité émotionnelle, phases de mutisme.

### **Présentation initiale :**

Anne-Sophie présentait des symptômes psychotiques : idées délirantes à thème mystique, de persécution par le diable, de transformation (en animaux) avec un mécanisme hallucinatoire riche (hallucinations cénesthésiques, visuelles, acoustico-verbales), un syndrome dissociatif.

Les propos délirants rapportés étaient les suivants : « la nourriture a un goût de souris », « je me transforme en souris », « des cornes de satan poussent sur ma tête », « des poils poussent sur mon visage ». Les hallucinations visuelles étaient prédominantes. De plus, elle présentait un syndrome catatonique qui se manifestait par un mutisme, une schizophasie, un retrait social, des stéréotypies, des écholalies, un refus alimentaire, une agitation psychomotrice.

Des troubles cognitifs modérés concernant le langage et la mémoire étaient présents.

Il n'y avait pas d'anomalies à l'examen neurologique (paires crâniennes, réflexes ostéo-tendineux, sensibilité, motricité, marche, équilibre), pas d'épilepsie. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

### **Examens complémentaires :**

-Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique.

-Le bilan immunologique retrouvait des Ac anti-TPO augmentés dans le serum (120 UI/ml). Un contrôle un mois plus tard montrait une augmentation (590 UI/ml). Les Ac anti-TG étaient normaux. Les Ac anti-TPO et anti-TG n'étaient pas retrouvés dans le LCR. Les facteurs anti-nucléaires dans le sérum étaient positifs.

-Les hormones thyroïdiennes et l'échographie thyroïdienne étaient normales.

Le reste du bilan immunologique large était négatif, c'est-à-dire :

-dans le sérum : Ac anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-nRNP, anti-Scl-70, anti-histone, anti-centromère, anti-NMO, anti-endomysium, anti-transglutamase).

-dans le LCR : Ac anti-NMDA, anti-Hu, anti-Yo, anti-mGluR5, anti-TPO, anti-TG.

De plus, pas d'hyperprotéinorrhachie ni bandes oligoclonales ni pléiocytose lymphocytaire.

-Le bilan infectieux était négatif (VZV, CMV, EBV, HHV6, Parvovirus B19, Enterovirus, Adenovirus, TPHA VDRL).

-Le bilan métabolique et génétique étaient négatifs.

-L'IRM cérébrale montrait une anomalie de signal de la substance blanche sous corticale fronto-pariétale bilatérale (**voir figure n°2**).

-L'EEG montrait un tracé normal.

### **Diagnostic :**

Le diagnostic d'EAI est retenu devant le faisceau d'arguments suivants (**voir tableau n° 21**) : les troubles psychiatriques atypiques, la catatonie, les troubles cognitifs, les anomalies à l'IRM

cérébrale, la présence d'anticorps Ac anti-TPO, Ac anti-TGO, et de FAN, l'exclusion des diagnostics différentiels. Il sera conclu à un neurolupus par le centre de référence du lupus pédiatrique qui considèrera la présence des Ac anti-TPO comme une réaction croisée.

### **Traitement :**

-Un traitement par antipsychotique et benzodiazépine (lorazépam) est initialement mis en place pour traiter les troubles psychiatriques et comportementaux qui étaient sévères, avec des mises en danger (agressivité, fugues). Devant l'aggravation de la catatonie, le traitement antipsychotique est arrêté et le lorazepam est augmenté.

-Traitement immunologique :

Un traitement par corticoïdes 3 bolus IV a été instauré en première intention et n'a pas apporté d'amélioration clinique.

Après avis pluridisciplinaire et avis de centres spécialisés, il est décidé de traiter Anne-Sophie par des immunosuppresseurs plus agressifs. Un traitement par cinq échanges plasmatiques consécutifs en 5 jours sous anesthésie générale et cures cyclophosphamide a été administré deux mois après le début des troubles.

-La réponse initiale au traitement par échanges plasmatiques et cyclophosphamide est une disparition complète des symptômes psychiatriques et catatoniques.

-Il y a une recrudescence des symptômes psychiatriques et catatoniques un mois plus tard.

-Des cures mensuelles de cyclophosphamide sont instaurées et montrent une bonne efficacité sur les troubles (**voir figure n°3**).

### **Evolution :**

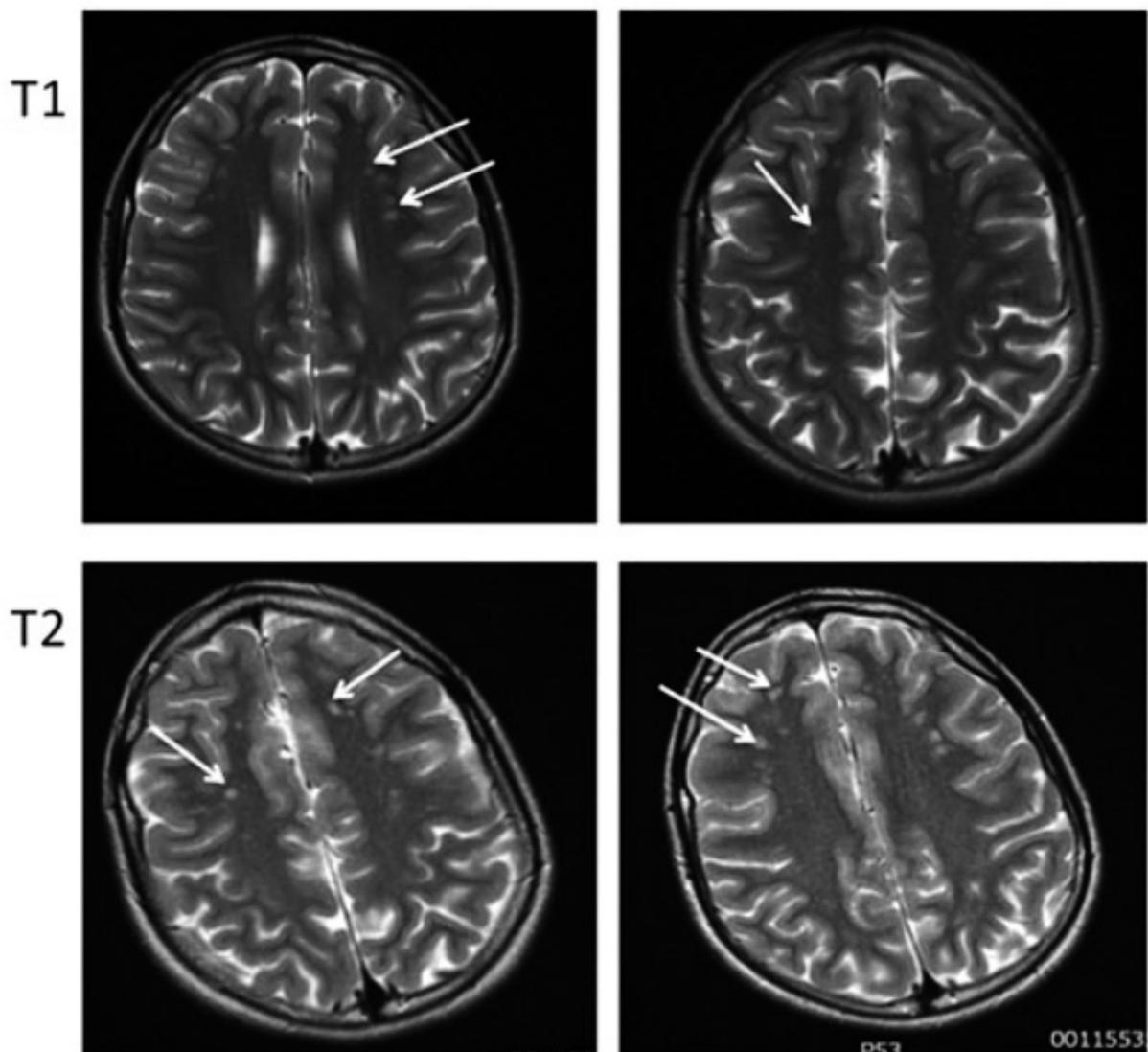
Après la 3<sup>e</sup> cure de cyclophosphamide, l'état clinique d'Anne-Sophie était toujours stable. La tolérance au traitement immunosuppresseur était bonne.

Sur le plan psychiatrique, elle avait toujours des idées délirantes fluctuantes de sévérité bien moindres qu'au début. Son comportement et son discours étaient nettement plus adaptés.

Sur le plan cognitif, les troubles concernant le langage (manque du mot) s'étaient améliorés, mais il persistait des troubles de la mémoire à court terme.

Par ailleurs, en parallèle de l'évolution clinique d'Anne-Sophie, le contexte familial s'avère préoccupant, notamment en raison d'une absence d'adhésion aux soins. L'équipe médicale sera amenée à demander une ordonnance de placement provisoire face à une demande de sortie contre avis médical.

**Figure n°2 : IRM cérébrale de Anne-Sophie**



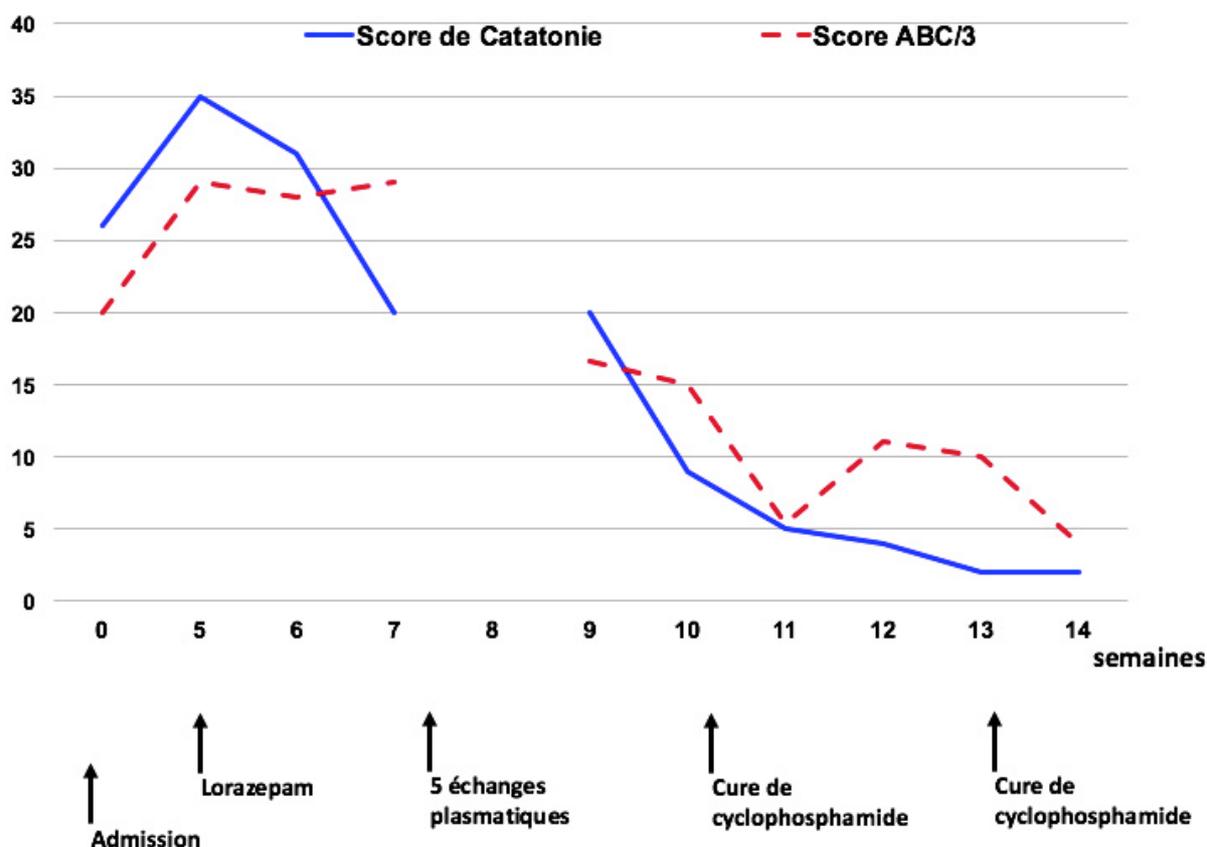
**En T1 : Hyposignaux ponctiformes fronto-pariétaux bilatéraux.**

**En T2 et FLAIR : Hypersignaux ponctiformes fronto-pariétaux bilatéraux.**

Diagnostic	Signes psychiatriques	Catatonie	Autre Signes	Examens biologiques	Examens d'imagerie et EEG	Traitement
Neurolupus	Troubles psychotiques	Catatonie aigüe agitée/stuporeuse	Troubles cognitifs	Ac anti-TPO et FAN positifs	IRM anormale	Efficacité des échanges plasmatiques et du cyclophosphamide

**Tableau n°21 : Faisceau d'arguments pour le diagnostic de neurolupus chez Anne-Sophie.**

**Figure n°3 : Evolution de la catatonie et des troubles du comportement en fonction du traitement chez Anne-Sophie.**



**Score de catatonie :** évalué par l'échelle de Bush et Francis modifiée pour l'enfant et l'adolescent.

**Score ABC** : score d'évaluation des troubles du comportement.

## **Cas n°2 : Tom, 10 ans**

### **Éléments biographiques :**

Tom est âgé de 10 ans lorsqu'il est hospitalisé dans l'unité régionale de pédopsychiatrie pour enfants et adolescents au Rouvray.

Il vit avec ses deux parents. Il est l'aîné d'une fratrie de trois.

### **Développement :**

Tom n'a pas présenté de retard dans les acquisitions (marche, langage, propreté).

Des troubles du comportement dans la petite enfance à type de colères et de balancement sont rapportés.

### **Antécédents :**

Dans ses antécédents personnels, on note des crises tonico-cloniques généralisées à l'âge de quatre ans. Il avait été traité pendant environ un an par Depakine. L'EEG était normal.

Sur le plan psychiatrique, Tom est suivi depuis l'âge de 5 ans suite à des troubles du comportement avec mise en danger, dans un contexte hallucinatoire probable puisqu'il avait alors rapporté des injonctions intra-psychiques. Il avait initialement reçu un traitement par méthylphénidate pour une suspicion de trouble hyperactif, puis des traitements antipsychotiques (halopéridol, risperidone) pour des troubles du comportement chroniques aspécifiques. L'ensemble de ces traitements n'avait conduit à aucune amélioration.

Dans les antécédents familiaux, on note un trouble bipolaire de type I chez la mère découvert par un épisode maniaque en post-partum après la naissance de Tom.

### **Anamnèse :**

Tom est adressé en hospitalisation par son psychiatre, pour bilan étiologique et thérapeutique, en raison d'une aggravation des troubles du comportement, d'hallucinations multiples, et d'une inefficacité du traitement par risperidone.

Il est noté une dégradation des capacités d'apprentissage depuis six mois, rapportés par la famille et l'institutrice. Tom est en difficulté pour l'apprentissage de données nouvelles, son écriture s'est dégradée et il présente un manque du mot et un déficit en syntaxe.

**Présentation initiale :**

Tom présente un contact de mauvaise qualité, un regard fuyant, une agitation psychomotrice. L'humeur est instable et fluctuante il peut passer du rire aux larmes. Il y a des symptômes d'allure maniaque avec une exaltation, un ludisme, une tachyphémie. Il y a des idées délirantes à thème deux de grandeurs et de persécution, deux mécanismes un intuitif, Interprétatif, hallucinatoire. Les hallucinations sont multi-sensorielles : visuelles (« des bonhommes, des aliens »), cenesthésiques (« le cerveau qui bouge dans la tête »), acoustico-verbales.

De plus, Tom présente des dystonies des quatre membres, du tronc, du chef, ainsi que des mouvements péri-buccaux.

L'examen somatique ne retrouve pas d'autres anomalies.

Une fenêtre thérapeutique est d'abord effectuée. L'observation met en évidence un syndrome catatonique se manifestant par l'agitation, les mouvements automatiques, un négativisme, un maniérisme. Un traitement par benzodiazépines (lorazépam) entraîne une réaction paradoxale avec une aggravation de l'agitation et est donc immédiatement arrêté.

**Bilan complémentaire :**

Le bilan biologique standard est normal.

Le bilan métabolique complet à la recherche de maladies neurométaboliques est normal.

Le bilan immunologique avec sérologies et ponction lombaire à la recherche d'anticorps antineuronaux est négatif.

L'EEG, L'IRM cérébrale, le TEP scan sont normaux.

Un avis neurologique est demandé et ne retrouve pas de troubles à l'examen neurologique, en dehors des mouvements anormaux qui s'apparentent à des compulsions motrices.

Un avis génétique est demandé et ne retrouve pas d'éléments évocateurs d'une cause génétique, en sachant que le bilan métabolique et le caryotype sont normaux.

## **Evolution :**

Devant l'association de symptômes psychiatriques atypiques et nouveaux, d'une catatonie, d'une régression cognitive, avec un bilan paraclinique normal éliminant les diagnostics différentiels, chez un enfant ayant des troubles psychiatriques anciens non étiquetés, deux hypothèses cliniques sont faites : l'hypothèse d'une encéphalite auto-immune chronique à anticorps négatifs (**voir tableau n°22**) et celle d'un trouble dysharmonique.

Dans l'hypothèse d'une encéphalite auto-immune chronique à anticorps négatifs, un essai de traitement d'épreuve par bolus de corticoïdes est effectué et montre une amélioration drastique des troubles psychiatriques, de la catatonie, des mouvements anormaux (**voir figure n°4**).

Le bilan neuropsychologique effectué durant l'hospitalisation devant des difficultés graphomotrices, une perte du mot, des troubles de la mémoire à court-terme, montrait des scores déficitaires exclusivement en mémoire de travail et vitesse de traitement alors que la compréhension verbale et le raisonnement perceptif étaient normaux. Ce bilan était en cohérence avec une atteinte cognitive ciblée et non une déficience intellectuelle globale.

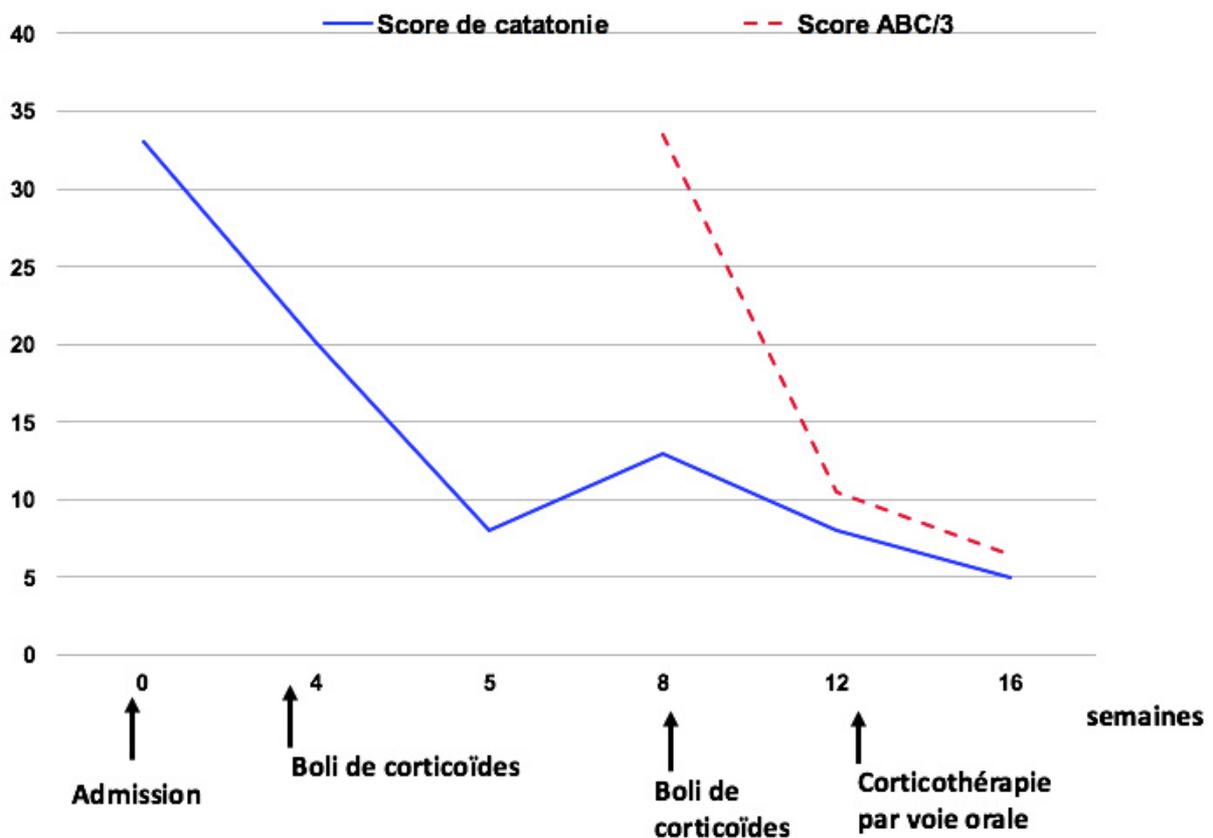
Un traitement de maintien par corticoïdes par voie orale est décidé.

A un an d'évolution sous traitement corticoïde, Tom n'a pas eu de rechute psychiatrique. Il a bien récupéré sur le plan de ses fonctions cognitives. Il a repris sa scolarité et vient de passer en classe de 6<sup>e</sup>. Il est accompagné par une assistante de vie scolaire.

Diagnostic	Signes psychiatriques	Catatonie	Autre Signes	Examens biologiques	Examens d'imagerie et EEG	Traitement
EAI à Ac négatifs	Troubles psychotiques avec symptômes maniaques associés	Catatonie agitée	Troubles cognitifs	normaux	IRM cérébrale normale	Efficacité du traitement d'épreuve par boli de corticoïdes et de la cortivothérapie per os.

Tableau n°22 : Faisceau d'arguments pour le diagnostic d'EAI à Ac négatifs chez Tom.

Figure n°4 : Evolution de la catatonie et des troubles du comportement en fonction du traitement chez Tom.



**Score de catatonie :** évalué par l'échelle de Bush et Francis modifiée pour l'enfant et l'adolescent.

**Score ABC :** score d'évaluation des troubles du comportement.

## **Discussion**

## **1) Enjeu diagnostique**

### **1.1) Des symptômes psychiatriques atypiques**

Nous avons vu dans la 1<sup>ère</sup> partie que les EAI peuvent avoir une expression psychiatrique bruyante et sévère, parfois même au premier plan. Néanmoins, ces troubles psychiatriques ont souvent un caractère atypique qui peut être à différents niveaux. Leur expression même peut être atypique, avec des hallucinations visuelles prégnantes, des symptômes fluctuants, une catatonie associée (131)(119)(59)(61)(60)(29). De plus, il peut y avoir une mauvaise tolérance ou une résistance aux traitements psychotropes usuels. Enfin, des troubles cognitifs peuvent être associés aux troubles psychiatriques. Nous avons vu dans la 2<sup>e</sup> partie la place de la catatonie en tant que véritable porte d'entrée en psychiatrie et vers les maladies auto-immunes à expression psychiatrique. La catatonie est un syndrome qui représente en lui-même un enjeu diagnostique. Du fait de sa forte association aux maladies psychiatriques, le risque de sous-diagnostic d'une cause organique est important. La catatonie « organique » est également atypique, avec un début brutal et une évolution aiguë, une forme stuporeuse pouvant alterner avec une forme agitée, une résistance aux benzodiazépines (178)(193)(30). Par conséquent, une attention particulière doit être portée à cette symptomatologie atypique dans la catatonie, dans les signes psychiatriques et cognitifs, surtout lorsque les signes psychiatriques sont isolés, sans atteinte neurologique (épilepsie, mouvements anormaux...) ou signe systémique (signes cutané-articulaires du lupus...) associé. La présence de ces signes atypiques va orienter les hypothèses diagnostiques vers une cause organique sous-jacente, en particulier auto-immune, et justifier les explorations.

### **1.2) Un enjeu cognitif majeur**

Les troubles cognitifs sont un symptôme clef dans l'EAI. Ils sont de sévérité variable, allant parfois jusqu'à mimer un tableau de trouble autistique (65). Des signes de régression cognitive et intellectuelle, une perte des acquisitions chez un enfant ayant eu un développement normal, un manque du mot, une dysphasie, des pertes mnésiques, notamment dans la mémoire à court terme, sont autant de signes qui doivent faire tirer la sonnette d'alarme par le clinicien (65)(191)(29). Ces symptômes viennent faire une rupture avec l'état antérieur du patient et ne correspondent pas à ceux d'une pathologie psychiatrique ni d'un trouble neurodéveloppemental.

Des séquelles cognitives intéressant la mémoire, le langage, les fonctions exécutives, peuvent persister plusieurs années après l'épisode d'EAI, entraînant parfois un handicap sévère, une altération de la qualité de vie (196)(63).

### **1.3) Quelles sont les explorations diagnostiques ?**

Le diagnostic d'EAI n'est pas toujours aisé, bien que les avancées de la recherche durant ces dix dernières années ont conduit à une révolution dans le diagnostic des EAI grâce à l'identification d'une multitude d'anticorps. En effet, la maladie est rare et le tableau clinique est complexe et aspécifique, amenant à rechercher de multiples étiologies et éliminer des diagnostics différentiels (étiologie infectieuse, métabolique, tumorale...). Le diagnostic d'EAI sera évoqué devant un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques évocateurs d'un processus auto-immun : anticorps sériques ou dans le LCR (facteurs anti-nucléaires, Ac anti-TPO, Ac anti-TGO, Ac anti-NMDA...), pléiocytose lymphocytaire ou bandes oligoclonales dans le LCR, hypersignaux à l'IRM cérébrale (59)(119)(197). Lorsque les arguments sont insuffisants, des examens d'imagerie plus spécifiques permettent parfois d'identifier des zones inflammatoires (TEMP, PET scan) (59)(119)(197). En raison du caractère fluctuant et évolutif du processus inflammatoire, il peut être nécessaire de répéter les examens afin de pouvoir identifier des anomalies. C'est l'identification des anticorps qui permet de poser le diagnostic de certitude. Les anticorps ne sont pas toujours présents dans le sérum et leur taux est fluctuant. Ainsi, il semble indispensable de rechercher les anticorps directement dans le LCR. Pour autant, ils ne sont pas forcément détectables d'emblée et peuvent ne l'être qu'après une certaine période d'évolution de la maladie (59)(119)(101).

### **1.4) Qu'en est-il des situations à anticorps négatifs ?**

Il y a des situations où les anticorps ne sont pas retrouvés. Ces situations font l'objet de retard diagnostique et thérapeutique, entraînant une perte de chance importante, ce qui a amené certains chercheurs à remettre en question la pertinence des critères diagnostiques fondés sur l'identification des anticorps et la réponse au traitement (198)(5). En effet, l'absence d'anticorps n'exclut pas la possibilité d'une maladie auto-immune, et leur présence n'implique

pas toujours le diagnostic de la maladie à laquelle ils sont normalement associés. Quant à la réponse positive au traitement immunologique comme critère diagnostique, elle n'est pas applicable sur le plan pratique au début des troubles. De plus, certains patients ont une résistance au traitement initial et d'autres patients ayant une autre pathologie (lymphome...) peuvent montrer une réponse à ce traitement.

Par conséquent, l'enjeu diagnostique actuel est de définir mieux les cas où la preuve diagnostique immunologique formelle n'est pas retrouvée mais où le niveau de preuve clinique est suffisamment fort pour justifier d'un traitement immunologique. Deux cas de figure sont possibles lorsque les anticorps sont négatifs. Dans le premier cas, le faisceau d'arguments cliniques et paracliniques amène à une forte suspicion d'EAI mais du fait du délai d'attente pour la recherche d'anticorps ou de difficultés d'accès à ces analyses spécifiques, la preuve du diagnostic n'est pas disponible. Graus et al. a récemment proposé le concept de EAI « probable » qui correspond à ces situations (5).

Dans le second cas, les anticorps ne sont pas retrouvés malgré des explorations et recherches répétées. Cela concerne environ 20% des cas d'EAI (50)(198). Cependant, le faisceau d'arguments cliniques et paracliniques persiste dans le sens d'une EAI « probable ». Plusieurs auteurs ont défini dans ce cas le concept d'EAI « séronégative » pour lequel Graus et al. a proposé des critères diagnostiques précis (**voir annexe n°3**) (5).

## **2) Enjeu thérapeutique**

### **2.1) La nécessité d'un traitement précoce et agressif**

Les observations cliniques et les études chez l'adulte et le sujet jeune tendent toutes à confirmer que les facteurs de bon pronostic sont la précocité du traitement et l'escalade thérapeutique vers les traitements de 2<sup>e</sup> ligne pour les patients qui ne répondent pas au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (199)(61)(107)(60). Ces deux facteurs apportent une amélioration significative du pronostic des patients. L'absence de consensus sur l'indication des traitements de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> ligne confronte les cliniciens à des difficultés d'ordre éthique dans la décision thérapeutique, en particulier chez l'enfant, car certains traitements sont très invasifs (échanges

plasmatiques) ou présentent un risque de toxicité (cyclophosphamide). Néanmoins, l'utilisation des échanges plasmatiques chez l'enfant apporte un bénéfice en cas de non réponse aux corticoïdes dont ils viennent potentialiser l'action (110). L'association entre échanges plasmatiques et corticoïdes en première intention présenterait même une efficacité supérieure aux corticoïdes seuls (111). Par ailleurs, les échanges plasmatiques ont également montré une efficacité particulière sur la catatonie chez des sujets jeunes ayant un neuro-lupus, une encéphalite anti-NMDA, ou une EAI à anticorps négatifs (28)(48)(29). En effet, la catatonie « organique » ne répond pas aux traitements usuels par benzodiazépines et antipsychotiques dont l'administration peut entraîner des complications graves et des séquelles dramatiques (200)(192)(191).

Les symptômes psychiatriques et la catatonie se trouvent améliorés de manière spectaculaire et drastique par le traitement immunologique, surtout les échanges plasmatiques, avec un retour au fonctionnement psychique de base (65)(191)(29)(196)(63). En revanche, les troubles cognitifs ne répondent pas aussi bien au traitement immunologique. Le pronostic cognitif dépend probablement de la précocité et de l'agressivité du traitement (29)(196)(201).

Sachant qu'environ 30 à 40% des patients pédiatriques ne répondent pas à la première ligne de traitements (107), il semble essentiel de considérer la 2<sup>e</sup> ligne de traitements sans trop attendre, en particulier dans les formes cliniques sévères. Le cas d'Anne-Sophie en est un bon exemple. Des études récentes soutiennent le bénéfice à prescrire plus précocement un traitement de 2<sup>e</sup> ligne, de type rituximab ou cyclophosphamide, en raison de leur plus grande efficacité chez les enfants et adolescents (109)(202).

## 2.2) Un traitement empirique

L'urgence est à traiter vite et fort une EAI débutante en raison du risque vital et du risque de séquelles cognitives. De ce fait, de plus en plus de spécialistes suggèrent, en cas de suspicion forte, de débiter un traitement immunologique de 1<sup>ère</sup> ligne dès exclusion des étiologies infectieuses sans attendre les résultats des recherches d'anticorps et tumeur (5)(101)(203). Dans cette même perspective, Ferrafiat et al. a proposé un outil d'aide au diagnostic de maladie auto-immune sous-jacente devant une catatonie, le CAUS score (29) (**voir annexe n°4**), se basant sur un faisceau large d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques... L'un

des critères est la réponse au traitement d'épreuve par corticoïdes. L'objectif est d'obtenir un score permettant de valider ou non la pertinence d'un traitement immunosuppresseur empirique. Le but est de faciliter la décision thérapeutique, notamment en raison des réserves éthiques à instaurer en aveugle un traitement agressif et possiblement toxique.

Le cas de Tom illustre bien la difficulté de prise en charge lorsqu'il n'y a pas diagnostic de certitude posé. Il ne rentre dans aucune case psychiatrique ni neurodéveloppementale (trouble hyperactif, trouble du spectre autistique) classique bien qu'il ait des symptômes en faveur. De même, il n'a aucun critère direct de maladie auto-immune (absence de signes systémiques, de signes inflammatoires biologiques et radiologiques). Ainsi, c'est la confrontation de tous ces angles d'approche diagnostique qui aura été essentielle. En particulier, la recherche d'arguments supplémentaires, indirects, en l'occurrence un traitement d'épreuve. Ces cas rares, atypiques, et non tranchés, nous montrent l'importance de mener une réflexion large et d'établir des algorithmes décisionnels précis permettant de guider la démarche diagnostique et thérapeutique.

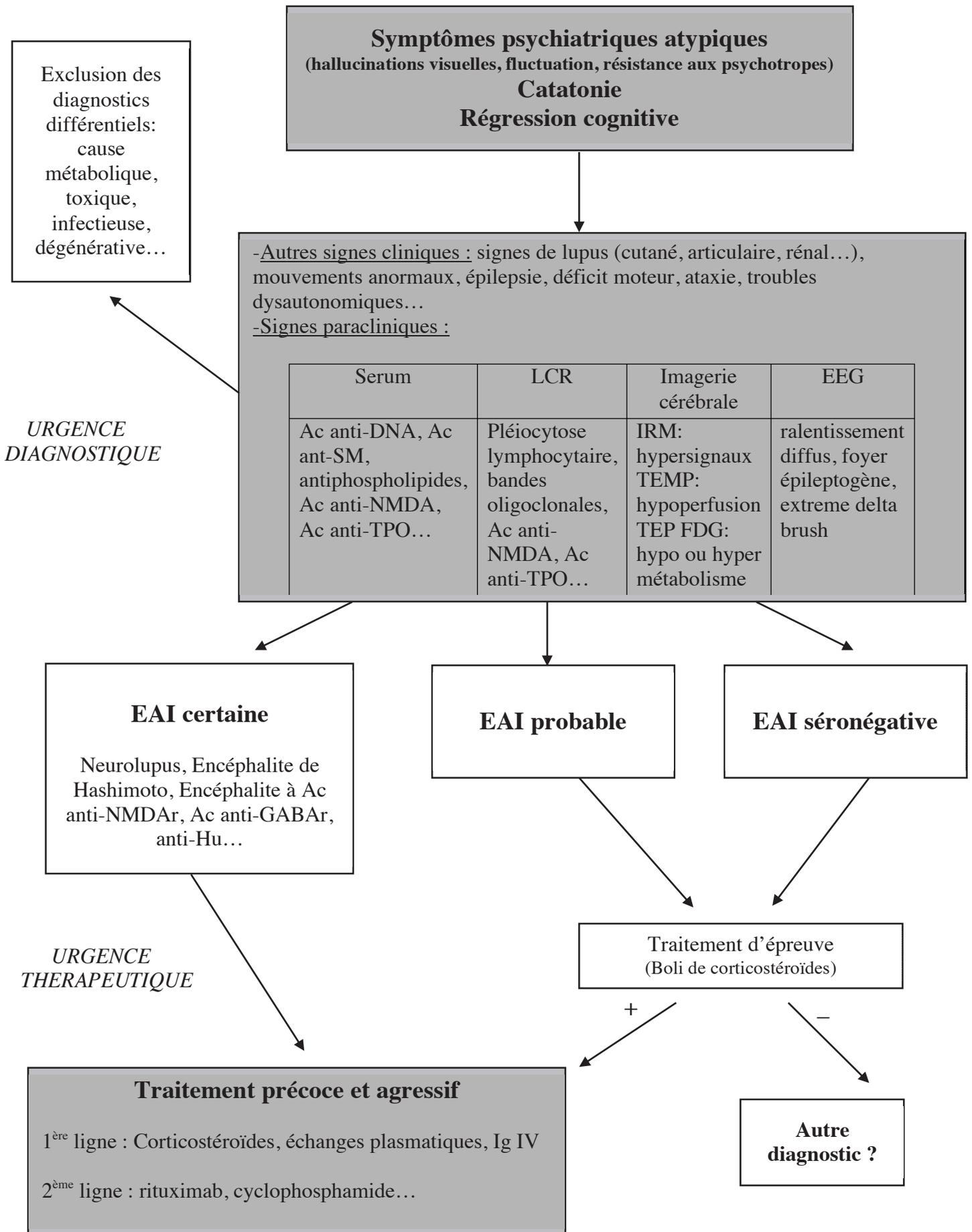
### **2.3) Réhabilitation cognitive**

Il est important que le profil cognitif des patients soit évalué à plusieurs reprises durant l'évolution de la maladie et après la phase de rémission. Le travail de réhabilitation des fonctions cognitives axé par exemple sur le langage, la compréhension, la mémoire, la motricité fine, les fonctions exécutives (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, remédiation cognitive...) fait partie intégrante des soins dans l'EAI. C'est parfois un travail de longue haleine pour les patients de récupérer totalement ou en partie leurs capacités antérieures (65)(204).

### **3) Algorithme décisionnel**

L'enjeu diagnostique et thérapeutique dans l'EAI est de taille et justifie d'une collaboration pluridisciplinaire (pédiatre, neurologue, interniste, psychiatre...) dans l'intérêt du patient. Une réflexion collective s'impose pour évaluer la balance bénéfice risque du traitement immunosuppresseur, en particulier lorsque le diagnostic est probable mais non prouvé par la détection des anticorps. **L'algorithme n°1** synthétise ce travail de thèse sur les troubles psychiatrique et la catatonie dans l'EAI et propose d'illustrer la démarche diagnostique et thérapeutique, avec comme point de départ une présentation psychiatrique du patient.

**L'algorithme n°1 : Algorithme décisionnel pour la démarche diagnostique et thérapeutique des encéphalites auto-immune.**



## Conclusion

L'expression psychiatrique de l'encéphalite auto-immune est volontiers atypique. Lorsqu'elle ne s'accompagne pas de symptômes somatiques de la maladie auto-immune comme une épilepsie, des mouvements anormaux, divers autres signes neurologiques ou systémiques, permettant d'orienter le diagnostic, le clinicien doit s'appuyer sur ces symptômes psychiatriques et cognitifs atypiques pour mener la réflexion diagnostique. Les symptômes atypiques évocateurs d'une organicité sont des hallucinations visuelles prégnantes, une fluctuation des symptômes psychiatriques, une résistance au traitement antipsychotique usuel, une catatonie associée. La catatonie constitue en elle-même une urgence diagnostique et thérapeutique. Sa présence n'est pas anodine et confère un caractère de sévérité, qu'elle soit causée par un trouble psychiatrique ou, comme dans 23% des cas chez le sujet jeune, par un trouble organique sous-jacent. Par ailleurs, l'association de ces troubles à des signes de régression cognitive, touchant souvent la mémoire et le langage, est un élément hautement significatif pour faire évoquer des diagnostics différentiels non psychiatriques. Le risque de séquelles cognitive constitue un enjeu de taille pour la vie du patient.

Le diagnostic de certitude de l'encéphalite auto-immune est un diagnostic immunologique. Les examens paracliniques doivent être larges et répétés, parfois invasifs (ponction lombaire). Cependant, l'identification des anticorps spécifiques de la maladie n'étant pas toujours possible, elle ne devrait pas constituer un critère diagnostique exclusif. L'enjeu diagnostique est donc de récolter un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques forts en faveur du diagnostic d'encéphalite auto-immune. Dans cette optique, une meilleure connaissance des différentes maladies auto-immunes (lupus, encéphalites limbiques...) permet au clinicien de mieux rechercher et identifier ces arguments. Un traitement d'épreuve, par exemple par corticoïdes, pourrait représenter un argument intéressant dans certains cas.

Dans 30 à 40% des cas, les symptômes sont résistants au traitement de première ligne par corticothérapie. Des traitements immunosuppresseurs plus agressifs ont démontré un bénéfice dans ces situations, malgré les risques liés à leur éventuelle toxicité. L'enjeu thérapeutique réside dans le fait que c'est la précocité du traitement immunologique et son efficacité qui conditionnent le pronostic cognitif.

L'encéphalite auto-immune nous démontre que le dysfonctionnement d'un constituant neuronal précis (récepteur, canal...) peut avoir pour conséquence des troubles neuropsychiatriques sévères. Nous pouvons penser qu'à l'avenir, l'avancée des connaissances dans le domaine des encéphalites auto-immunes et des maladie auto-immunes systémiques à expression psychiatrique nous apportera un éclairage sur le lien entre psychiatrie et auto-immunité. L'un des défis de la psychiatrie de demain sera alors de déterminer si certaines pathologies couramment diagnostiquées comme des troubles psychiatriques primaires seraient en réalité dus à des syndromes auto-immuns définissables et traitables.

## Annexes

### Annexe 1 : Sémiologie de la catatonie

**Acrocyanose** : cyanose des extrémités.

**Agitation** : instabilité motrice qui n'est pas en lien avec des stimuli externes.

**Catalepsie** : maintien d'une posture en dépit du sens naturel de la gravité, lorsque cette posture est induite passivement, par l'examineur.

**Echolalie** : imitation du discours de l'autre.

**Echopraxie** : imitation du mouvement de l'autre.

**Excitation** : hyperactivité motrice extrême, constante, sans but.

**Fixité du regard** : regard fixe, diminution du clignement.

**Flexibilité cireuse** : opposition, voire une résistance à la mobilisation passive.

**Grimaces** : maintien d'expressions faciales bizarres.

**Incontinence** : énurésie nocturne, incontinence urinaire diurne, incontinence fécale.

**Maintien des postures** : maintien de postures inadaptées, contre le sens de la gravité, de manière spontanée et active.

**Maniérisme** : caricature bizarre des actions naturelles.

**Mouvements automatiques compulsifs** : activité musculaire involontaire se retrouvant dans la posture, la mimique, la gestuelle, due à une inhibition ou à une imposition de l'activité motrice. Les mouvements automatiques compulsifs peuvent être considéré comme un signe d'automatisme psychomoteur.

**Mutisme** : absence de réponse verbale ou faible réponse, non évaluable en cas d'aphasie.

**Négativisme** : refus, plus ou moins actif, sans raison apparente, des consignes, suggestions, sollicitations venant d'autrui.

**Persévération** : retour répétitif au même sujet ou mouvement répétitif persistant.

**Retrait** : refus de manger, de boire, de contact visuel, retrait social.

**Rigidité musculaire** : maintien d'une position rigide malgré des efforts de l'examineur à mouvoir le patient.

**Schizophasie** : discours hermétique.

**Stéréotypies :** mouvements répétitifs, anormalement fréquents, non dirigés contre un but.

**Stupeur :** arrêt de l'activité motrice et psychique, absence d'interaction avec l'environnement.

**Verbigeration :** répétition de mots ou de phrases, stéréotypée et sans objectif, comme un disque rayé.

**Annexe 2 : Pediatric Catatonia Rating Scale (PCRS). Seuil de significativité : > 9.**

<p><b>1. Catalepsie :</b></p> <p>Maintient une posture contre le sens de la gravité induite passivement</p> <p>0 = absence 1 = moins d'une minute 2 = plus d'une minute, moins de trois minutes 3 = plus de 15 minutes</p> <p><b>2. Stupeur :</b></p> <p>Hypoactivité extrême, immobile, réponse minimale aux stimuli</p> <p>0 = absence 1 = peut interagir de manière brève 2 = absence d'interaction avec le monde extérieur 3 = absence de réaction aux stimuli douloureux</p> <p><b>3. Maintien des postures :</b></p> <p>Maintient activement ou spontanément des postures contre le sens de la gravité</p> <p>0 = absence 1 = moins d'une minute 2 = plus d'une minute, moins de trois minutes 3 = plus de 15 minutes</p> <p><b>4. Flexibilité cirreuse</b></p> <p>S'oppose ou résiste au positionnement par l'examineur</p> <p>0 = absence 3 = présence</p> <p><b>5. Fixité du regard</b></p>	<p><b>11. Retrait :</b></p> <p>Refuse le contact visuel ou ne répond pas à la communication non verbale</p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>12. Mutisme :</b></p> <p>Absence ou faible réponse verbale</p> <p>0 = absence 1 = ne répond pas verbalement à la majorité des questions, chuchotements incompréhensibles 2 = dit moins de 20 mots en 5 minutes 3 = aucun discours</p> <p><b>13. Maniérisme :</b></p> <p>Caricature bizarre des actions naturelles</p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>14. Echopraxie :</b></p> <p>Imite le mouvement de l'autre</p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>15. Echolalie :</b></p> <p>Imite le discours de l'autre</p>
--	--

<p>0 = absence 1 = contact visuel pauvre, diminution du clignement 2 = regard tenu plus de 20 secondes, réagi occasionnellement 3 = regard fixe, non réactif</p> <p><b>6. Négativisme</b></p> <p>S'oppose ou ne répond pas aux instructions ou stimuli externes</p> <p>0 = absence 1 = résistance modérée et/ou opposition occasionnelle 2 = résistance modérée et/ou opposition fréquente 3 = résistance sévère et/ou opposition constante</p> <p><b>7. Stéréotypies :</b></p> <p>Mouvements répétitifs, anormalement fréquents, non dirigés contre un but</p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>8. Excitation :</b></p> <p>0 = absence 1 = activité motrice excessive 2 = activité motrice constante, sans périodes de repos 3 = état d'excitation catatonique totale, activité motrice frénétique continue</p> <p><b>9. Mouvements automatiques compulsifs :</b></p> <p>Activité musculaire involontaire se retrouvant dans la posture, la mimique, la gestuelle</p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>10. Rigidité musculaire :</b></p> <p>Maintien d'une position rigide malgré des efforts de l'examineur à mouvoir le patient</p> <p>0 = absence 1 = résistance moyenne 2 = modérée 3 = sévère, ne peut être repositionné</p>	<p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>16. Incontinence :</b></p> <p>0 = absence 1 = nocturne et/ou occasionnellement diurne 2 = fréquemment diurne 3 = constant</p> <p><b>17. Verbigération :</b></p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>18. Schizophasie :</b></p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>19. Acrocyanose :</b></p> <p>0 = absence 1 = occasionnel 2 = fréquent 3 = constant</p> <p><b>20. Refus de boire, manger :</b></p> <p>Diminution sévère de la prise quotidienne de boisson ou d'aliments</p> <p>0 = absence 1 = Ingestion minimale de boisson ou d'aliment durant moins d'un jour 2 = Ingestion minimale de boisson ou d'aliment durant plus d'un jour 3 = Absence d'ingestion durant un jour ou plus</p>
--	--

**Annexe 3 : Critères diagnostiques de l'EAI « séronégative » mais probable, selon Graus et al.**

**Le diagnostic peut être posé si les 4 critères sont présents**

1. Progression rapide (moins de 3 mois) de déficits de la mémoire de travail, altération de l'état mental, symptômes psychiatriques
2. Exclusion des syndromes bien définis (ex ; encéphalite limbique typique, encéphalite de Bickerstaff, encéphalomyélite aigue disséminée)
3. Absence d'anticorps bien caractérisés dans le sérum et le LCR, et au moins 2 des critères suivants : -anomalies IRM évocatrices d'une encéphalite auto-immune -dans le LCR : pléiocytose, bandes oligoclonales, élévation des IgG -biopsie cérébrale montrant des infiltrats inflammatoires et excluant les autres troubles (ex : tumeur)
4. Exclusion des autres causes (infectieuse, métabolique...)

**Annexe 4 : CAUS score**

# CAUS

<b>Item 1</b>	Existence de cas similaires dans la littérature	Existe-t-il d'autres cas similaires décrits et publiés dans la littérature médicale ?	0 = aucun 1 = peu 2 = beaucoup
<b>Item 2</b>	Présence de symptômes cliniques	Le patient présente t-il certains symptômes spécifiques non psychiatriques tels que des symptômes cutanés ( rash malaire ...), ou ophtalmologiques (cataracte juvénile ...), neurologiques (régression cognitive, épilepsie ...), etc ... ?	0 = aucun 1 = peu 2 = beaucoup
<b>Item 3</b>	Présence signes biologiques	Le patient présente t-il des anomalies biologiques (bilan hématologique, hormones thyroïdiennes, anticorps, perturbation des fonctions hépatiques et rénales ... ) ?	0 = aucun 1 = peu 2 = beaucoup
<b>Item 4</b>	Présence d'autres symptômes paracliniques	Existence spécifique ou non d'anomalies sur d'autres examens non cliniques et non biologiques tels que: radiographie thoracique, TDM, EEG, IRM, PET scan ?	0 = aucun 1 = peu 2 = beaucoup
<b>Item 5</b>	Réponse au traitement spécifique de la maladie suspectée	Le patient est-il amélioré cliniquement après avoir reçu le traitement spécifique de la maladie suspectée ? Par exemple, traitement antiépileptique dans le cas d'une suspicion d'une encéphalopathie épileptique..	0 = pas d'amélioration 1 = amélioration partiel 2 = amendement des symptômes

**Total** 0-10

CAUS : score de causalité

## Annexe 5 : Immunosuppresseurs

- **Les corticostéroïdes** : ils ont une action anti inflammatoire ainsi qu'une activité immunosuppressive. Ils sont administrés en bolus puis par voie orale. Les effets secondaires se rencontrent surtout en cas de traitement prolongé (troubles endocriniens, métaboliques, digestifs, psychiques). En revanche, leur action peut aggraver des états infectieux ou entraîner des difficultés à diagnostiquer ensuite certains cancers associés tel qu'un lymphome.
- **Les échanges plasmatiques** : ils consistent en une soustraction du plasma pathologique par un soluté de substitution grâce à un processus de filtration, permettant ainsi le retrait des anticorps pathologiques circulants dans le sang des malades. Les complications sont liées d'une part à l'abord vasculaire (infection, thrombose, hématome), d'autre part à la technique (risque hémorragique, thrombopénie à l'héparine, hypovolémie).
- **Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)** : sont constituées d'immunoglobulines G spécifiques obtenues à partir de plasma de plusieurs milliers de donneurs sains et comprennent ainsi tout le spectre des régions variables des anticorps dirigés contre les antigènes étrangers et aussi contre les auto-antigènes. Elles ont un effet anti-inflammatoire, neutralisent les auto-anticorps circulants, rétablissent des mécanismes de contrôle immunitaire. La principale complication est de type immuno-allergique.
- **Le Rituximab** : c'est un anticorps monoclonal de la famille des anti-CD20, utilisé dans le traitement des lymphoproliférations ainsi que dans certaines maladies autoimmunes à autoanticorps. Le Rituximab élimine les lymphocytes B CD19+/ CD20+ et les précurseurs des plasmocytes qui expriment également le CD20 contrairement aux plasmocytes différenciés. La durée de vie d'un plasmocyte producteur d'anticorps est de quelques jours à quelques semaines. Cette durée correspond au délai avant la réponse au Rituximab, puisqu'il cible en réalité le prochain cycle de réponse immunitaire pendant que le cycle précédent se termine. Le niveau des lymphocytes B circulants devient indétectable durant plusieurs mois après le traitement. Les effets adverses du Rituximab sont principalement un risque infectieux en rapport avec un certain degré d'immunodéficience lié à son mécanisme d'action, et le risque de réaction immuno-allergique. Du fait de ce faible profil de toxicité,

c'est le Rituximab qui est plus souvent utilisé en monothérapie chez l'enfant.

- **Le Cyclophosphamide** : c'est une des substances immunosuppressives les plus puissantes. C'est un agent alkylant qui agit directement sur l'ADN. Il est utilisé comme anticancéreux dans les cancers du sein, de l'ovaire, certains cancers pulmonaires et hématologiques, et à dose plus faible dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Le Cyclophosphamide cible sans les discriminer toutes les cellules hématopoïétiques. Il présente une toxicité importante (cytopénie, carcinogénèse) incluant un risque d'infertilité chez les jeunes femmes recevant des doses répétées. Ce risque peut être prévenu par l'utilisation d'agonistes de la GnRH ou la conservation de gamètes.

## Bibliographie

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 août 2008;47(3):303-27.
2. Jmor F, Emsley HCA, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virology*. 2008;5:134.
3. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dyner L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2009;28(12):1421-9.
4. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. juill 2012;8(7):380-90.
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. avr 2016;15(4):391-404.
6. Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and Rhombencephalitis. *Br Med J*. 14 juill 1951;2(4723):77-81.
7. Merwick A, Dalmau J, Delanty N. Insights into antibody-associated encephalitis--Bickerstaff's 1950's papers revisited. *J Neurol Sci*. 15 nov 2013;334(1-2):167-8.
8. Bigi S, Hladio M, Twilt M, Dalmau J, Benseler SM. The growing spectrum of antibody-associated inflammatory brain diseases in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2 avr 2015 [cité 2 avr 2016];2(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399215/>
9. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum*. 15 mai 2007;57(4):576-84.
10. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. sept 2010;6(9):538-46.
11. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2010;39(4):257-68.
12. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. avr 1999;42(4):599-608.
13. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. avr 2012;59(2):345-64.
14. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. avr 2008;152(4):550-6.
15. Tucker L, Uribe A, Fernández M, Vilá L, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case--control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17(4):314.
16. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-Casals M, Jimenez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis*. août 1998;57(8):456-9.
17. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Prospective

- analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. mars 2010;69(3):529-35.
18. Zirkzee EJM, Huizinga TWJ, Bollen ELEM, van Buchem MA, Middelkoop H a. M, van der Wee NJA, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2014;23(1):31-8.
  19. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55843.
  20. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus*. 2006;15(10):651-7.
  21. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 14 août 2001;57(3):496-500.
  22. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2008;47(10):1498-502.
  23. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. janv 2008;28(3):237-43.
  24. Marra D. Lupus et troubles psychiatriques : du diagnostic étiologique au traitement. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 déc 2004;162(10):806-12.
  25. Ward MM, Studenski S. The time course of acute psychiatric episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. avr 1991;18(4):535-9.
  26. Brelinski L, Cottencin O, Guardia D, Anguill JD, Queyrel V, Hatron PY, et al. Catatonia and systemic lupus erythematosus: a clinical study of three cases. *Gen Hosp Psychiatry*. févr 2009;31(1):90-2.
  27. Fricchione GL, Kaufman LD, Gruber BL, Fink M. Electroconvulsive therapy and cyclophosphamide in combination for severe neuropsychiatric lupus with catatonia. *Am J Med*. avr 1990;88(4):442-3.
  28. Marra D, Amoura Z, Soussan N, Haroche J, Consoli A, Ghillami-Dalbin P, et al. Plasma exchange in patients with stuporous catatonia and systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom*. 2008;77(3):195-6.
  29. Ferrafiat V, Raffin M, Deiva K, Salle-Collemiche X, Lepine A, Spodenkiewicz M, et al. Catatonia and Autoimmune Conditions in Children and Adolescents: Should We Consider a Therapeutic Challenge? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 19 avr 2016;
  30. Consoli A, Raffin M, Bodeau N, Bonnot O, Cohen D. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: A prospective case control study. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. juill 2012;60(5, Supplement):S55.
  31. Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. juill 2002;29(7):1536-42.
  32. Tomietto P, Annese V, D'agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 15 déc 2007;57(8):1461-72.
  33. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. févr 2008;67(2):195-205.

34. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* mai 2003;30(5):985-92.
35. Brunner HI, Ruth NM, German A, Nelson S, Passo MH, Roebuck-Spencer T, et al. Initial validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2007;57(7):1174-82.
36. Muscal E, Bloom DR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus.* mars 2010;19(3):268-79.
37. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Arthritis Rheum.* nov 2008;58(11):3286-98.
38. Wekking EM, Nossent JC, van Dam AP, Swaak AJ. Cognitive and emotional disturbances in systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom.* 1991;55(2-4):126-31.
39. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J Clin Exp Neuropsychol.* août 1987;9(4):323-39.
40. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016;76:459-83.
41. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Neurol.* sept 2014;261(9):1706-14.
42. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2014;10(6):338-47.
43. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN, Steup-Beekman GM, Bollen ELEM, van der Grond J, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* mars 2011;63(3):722-32.
44. Kodama K, Okada S, Hino T, Takabayashi K, Nawata Y, Uchida Y, et al. Single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with psychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* mars 1995;58(3):307-11.
45. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 23 nov 2004;63(10):1808-12.
46. González-Duarte A, García-Ramos GS, Valdés-Ferrer SI, Cantú-Brito C. Clinical description of intracranial hemorrhage associated with bleeding disorders. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* août 2008;17(4):204-7.
47. Lefèvre G, Zéphir H, Michelin E, Semah F, Warembourg F, Pruvo J-P, et al. Neurolupus (2e partie). Description des outils diagnostiques et thérapeutiques devant une manifestation psychiatrique ou neurologique centrale au cours du lupus érythémateux systémique. *La Revue de Médecine Interne.* sept 2012;33(9):503-13.
48. PERISSE D, AMOURA Z, COHEN D, SAINTIGNY P, MEKHLOUFI F, MAZET P, et al. Case Study: Effectiveness of Plasma Exchange in an Adolescent With Systemic Lupus Erythematosus and Catatonia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* avr 2003;42(4):497-9.
49. Lanham JG, Brown MM, Hughes GR. Cerebral systemic lupus erythematosus presenting with catatonia. *Postgrad Med J.* avr 1985;61(714):329-30.
50. Didelot A, Serratrice J, Honnorat J, Serratrice G. Encéphalites limbiques. *EMC - Neurologie.* janv 2011;8(2):1-13.
51. 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*. 1 juill 2000;123(7):1481-94.
52. Graus F, Saiz A, Lai M, Bruna J, López F, Sabater L, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology*. 16 sept 2008;71(12):930-6.
  53. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. oct 2005;58(4):594-604.
  54. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. janv 2007;61(1):25-36.
  55. 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*. 1 avr 2012;54(7):899-904.
  56. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. nov 2012;27(11):1460-9.
  57. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol*. févr 2013;12(2):157-65.
  58. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. déc 2008;7(12):1091-8.
  59. 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*. janv 2011;10(1):63-74.
  60. Titulaer M, McCracken L, Cuellar IG, Martinez-Hernandez E, Graus F, Balice-Gordon R, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of 500 Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis (PL01.001). *Neurology*. 25 avr 2012;78(1 Supplement):PL01.001-PL01.001.
  61. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol*. juill 2009;66(1):11-8.
  62. Viacoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*. 18 févr 2014;82(7):556-63.
  63. Bigi S, Hladik M, Twilt M, Dalmau J, Benseler SM. The growing spectrum of antibody-associated inflammatory brain diseases in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2 avr 2015 [cité 20 févr 2016];2(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399215/>
  64. Maccaferri G, Rossetti A, Dalmau J, Berney A. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A New Challenging Entity for Consultation-Liaison Psychiatrist. *Brain Disord Ther* [Internet]. mai 2016 [cité 8 août 2016];5(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959779/>
  65. Hacoen Y, Wright S, Gadian J, Vincent A, Lim M, Wassmer E, et al. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression. *Dev Med Child Neurol*. 3 juin 2016;
  66. Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor

- encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* déc 2010;22(6):739-44.
67. Irani SR, Vincent A. NMDA Receptor Antibody Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 18 févr 2011;11(3):298-304.
68. Zandi MS, Irani SR, Follows G, Moody AM, Molyneux P, Vincent A. Limbic encephalitis associated with antibodies to the NMDA receptor in Hodgkin lymphoma. *Neurology.* 8 déc 2009;73(23):2039-40.
69. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Diagnosis and significance of antibody titers in anti-NMDA receptor encephalitis, a retrospective study. *Lancet Neurol.* févr 2014;13(2):167-77.
70. Prüss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger K-P. [Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture]. *Nervenarzt.* avr 2010;81(4):396, 398, 400, passim.
71. Frechette ES, Zhou L, Galetta SL, Chen L, Dalmau J. Prolonged Follow-up and CSF Antibody Titers in a Patient With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neurology.* 15 févr 2011;76(7 Supplement 2):S64-6.
72. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Hölting M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology.* 9 nov 2010;75(19):1735-9.
73. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2008;79(3):324-6.
74. da Silva-Júnior FP, Castro LHM, Andrade JQ, Bastos CG, Moreira CH, Valério RMF, et al. Serial and prolonged EEG monitoring in anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol.* août 2014;125(8):1541-4.
75. Nosadini M, Boniver C, Zuliani L, Palma L de, Cainelli E, Battistella PA, et al. Longitudinal Electroencephalographic (EEG) Findings in Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis The Padua Experience. *J Child Neurol.* 5 janv 2014;0883073813515947.
76. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord.* sept 2009;11(3):261-5.
77. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 11 sept 2012;79(11):1094-100.
78. VanHaerents S, Stillman A, Inoa V, Searls DE, Herman ST. Early and persistent 'extreme delta brush' in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Epilepsy & Behavior Case Reports.* 2014;2:67-70.
79. Armangue T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric Anti-NMDAR encephalitis-Clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr.* avr 2013;162(4):850-6.e2.
80. Gitiaux C, Simonnet H, Eisermann M, Leunen D, Dulac O, Nabbout R, et al. Early electro-clinical features may contribute to diagnosis of the anti-NMDA receptor encephalitis in children. *Clin Neurophysiol.* déc 2013;124(12):2354-61.
81. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* juin 2010;133(Pt 6):1655-67.
82. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor

- encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* févr 2013;12(2):157-65.
83. Iizuka T, Sakai F, Mochizuki H. [Update on anti-NMDA receptor encephalitis]. *Brain Nerve.* avr 2010;62(4):331-8.
84. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience.* 19 nov 2015;309:68-83.
85. Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* févr 2006;5(2):160-70.
86. Hacoen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* janv 2014;29(1):90-6.
87. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* mars 2014;75(3):411-28.
88. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 12 févr 2008;70(7):504-11.
89. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* juill 2012;83(7):681-6.
90. Pillai SC, Gill D, Webster R, Howman-Giles R, Dale RC. Cortical Hypometabolism Demonstrated by PET in Relapsing NMDA Receptor Encephalitis. *Pediatric Neurology.* 1 sept 2010;43(3):217-20.
91. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 5 févr 2011;13(3):324-32.
92. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol.* janv 2007;61(1):25-36.
93. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 28 avr 2010;30(17):5866-75.
94. Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:31.
95. Lamarque M, Psimaras D, Ducray F, Pelieu I, Sonnevile R, Demeret S, et al. Encéphalites auto-immunes à anticorps antirécepteurs-NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. *Réanimation.* 28 juin 2011;20(5):397-407.
96. Psychopharmacologie essentielle (4<sup>e</sup> Éd.) STAHL Stephen M. [Internet]. Librairie Lavoisier. [cité 28 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/psychopharmacologie-essentielle-3-ed/descriptif-9782257205544>
97. Leboyer M, Oliveira J, Tamouza R, Groc L. Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology (Berl).* mai 2016;233(9):1651-60.
98. Le Guen, Guen EL, Doukhan R, Hamdani N, Tamouza R, Groc L, et al. Anticorps anti-NR1 dans l'encéphalite anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate et la schizophrénie. *médecine/sciences.* 2015;31(1):8.
99. Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 1 juill 2014;10:517-25.

100. Verhelst H, Verloo P, Dhondt K, Paepe BD, Menten B, Dalmau J, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1 mars 2011;15(2):163-6.
101. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *Journal of Clinical Neuroscience*. mai 2014;21(5):722-30.
102. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. mai 2007;3(5):291-6.
103. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. déc 2012;72(6):902-11.
104. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. févr 2014;75(2):317-23.
105. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7(3):189-93.
106. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419.
107. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol*. nov 2012;27(11):1460-9.
108. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. janv 2016;12(1):1-13.
109. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419.
110. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, Pelizza MF, Toldo I, Bertossi C, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev*. août 2016;38(7):613-22.
111. DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, King K, Phillips L, Qureshi SS, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-n-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apheresis*. 1 août 2015;30(4):212-6.
112. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 8 juill 2014;83(2):142-50.
113. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. 1 janv 2015;57(1):95-9.
114. Alexopoulos H, Kosmidis ML, Dalmau J, Dalakas MC. Paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis: long term follow-up reveals persistent serum antibodies. *J Neurol*. août 2011;258(8):1568-70.
115. Linnoila JJ, Rosenfeld MR, Dalmau J. Neuronal Surface Antibody-Mediated Autoimmune Encephalitis. *Semin Neurol*. sept 2014;34(4):458-66.
116. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 12 juill 2011;77(2):179-89.
117. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 févr 2004;217(2):165-8.

118. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* août 2006;253(8):975-84.
119. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmunity Reviews.* mai 2016;15(5):466-76.
120. Marshall GA, Doyle JJ. Long-Term Treatment of Hashimoto's Encephalopathy. *JNP.* 1 févr 2006;18(1):14-20.
121. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews.* févr 2015;14(2):174-80.
122. Rallison ML, Dobyns B rown M, Keating FR, Rall J oseph E, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *The Journal of Pediatrics.* mai 1975;86(5):675-82.
123. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol.* août 1996;243(8):585-93.
124. Carlone C, Todini L, Marini I, Majorana M, Casciato S, Giallonardo AT, et al. Acute psychiatric presentation of steroid-responsive encephalopathy: the under recognized side of autoimmune thyroiditis. *Riv Psichiatr.* avr 2013;48(2):169-73.
125. Wilcox RA, To T, Koukourou A, Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J Clin Neurosci.* nov 2008;15(11):1301-4.
126. Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, Reed AM, Brands CK. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics.* sept 2003;112(3 Pt 1):686-90.
127. Nunnemann C, Kratz T. [Hashimoto encephalopathy--a difficult differential diagnosis. A case report of reversible dementia and psychosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* oct 2008;76(10):610-5.
128. Vasconcellos E, Piña-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol.* mai 1999;20(5):394-8.
129. Alink J, de Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr.* avr 2008;97(4):451-3.
130. Gayatri NA, Whitehouse WP. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol.* août 2005;47(8):556-8.
131. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? *Arch Neurol.* 1 févr 2003;60(2):164-71.
132. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid.* mai 2003;13(5):485-9.
133. Vander DT, Hallevy C, Alsaed I, Valdman S, Ifergane G, Wirguin I. 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol.* oct 2004;251(10):1273-4.
134. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 25 févr 2003;60(4):712-4.
135. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers--report of 5 cases. *Neurology.* févr 1991;41(2 ( Pt 1)):228-33.
136. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-Related Neurological Disorders and Complications in Children. *Pediatric Neurology.* 1 avr 2015;52(4):373-82.

137. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clinical Neurophysiology*. janv 2003;114(1):32-7.
138. Song YM, Seo DW, Chang GY. MR Findings in Hashimoto Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1 mai 2004;25(5):807-8.
139. McCabe DJ, Burke T, Connolly S, Hutchinson M. Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*. 8 févr 2000;54(3):737-9.
140. Zimmermann P, Stranzinger E. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis. *Pediatr Radiol*. 30 déc 2011;42(7):891-3.
141. Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*. juill 1997;49(1):246-7.
142. Rössler M, Klotz JM. [Cerebral vasculitis and autoimmune thyroiditis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. mars 2008;76(3):166-9.
143. Pari E, Rinaldi F, Premi E, Codella M, Rao R, Paghera B, et al. A follow-up <sup>18</sup>F-FDG brain PET study in a case of Hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *J Neurol*. avr 2014;261(4):663-7.
144. Piga M, Serra A, Deiana L, Loi GL, Satta L, Di Liberto M, et al. Brain perfusion abnormalities in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2004;31(12):1639-44.
145. Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, Hofmann A, Diemling M, Mittlboeck M, et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2003;59(5):637-43.
146. Y. Chong J. 20 - Hashimoto encephalopathy A2 - Gilman, Sid. In: *Neurobiology of Disease* [Internet]. Burlington: Academic Press; 2007 [cité 29 mars 2016]. p. 217-21. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780120885923500220>
147. Watemberg N, Greenstein D, Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol*. janv 2006;21(1):1-5.
148. Fatourechi V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2005;19(1):53-66.
149. Ghawche F, Bordet R, Destée A. [Hashimoto's encephalopathy: toxic or autoimmune mechanism?]. *Rev Neurol (Paris)*. 1992;148(5):371-3.
150. Nolte KW, Unbehauen A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology*. 8 févr 2000;54(3):769-70.
151. Duffey P, Yee S, Reid IN, Bridges LR. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology*. 28 oct 2003;61(8):1124-6.
152. Perrot X, Giraud P, Biacabe A-G, Perret-Liaudet A, Borson-Chazot F, Gray F, et al. Encéphalopathie d'Hashimoto : une observation anatomo-clinique. /data/revues/00353787/01580004/461/ [Internet]. 20 mars 2009 [cité 18 mai 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/206029>
153. Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, et al. Autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *Journal of Neuroimmunology*. mai 2005;162(1-2):130-6.
154. Cantón A, de Fàbregas O, Tintoré M, Mesa J, Codina A, Simó R. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci*. 1 mai 2000;176(1):65-9.

155. Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Hunder GG. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy. *Neurology*. 22 oct 1999;53(7):1579-81.
156. Bannier S, Taithe F, Solmon C, Thieblot P, Clavelou P. Encéphalopathie corticosensible associée à une thyroidite auto-immune : données actuelles. *Annales d'Endocrinologie*. juin 2007;68(2-3):167-72.
157. Bektas Ö, Yilmaz A, Kendirli T, Siklar Z, Deda G. Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol*. févr 2012;46(2):132-5.
158. Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 août 2013;331(1-2):67-71.
159. Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry*. juill 2003;160(7):1233-41.
160. Raffin M, Zugaj-Bensaou L, Bodeau N, Milhiet V, Laurent C, Cohen D, et al. Treatment use in a prospective naturalistic cohort of children and adolescents with catatonia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. avr 2015;24(4):441-9.
161. COHEN D, FLAMENT M, DUBOS P-F, BASQUIN M. Case Series: Catatonic Syndrome in Young People. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. août 1999;38(8):1040-6.
162. Cornic F, Consoli A, Tanguy M-L, Bonnot O, Périsset D, Tordjman S, et al. Association of adolescent catatonia with increased mortality and morbidity: Evidence from a prospective follow-up study. *Schizophrenia Research*. sept 2009;113(2-3):233-40.
163. Tandon R, Heckers S, Bustillo J, Barch DM, Gaebel W, Gur RE, et al. Catatonia in DSM-5. *Schizophr Res*. oct 2013;150(1):26-30.
164. Francis A, Fink M, Appiani F, Bertelsen A, Bolwig TG, Bräunig P, et al. Catatonia in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. *J ECT*. déc 2010;26(4):246-7.
165. Cottencin O, Thomas P, Vaiva G, Rasclé C, Goudemand M. A case of agitated catatonia. *Pharmacopsychiatry*. janv 1999;32(1):38-40.
166. Morrison JR. Catatonia: Retarded and excited types. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 1973;28(1):39-41.
167. Dhossche DM, Stoppelbein L, Rout UK. Etiopathogenesis of catatonia: generalizations and working hypotheses. *J ECT*. déc 2010;26(4):253-8.
168. Belaizi M, Yahia A, Mehssani J, Bouchikhi Idrissi M-L, Bichra M-Z. [Acute catatonia: Questions, diagnosis and prognostics, and the place of atypical antipsychotics]. *Encephale*. juin 2013;39(3):224-31.
169. Patry L, Guillem E, Pontonnier F, Ferreri M. [Catatonia de novo, report on a case: immediate vital prognosis and psychiatric prognosis in longer term]. *Encephale*. févr 2003;29(1):72-9.
170. Fink M. Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome? *Pharmacopsychiatry*. juill 1996;29(4):159-61.
171. Clinical differentiation between lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *AJP*. 1 mars 1989;146(3):324-8.
172. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry*. nov 1986;143(11):1374-81.
173. Takaoka K, Takata T. Catatonia in childhood and adolescence. *Psychiatry Clin Neurosci*. avr 2003;57(2):129-37.

174. Northoff G, Koch A, Wenke J, Eckert J, Böker H, Pflug B, et al. Catatonia as a psychomotor syndrome: a rating scale and extrapyramidal motor symptoms. *Mov Disord.* mai 1999;14(3):404-16.
175. Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, Mazurek MF. Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry.* sept 1990;51(9):357-62.
176. Abrams R, Taylor MA, Coleman Stolurow KA. Catatonia and mania: patterns of cerebral dysfunction. *Biol Psychiatry.* févr 1979;14(1):111-7.
177. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia: re-awakening to a forgotten disorder. *Mov Disord.* mai 1999;14(3):395-7.
178. Cohen D, Nicolas J-D, Flament MF, Périsset D, Dubos P-F, Bonnot O, et al. Clinical relevance of chronic catatonic schizophrenia in children and adolescents: Evidence from a prospective naturalistic study. *Schizophrenia Research.* 15 juill 2005;76(2-3):301-8.
179. Cohen D. Towards A Valid Nosography and Psychopathology of Catatonia in Children and Adolescents. In: Dirk Marcel Dhossche LW Masataka Ohta and Klaus- Jürgen Neumärker, éditeur. *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press; 2006 [cité 14 déc 2015]. p. 131-47. (Catatonia in Autism Spectrum Disorders; vol. 72). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774205720080>
180. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* févr 1996;93(2):129-36.
181. Benarous X, Consoli A, Raffin M, Bodeau N, Giannitelli M, Cohen D, et al. Validation of the Pediatric Catatonia Rating Scale (PCRS). *Schizophr Res.* 1 juill 2016;
182. Northoff G, Krill W, Wenke J, Gille B, Russ M, Eckert J, et al. Major Differences in Subjective Experience of Akinetic States in Catatonic and Parkinsonian Patients. *Cognitive Neuropsychiatry.* 1 août 1998;3(3):161-78.
183. Rosebush PI, Mazurek MF. Catatonia and Its Treatment. *Schizophr Bull.* mars 2010;36(2):239-42.
184. Dhossche DM, Shettar SM, Kumar T, Burt L. Electroconvulsive therapy for malignant catatonia in adolescence. *South Med J.* nov 2009;102(11):1170-2.
185. Consoli A, Benmiloud M, Wachtel L, Dhossche D, Cohen D, Bonnot O. Electroconvulsive therapy in adolescents with the catatonia syndrome: efficacy and ethics. *J ECT.* déc 2010;26(4):259-65.
186. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* févr 1996;93(2):137-43.
187. Pichini S, Papaseit E, Joya X, Vall O, Farré M, Garcia-Algar O, et al. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. *Ther Drug Monit.* juin 2009;31(3):283-318.
188. Cohen D, Flament M, Taieb O, Thompson C, Basquin M. Electroconvulsive therapy in adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* mars 2000;9(1):1-6.
189. Taieb O, Flament MF, Corcos M, Jeammet P, Basquin M, Mazet P, et al. Electroconvulsive therapy in adolescents with mood disorder: patients' and parents' attitudes. *Psychiatry Res.* 1 nov 2001;104(2):183-90.
190. Van Den Eede F, Van Hecke J, Van Dalssen A, Van den Bossche B, Cosyns P, Sabbe BGC. The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. *Eur Psychiatry.* août 2005;20(5-6):422-9.
191. Consoli A, Ronen K, An-Gourfinkel I, Barbeau M, Marra D, Costedoat-Chalumeau N, et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 13 mai 2011;5:15.

192. Consoli A, Raffin M, Laurent C, Bodeau N, Champion D, Amoura Z, et al. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: A prospective case-control study. *Schizophrenia Research*. mai 2012;137(1-3):151-8.
193. Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, Consoli A, An-Gourfinkel I, Amoura Z, et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 août 2008;32(6):1393-8.
194. Bonnot O, Dumas N. [Schizophrenic disorders in adolescence]. *Rev Prat*. avr 2014;64(4):499-504.
195. Mon T, L'écuyer S, Farber NB, White AJ, Baszis KW, Hearn JK, et al. The use of electroconvulsive therapy in a patient with juvenile systemic lupus erythematosus and catatonia. *Lupus*. déc 2012;21(14):1575-81.
196. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2012;83(2):195-8.
197. Lefèvre G, Zéphir H, Warembourg F, Michelin E, Pruvo J-P, Hachulla E, et al. Neurolupus (1re partie). Description et démarche diagnostique et thérapeutique dans les manifestations neurologiques centrales et psychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique. *La Revue de Médecine Interne*. sept 2012;33(9):491-502.
198. Hacoheh Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. juill 2013;84(7):748-55.
199. Byrne S, Walsh C, Hacoheh Y, Muscal E, Jankovic J, Stocco A, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 23 juill 2015 [cité 23 sept 2016];2(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516400/>
200. Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, Consoli A, An-Gourfinkel I, Amoura Z, et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 août 2008;32(6):1393-8.
201. Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology*. 11 juin 2013;80(24):2226-32.
202. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*. août 2015;262(8):1859-66.
203. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. juin 2012;83(6):638-45.
204. Houtrow AJ, Bhandal M, Pratini NR, Davidson L, Neufeld JA. The Rehabilitation of Children with Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: A Case Series. *Am J Phys Med Rehabil*. mai 2012;91(5):435-41.

**Résumé :** Les maladies auto-immunes peuvent avoir une expression psychiatrique. Les troubles psychiatriques présentés par les patients peuvent être sévères. Il peut s'agir par exemple d'un délire, d'hallucinations, d'un épisode maniaque, d'un trouble dépressif résistant ou récurrent. Ces troubles psychiatriques sont parfois inauguraux ou au premier plan, ce qui peut conduire à des erreurs diagnostiques et thérapeutiques préjudiciables pour le patient. Les symptômes psychiatriques évocateurs d'une organicité sont souvent atypiques. Il s'agit d'hallucinations visuelles prégnantes, d'une fluctuation des symptômes psychiatriques, d'une résistance au traitement antipsychotique usuel, d'une catatonie associée. Par ailleurs, l'association de ces troubles à des signes de régression cognitive, touchant souvent la mémoire et le langage, doit alerter le clinicien. Le risque vital et le risque de séquelles cognitives constituent un enjeu de taille pour la vie du patient. L'objectif de cette thèse est de mener une réflexion sur l'enjeu diagnostique et thérapeutique dans ces maladies auto-immunes à expression psychiatrique, chez l'enfant et l'adolescent, d'abord par une revue exhaustive de la littérature sur le neurolupus, l'encéphalite anti-NMDA, l'encéphalite de Hashimoto, ensuite par un approfondissement de la catatonie en tant que syndrome d'une importance majeure dans le raisonnement diagnostique et thérapeutique de part son lien fort entre psychiatrie et organicité. Deux cas cliniques pédiatriques illustratifs sont rapportés. Un algorithme décisionnel sur démarche diagnostique et thérapeutique de l'encéphalite auto-immune est proposé. Les examens paracliniques doivent être larges et répétés, parfois invasifs (ponction lombaire). Cependant, l'identification des anticorps spécifiques de la maladie n'étant pas toujours possible, elle ne devrait pas constituer un critère diagnostique exclusif. L'enjeu diagnostique est donc de récolter un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques forts en faveur du diagnostic d'encéphalite auto-immune. Un traitement d'épreuve, par exemple par corticoïdes, pourrait représenter un argument intéressant dans certains cas. Dans 30 à 40% des cas, les symptômes sont résistants au traitement de première ligne par corticothérapie. Des traitements immunosuppresseurs plus agressifs ont démontré un bénéfice dans ces situations, malgré les risques liés à leur éventuelle toxicité. La précocité du traitement immunologique et son efficacité conditionnent le pronostic cognitif.

**Mots clés :** encéphalite auto-immune, neurolupus, encéphalite à anticorps anti-NMDA, encéphalite de Hashimoto, trouble psychiatrique atypique, catatonie, régression cognitive, immunosuppresseur.