



HAL
open science

Symptomatologie psychiatrique précoce dans la cohorte française des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDA

Florian Lejuste

► **To cite this version:**

Florian Lejuste. Symptomatologie psychiatrique précoce dans la cohorte française des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01623774

HAL Id: dumas-01623774

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01623774>

Submitted on 25 Oct 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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 71

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Symptomatologie psychiatrique précoce dans la cohorte française
des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDA

Présentée et soutenue publiquement
le 7 juin 2016

Par

Florian LEJUSTE

Né le 19 avril 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Corentin Rabu

Jury :

Mme Le Professeur Marion Leboyer, PU-PH Président

Mme Le Docteur Florence Vorspan, MCU-PH

M. Le Docteur Cédric Lemogne, MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier en premier lieu Corentin Rabu, qui a accepté de diriger cette thèse. Merci aussi d'avoir été le premier à m'initier aux subtilités de la psychopharmacologie, et mis le pramipexole sur ma route. Merci pour tes capacités à partager ton enthousiasme et ta persévérance. Merci enfin pour tous ces festivals.

Je remercie madame le Pr Marion Leboyer, qui a éveillé mon intérêt pour « l'immuno-psychiatrie » lors d'une conférence à laquelle j'assistai au CFP il y a un peu plus de 3 ans. C'était alors une découverte totale, et cela reste aujourd'hui mon principal domaine d'intérêt en psychiatrie. Merci aussi de m'avoir permis de réaliser ce travail en me témoignant sa confiance.

Je remercie monsieur le Pr Honnorat, chef de service de neurologie à Lyon, et responsable du centre de référence où j'ai eu l'immense chance de parcourir l'ensemble des dossiers présentés dans ce travail. Merci pour sa confiance et ses conseils multiples dans la rédaction de l'article précédant cette thèse.

Je remercie le Dr Florence Vorspan, qui la première m'a parlé de recherche en des termes que je n'oublie pas : « une formidable ouverture intellectuelle et scientifique ». Merci pour son exemple de rigueur, et mon implication dans les projets de recherche de son unité d'addictologie. Merci enfin pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie le Dr Cédric Lemogne, qui est le premier psychiatre que j'ai rencontré dans mon cursus, en PCEM2, et qui m'avait alors demandé devant les autres étudiants de « jouer » le psychiatre, tandis qu'il « jouerait » le schizophrène. Bien plus tard, ses cours du lundi matin à notre destination, internes dans son service, m'ont laissé une impression très marquante. Merci aussi d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie le Dr Liova Yon, pour son accueil dans le service intersectoriel de psychiatrie de l'hôpital Mondor, pour son sens clinique et son intérêt pour les patients, et pour m'avoir fait découvrir les gastronomies corse et russe.

Merci à l'équipe d'addictologie de Fernand Widal, à Clara, Gael, et Romain notamment. Je suis heureux d'avoir découvert avec eux la rigueur d'un congrès européen, et son Blue Whales.

Merci à Anna et Alexandre, compagnons de plusieurs semestres, et internes on ne peut plus stimulants sur le plan intellectuel. Merci pour les nombreux moments de rire, qui ont illuminé mon internat.

Merci aux plus beaux, bande à laquelle je suis très fier d'appartenir, et qui j'espère m'entourera longtemps encore.

Merci aux corps déliés, le journal de la faculté et à ses co-fondateurs, ainsi que la seconde vague. Pour avoir été cette lueur si réconfortante dans les heures sombres de l'externat, et pour tous ces cavaliers qui mettaient en exergue l'effet venturi.

Merci à mes grands-parents, les Lejuste et les Chandelon, pour m'avoir tant apporté, chacun à leur manière. Merci à mes frères et sœurs, Cyril, Maude et Doudoune, pour ce qu'ils ont été et ce qu'ils sont. Merci à mes parents, qui ont toujours cru dans mes capacités, et qui m'ont donné les moyens de faire ce dont j'avais envie. Merci pour leur modèle inspirant.

Merci à mon épouse Inès, pour tout ce qu'elle m'a appris, pour ce que nous construisons, et d'être là dans un quotidien qui n'en a que le nom. Merci de soutenir mes projets parfois farfelus, et de suivre avec bienveillance mes passions onéreuses et changeantes.

Table des matières

Introduction

1. Historique de l'encéphalite, rappel des principales données 3
2. L'encéphalite à anticorps anti-NMDA : enjeux en psychiatrie 7
3. Objectif principal de l'étude 9

Méthodes

1. Un centre de référence à Lyon 9
2. Sélection des patients 11
3. Recueil des données 11

Résultats

1. Caractéristiques des patients 13
 - 1.1. Nombre de patients étudiés
 - 1.2. Caractéristiques psychiatriques
 - 1.3. Caractéristiques cliniques des 45 patients hospitalisés en psychiatrie
2. Motifs du transfert de la psychiatrie vers la médecine 17
 - 2.1. Motifs du transfert pour l'ensemble des patients
 - 2.2. 21 patients transférés pour suspicion de syndrome malin des neuroleptiques
3. Durée d'hospitalisation en psychiatrie 22
4. Evolution des patients 22

Discussion

1. Résumé des principaux résultats, réponse à l'objectif principal, et limites de ce travail .. 23
 - 1.1. Résumé des principaux résultats
 - 1.2. Limites de l'étude
 - 1.3. Réponse à la question posée
2. Améliorer le diagnostic et la prise en charge précoces 27
 - 2.1. Au SAU
 - 2.2. En service de psychiatrie
3. Syndrome malin des neuroleptiques et encéphalite à anticorps anti-NMDA 32
 - 3.1. Le syndrome malin des neuroleptiques
 - 3.2. L'intolérance aux neuroleptiques dans l'encéphalite à anticorps anti-NMDA
 - 3.3. L'intolérance aux neuroleptiques dans notre cohorte
4. Perspectives étiopathogéniques et nosographiques 36
 - 4.1. Le psychotomimétisme interroge notre compréhension de ces pathologies
 - 4.2. Anticorps anti-NMDA dans le LCR : variabilité symptomatique du tableau encéphalitique
 - 4.3. Anticorps anti-NMDA sériques : un rôle étiopathogénique pour un sous-groupe de patients ?
 - 4.4. Plusieurs IgG, plusieurs mécanismes, pour plusieurs tableaux cliniques ? Le concept de psychose auto-immune
 - 4.5. Hypothèses et perspectives de recherche
5. Conclusions et recommandations 42

Bibliographie

Annexes

INTRODUCTION

1. Historique de l'encéphalite, rappel des principales données.

L'encéphalite à anticorps anti-N-méthyl-D-aspartate (NMDA) récepteur a été décrite pour la première fois en 2007 chez 12 patientes (Dalmau et al., 2007). Elle a été initialement décrite comme une encéphalite limbique auto-immune d'origine paranéoplasique. Celle-ci atteignait des femmes jeunes dont la néoplasie incriminée dans l'article princeps était le tératome de l'ovaire (Dalmau et al., 2007).

En 2008, Dalmau et al. ont publié une description des caractéristiques cliniques de 100 patients. Si la majorité (91%) des patients étaient des femmes, l'équipe décrivait désormais des patients de sexe masculin, et des enfants. Le tératome de l'ovaire n'était plus une étiologie exclusive, et on ne retrouvait aucune néoplasie chez de nombreux patients (N=41). Le tableau clinique était neuro-psychiatrique, sévère, et de début classiquement brutal. Il incluait principalement des symptômes psychotiques, une amnésie, une épilepsie, et des mouvements anormaux (Dalmau et al., 2008). Depuis 2007, la multiplication des recherches sur le sujet et la description d'un nombre important de cas ont permis de mieux décrire le déroulement, l'évolution, et le traitement de cette pathologie. On considère aujourd'hui qu'elle concerne à 75% des femmes, souvent jeunes, et que 40% des patients ont moins de 18 ans. (Armangue et al., 2013; Chapman et Vause, 2011; Dalmau et Kayser, 2011; Kayser et Dalmau, 2011; Titulaer et al., 2013; Zandi et al., 2011, 2014).

L'anamnèse classique de la pathologie se déroule caricaturalement en 4 phases successives, illustrées de façon claire dans un article de Kayser (voir **figure 1**, extraite de Kayser et al. 2011). La phase prodromale correspond à un syndrome viral. Il serait rétrospectivement retrouvé chez environ 70% des patients, et serait classiquement caractérisé

par des céphalées, des myalgies, des symptômes respiratoires hauts, des nausées, une diarrhée et de la fièvre. Ces symptômes apparaîtraient en moyenne 5 jours -et jamais plus de deux

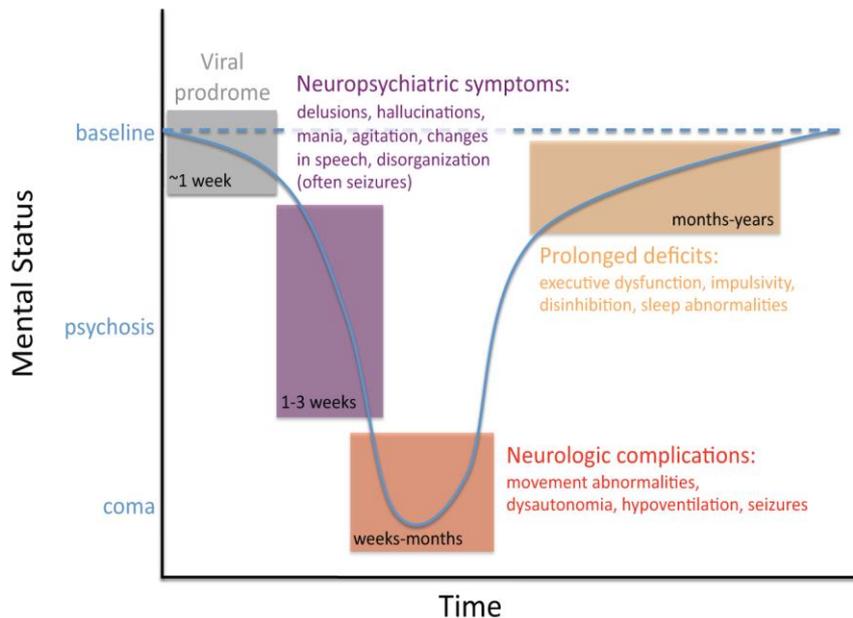


Figure 1 : déroulé anamnestique (image issue de la publication Kayser et al., 2011, figure 1)

semaines- avant l'émergence de troubles psycho-comportementaux (Kayser et al., 2011). Cette seconde phase, que Kayser désigne comme « neuropsychiatrique », semble en réalité initialement essentiellement psychiatrique. La littérature sur le sujet, quoique relativement imprécise à ce jour, insiste sur la prédominance de symptômes délirants (notamment paranoïdes), d'hallucinations, d'anxiété et d'agitation, de modification de la personnalité, et de troubles thymiques. Les symptômes neurologiques sont souvent absents, ou discrets, incluant par exemple une amnésie. Des symptômes neurologiques plus francs peuvent toutefois émerger dès cette phase, au premier rang desquels des crises épileptiques (Chapman et al., 2011 ; Kayser et al., 2011 ; Titulaer et al., 2013). Classiquement, à environ 1 mois de la phase prodromale initiale (cette durée est extrêmement variable comme nous aurons l'occasion de le détailler dans la suite de ce travail), surviennent les complications neurologiques. Celles-ci peuvent regrouper une dysautonomie, une hypoventilation

nécessitant parfois une intubation, des crises épileptiques voire des états de mal, des dyskésies, et des troubles de la vigilance d'intensité variable (Dalmau et al., 2008 ; Kayser et al., 2011). La durée de cette phase dépend de la précocité du diagnostic et d'une prise en charge spécifique. Dans la plus grosse cohorte disponible à ce jour, Titulaer et al. détaillent l'évolution de 571 patients –enfants et adultes. Au diagnostic, 86% des patients avaient un score de Rankin de 5, correspondant à un état de handicap sévère (le score de Rankin est un score généraliste d'évaluation de l'importance du handicap en lien avec une pathologie neurologique (Burn, 1992); détails du score de Rankin : cf **annexe 1**). A 24 mois, 79% des 501 patients pour lesquels des données suffisantes étaient disponibles avaient un score de Rankin inférieur ou égal à 2 (autrement dit d'un état asymptomatique à une gêne légère). 30 patients (6%) étaient décédés. Environ ¼ des patients avaient nécessité une seconde ligne de traitement immuno-modulateur (Rituximab ou Cyclophosphamide). Les facteurs pronostiques identifiés étaient l'absence de nécessité d'un séjour initial en soins intensifs, un traitement précoce, et une moindre sévérité symptomatique lors des 4 premières semaines de traitement. (Titulaer et al., 2013). Par son déroulé chronologique, l'encéphalite à anticorps anti-NMDA place donc généralement les psychiatres en première ligne de l'évaluation de ces patients – jusqu'à dans 75% des cas d'après Kayser (Kayser et al., 2013).

Le mécanisme physiopathologique identifié par Dalmau est un auto-anticorps dirigé contre une sous-unité du récepteur glutamatergique NMDA. Brièvement, le récepteur NMDA est un tétramère composé de deux sous-unités NR1, et deux sous-unités NR2. Il a un rôle important dans la plasticité synaptique, et est suspecté d'être impliqué dans plusieurs pathologies neurodégénératives, et dans plusieurs troubles psychiatriques (trouble bipolaire et schizophrénie en particulier) (Kalia et al., 2008). Dans l'encéphalite décrite par Dalmau, il existe un mécanisme unique d'antagonisme du récepteur par une immunoglobuline de type G (IgG), au niveau d'un épitope extracellulaire de la sous-unité NR1. De façon intéressante,

depuis cette découverte, d'autres types d'immunoglobulines (IgA, IgM) ciblant NR1, voire des immunoglobulines ciblant la sous-unité NR2 ont été identifiées. Leur rôle et leur pathogénicité, notamment dans le champ de la psychiatrie, restent l'objet de controverses, que nous aborderons plus loin (Leguen et al., 2015).

2. L'encéphalite à anticorps anti-NMDA : enjeux en psychiatrie.

De nombreux auteurs ont souligné le mimétisme entre certaines pathologies psychiatriques (notamment les troubles de l'humeur et la schizophrénie), et les manifestations cliniques de certains patients souffrant d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. La connaissance des effets psychotomimétiques de l'antagonisme NMDA est d'ailleurs largement antérieure à la découverte de l'encéphalite; ainsi, dès 1994, Krystal et al. écrivaient : "Les antagonistes NMDA produisent un large éventail de symptômes, comportements, et déficits cognitifs qui ressemblent à certains aspects des psychoses endogènes, en particulier à la schizophrénie et aux états dissociatifs" (Krystal et al., 1994). La kétamine, un bloqueur du glutamate au niveau du récepteur NMDA, est une drogue utilisée en anesthésie, ou mésusée. Les effets recherchés ou ressentis par ses utilisateurs incluent notamment l'euphorie, les hallucinations, l'amnésie et l'agressivité (OFDT, 2004). Ces similarités cliniques, associées à la découverte récente de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA, ont soulevé de nombreuses questions.

Le premier point est la question du diagnostic précoce. Nous avons présenté le déroulement de la pathologie, et sa présentation initiale psychiatrique. Le retard diagnostique a été identifié de façon répétée comme un facteur pronostique péjoratif (Irani et al., 2010 ; Titulaer et al., 2013). Il semble nécessaire d'identifier des patterns cliniques et paracliniques

simples, accessibles en service de psychiatrie, pour faire précocement le diagnostic positif, dans sa phase “psychiatrique”.

Le second point est la question de la prévalence des formes frustes, c’est-à-dire des formes sans symptômes neurologiques associés à la présentation psychiatrique. De telles formes ont été décrites (Consoli et al., 2011; Creten et al., 2011; Zandi et al., 2014), mais semblent peu fréquentes, actuellement estimées à 4% dans l’étude de Kayser et al., la plus grosse cohorte parue (Kayser et al., 2013). On peut toutefois s’interroger sur un biais de recrutement dans les études publiées à ce jour. Par ailleurs, ces formes sont mal caractérisées sur le plan clinique, et les raisons pour lesquelles elles restent psychiatriques -au contraire des formes “classiques”- sont mal élucidées. La question de patients non diagnostiqués hospitalisés en service de psychiatrie est bien sûr une préoccupation importante.

Le troisième point est davantage conceptuel. Traditionnellement la psychiatrie intervient dans le champ de “l’inorganique”. Caricaturalement, les maladies mentales sont définies par un ensemble de symptômes, mais aussi par l’exclusion d’une altération lésionnelle. L’Organisation Mondiale de la Santé dans sa classification internationale des maladies (CIM) exclut par exemple toute “atteinte cérébrale manifeste” pour porter le diagnostic de schizophrénie (CIM 10, 1993). Or les découvertes des neurosciences permettent de penser les troubles mentaux avec un modèle intégratif plus large qu’un aspect purement psychogène. L’identification récente de l’encéphalite à anticorps anti-NMDA intervient dans ce contexte flou de la définition de ce qui est -ou non- du ressort de la psychiatrie. Cette nouvelle entité nosologique brouille les pistes. Elle possède un mécanisme physiopathologique clair et bien identifié; il s’agit d’une atteinte fonctionnelle et a-lésionnelle. Pourtant cliniquement elle se manifeste par une symptomatologie psychiatrique, au moins initialement, et parfois durablement, comme c’est le cas dans les formes frustes. Son traitement, curatif, est aujourd’hui du ressort des neurologues.

Enfin, un dernier point est l'apport théorique de cette pathologie dans notre compréhension des troubles psychiatriques. Puisqu'elle peut se manifester par des symptômes psychiques, il est légitime de s'interroger sur l'existence de mécanismes superposables, ou proches, dans les grands troubles mentaux (en particulier dans la schizophrénie et les troubles de l'humeur). D'autres anticorps, qui sortent du cadre de l'encéphalite telle que définie par Dalmau, pourraient avoir un rôle étiopathogénique non encore identifié. Depuis sa découverte, des anticorps d'autres classes (IgM ou IgA), ou ciblant d'autres épitopes (NR2) ont été identifiés (Leguen et al., 2011). De nombreuses recherches sont en cours afin d'identifier le rôle potentiel de ces anticorps, nous y reviendrons dans la discussion.

3. Objectif principal de l'étude

L'objectif de ce travail était d'apporter une réponse à la problématique du retard au diagnostic : permettre une identification plus précoce de cette pathologie (c'est-à-dire dans sa phase neuropsychiatrique). En étudiant rétrospectivement les caractéristiques sémiologiques psychiatriques d'une cohorte de patients ayant reçu un diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA, je souhaitais identifier des caractéristiques sémiologiques psychiatriques atypiques ou inhabituelles afin qu'elles puissent être repérées précocement, et orienter vers une prise en charge spécifique.

METHODE

1. Un centre de référence à Lyon

Depuis octobre 2007, le centre de référence des encéphalites auto-immunes et des syndromes neurologiques paranéoplasiques recense tous les cas d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDA en France. Ce centre est situé à Lyon, et rattaché à l'hôpital neurologique de Lyon. S'agissant de l'unique centre en France assurant cette mission, l'ensemble des patients diagnostiqués sur le territoire y ont théoriquement un dossier.

Le centre assure principalement deux missions :

- La première est la confirmation du diagnostic. Le mécanisme pathologique précis décrit par Dalmau dans l'encéphalite à anticorps anti-NMDA concerne des IgG dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), qui ciblent un épitope extracellulaire de la sous-unité GluN1 (NR1), du récepteur NMDA. (Dalmau et al., 2007). Pour chaque patient présumé atteint d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA, la confirmation diagnostique repose sur deux méthodes complémentaires à partir de LCR. L'une concerne l'immunofixation sur des coupes de cerveaux de rat ; l'autre utilise la méthode de « Cell Based Assay » (CBA). Il s'agit d'une méthode d'immunofixation sur des cellules embryonnaires de rein HEK293 fixées, exprimant GluN1. Cette deuxième méthode permet de confirmer formellement l'antigène ciblé (GluN1).
- La seconde mission est le recueil de données concernant chaque patient pour lequel le diagnostic d'encéphalite a été confirmé. Les informations recueillies incluent l'âge, le sexe, la date du diagnostic, tous les éléments médicaux en lien ayant pu être récupérés (compte-rendu hospitalier, courriers, compte-rendu

des urgences), la présence ou non d'une néoplasie associée, les traitements reçus, et l'évolution.

La compilation de ces données sur le plan de la symptomatologie psychiatrique initiale n'avait jamais été entreprise. Il s'agit donc d'un travail tout à fait original. Certaines données d'ordre neurologique (scores de gravité clinique, durée de rémission de l'encéphalite, traitements proposés), avaient déjà été compilées et fait l'objet de publications scientifiques (Honorat et al., 2015).

2. Sélection des patients

La population étudiée concernait l'intégralité des patients en France ayant eu un diagnostic confirmé -au sein du centre de référence- d'encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteur entre octobre 2007 (premier diagnostic) et octobre 2014 (date de mon recueil de données). Il s'agissait de patients atteints d'une encéphalite caractérisée, au sens défini par Dalmau en 2007 et précisé précédemment. Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 16 ans, et des données manquantes trop importantes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à partir de données pré-existantes. Je n'ai volontairement pas retenu les enfants âgés de 15 ans et moins. Les différences de prise en charge entre les enfants et les adultes en psychiatrie en France auraient probablement conduit à des observations trop hétérogènes. D'autre part la symptomatologie initiale chez les enfants serait plus rapidement neurologique, avec une prévalence moindre de symptômes psychiatriques (Armangue et al., 2013).

L'objectif principal de l'étude est la description qualitative de la symptomatologie psychiatrique des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR. Par conséquent, les patients n'ayant présenté à aucun moment de symptômes psychiatriques n'ont pas été décrits exhaustivement.

3. Recueil de données

Pour recueillir les données, je me suis rendu au centre de référence à l'hôpital neurologique de Lyon. Sur place, une pochette destinée à chaque patient regroupait l'ensemble des informations récupérées auprès des différents intervenants depuis 2007 par un membre de l'équipe du centre. Ces documents n'étant pour l'essentiel pas numérisés, j'ai lu chaque dossier individuellement. J'avais construit en amont un premier tableau de recueil systématique de données. Celui-ci comprenait les entrées suivantes : le sexe, la date de naissance, l'âge au diagnostic, la présence ou non de symptômes psychiatriques, et leur description détaillée, la description des symptômes neurologiques, et la présence ou non d'un tératome de l'ovaire. Toutefois, à la lecture des premiers dossiers, je me suis rendu compte que ce tableau rendait imparfaitement compte des données globales contenues dans la base. Je l'ai donc complété avec les entrées suivantes : présence de symptômes neurologiques aux urgences et lesquels, hospitalisation en psychiatrie, durée de l'hospitalisation en psychiatrie, et motif de transfert en médecine. Les informations retenues sont résumées dans le **tableau 1**.

Afin d'avoir une vision plus claire de l'évolution globale de la pathologie, au-delà des aspects psychiatriques, j'ai complété ces données avec des informations telles que la gravité de l'état clinique général, la durée de rémission, et les traitements proposés. Ces données comprenaient ainsi un score de Rankin modifié évalué à plusieurs reprises pour chaque patient. Ces scores permettaient d'évaluer la gravité initiale (score au diagnostic), et le degré de récupération à chaque évaluation trimestrielle.

Tableau 1 : exemple de recueil de données pour une patiente.

Code patient	AFla91
Sexe	F
Date de naissance	29/12/1991
Age au diagnostic	20
Symptôme psychiatrique	Oui
Détail	Installation progressive de troubles du comportement avec "infantilisation" d'après l'entourage. Hallucinations auditives dans un second temps et aggravation des troubles du comportement. Automutilation : se "croque" deux phalanges sur les doigts 3 et 5 de la main droite.
Symptômes neurologiques aux urgences	Amnésie, désorientation
Motif de transfert	Fièvre 40°C, suspicion syndrome malin
Durée hospitalisation en psychiatrie	4 semaines
Symptomatologie neurologique durant toute la prise en charge	Dyskinésies buco-faciales, crises convulsives, amnésie, désorientation
Traitement neuroleptique	Nozinan
Tératome de l'ovaire	Absence

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

1.1 Nombre de patients étudiés

175 dossiers médicaux de patients ayant présenté une encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteur confirmée étaient recensés au centre de référence en novembre 2014. Je n'ai pas inclus 47 patients âgés de moins de 16 ans. J'ai exclu 17 patients dont les dossiers ne regroupaient pas les informations minimales nécessaires à mon recueil de données. Les données de 111 dossiers ont pu être exploitées.

1.2 Caractéristiques psychiatriques

111 patients (100%) ont eu une première évaluation dans un service d'urgence. 65 patients (58,6%) présentaient lors de cette première évaluation au moins un symptôme d'ordre psychiatrique. Les plaintes et symptômes évoqués pouvaient se chevaucher. Ils étaient, par ordre de fréquence, les suivants : des hallucinations auditives ou visuelles (n=26 ; 40%) ; des symptômes dépressifs incluant la tristesse, l'anxiété, les troubles du sommeil, l'anorexie, la dévalorisation, les idées suicidaires (n=15 ; 23%) ; des symptômes maniaques tels que l'euphorie, la désinhibition comportementale, la logorrhée (n=5 ; 8%) ; des symptômes psychotiques (n=13 ; 20%) incluant des idées de persécution (n=5 ; 8%), des idées délirantes à thématique mystique (n=4 ; 6%), des idées délirantes non spécifiées (n=2), une érotomanie (n=1) et des symptômes d'allure paranoïaque (n=1) ; des symptômes du registre des troubles du comportement alimentaire isolés : de l'anorexie mentale (n=1) ou de la boulimie (n=1) ; un patient avait présenté une addiction non détaillée (n=1) et un patient avait présenté des symptômes de stress post-traumatique (n=1).

1.3 Caractéristiques cliniques des 45 patients hospitalisés en psychiatrie

68 des 111 patients étudiés (61,3%) ont été d'emblée hospitalisés en médecine (médecine interne ou neurologie) ou en réanimation. 43 patients (38,7%) ont été d'emblée hospitalisés en service de psychiatrie. 2 patients qui avaient été hospitalisés en médecine ont été secondairement transférés en psychiatrie, avant que le diagnostic ne soit posé. Ce transfert était secondaire à l'hypothèse d'un trouble psychiatrique. Pour un patient le diagnostic proposé était "bouffée délirante aiguë", pour l'autre "crises non épileptiques psychogènes". La **figure 2** illustre le parcours de soins de l'ensemble des patients.

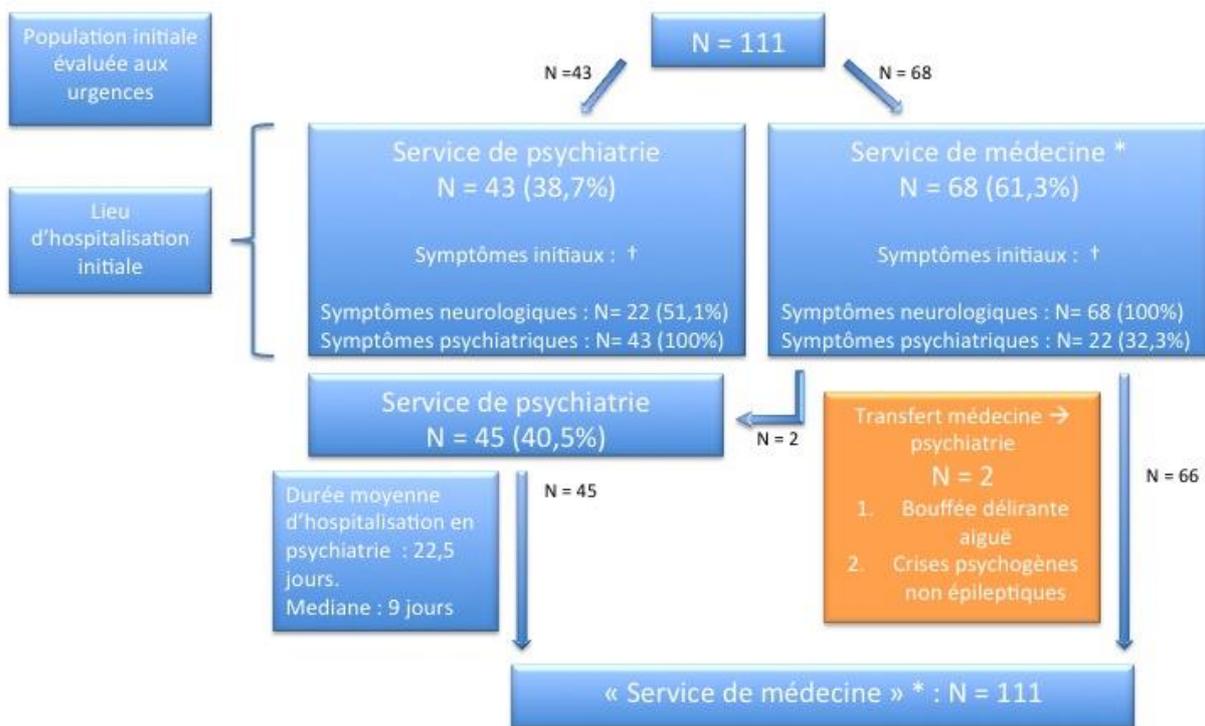


Figure 2 : Symptomatologie initiale et lieu d'hospitalisation

* Service de médecine étant défini comme service de médecine interne, de neurologie, ou de réanimation.

† Les symptômes initiaux désignent ceux décrits lors de l'évaluation initiale aux urgences

45 patients (40,5%) ont été hospitalisés en psychiatrie (43 d'emblée + 2 secondairement). 91% de ces patients étaient des femmes (n=41). L'âge médian était de 24 ans (de 17 à 48 ans). Pour 87% des patients (n=39), il s'agissait d'un premier épisode d'allure psychiatrique. Pour 6 patients toutefois (13%), au moins un antécédent d'un épisode psychiatrique antérieur a été retrouvé. Pour ces patients, la possibilité d'une première manifestation d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA a été évoquée rétrospectivement. Autrement dit, il a été suspecté que le premier épisode psychiatrique avait pu être une première manifestation d'une encéphalite. Il s'agit bien sur de conjectures, à envisager comme telles. De telles situations ont toutefois été précédemment décrites (Kayser et al., 2013). Le détail de ces premiers épisodes est résumé dans le **tableau 2**. Plus de la moitié (n=22; 51%) des patients orientés d'emblée en psychiatrie avaient un ou plusieurs symptômes

neurologiques diagnostiqués dès la première évaluation aux urgences. Ces symptômes incluaient des céphalées (n=8), une confusion ou une désorientation spatio-temporelle (n=7), une amnésie antérograde (n=5), des crises tonico-cloniques (n=5), des paresthésies (n=3), des mouvements anormaux (n=2), une aphasie ou une dysarthrie (n=2) et des troubles cognitifs (n=1).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et anamnestiques de 6 patients ayant un antécédent d'épisode psychiatrique

PATIENT	SEXE	AGE AU DIAGNOSTIC	AGE LORS DU 1er EPISODE	DELAI PRESUME *	ANAMNESE PSYCHIATRIQUE	MOTIF DU TRANSFERT †	DUREE D'HOSPITALISATION EN PSYCHIATRIE
Patient 1	M	43	18	25	A 18 ans: bouffée délirante aiguë, hospitalisée 4 mois en psychiatrie. Au décours 3 ans de traitement par antipsychotiques. Aucun autre épisode jusqu'à 43 ans (épisode actuel).	Aphasie, confusion	13 jours
Patient 2	F	20	18	2	A 18 ans: diagnostic d'épisode dépressif majeur inaugurant un trouble schizo-affectif, avec amnésie et désorientation spatiale modérée. Deux semaines d'hospitalisation en psychiatrie permettent une amélioration partielle. Après 1,5 ans, elle présente à nouveau des modifications comportementales associées à une agressivité importante. Elle est réhospitalisée en psychiatrie (épisode actuel)	Amnésie antérograde isolée	60 jours
Patient 3	F	32	22	10	A 22 ans: bouffée délirante aiguë. Hospitalisation en psychiatrie. Au 20ème jour d'hospitalisation, elle développe un coma hyperthermique. Un diagnostic de méningo-encéphalite non spécifiée est posé avec introduction d'un traitement par corticoïdes avec rémission. A 26 ans, un nouvel épisode neurologique avec des crises tonico-cloniques, un diagnostic de méningite aseptique est posé. A 32 ans, elle développe une tristesse avec anxiété, anorexie, dévalorisation et idées de persécutions. Hospitalisation en psychiatrie (épisode actuel).	Hyperthermie, rhabdomyolyse	30 jours
Patient 4	F	20	18	2	A 18 ans: anorexie mentale avec perte de 28kgs. Entre 18 et 20 ans, émergence d'une épilepsie. A 20 ans, émergence de symptômes psychiatriques incluant désinhibition, tristesse, hallucinations auditives, associés à une confusion et à des paresthésies des membres supérieurs. Hospitalisation en psychiatrie (épisode actuel).	Crises tonico-cloniques	11 jours
Patient 5	F	48	25	23	A 25 ans: bouffée délirante aiguë avec idées mégalomaniaques, désinhibition, comportement agressif et confusion., comorbides d'une épilepsie. Hospitalisation en psychiatrie durant 15 jours puis transfert en réanimation pour une altération de la vigilance. Récupération totale après deux ans. A l'âge de 48 ans, émergence d'un délire, d'une désinhibition et d'une agitation, comorbides de crises tonico-cloniques. Diagnostic de mélancolie stuporeuse atypique. Hospitalisation en psychiatrie (épisode actuel).	Crises tonico-cloniques	239 jours
Patient 6	F	47	16	31	A 16 ans: Episode dépressif majeur non hospitalisé. A l'âge de 47 ans, ré-émergence brutale de troubles de l'humeur, et après deux jours d'idées érotomaniaques (épisode actuel).	Coma	7 jours

* *Délai présumé* : délai entre le premier épisode psychiatrique connu, et l'épisode d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. Le premier épisode psychiatrique ayant été rétrospectivement suspecté d'être une première occurrence de l'encéphalite par les cliniciens intervenant dans la prise en charge.

† *Motif du transfert* : de la psychiatrie vers un service de médecine ou de réanimation.

2. Motifs du transfert de la psychiatrie vers la médecine

2.1 Motifs du transfert pour l'ensemble des patients

La totalité des patients ayant été hospitalisés en psychiatrie ont finalement été transférés dans un service de médecine. La majorité d'entre eux a été transférée en réanimation. C'est lors de cette deuxième partie d'hospitalisation que le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA a été fait. Le motif du transfert en médecine était connu pour l'ensemble des 45 patients et est résumé sur la **figure 3**. 21 patients (47%) ont été transférés dans un contexte de suspicion de syndrome malin des neuroleptiques. 19 patients (42%) présentaient différents symptômes neurologiques, incluant notamment des crises

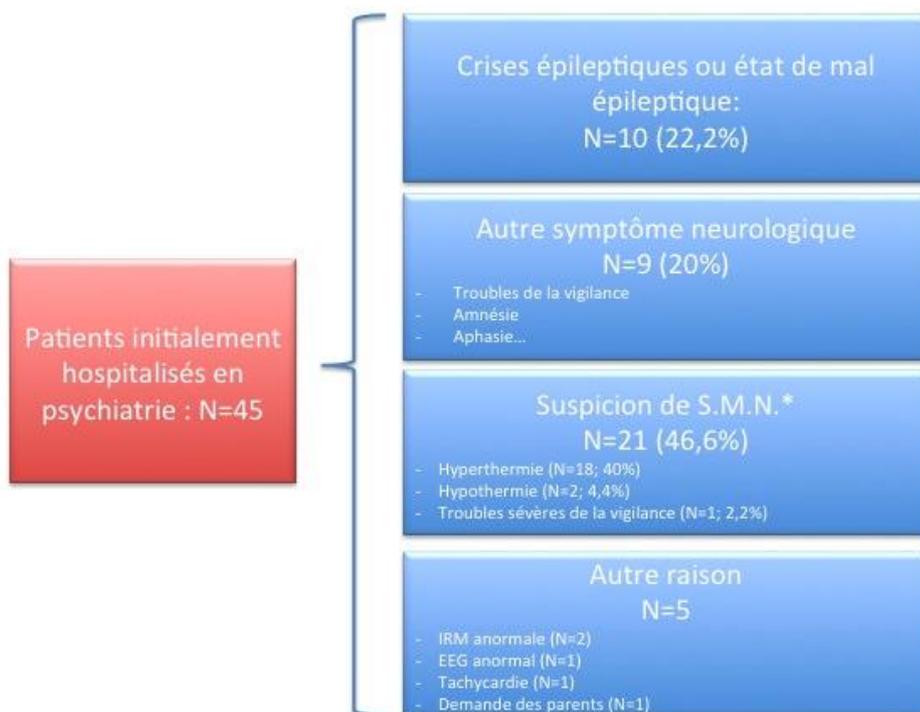


Figure 3 : Motif du transfert en médecine des 45 patients hospitalisés en psychiatrie

* S.M.N. : syndrome malin des neuroleptiques

épileptiques ou des états de mal (10 patients; 22%). Les autres symptômes neurologiques incluaient : des troubles de la vigilance (allant jusqu'au coma), une désorientation temporo-spatiale persistante ou une confusion, des paresthésies, une aphasie ou une amnésie. Pour une patiente, le seul signe d'appel neurologique était une amnésie antérograde isolée, détectée seulement après un examen approfondi et une discussion avec ses parents. Cette jeune patiente avait été traitée durant 1,5 ans pour une schizophrénie et fut hospitalisée pour la deuxième fois en psychiatrie dans un contexte de recrudescence de troubles psycho-comportementaux. Pour les 5 patients restants (11%), les motifs de transfert étaient variés (**figure 3**). Pour 2 d'entre eux, il a eu lieu au décours d'une IRM anormale: l'une prescrite en bilan pré-thérapeutique d'une cure-ECT, l'autre prescrite pour compléter le bilan organique au décours d'une auto-mutilation. Pour un troisième, c'est à la suite d'un EEG anormal. Pour un quatrième, à la suite d'une tachycardie sinusale avec suspicion d'embolie pulmonaire. Enfin pour le cinquième patient, il s'agissait d'une demande parentale.

2.2 21 patients transférés pour suspicion de syndrome malin des neuroleptiques

Les caractéristiques cliniques des 21 patients ayant été transférés dans le contexte d'une suspicion de syndrome malin des neuroleptiques sont résumées dans le **tableau 3**.

18 patients (86%) avaient une température supérieure à 38,5°C, associée dans certains cas à des troubles de la vigilance (n=9), un coma (n=2), une catatonie (n=3) ou une rigidité musculaire (n=6). L'ensemble de ces patients avaient reçu un traitement par neuroleptique dans les heures ou jours précédant l'émergence de la fièvre, faisant évoquer aux cliniciens impliqués dans le prise en charge un syndrome malin des neuroleptiques. Des résultats de prélèvements biologiques sériques précédant le transfert étaient disponibles pour 13 patients (détails dans le **tableau 3**). Pour 9 d'entre eux un taux anormalement élevé de créatine phosphokinase (CPK) était évocateur d'une possible rhabdomyolyse (de 202 à 4495 UI/L,

moyenne = 1979 UI/L, N=10-200 UI/L). Une hypernatrémie était présente chez 7 patients (de 147 à 160 mEq/L, moyenne = 152,9 mEq/L N=135-145 mEq/L), et une hyperleucocytose chez 10 patients (de 12 à 23,6 G/L, moyenne = 15,49G/L, N=4-10 G/L), sans argument pour un sepsis. Les neuroleptiques incriminés étaient aussi bien de première génération (Loxapine, Levopromazine, Zuclopenthixol, Haloperidol) ou de seconde génération (Risperidone, Olanzapine, Aripiprazole). 7 patients avaient reçu des traitements des deux types simultanément. Nous n'avons pas identifié de différence de tolérance entre les traitements de première ou de seconde génération, mais la population concernée était trop peu nombreuse pour conclure formellement.

3 autres patients ont été transférés avec une suspicion de syndrome malin des neuroleptiques. Parmi eux, deux présentaient une hypothermie (respectivement 33°C et 30,5°C), et le troisième avait des troubles de la vigilance très importants (cf **Tableau 3**).

Par ailleurs, parmi 15 patients ayant reçu un traitement antipsychotique (Loxapine, Cyamemazine, Haloperidol, Olanzapine et Risperidone), mais n'ayant pas été transférés pour suspicion de syndrome malin des neuroleptiques, 6 (40%) ont présenté une catatonie sévère et un mutisme, ce qui pourrait suggérer également une intolérance sévère aux neuroleptiques. Au total sur 36 patients hospitalisés en psychiatrie ayant reçu de façon documentée un traitement par neuroleptique ou par antipsychotique, 21 (75%) ont développé des signes suggérant une possible intolérance aux neuroleptiques. En considérant l'ensemble des 111 patients, ceux ayant reçus des antipsychotiques ont développé plus fréquemment de la fièvre (19/36 patients (53%) vs 11/75 patients (15%), $p < 0,0001$; test exact de Fisher).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de 21 patients suspectés d'avoir présenté une intolérance sévère aux neuroleptiques.

PATIENT	SEXE	AGE AU DIAGNOSTIC	SYMPTÔMES PSYCHIATRIQUES	MOTIF DU TRANSFERT	DUREE D'HOSPITALISATION	SYMPTOMES NEUROLOGIQUES	TRAITEMENT NEUROLEPTIQUE
Patient 1	F	21	Délire mystique, catatonie.	Troubles de la vigilance, hyperthermie, épilepsie. CPK: 105 UI/L; GB: 18 G/L	5 semaines	Dyskinésie, épilepsie, troubles de la vigilance.	Zuclopenthixol, Olanzapine, Amisulpride.
Patient 2	F	22	Euphorie, logorrhée, hallucinations auditives, mégalomanie, délire.	Mutisme, catatonie, hyperthermie à 40°C. CPK: 3180 UI/L; GB: 14 G/L Na+ 149 mEq/L	4 semaines	Troubles de la vigilance.	Risperidone, Lévomépromazine, Aripiprazole, Cyamemazine.
Patient 3	M	25	Symptômes psychotiques, délire.	Agitation paradoxale après traitement neuroleptique, hyperthermie 40°C. CPK: 1369 UI/L; GB: 15.8 G/L Na+ 146 mEq/L	Quelques heures	Crise tonico-clonique, mouvements anormaux du bras gauche.	Haloperidol.
Patient 4	F	45	Hallucinations auditives et olfactives	Confusion, céphalées, hyperthermie 39°C. CPK: 2680 UI/L	10 jours	Mouvements anormaux des pieds, troubles de la vigilance.	Lévomépromazine, Olanzapine.
Patient 5	F	20	Eléments de stress post-traumatique puis idées délirantes de persécution.	Hypothermie 30.5°C, Glasgow score: 9. Na+ 157 mEq/L	5 jours	Dyskinésie, dysautonomie.	Risperidone.
Patient 6	F	40	Hallucinations visuelles; anxiété avec sentiment de déréalisation.	Catatonie, hyperthermie. GB: >14 G/L Na+ 152 mEq/L	8 jours	Dyskinésies, troubles de la vigilance.	Cyamemazine, Risperidone.
Patient 7	F	29	Hallucinations visuelles et auditives.	Catatonie, hypothermie 33°C. GB: 16.3 G/L Na+ 159 mEq/L	4 jours	Dyskinésie.	Cyamemazine.
Patient 8	F	24	Achats compulsifs, élation de l'humeur, hyperactivité; idées délirantes avec hallucinations auditives.	Troubles de la vigilance, hyperthermie à 39°C. Na+ 142 mEq/L	12 jours	Crises tonico-cloniques, troubles de la vigilance.	Aripiprazole, Loxapine.
Patient 9	F	32	1er épisode psychotique en 1999 suivi d'une fièvre, et d'un traitement par corticoïdes, avec rémission. Episode similaire en 2003. En 2009: tristesse avec anorexie, anxiété. Emergence d'idées de persécution.	Hyperthermie Bio: ND	1 mois	Dyskinésie, rigidité musculaire très marquée.	Olanzapine.
Patient 10	F	26	Changements comportementaux, diagnostic de premier épisode psychotique sans précision.	Hyperthermie. CPK: 202 UI/L; GB: 12.4 G/L Na+ 140 mEq/L	5 jours	Dysautonomie, rigidité musculaire.	Zuclopenthixol.
Patient 11	F	22	Changements comportementaux, agitation.	Mouvements anormaux, hyperthermie. CPK: 1657 UI/L; GB: 15.8 G/L Na+ 147 mEq/L	8 jours	Mouvements anormaux.	Loxapine, quetiapine.
Patient 12	F	31	Agitation, déréalisation, délire avec hallucinations auditives.	Hyperthermie. Bio: ND	3 semaines	Troubles du langage, confusion.	Haloperidol.

Patient 13	F	23	Hallucinations visuelles, insomnie.	Coma, hyperthermie. GB: 23.6 G/L Na+ 160 mEq/L	Quelques heures	Epilepsie, confusion, dyskinésies.	Non spécifié.
Patient 14	M	20	Hallucinations auditives et visuelles, désinhibition sexuelle.	Catatonie. CPK>1000 UI/L	12 jours	Amnésie, épilepsie, confusion, troubles de la vigilance.	Olanzapine, Loxapine.
Patient 15	F	24	Anxiété, logorrhée, élation de l'humeur, écholalies.	Troubles de la vigilance, hyperthermie. CPK: 438 UI/L; GB>13 G/L	6 jours	Epilepsie, dyskinésies, dysautonomie.	Risperidone.
Patient 16	M	18	Idées de persécution, hallucinations visuelles, tentative de suicide par défenestration.	Troubles de la vigilance, mouvements anormaux, hyperthermie. Bio: ND	6 jours	Troubles de la vigilance, mouvements anormaux.	Ioxapine succinate.
Patient 17	F	24	Anxiété, hallucinations auditives et délire.	Troubles de la vigilance, hyperthermie. CPK: 2790 UI/L; GB: 12.0 G/L Na+ 133 mEq/L	6 jours	Troubles de la vigilance, confusion.	Loxapine.
Patient 18	F	47	Episode dépressif majeur, puis idées délirantes de thématique érotomaniacque.	Coma Bio: ND	7 jours	Dyskinésie, mouvements anormaux.	Risperidone.
Patient 19	F	23	Anorexie, délire, agitation.	Troubles de la vigilance, hyperthermie. Bio: ND	5 jours	Désorientation temporo-spatiale, troubles de la vigilance.	Haloperidol, Cyamemazine.
Patient 20	F	17	Tristesse de l'humeur, irritabilité, puis labilité émotionnelle. Après 5 mois, Euphorie, élation de l'humeur, logorrhée, insomnie, hallucinations et dysmorphophobie.	Amnésie atypique, catatonie, hyperthermie. Bio: ND	> 2 mois	Catatonie, amnésie.	Olanzapine, Loxapine.
Patient 21	F	24	Hallucinations visuelles, tristesse de l'humeur et anxiété. Idées délirantes de thématiques mystiques et de persécution. Moments d'agitation logorrhéique.	Catatonie, hyperthermie à 38.5°C; CPK: 4495 UI/L	5 semaines	Rigidité extra-pyramidale, dyskinésies bucco-faciales.	Cyamémazine, Amisulpride, Alimémazine, Risperidone.

CPK = Creatine-Phosphokinase (Normales 15-130 UI/L); Na+ = Natrémie (Normales 135-145 mEq/L); GB= globules blancs (leucocytes) (Normales 4 à 10 G/l); Bio: ND = résultats biologiques sériques non disponibles.

3. Durée d'hospitalisation en psychiatrie

La durée de l'hospitalisation en psychiatrie était très variable entre les patients, de quelques heures à plusieurs mois. Cette durée était précisément connue pour l'ensemble des patients (médiane : 9 jours [0,25-238 jours]). 9 patients ont été hospitalisés plus de 4 semaines: respectivement 30, 35, 35, 60, 74, 87, 90 et 239 jours, et 1 patient ayant bénéficié de plusieurs hospitalisations et de prise en charge en hôpital de jour sur une période totale de 13 mois. Chez ces patients, 4 avaient des symptômes thymiques, sans aucun symptôme neurologique identifié initialement. Le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA n'a pu être posé qu'après un transfert pour suspicion de syndrome malin des neuroleptiques. Un cinquième patient avait un antécédent d'encéphalite aspécifique, mais le médecin psychiatre en charge du patient a conclu au diagnostic de dépression. Ce dernier patient présentait en effet un tableau d'épisode dépressif majeur résistant au traitement antidépresseur. Le transfert en médecine avait été organisé deux mois plus tard après une IRM anormale en bilan pré-thérapeutique d'une cure d'ECT.

4. Evolution des patients

Après le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA, tous les patients ont été traités par immunomodulateurs. Ces traitements incluaient, seuls ou en combinaison: des corticoïdes, des immunoglobulines, du cyclophosphamide et ou du rituximab (un anticorps monoclonal anti-CD20). L'évolution de 109 des 111 patients était disponible, avec une médiane de suivi supérieure à 2 ans (**figure 4**). La durée médiane pour une rémission totale (c'est-à-dire un score de Rankin inférieur ou égal à 1 était de 9 mois, et le taux de rémission médian à 24 mois était de 90%. Nous n'avons pas identifié de différence dans la rémission (sa durée ou son taux

en score de Rankin) entre les patients étant d'abord hospitalisés en psychiatrie et ceux hospitalisés d'emblée en médecine. Nous n'avons pas non plus identifié de différence dans la rémission entre les patients traités par antipsychotiques, et ceux ne l'ayant pas été. Nous ne disposons pas de donnée sur l'évolution des symptômes psychiatriques pour l'ensemble des patients.

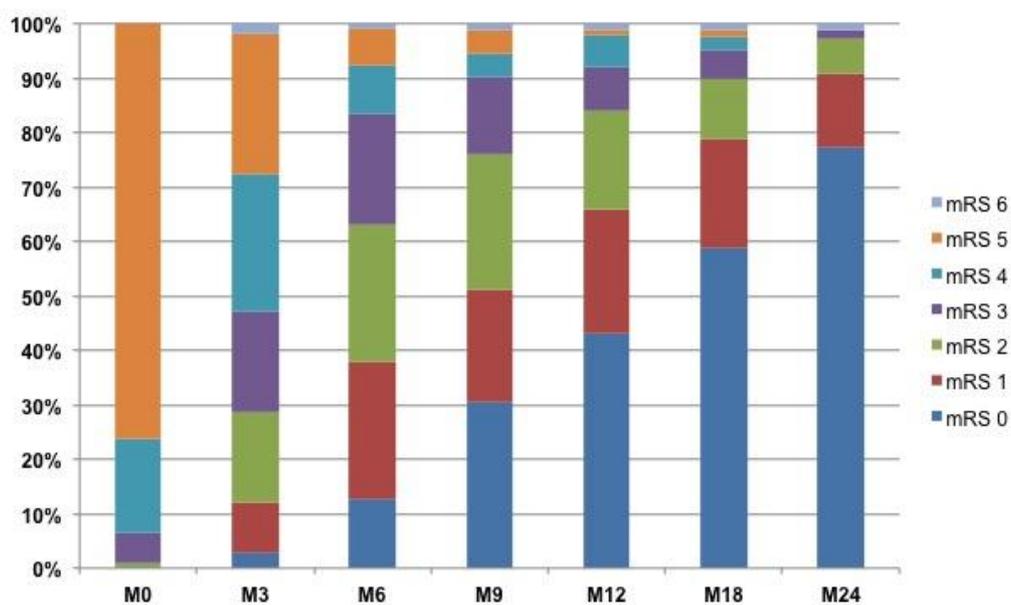


Figure 4 : Taux de rémission dans le temps de 109 patients diagnostiqués pour une encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteur
mRS : score de Rankin

DISCUSSION

1. Résumé des principaux résultats, réponse à l'objectif principal, et limites de ce travail.

1.1 Résumé des principaux résultats

Une majorité de patients, essentiellement des femmes jeunes, présentaient des symptômes psychiatriques, de façon cohérente avec de précédents travaux (Dalmau et al., 2008 ; Kayser et al., 2013). Ces symptômes étaient divers et aspécifiques, appartenant à des champs nosologiques variés. Leur survenue était généralement brutale, mais non systématiquement. Il s'agissait généralement d'un premier épisode psychiatrique aigu, mais plusieurs patients avaient des antécédents d'épisodes similaires. Une majorité de patients orientés d'emblée en service de psychiatrie présentaient des symptômes neurologiques plus ou moins « discrets » lors de leur évaluation initiale aux urgences générales. L'ensemble des patients a finalement été transféré dans une unité de médecine où le diagnostic a pu être posé. Un grand nombre de patients ont présenté une intolérance supposée à un traitement neuroleptique. C'était le motif du transfert vers la médecine ou la réanimation de plusieurs d'entre eux. C'est un résultat inattendu et particulièrement intéressant, que nous discuterons en détail plus loin.

1.2 Limites de l'étude

Plusieurs limites doivent être discutées dans ce travail. D'abord, il s'agissait d'un travail rétrospectif, sur dossiers. Le recueil de données initial, c'est-à-dire avant mon intervention, ne répondait pas à un schéma systématique. Certains dossiers contenaient

plusieurs comptes-rendus (des urgences, de psychiatrie, de médecine etc...) quand d'autres n'en contenaient qu'un. Comme précisé dans la partie méthodologique, j'ai également utilisé d'autres sources d'information moins formelles, telles que les mails ou courriers relatifs aux patients étudiés. Il existe donc un biais d'information, dont il était difficile de se départir. Il existait un certain nombre d'informations manquantes, et d'informations non contrôlables à posteriori. Concernant l'un des résultats principaux de ce travail, l'intolérance sévère aux neuroleptiques, des données plus systématiques cliniques (l'intensité de la rigidité musculaire) et para-cliniques (leucocytémie et CPK) auraient conféré plus de robustesse à ce résultat. Chez les patients ayant présenté une fièvre et une hyperleucocytose, nous ne pouvions pas éliminer à posteriori un sepsis contemporain à l'hospitalisation en psychiatrie, qui aurait remis en question l'hypothèse d'une intolérance aux neuroleptiques invoquée par le clinicien. Par ailleurs, si la fièvre semble essentiellement concerner la période prodromale (le syndrome pseudo-grippal initial), elle pourrait également être présente dans l'évolution normale de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA, au sein de la dysautonomie (Dalmau et al., 2011). La prévalence exacte de l'hyperthermie n'est toutefois pas documentée à ma connaissance, et la fièvre n'est jamais explicitée en tant que symptôme isolé dans les descriptions de cohortes. Dans notre cohorte, la prévalence de la fièvre était bien moindre chez les patients n'ayant pas reçu de neuroleptiques. Enfin, les patients recrutés étaient par définition des patients ayant un diagnostic confirmé d'encéphalite à anticorps anti-NR1 telle que définie par Dalmau. Cela exclut intrinsèquement d'éventuelles autres formes de pathogénicité induite par des anticorps anti-NMDA. Nous rediscutons cet aspect plus loin.

A l'inverse il existe plusieurs forces à ce travail, au premier rang desquelles la taille de la cohorte étudiée. Il s'agit d'une des plus grandes cohortes d'encéphalites confirmées, derrière les travaux de Dalmau et Kayser. J'ai volontairement choisi de ne pas inclure les enfants de moins de 16 ans. Ce choix reposait sur la volonté d'avoir une population plus

homogène, avec la possibilité d'émettre des recommandations chez cette population en particulier. Ensuite parce que la présentation et le déroulement de l'encéphalite sont relativement différents chez l'enfant (Armangue et al., 2013). Cela pourra faire l'objet d'une nouvelle étude.

Ce travail apporte de nouveaux éléments par rapport aux précédentes publications de cohortes concernant l'intolérance aux neuroleptiques, qui pourrait à terme modifier la prise en charge de ces patients, et constituer un signal d'alarme pertinent pour le diagnostic positif d'encéphalite à anticorps anti-NMDA.

1.3 Réponse à la question posée

Au total, je n'ai pas pu mettre en évidence de symptôme psychiatrique pathognomonique, ou suffisamment atypique pour interpeller le clinicien lors d'une évaluation initiale. A l'inverse, il semble que « tout puisse se voir », de symptômes psychotiques à des troubles du comportement alimentaire isolés, en passant par diverses manifestations thymiques. La littérature scientifique concernant les présentations psychiatriques présentées par ces patients va également dans le sens de cette très grande hétérogénéité. On pourra simplement citer, pour compléter nos résultats, les case report d'une psychose puerpérale (Koksal et al., 2015) et d'un autisme à début tardif (Creten et al., 2011), résolutifs après un traitement immunomodulateur approprié. Afin d'illustrer la pluralité des formes cliniques psychiatriques, il peut être intéressant de revenir sur la patiente ayant été hospitalisée en psychiatrie avec un diagnostic initial d'épisode de stress post-traumatique (ESPT). Cette patiente avait assisté, quelques mois plus tôt, à un meurtre. Elle sera transférée en réanimation dans un contexte de troubles de la vigilance et d'hypothermie à 30,5°C, où elle développera une labilité émotionnelle, et des symptômes délirants de persécution. Il est

difficile dans cette situation de dénouer l'existence d'une pathologie psychiatrique effective (un authentique ESPT), par hasard contemporaine d'une encéphalite, de l'effet de l'encéphalite elle-même via son antagonisme NMDA.

Compte tenu de ces résultats, et bien qu'il s'agissait de mon objectif initial, je pense qu'un meilleur diagnostic précoce de ces patients doit passer par d'autres éléments anamnestiques que la seule présentation psychiatrique.

2. Améliorer le diagnostic et la prise en charge précoces

Ce travail apporte de nombreux autres points clefs qui pourraient à terme améliorer le repérage de ces patients, de leur évaluation au service d'accueil des urgences (SAU) jusque dans les services de psychiatrie.

2.1 Au SAU

L'organisation des soins en France (hors structures spécifiques) fait que les patients reçoivent généralement une première évaluation au service d'accueil des urgences. Cette évaluation est au minimum conduite par le médecin urgentiste, qui peut solliciter l'avis de médecins spécialistes pour compléter son évaluation. Sur la cohorte que j'ai étudiée, l'ensemble des patients avaient bénéficié d'une telle évaluation. C'est un lieu primordial dans le parcours de soins de ces patients, et une première occasion de ne pas rater le diagnostic.

Mes résultats nous apprennent que les dossiers de 21 patients sur 43 initialement orientés vers la psychiatrie ne notaient pas de symptôme neurologique lors de l'évaluation au SAU. C'est un résultat cohérent avec plusieurs publications antérieures, suggérant qu'une partie des patients présentent initialement une symptomatologie psychiatrique isolée. Il convient toutefois de discuter pour ces patients les biais potentiels. D'abord la présentation

clinique de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA s'accompagne souvent -bien qu'inconstamment- d'agitation. Il est probable que cette dimension pénalise un examen neurologique soigné. Ensuite, certains symptômes discrets, intermittents, voire inévaluables sans l'appui de l'entourage ont pu être ratés lors de l'évaluation en aigu. Enfin certains éléments ont pu ne pas être retracés fidèlement dans les comptes-rendus du SAU.

Au contraire, 22 patients sur 43 présentaient dès les urgences au moins 1 symptôme « neurologique ». Ces patients ont malgré tout été orientés en service de psychiatrie. Pour une majorité de ces patients, il s'agissait d'un premier épisode « psychiatrique ». Nous pouvons formuler plusieurs hypothèses sur la réflexion ayant conduit à la prise de décision d'orientation chez ces patients :

- Des examens para-cliniques rassurants. Il est à noter que la HAS ne recommande pas de manière systématique d'examens para-cliniques dans le bilan diagnostique d'un premier épisode d'allure schizophrénique ou bipolaire (HAS 2007 ; 2009). En pratique, plusieurs de nos patients ont bénéficié d'un scanner cérébral. Celui-ci est à priori toujours normal dans l'encéphalite à anticorps anti-NMDA. Il est possible que des praticiens aient été « faussement » rassurés par un scanner cérébral normal, comme un argument de « non-organicité ».
- Des troubles psycho-comportementaux au premier plan, avec la nécessité d'une prise en charge dans une structure apte à gérer ce type de symptomatologie, classiquement crainte dans un service de médecine.
- Des symptômes neurologiques trop aspécifiques ou sans gravité immédiate. Il est indéniable que les céphalées ou l'amnésie, voire dans une certaine mesure des symptômes confusionnels, ont pu être considérés comme insuffisants pour remettre en cause l'orientation.

Pour certains patients ayant présenté des mouvements anormaux ou des crises épileptiques toutefois, il est plus difficile de formuler une hypothèse sur le choix des praticiens en charge.

De façon marquante, 2 patientes initialement orientées en médecine ont été secondairement transférées en psychiatrie, avec les diagnostics respectifs de « crises non épileptiques psychogènes » (nous l'appellerons patiente A) et « décompensation psychotique aiguë » (patiente B). L'anamnèse de ces deux patientes illustre bien les enjeux et pièges diagnostiques de cette pathologie :

- Patiente A : symptomatologie démarrant par des paresthésies de la demi face droite associées à des douleurs abdominales. Puis hallucinations auditives et anorexie. Hospitalisation en neurologie au décours de l'évaluation au SAU. Durant l'hospitalisation en neurologie, la patiente présente un comportement inadapté, avec désinhibition et intolérance à la frustration; il y aurait également un doute sur des hallucinations visuelles. Un bilan exhaustif est réalisé, avec le prélèvement d'anticorps anti-NMDA récepteurs dans le LCR. Toutefois dans l'intervalle la patiente est adressée en psychiatrie avec un CRH concluant : « probable trouble épileptique conversif ». Les éléments épileptiques passés pour psychogènes ne sont pas détaillés.
- Patiente B : symptomatologie démarrant par des céphalées durant 3 semaines avec insomnie, puis apparitions d'hallucinations auditives et visuelles, puis de troubles du comportement vers une catatonie en quelques jours. Elle est initialement hospitalisée en médecine aiguë, puis transférée en psychiatrie après trois jours pour "décompensation psychiatrique aiguë". Le jour de son arrivée en psychiatrie : coma bref spontanément résolutif avec appel des réanimateurs. Par la suite pendant 4 jours : hypotonie, mutisme, anorexie, clinophilie totale. A J4 : hypothermie à

33°C. Diagnostic évoqué de catatonie maligne. IRM et EEG normaux. Transfert en réanimation et diagnostic positif d'encéphalite.

Ces patientes présentent un intérêt particulier dans notre réflexion puisqu'elles ont été initialement orientées en médecine, avec l'idée que leur symptomatologie n'était probablement pas expliquée exclusivement par une problématique psychiatrique. Malgré cela, elles ont été secondairement adressées en psychiatrie. Une analyse de leur parcours montre que ce « raté » était difficilement évitable. Pour la patiente B, la normalité de l'IRM et de l'EEG (très fréquemment anormal dans cette pathologie) ont minimisé les chances de réussir le diagnostic avant le stade réanimatoire.

2.2 En service de psychiatrie.

43 patients ont donc été d'emblée orientés en psychiatrie. Si l'on admet que 21 patients n'avaient effectivement pas de symptôme neurologique initialement, tous ont présenté secondairement des symptômes ou des anomalies para-cliniques sortant du cadre nosologique psychiatrique. L'émergence de ces symptômes a eu pour conséquence le transfert de ces patients et secondairement le diagnostic positif d'encéphalite. Nous pouvons formuler des hypothèses sur les moyens qui auraient permis un diagnostic plus précoce. Ceux-ci s'articulent sur 4 axes principaux : la sensibilisation des praticiens à cette pathologie de découverte récente, le recueil anamnestique auprès de l'entourage du patient, l'examen physique neurologique du patient, et des examens complémentaires simples :

- On ne trouve que ce que l'on cherche. L'encéphalite à anticorps anti-NMDA est une pathologie de découverte récente, avec une prévalence probablement très faible, et a fait initialement l'objet de publications dans des revues spécialisées de

neurologie. Une meilleure communication auprès des psychiatres pourrait permettre de les sensibiliser à cette question. Dans la mesure où un simple EEG de veille peut orienter le diagnostic dans la plupart des cas, cette sensibilisation pourrait porter ses fruits.

- Pour illustrer cette idée, dans une publication relativement récente, Van Mierlo et al. détaillent l'histoire de 3 patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDA et hospitalisés un long moment dans leur service de psychiatrie avant que le diagnostic puisse être posé. Ils expliquent que chaque symptôme « neurologique » avait été considéré sous l'angle de la psychiatrie : tous les patients avaient des troubles de la vigilance, des dyskinésies oro-faciales et d'autres mouvements anormaux, mais tous ces éléments ont été imputés aux traitements neuroleptiques ou à des aspects comportementaux sans que le diagnostic différentiel ne soit évoqué. De façon cohérente avec notre cohorte, les diagnostics ont été rattrapés par un état de mal nécessitant un transfert pour deux patients, et la découverte fortuite d'un tératome ovarien sur un scanner chez le troisième. (Van Mierlo et al., 2015).
- Dans plusieurs cas, le recueil anamnestique de l'entourage a mis en évidence des symptômes inévaluables au lit du patient (par exemple : une désorientation spatiale évoluant à bas bruit depuis plusieurs mois ou une amnésie antérograde gênante.). Ces éléments neurologiques discrets, associés à la vigilance du clinicien pourraient mener à la réalisation d'explorations cliniques et para-cliniques orientées.
- Les formes frustes sont probablement rares, et inexistantes dans notre série. Un examen neurologique minimal pourrait probablement dans certains cas déceler des anomalies. Il est toutefois clair que la forme de l'étude ne se prête à aucune conclusion sur l'existence ou la prévalence de formes frustes.

- Nous avons vu que le scanner était un examen très peu sensible pour cette pathologie. Il est possible, comme nous l'avons évoqué précédemment, qu'en plus d'être non informatif, il constitue un piège, rassurant à tort le clinicien sur l'inorganicité des troubles présentés. A l'inverse, un autre examen facile d'accès et peu coûteux, l'électro-encéphalogramme, est anormal dans plus de 90% des cas. Il montre généralement un tracé d'encéphalite aspécifique, et parfois un tracé spécifique appelé « extreme delta brush » (voire **annexe 2** pour un exemple de ce type de tracé) (Wang et al., 2015). Cet examen, beaucoup moins invasif qu'une ponction lombaire, pourrait constituer une première étape du diagnostic.

3. **Syndrome malin des neuroleptiques et encéphalite à anticorps anti-NMDA.**

3.1 Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Il est une complication rare mais grave d'un traitement par neuroleptique (Murri et al., 2015). Il est généralement caractérisé par une hyperthermie, des troubles de la vigilance, une rigidité musculaire sévère et une dysautonomie. Sa physiopathologie reste mal connue, l'hypothèse principale actuellement admise étant celle d'un blocage diffus des récepteurs dopaminergiques D2 (Strawn et al., 2007). Cette hypothèse a des faiblesses, n'expliquant par exemple pas l'existence d'un SMN à l'arrêt d'un traitement neuroleptique, ou au décours d'un traitement avec des molécules de très faible affinité pour le récepteur D2 (Murri et al., 2015). Son incidence est également imprécise allant de 0,01% à 3% selon les études (Strawn et al., 2007). Les neuroleptiques de première génération sont plus fréquemment en cause, avec des manifestations plus sévères, mais aucun antipsychotique n'est sans risque (Murri et al., 2015). Une des premières difficultés pour préciser l'incidence du SMN est l'absence de définition

rigoureuse : il n'existe pas à ce jour de critères unanimement admis. Le DSM-IV TR propose par exemple la réunion d'une hyperthermie, d'une rigidité musculaire « sévère » et de deux critères mineurs au décours d'un traitement par neuroleptique (voir **tableau 4**) (APA, 1991). Ces critères, peu spécifiques, peuvent être retenus dans de nombreux diagnostics différentiels infectieux, métaboliques, ou neurologiques (Strawn et al., 2007). Plusieurs auteurs ont proposé d'autres critères, avec parfois des symptômes cardinaux différents. Par exemple, Levenson considère qu'on peut diagnostiquer un SMN même en l'absence de fièvre et de rigidité musculaire, si un ensemble d'autres symptômes sont présents ; ou encore pour Pope, la dysautonomie est importante, mais non primordiale. (Pope et al., 1986 ; Levenson, 1985). Trollor suggère que ces dissensions critériologiques relèvent plutôt d'un débat entre une définition catégorielle versus dimensionnelle du SMN (Trollor et al., 2009). Dans une approche dimensionnelle, le SMN pourrait alors être considéré comme une forme « extrême » d'une intolérance à un traitement neuroleptique.

Tableau 4 . Critères diagnostiques du DSM-IV TR

Rigidité musculaire sévère et hyperthermie associée à l'utilisation de neuroleptiques, ainsi que deux autres symptômes dans la liste suivante :
• Diaphorèse
• Dysphagie
• Tremblements
• Incontinence
• Altération de la vigilance, jusqu'au coma
• Mutisme
• Tachycardie
• Hypertension artérielle ou variabilité tensionnelle
• Hyperleucocytose
• Signes biologiques de souffrance musculaire

3.2 L'intolérance aux neuroleptiques dans l'encéphalite à Ac anti-NMDA

Depuis sa première description par Dalmau en 2007, plusieurs case-report ont fait état de cas de SMN dans le contexte de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA (Punja et al., 2013 ; Mohammad et al., 2014 ; Berg et al., 2015 ; Kiani et al., 2015 ; Koksals et al., 2015). Caroff, qui a produit plusieurs publications en lien avec le SMN, a proposé en décembre 2014 dans une lettre à l'éditeur de considérer le SMN comme une potentielle « alerte » pour penser au diagnostic de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA (Caroff et Campbell, 2014). Il faisait suite à un case report par Koksals et al. d'une psychose puerpérale compliquée d'un syndrome malin avec confusion, rigidité extrapyramidale, fièvre, rhabdomyolyse et hyperleucocytose, finalement diagnostiquée encéphalite à anticorps anti-NMDA. (Koksals et al., 2015)

Au cours de mon recueil de données, l'allusion fréquente par les psychiatres dans les comptes rendus hospitaliers au SMN m'a immédiatement interpellé. Pour mener une réflexion sur les liens physiopathologiques possibles entre l'encéphalite à anticorps anti-NMDA et le SMN, l'approche dimensionnelle me semble particulièrement pertinente. En effet, s'agissant d'un travail rétrospectif, les données disponibles étaient par essence incomplètes. Pour un certain nombre de patients, l'existence ou non d'une rigidité musculaire n'était par exemple pas explicite. Pour ces mêmes patients, il serait critiquable de parler de SMN. Dans le même temps, l'exclusion de la réflexion alors qu'ils ont présenté une fièvre et un coma au décours d'un traitement neuroleptique paraît tout aussi inconcevable. Un autre argument important est porté par le projet même de ce travail : mieux diagnostiquer l'encéphalite à anticorps anti-NMDA en psychiatrie. L'approche dimensionnelle est moins rigide, et permet de proposer un message plus simple. Pour la suite de cette réflexion, j'ai donc choisi de parler d'intolérance sévère aux neuroleptiques, plutôt que de SMN.

3.3 L'intolérance aux neuroleptiques dans notre cohorte

Plus de la moitié des patients hospitalisés en psychiatrie (N=27) ont présenté dans les heures ou les jours suivant l'introduction d'un traitement neuroleptique de première ou seconde génération, une hyperthermie (ou une hypothermie) associés à d'autres symptômes cliniques et résultats biologiques évocateurs d'une intolérance à ce traitement. C'était la cause de transfert invoquée par les praticiens pour 21 patients. Et c'est secondairement à ce transfert que le diagnostic a pu être porté. Ce résultat, quoi qu'inattendu par son importance, est cohérent avec une littérature émergente sur le sujet, que nous avons évoquée précédemment. Deux réflexions peuvent s'en dégager :

- La première rejoint l'objectif initial de ce travail, à savoir dégager des symptômes susceptibles de faire le diagnostic positif d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. La fréquence très anormalement élevée d'intolérance sévère aux neuroleptiques dans notre population (27/45, soit 60% parmi les patients hospitalisés en psychiatrie) doit nous amener à la considérer comme un signal d'alerte pour rechercher une encéphalite à anticorps anti-NMDA. Cette proposition rejoint le propos de Caroff, mais étayée par un bien plus grand nombre de sujets. La méthodologie de notre étude confère un faible niveau de preuve aux recommandations que nous pourrions en tirer (i.e. classe IV). Dans le même temps, la très faible prévalence du syndrome malin des neuroleptiques, comme de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA, rendent particulièrement difficiles des études prospectives sur un nombre important de sujets. Ayant à nouveau rappelé ces limites, il est à mon avis important de suggérer une conduite à tenir avec les données que nous apportons. Son diagnostic devrait donc toujours interpeller le clinicien. En dehors du potentiel risque vital d'une forme sévère (le syndrome malin), il doit poser la question d'une pathologie

somatique sous-jacente, et notamment d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA. Il peut être intégré comme un argument de poids, au sein d'un faisceau d'arguments (signes neurologiques discrets, mouvements anormaux par exemple), devant conduire à une exploration plus invasive, incluant à mon avis une ponction lombaire avec recherche spécifique d'anticorps anti-NMDA, et d'autres anticorps anti-neuronaux.

- La seconde appelle à une réflexion physiopathologique concernant la très mauvaise tolérance des neuroleptiques chez ces patients. Carroll et al. avaient suggéré en 2000 qu'une hypofonction du récepteur NMDA pouvait être en lien avec la symptomatologie de la catatonie maligne et du syndrome malin des neuroleptiques (Carroll et al., 2000). Paradoxalement et à l'inverse, Weller et al. et Kornhuber et al. avaient suggéré l'intérêt d'un traitement antagoniste du récepteur NMDA (l'amantadine) dans la prise en charge du syndrome malin des neuroleptiques (Weller et al., 1992 ; Kornhuber et al., 1992). Au-delà de cette apparente contradiction sur le fonctionnement du récepteur glutamatergique, les interactions entre le récepteur NMDA et les récepteurs dopaminergiques jouent probablement un rôle clef dans plusieurs troubles neuropsychiatriques. Toute altération dans le fonctionnement du récepteur NMDA à la surface neuronale peut modifier le fonctionnement des récepteurs dopaminergiques (Mikasova et al., 2012, Ladepeche et al., 2013). Nous pouvons faire l'hypothèse que les antipsychotiques interviennent sur un système dopaminergique altéré par le dysfonctionnement NMDA, et que l'antagonisme D2 de ces molécules est bien plus intensément mal toléré.

4. Perspectives étiopathogéniques des anticorps anti-récepteur NMDA

4.1 Le psychotomimétisme interroge notre compréhension de ces pathologies

La prévalence de certains symptômes psychiatriques, notamment psychotiques au sein de populations atteintes de pathologies auto-immunes a déjà été largement décrite. On pourra citer les exemples paradigmatiques du lupus érythémateux disséminé (LED) (Pego-Reigosa et al., 2008) ou de la Sclérose en plaques (SEP) (Stevens, 1988). L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR en est un nouvel exemple. Or si les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces pathologies sont connus, ce n'est pas le cas pour les grands troubles psychiatriques. Un axe de raisonnement et de recherche pour appréhender les aspects étiopathogéniques des maladies mentales pourrait donc être de partir de ces pathologies auto-immunes, et d'observer si des mécanismes similaires sont à l'œuvre dans la genèse de celles-là. Plus que toute autre pathologie identifiée, l'encéphalite à anticorps anti-NMDA est un modèle de réflexion pertinent. D'abord parce que, nous l'avons vu en détail, sa symptomatologie est particulièrement proche des troubles psychiatriques, et sous de multiples formes. Ensuite parce que le récepteur impliqué est connu et soupçonné depuis longtemps de jouer un rôle clef dans la physiopathologie de certains troubles psychiatriques (la schizophrénie en particulier).

4.2 Anticorps anti-NMDAR dans le LCR : variabilité symptomatique du tableau encéphalitique

Une donnée intrigante des résultats de mon travail est la très grande hétérogénéité clinique. Hétérogénéité pour le développement ou non de symptômes psychiatriques, et hétérogénéité symptomatique au sein des patients développant des symptômes psychiatriques. Par ailleurs, si de nombreux patients ont présenté le déroulé anamnestique détaillé dans l'introduction, le délai à l'apparition de certains symptômes, notamment neurologiques, était

également très variable. L'existence de 6 patients pour lesquels on soupçonne un premier épisode encéphalitique passé inaperçu, avec une récurrence sous une forme plus sévère jusque 20 ans après accentue encore possiblement cette hétérogénéité. La physiopathologie actuellement admise de l'encéphalite est l'action directe d'un anticorps de type IgG sur la sous-unité Glu N1 (NR1) du récepteur NMDA au niveau du système nerveux central (Dalmau et al. 2008). Compte tenu de ce mode d'action à priori unique, on pourrait s'attendre à un déroulé pathologique plus superposable entre les patients, ce qui est loin d'être le cas : nous l'avons vu en détail.

Mon travail était par définition centrée sur une cohorte de patients présentant des IgG anti-NR1 dans le LCR. Le biais de sélection initial rend hautement improbable l'inclusion de patients présentant un tableau psychiatrique exclusif. Si Dalmau et al. affirment que les formes frustes sont rares, ils l'évoquent dans le cadre rigoureux de l'encéphalite qu'ils ont établi. En tant que psychiatres, nous pouvons nous interroger sur d'autres formes de pathogénicité des anticorps. Autrement dit, existe-t-il des patients présentant un trouble psychiatrique médié par des auto-anticorps anti-NMDA ? Cette question, si elle dépasse le strict objectif initial de mon travail, n'en est pas totalement éloignée. En effet, elle pourrait contenir une réponse à la question du diagnostic précoce de patients ne présentant que des symptômes psychiatriques.

4.3 Anticorps anti-NMDAR sériques : un rôle étiopathogénique pour un sous-groupe de patients ?

Depuis la description de l'encéphalite, et la caractérisation de l'anticorps IgG anti-sous-unité NR1 du récepteur NMDA, des auteurs ont recherché de manière répétée la présence de tels anticorps dans des populations de patients atteints de troubles psychiatriques, notamment sur des prélèvements sériques. Ce faisant, deux questions ont été soulevées. La première était

d'évaluer la prévalence de formes frustes d'encéphalite au sein de patients hospitalisés en service de psychiatrie, en particulier de patients schizophrènes. La seconde était d'interroger le rôle potentiel de l'anticorps dans la physiopathologie des troubles psychotiques et de la schizophrénie en particulier. Les travaux réalisés dans ce sens ont donné des résultats inconstants, et parfois contradictoires (Leguen et al., 2011). Dans une méta-analyse compilant 7 études et 1441 patients, Pollak et al. donnent une prévalence de la présence d'IgG sériques chez les patients schizophrènes de 1,46%, prévalence statistiquement supérieure à celle retrouvée chez ses contrôles (Pollak et al., 2014). Il existe une grande hétérogénéité dans les méthodes de détection des anticorps qui pourrait être à l'origine des différences importantes de résultats entre les études. Steiner et al. et Hammer et al. ont par exemple retrouvé une prévalence de l'IgG NR1 chez respectivement 3,3% et 0,7% de patients diagnostiqués pour une schizophrénie. Pour Steiner et al., il s'agissait de 4 patients sur 121, et la moitié d'entre eux (2/121) ont finalement reçu un diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. Ces deux patients avaient des anticorps dans le LCR, et un EEG perturbé (Steiner et al., 2013 ; Hammer et al., 2014). L'équipe de Masdeu n'a quant à elle pu retrouver aucun IgG dans une population de 80 patients schizophrènes (Masdeu et al., 2012). Quand on s'intéresse à d'autres classes d'anticorps : les IgA et les IgM, dirigés contre la sous-unité NR1, ou le complexe NR1-NR2b dans cette même population, la prévalence d'anticorps sériques explose, à 9,9% dans la cohorte Steiner, et 8,6% dans celle d'Hammer. Il est toutefois difficile d'interpréter ces résultats : la pathogénicité de ces anticorps non IgG, et les mécanismes d'action sur d'autres épitopes non NR1 ne sont pas connus. Par ailleurs, si Steiner retrouve une prévalence supérieure chez les patients schizophrènes comparés à une population de témoins, ce n'est pas le cas chez Hammer.

Ces résultats, inconstants, et d'interprétation difficile à ce jour, soulèvent des questions sur la pathogénicité de ces anticorps anti-NMDA, en dehors du cadre rigoureux de

l'encéphalite définie par Dalmau. Des hypothèses mécanistiques ont été proposées par certains auteurs pour débrouiller ces apparentes contradictions. Hammer et al. invoquent par exemple un rôle central de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). En s'appuyant sur un modèle de souris mutantes ApoE, caractérisées par un dysfonctionnement de la BHE, ils démontrent que l'injection intraveineuse d'anticorps de sujets séropositifs pour les anticorps anti-NMDA (IgG, IgM et IgA), provoquent des altérations du fonctionnement spontané chez ces souris, mais pas chez des souris sauvages. Les auteurs suggèrent par ailleurs que de nombreux patients de leur cohorte avaient rétrospectivement des motifs d'altération de la BHE, à type de neuro-traumatisme ou de complications néonatales précoces. Ils formulent l'hypothèse que chez un sous-groupe de patients, il existerait un dysfonctionnement de la BHE ; dans ce contexte les auto-anticorps périphériques pourraient avoir un passage et une action directe sur le système nerveux central (Hammer et al., 2014). Les limites méthodologiques de cette étude, critiquées dans une lettre à l'éditeur par Titulaer et Dalmau, incitent toutefois à la prudence dans l'extension de ces résultats à un modèle global (Titulaer and Dalmau, 2014).

4.4 Plusieurs IgG, plusieurs mécanismes pour plusieurs tableaux cliniques ? Le concept de psychose auto-immune.

Des pistes particulièrement récentes viennent peut-être d'ouvrir un nouveau champ de compréhension du rôle possible de ces auto-anticorps au sein de populations de patients schizophrènes. Dans une étude à paraître, Jézequel et al., une équipe française pluridisciplinaire (L. Groc, Bordeaux, M. Leboyer, Paris, J. Honnorat, Lyon), ont étudié l'impact direct d'anticorps sériques sur l'activité synaptique du récepteur NMDA. Incluant 48 patients schizophrènes et 104 contrôles, ils ont retrouvé des IgG sériques anti-NR1 chez 9 patients et 3 contrôles. Ces 9 patients ont reçu une ponction lombaire, et aucun n'avait

d'anticorps dans le LCR. De façon intéressante, l'un d'entre eux avait des bandes oligoclonales, et 3 avaient un ratio Albumine dans le LCR / Albumine sérique en faveur d'un dysfonctionnement de la BHE. En observant en « single particle tracking » in vitro l'action de ces anticorps au sein de neurones hippocampiques vivants, les auteurs ont observé que les IgG de patients schizophrènes, mais pas ceux des contrôles, modifiaient la répartition post-synaptique des récepteurs NMDA, et occasionnaient leur redistribution le long de la dendrite. De façon intéressante, cette action n'était pas superposable à celle d'IgG de patients atteints d'encéphalite.

Ce résultat, s'il est répliqué, a plusieurs implications. En effet, en montrant que des IgG anti-NR1 du récepteur NMDA ciblent potentiellement des épitopes différents, avec des conséquences physiopathologiques différentes, nous pouvons intégrer la présence d'anticorps chez des patients sains. Nous pouvons également interroger l'hétérogénéité au sein des patients présentant des encéphalites, existe-t-il de la même manière différents IgG ciblant différents épitopes, à l'origine de différentes manifestations symptomatiques ?

Pour aller plus loin, ces résultats permettent de recentrer la question du rôle étiopathogénique de ces auto-anticorps dans la genèse de la maladie pour un sous-groupe de patients schizophrènes. Le récepteur NMDA est depuis plusieurs décennies au centre de l'attention en ce qui concerne la physiopathologie de la schizophrénie. Ses antagonistes sont utilisés pour proposer des modèles murins de schizophrénie. Chez un sous-groupe de patients ayant des anticorps sériques, nous pouvons formuler l'hypothèse qu'au gré d'un dysfonctionnement de la BHE, ceux-ci aient une action directe au niveau du système nerveux central (SNC), avec un rôle clef dans la symptomatologie présentée. Le fonctionnement particulier des anticorps chez ces patients que nous avons discuté plus tôt pourrait expliquer pourquoi ils n'ont pas de tableau encéphalitique. En poursuivant cette hypothèse, nous

pourrions donc, pour ce sous-groupe de patients, élaborer le concept de psychose auto-immune.

4.5 Hypothèses et perspectives de recherche

Il est important d'insister sur le fait que cette hypothèse est bâtie sur un ensemble de données récentes et fragiles. Les résultats particulièrement intéressants de Jézequel et al. n'ont pas encore été répliqués (ils sont, de fait, en voie de publication). La prévalence d'anticorps sériques chez les patients schizophrènes est encore largement débattue. Leur action réelle au sein du SNC n'a jamais été étudiée in vivo, et leur passage méningé est seulement suspecté sur des altérations de la BHE.

De nombreuses recherches doivent à présent être entreprises pour valider ou au contraire invalider nos hypothèses. Celles-ci devraient inclure :

- Plusieurs répliqués des travaux de Jézequel et al. sur les mécanismes d'action particuliers des IgG sériques de patients schizophrènes par rapport aux patients atteints d'encéphalite, et à des contrôles sains.
- L'exploration de l'effectivité du passage méningé de ces auto-anticorps pour documenter une action centrale ; et le mécanisme de ce passage (notamment l'origine d'une altération de la BHE).
- L'exploration du fonctionnement de ces anticorps sériques in-vivo sur des modèles murins présentant une altération de la BHE (travail initié par Hammer et al. mais non répliqué à ma connaissance).
- L'identification de l'origine de la synthèse périphérique de ces auto-anticorps.
- L'identifier d'éventuels corrélats génétiques, en lien avec le récepteur NMDA et l'intégrité de la barrière hémato-méningée par exemple.

5. Conclusions et recommandations :

Ce travail pose de nombreuses questions, qui pourront faire l'objet de nouvelles recherches. Mieux comprendre les interactions entre l'intolérance aux neuroleptiques et l'encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteur, et les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Mieux comprendre, au travers de ce modèle, la physiopathologie du syndrome malin des neuroleptiques, encore largement inconnue, alors qu'il reste l'une des complications les plus sévères des traitements psychotropes.

Avec toutes les réserves méthodologiques précédemment évoquées, nous pourrions proposer des recommandations pour améliorer le diagnostic et la prise en charge précoces des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. Devant un épisode psychiatrique brutal, chez la femme jeune, avec des symptômes neurologiques même mineurs, un EEG devra être réalisé dès que possible, à la recherche d'un tracé d'encéphalite. Le scanner cérébral n'est pas un bon examen dans ce contexte. La survenue d'une intolérance sévère aux neuroleptiques devrait toujours interroger ce diagnostic. Une fois le diagnostic posé, les neuroleptiques devraient être utilisés avec beaucoup de prudence, en surveillant d'autant la tolérance.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington DC; 1994.
2. ARMANGUE T, TITULAER MJ, MALAGA I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162(4):850-856.
3. BELVEDERI MURRI et al., Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs*, 2015 Mar;15(1):45-62.
4. BERG A, BYRNE R, COFFEY BJ, Neuroleptic Malignant Syndrome in a Boy with NMDA Receptor Encephalitis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(4):368-71.
5. BURN JP, Reliability of the modify Rankin Scale, *Stroke* 1992;23(3):438.
6. CAROFF SN, CAMPBELL EC, Risk of neuroleptic malignant syndrome in patients with NMDAR encephalitis *Neurol Sci*. 2015;36(3):479-80.
7. CARROLL BT, The universal field hypothesis of catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *CNS Spectr*. 2000;5(7):26-33.
8. CHAPMAN MR, VAUSE HE, Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry*. 2011;168(3):245-51.
9. CONSOLI A, RONEN K, AN-GOURFINKEL I, et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;13;5(1):15.
10. CRETEN C, VAN DER ZWANN S, BLANKESPOOR RJ, et al. Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *Lancet*. 2011;2;378(9785):98.
11. DALMAU J, GLEICHMAN AJ, HUGHES EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091-1098.
12. DALMAU J, KAYSER MS, Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7(3):189–193.
13. DALMAU J, TÜZÜN E, WU H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol*. 2007;61:25-36.
14. DESESTRET V, CHEFDEVILLE A, VIACCOZ A, et al., CSF IgA NMDAR antibodies are potential biomarkers for teratomas in anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 ;29;2(6):e166.
15. HAMMER C, STEPNIAK B, SCHNEIDER A, et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry* 2014 ; 19 : 1143-9.
16. Haute Autorité de Santé, Guide médecin, ALD 23 « Schizophrénies » ; 2007.
17. Haute Autorité de Santé, Guide médecin, ALD 23 « Troubles bipolaires » ; 2009.
18. IRANI SR, BERA K, WATERS P, 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* 2010 Jun;133(Pt 6):1655-67.
19. JEZEQUEL J, ROGEMOND V, HAMDANI N, et al. Molecular impact of serum anti-NMDA receptor IgG autoantibody from schizophrenic patients (article en cours de soumission)

20. KALIA LV, KALIA SK, SALTER MW. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol.* août 2008;7(8):742- 755.
21. KAYSER MS, DALMAU J, The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(1):90-7.
22. KAYSER MS, TITULAER MJ, GRESA-ARRIBAS N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1133-9.
23. KIANI R, LAWDEN M, EAMES P, et al., Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJPsych Bull.* 2015 Feb;39(1):32-5.
24. KOKSAL A, BAYBAS S, MUTLUAY B, et al., A case of NMDAR encephalitis misdiagnosed as postpartum psychosis and neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Sci.* 2015 Jul;36(7):1257-8.
25. KORNUBER J, WELLER M, Amantadine and the glutamate hypothesis of schizophrenia. Experiences in the treatment of neuroleptic malignant syndrome. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993;92(1):57-65.
26. KRISTAL JH, KARPER LP, SEIBYL JP et al., Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry,* 1994 Mar;51(3):199-214.
27. LADEPECHE L, DUPUIS JP, BOUCHET D, et al. Single-molecule imaging of the functional crosstalk between surface NMDA and dopamine D1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;29;110(44):18005-10.
28. LEGUEN E, DOUKHAN R, HAMDANI N, et al. Anticorps anti-NR1 dans l'encéphalite anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate et la schizophrénie. *médecine/sciences* 2015 ; 31 : 60-7.
29. LEVENSON JL, Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry,* 1985 ;142(10):1137-45.
30. MASDEU JC, GONZALEZ-PINTO A, MATUTE C, et al. Serum IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor not detected in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012 ; 169 : 1120-1.
31. MIKASOVA L, DE ROSSI P, BOUCHET D, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain.* 2012;135:1606-21.
32. MOHAMMAD SS, WALLACE G, RAMANATHAN S, et al. Antipsychotic-induced akathisia and neuroleptic malignant syndrome in anti-NMDAR encephalitis. *Ann Clin Psychiatry.* 2014;26(4):297-8.
33. Organisation Mondiale de la Santé. (1993) "CIM-10 / IDC-10, Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement: description cliniques et directives pour le diagnostic" Masson ; Paris.
34. 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).* 2008 Oct;47(10):1498-502.
35. POLLAK TA, McCORMACK R, PEAKMAN M, et al. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014 Sep;44(12):2475-87.
36. POPE HG, KECK PE, McELROY SL, Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry,* 1986 ;143(10):1227-33.

37. PUNJA M, POMERLEAU AC, DEVLIN JJ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: an etiology worth considering in the differential diagnosis of delirium. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(8):794-7.
38. REYNAUD-MAURUPT C, AKOKA S, Usages détournés de la kétamine en France 2001-2003 « Ket-riding » ou les nouveaux voyages immobiles, OFDT, 2004.
39. SCHMITT SE, PARGEON K, FRECHETTE ES, et al. Extreme delta brush : a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012 Sep 11; 79(11): 1094–1100.
40. STEINER J, WALTER M, GLANZ W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: Specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* 2013 ; 70 : 271-8.
41. STEVENS JR, Schizophrenia and multiple sclerosis. *Schizophr Bull*. 1988;14(2):231-41.
42. STRAWN JR, KECK PE, CAROFF SN, Neuroleptic malignant syndrome, *Am J Psychiatry*, 2007 ;164(6):870-6.
43. TITULAER MJ, MCCRAKEN L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.
44. TITULAER MJ, DALMAU J. Antibodies to NMDA receptor, blood-brain barrier disruption and schizophrenia: a theory with unproven links. *Mol Psychiatry* 2014 ; 19 : 1054.
45. TROLLOR JN, CHEN X, SACHDEV PS, Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *Drugs*, 2009;23(6):477-92.
46. VAN MIERLO H.C., TITULAER M. J., KROMKAMP M., et al. Early recognition of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Oct;132(4):312-3.
47. WELLER M, KORNHUBER JA, rationale for NMDA receptor antagonist therapy of the neuroleptic malignant syndrome. *Med Hypotheses*. 1992;38(4):329-33.
48. WANG J, WANG K, WU D, et al. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):81-3
49. ZANDI MS, DEAKIN JB, MORRIS K, et al. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-Methyl D-Aspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series. *Schizophr Res*. 2014;160:193-5.
50. ZANDI MS, IRANI SR, LANG B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 2011;258:686-8.

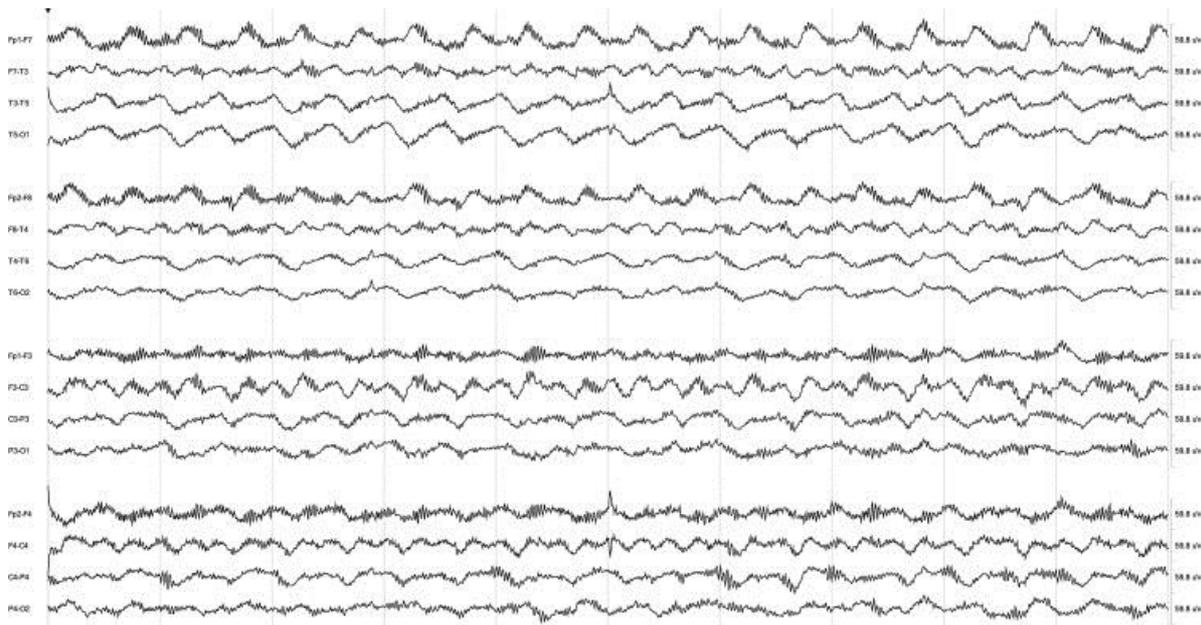
ANNEXES

Annexe 1 : Score de Rankin modifié

L'échelle est comprise entre 0 et 6, de l'absence de symptômes (0) au décès (6)

- 0 – Pas de symptôme
- 1 – Pas de gêne significative. Capable de gérer toutes les activités habituelles malgré quelques symptômes.
- 2 – Gêne légère. Capable de gérer le quotidien sans assistance, mais pas en mesure de réaliser toutes les activités antérieures.
- 3 – Handicap modéré. Requiert de l'aide, mais capable de marcher sans assistance.
- 4 – Handicap modérément sévère. Incapable de gérer les besoins élémentaires sans assistance, incapable de marcher sans assistance.
- 5 – Handicap sévère. Requiert des soins de nursing constants. Alitement constant, incontinence.
- 6 – Décès.

Annexe 2 : Tracé EEG pathognomonique de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA : « extreme delta brush »



L'EEG est caractérisé par un tracé de fond Delta (fréquence 2-2,5 Hz) sur lequel sont surimposées des ondes Beta de fréquence bien plus importante.

(Tracé extrait de Schmitt et al. 2012, figure 2)

Résumé :

L'encéphalite à anticorps anti-NMDA (NMDARE) est une pathologie auto-immune de découverte récente. Sa présentation clinique initiale est dominée par des symptômes d'allure psychiatrique. L'objectif de ce travail était de mieux décrire ces symptômes pour permettre un repérage et un diagnostic plus précoces. L'ensemble des 111 patients étudiés avaient une NMDARE confirmée au centre de référence à Lyon. Tous ont été évalués aux urgences, et 45 ont été hospitalisés en psychiatrie pour une durée médiane de 9 jours. Tous les patients ont présenté un moment des symptômes neurologiques, parfois discrets, et 21 patients ont présenté une intolérance sévère aux neuroleptiques, justifiant leur transfert dans un service approprié. La symptomatologie psychiatrique est probablement peu contributive, car particulièrement aspécifique. Une attention particulière devrait être portée lors d'un premier épisode psychiatrique, notamment chez la femme jeune, à l'existence de signes neurologiques (amnésie, désorientation, dyskésies). Un EEG devrait faire partie du bilan systématique d'un premier épisode psychiatrique. Le syndrome malin des neuroleptiques ou une intolérance sévère devraient questionner le diagnostic. La ressemblance « parfaite » entre certains troubles psychiatriques et la NMDARE interrogent le rôle des anticorps anti-NMDA dans la pathogenèse de ces troubles, en dehors du cadre rigoureux de l'encéphalite. C'est une voie de recherche innovante, dans le champ de l'immuno-psychiatrie.

Title : Early psychiatric symptomatology in the French cohort of patients with anti-NMDA antibodies encephalitis

Abstract :

Anti-NMDA receptor antibodies encephalitis (NMDARE) is an autoimmune disease of recent discovery. Its initial clinical presentation is characterized by psychiatric-like symptoms. The objective of this study was to better describe these symptoms, in order to allow earlier identification and diagnosis. All 111 patients studied had a NMDARE confirmed in the reference center, in Lyon. All were evaluated in an emergency department, and 45 were hospitalized in psychiatry for a median of 9 days. All patients had neurological symptoms, sometimes discreet, and 21 patients had a severe neuroleptic intolerance, justifying their transfer to an appropriate department. Psychiatric symptomatology is probably not enough contributing, being especially nonspecific. Particular attention should be given during a first psychiatric episode, especially in young women, to the existence of neurological signs (amnesia, disorientation, dyskinesia). An EEG should be part of systematic check-up for a first psychiatric episode. The neuroleptic malignant syndrome or severe intolerance should question the diagnosis. The 'perfect' resemblance between certain psychiatric disorders and NMDARE question the role of anti-NMDA antibodies in the pathogenesis of these disorders outside the strict framework of encephalitis. It is a path of innovative research in the field of immuno-psychiatry.

Mots clefs : Encéphalite à anticorps anti-NMDA, Syndrome malin des neuroleptiques, Auto-immunité, Troubles psychiatriques.

Key-words : NMDA receptor encephalitis, Malignant neuroleptic syndrome, Auto-immunity, Psychiatric disorders.

Université Paris Descartes
Faculté de médecine Paris Descartes,
15 rue de l'Ecole de Médecine,
75006 Paris