UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

DESCRIPTION DE L'ÉVOLUTION COGNITIVE AU DÉCOURS D'UNE ENCÉPHALITE INFECTIEUSE OU NON INFECTIEUSE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anne OERTHEL

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 01/04/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT

Membres :

Monsieur le Professeur Jean-Paul STAHL

Monsieur le Professeur Philippe KAHANE

Madame le Docteur Sandra MIGUEL

Monsieur le Docteur Mathieu VAILLANT, Directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur **Jérôme Honnorat**,
Vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A Monsieur le Professeur **Jean Paul Stahl**,
Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'avoir accueilli mon travail avec enthousiasme lorsque nous avions sollicité votre avis sur le sujet. Merci de votre intérêt pour l'évolution cognitive de vos patients, «même lorsqu'ils n'ont plus de fièvre»…

A Monsieur le Professeur **Philippe Kahane**,
Merci Philippe d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir aidé à ré-orienter mes travaux lorsque cela était devenu nécessaire.
C'est avec beaucoup de regrets que je ne serai pas passée au sein de l'équipe d'épilepsie, mais chaque moment de formation à tes côtés fut très apprécié.

A Madame le Docteur **Sandra Miguel,**
Merci d'avoir accepté de nous épauler dès le début de cette aventure. Merci pour l'apprentissage que tu m'as offert dans le domaine de la neuropsychologie, et ton accueil chaleureux dans ton coin de paradis avec vue sur la Sure...

A Monsieur le Docteur **Mathieu Vaillant**,
Mathieu, merci pour le rôle majeur que tu auras joué dans l'ensemble de mon cursus, en passant par ton encadrement bienveillant alors que j'étais résidente et destinée à une autre spécialité, puis par tes conseils avisés quand j'hésitais ensuite dans mes choix d'internat, par ta présence rassurante au fil des semestres plus ou moins semés d'embûches, par tes contacts gapençais sans lesquels la suite ne serait pas aussi évidente et enfin par cette thèse pour laquelle tu as brillamment relevé le défi de m'encadrer malgré l'entrée en la matière…
Quel bonheur d'apprendre à tes côtés, de m'enrichir de ton contact humain, tout en gardant régulièrement le nez tourné vers les montagnes. Merci pour tout, tu es un modèle pour moi !

Merci **à tous les patients** croisés tout au long de mon parcours d'externe puis d'interne, qui m'ont appris à développer mon sens clinique mais également relationnel, et qui ont participé à me faire grandir en tant qu'être humain. J'espère pouvoir leur rendre quotidiennement ce qu'ils m'ont déjà donné et me donnent encore à chaque rencontre.

A mes co-internes et assistants, qui ont participé au développement de mes carrefours associatifs et auront été d'une grande ressource tout au long de ce parcours :

À **Fanny,** ma première co-interne, mais surtout amie, la seule aussi speed et surbookée que moi, la pépite de mon internat. Merci pour ta rigueur et ton soutien, tant dans la gestion d'un service que dans la prise de décisions d'avenir. Merci d'avoir défendu mes projets. Merci pour tous nos moments qui ont rendu ce cursus plus doux...
À **Giovanni,** pour ta sérénité que je n'ai pas, mais qui débrouille souvent bien les situations difficiles. Merci de m'avoir ouvert les yeux sur mon côté « rouge ascendant bleu », j'en profite maintenant pleinement !
À **Guillaume**, pour ton ouverture d'esprit. Je garde l'espoir que tu rejoignes la neurologie gapençaise un jour… À **Hélène,** pour ta gentillesse à toutes épreuves, ton otimisme et ton caractère pétillant...À **Thomas,** merci de me permettre de me remettre parfois en questions...À **Sarah,** qui nous apporte un peu de rêverie, à **Loïc** qui assure le bon déroulement des choses, toujours dans la bonne humeur, à **Hugo** la star de Grenoble (!) qui m'aura fait bien rire, et **Lucie** au caractère franc mais déterminé.
Et aux plus jeunes, **Florent, Gauthier, Inès**, **Christo, Pomme et Célia**, qui écriront la suite…

Catalina, mon seul regret est de t'avoir rencontrée si tard, merci pour ta gentillesse et tes conseils avisés...J'espère pouvoir découvrir Bucarest et retourner au Moldeveanu avec toi.

Anaïs, notre cohabitation avait débuté laborieusement, mais finalement quelle rencontre !

Cécile, merci pour ta sensibilité et tes réflexions humaines durant ce 1er été d'internat…

Téano, on en aura passé du temps à refaire le monde de la psychiatrie, boire des cafés et chasser les souris ! Merci d'avoir aiguisé ma curiosité pour cette spécialité qui maintenant me fascine. Je reste persuadée que tu aurais fait un excellent neurologue… Merci à **Alice, Léonore, Tiphaine, Salomé, Albane, Aude, Bastien, Maxime** et **Nicolas** de m'avoir accueillie parmi vous le temps d'un été.

A mes co-internes marseillais, merci pour votre soutien chaleureux assaisonné de subtilités locales durant cette dernière ligne droite. Merci à **Sarah** pour ton parfait contrôle de toutes situations et nos nombreuses occupations tardives du 6ème**, à Claire** madame JPP toujours de bonne humeur et de bons conseils**, à Sara** pour tes histoires de chat et de colocataires qui auront rythmé ce semestre et notre passion des gentils papys ! et **à Simon** pour tes fines analyses neuropsychiatriques et nos sessions d'escalade.

Jérémie, merci pour ton enthousiasme lorsque je n'étais que « bébé neurologue ». J'applique encore souvent tes précieux conseils. **Pauline**, merci pour ta présence rassurante. **Marie,** ton caractère atypique et les concerts de violoncelle auront égayé mes différents semestres. **Nastasia,** merci pour ton écoute et ta franchise constante.

Sébastien, merci d'avoir alimenté mon intérêt pour le monde de la cognition. On ne refera pas le reste de l'histoire, merci d'avoir été là. **Clémentine**, merci pour ton encadrement, notamment dans la gestion de certaines gardes un peu ardues ! **Hannah**, tu m'auras rendu le monde des ondes plus accessible, et ce n'était pas mince affaire !

Aux séniors, qui ont aidé mon lobe frontal à poursuivre sa maturation ... et bien sûr à toutes les équipes paramédicales qui ont accompagné les jours et les nuits passés sur place et sans qui notre travail ne serait pas grand chose :

A l'équipe de neurologie vasculaire : Isabelle pour ta rigueur rassurante et ton œil attentif et bienveillant, **Katia** pour ta gentillesse et ta bonne humeur, **Olivier D.** merci de m'avoir poussée à me poser les bonnes questions, dans tous les domaines.

A l'hôpital de jour et son équipe, où il fait bon remonter même une fois le semestre terminé...**Olivier C**.merci de nous envoyer du rêve…non plutôt de la transe !

A la neurologie générale, merci à **Gérard** pour vos visites au rythme de l'éphéméride et des concerts de basson. Merci à **Olivier M**., je commence à vraiment comprendre les aphasies maintenant ! **Mathilde**, saches que tous tes enseignements ont trouvé une oreille attentive...

Au service des EFSN, monde à part qui a su m'adopter. **Cécile,** merci pour ta patience face à mon incompréhension devant les tracés, **Laurent** merci pour tes idées farfelues mais pertinentes et ce super prix du poster ! **Martial**, merci d'avoir guidé ma progression en EMG. Merci à toutes les **techniciennes** d'avoir veillé à ce que je ne m'emmêle pas trop les fils !

A l'équipe des troubles du mouvement, merci au **Pr Moro,** à **Anna** et **Sarah** de m'avoir initiée aux tremblements dans toutes leurs déclinaisons, avec ou sans télécommande ! **Valérie,** en première ligne de la plupart de mes questions, merci de ta patience.

A l'équipe d'épilepsie, dont je regrette de ne pas avoir fait partie. **Lorella**, merci pour toutes tes subtilités italiennes, et **Anne Sophie** d'avoir toujours trouvé un moment dans la bonne humeur et de façon efficace quand il y en avait besoin.

A la médecine interne du GHM, **Stéphane, Anne, Claudine, Amandine, Violaine et Joseph**, merci pour la formation que vous m'avez apportée.

Au service Hector Berlioz du pôle Voironnais, **Badis, Delphine** et l'ensemble de l'**équipe paramédicale**, merci de m'avoir accompagnée dans la découverte de ce drôle de monde qu'est la psychiatrie. Ce semestre aura radicalement modifié ma façon de concevoir la prise en charge d'un patient et attisé ma curiosité dans le domaine.

Au service de neuropsychologie de la Timone, dernière étape avant la fin, et non des moindres ! Merci au **Pr Ceccaldi** de m'avoir permis de venir en inter-CHU dans votre service, à **Lejla** pour ton enseignement quotidien, à **Laureline** pour ton *excellent* encadrement agrémenté de digressions montagnades, au **Pr Felician** pour m'avoir déjà adressé quelques patients, mais également merci à **Agnès**, **Mira**, **Boris**, à toute l'équipe des **neuropsychologues, orthophonistes, infirmières et aides soignantes,** indispensables à ce qu'est cet hôpital de jour…Mention spéciale à **Charles Elie**, mille mercis pour ton aide généreuse et enthousiaste qui m'a permis de terminer sereinement ce travail.

A ceux qui m'aideront à écrire la suite :
Yannick, merci pour ton accueil, ton enthousiasme, tes coups de pouce et ta confiance depuis le début, qui m'ont permis de transformer mon passage «juste pour voir» en un réel projet d'avenir. **Gilles, Didier, Sylvie et Amandine,** merci de croire en ce projet et de me donner la chance de rejoindre votre équipe.

A ma famille et mes amis, ciment de mon système limbique:

A mes parents, **Corinne et Bernard**. Merci de m'avoir toujours accompagnée et guidée dans mes choix en essayant de les rendre aussi sereins que possible, tout en respectant mes convictions. Merci pour l'ouverture d'esprit que vous nous avez permis d'acquérir, que je tente de mettre en pratique au quotidien, le plus bel héritage à posséder...

A **Luc**, mon point de repère durant toutes nos années d'expatriation et mon plus grand idole. Je te souhaite de percer dans le domaine qui te passionne. Merci pour ton coup de pouce anglophile efficace ! Merci de me faire rire, encore et toujours...

A **Mamie,** pour ton admiration subjective sans bornes et ton cerveau de jeunette, merci de me faire rire même de si loin… Un clin d'oeil à **Norbet** dont la patience est admirable ! **Janique,** merci pour ton soutien et tes encouragements, et **Victor,** rendez-vous dans une dizaine d'années pour applaudir ton parcours dans ce monde fascinant qu'est la médecine ou dans un autre, pourvu que tu t'y sentes bien, la balle est dans ton camp !

A la branche des Oerthel, **Sylvie, Julien et sa famille**. Il sera bientôt plus facile d'imaginer une nouvelle rencontre dans le coin du Sud Est… **Dominique,** merci pour tes clins d'oeil réguliers et attentionnés.

A **Nathalie et Jean Luc**, merci pour vos encouragements constants et toutes vos attentions bienveillantes… Merci de soutenir tous nos projets sans vous formaliser de leur caractère hors du commun, et même de commencer à vous en inspirer !

Astrid, pour nos voyages à vélo et ta vision alternative du monde. Dans l'espoir d'embarquer un jour sur ton bateau...Bon vent vers des projets qui te conviendront.

Pauline et Léo, pour votre amitié sans faille depuis si longtemps, et malgré nos échecs à ski ! Merci au petit **Emile** d'apporter la joie et l'émerveillement dont j'avais besoin durant ce dernier semestre marseillais.

Camille et Andrew, quelle si belle rencontre, nos alter égo sportifs et montagnards ! J'ai hâte de retourner chatouiller les sommets avec vous…

Léo merci pour ta bonne humeur, ta curiosité de tout, ta générosité et tes concerts au 8ème étage...Pour que d'autres se déroulent à Gap ou ailleurs…

Alexis et Chloé, on compte sur vous pour potentialiser notre motivation verticale !

Et bien sûr à **David**, mon fidèle compagnon de cordée depuis le début de cette expédition. Pour que les kilomètres parcourus à vélo et les sommets déjà gravis ne soient qu'un échauffement pour la suite… Merci de suivre mes folies, et d'en assurer leur sécurité. Il est temps de débuter une nouvelle aventure, toujours fidèle à notre conception de la vie. J'ai toute confiance en la réussite de ces projets, et je suis fière de toi. Filotimo.

Sommaire :

Résumé ……. 11
Abstract …….. 12
Glossaire ……..... 13
I- Introduction ……..…. 14
II- Matériels et méthodes ……... 22
III- Résultats ……..... 29
IV- Discussion ..……... 67
V- Conclusion ...……... 89
VI- Tableaux et figures ……..... 95
VII- Références bibliographiques ……..….. 117
VIII- Annexes ..……. 125
Serment d'Hippocrate ……. 131

Résumé

Introduction: les encéphalites infectieuses et non infectieuses sont fréquemment compliquées de troubles cognitifs, peu explorés de façon exhaustive en pratique clinique quotidienne.

Objectif: décrire l'évolution neuropsychologique observée au décours d'une encéphalite ou méningo-encéphalite, selon l'étiologie et le délai d'évaluation.

Méthodes: nous avons inclus l'ensemble des patients hospitalisés au CHUGA entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2018 pour une encéphalite ou méningo-encéphalite. L'ensemble des bilans neuropsychologiques réalisés a été analysé et les performances ont été classées selon que les résultats étaient dans les normes, affaiblis ou pathologiques. Nous avons réalisé une analyse descriptive en fonction de l'étiologie impliquée et selon le délai d'évaluation.

Résultats: 131 patients ont été hospitalisés pour une encéphalite, 33 ont bénéficié d'un examen neuropsychologique (19 hommes; âge moyen=57,9 [23-85] ans) dont 20 encéphalites d'origine infectieuse, 5 dysimmunes et 8 d'étiologie non déterminée. On retrouve une majorité de troubles mnésiques par défaut de stockage en modalité verbale et défaut d'accès sur matériel visuel pour 50% des patients ; ainsi que des troubles dysexécutifs dominés par un ralentissement du traitement de l'information (61%), des persévérations (42,6%) et un défaut de flexibilité mentale (32,3%). La majorité (75%) reprenait ses activités antérieures au décours.

Discussion: les séquelles cognitives d'encéphalites sont peu explorées en pratique quotidienne en l'absence de symptômes invalidants. Leur évaluation est néanmoins utile à la réadaptation socio-professionnelle.

Abstract

Introduction: Infectious and non-infectious encephalitis are frequently complicated by cognitive disorders, poorly explored in a comprehensive way in daily clinical practice.

Objective: to describe the neuropsychological evolution observed during the course of encephalitis or meningo-encephalitis, according to etiology and time from onset.

Methods: we included all patients hospitalized at the CHUGA between January 1, 2013 and December 31, 2018 for encephalitis or meningo-encephalitis. All neuropsychological assessments were analyzed and performances were classified according to whether the results were within norms, weakened or pathological. We carried out a descriptive analysis according to etiology involved and evaluation time frame.

Results: 131 patients were hospitalized for encephalitis, 33 received a neuropsychological examination (19 men; mean age=57.9[23-85] years) including 20 encephalitis from infectious origin, 5 dysimmunes and 8 from undetermined etiology. There is a majority of memory disorders due to lack of storage in verbal mode and lack of access to visual material for 50% of patients; as well as dysexecutive disorders dominated by a slowdown in information processing (61%), perseverations (42.6%) and a lack of mental flexibility (32.3%). The majority (75%) resumed their activities prior to the disbursement.

Discussion: The cognitive sequelae of encephalitis are little explored in daily practice in the absence of disabling symptoms. Nevertheless, their evaluation is useful for social and professional rehabilitation

Glossaire

BREF	Batterie Rapide d'Efficience Frontale
CEP	Certificat d'Etudes Primaires
CHUGA	Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
CMRR	Centre Mémoire Ressources et Recherches
EEG	Electro-encéphalogramme
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
GOS	Glasgow Outcome Scale
GRECO	Groupe de Reflexion sur les Evaluations Cognitives
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MMSE	Mini Mental State Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assesment
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
NSC	Niveau Socio Culturel
PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'Informations
TMT	Trail Making Test
RL/RI 16	Rappel libre et rappel indicé de 16 mots
PL	Ponction Lombaire
VGKC	Voltage-Gated Potassium Channel

I- Introduction

A) Définitions : encéphalite, encéphalite limbique

Une encéphalite est une affection inflammatoire du parenchyme cérébral associée à des troubles fonctionnels neurologiques (Tunkel et al., 2008), fréquemment secondaire à un agent infectieux, dysimmun ou toxique.
Son diagnostic repose sur la présence de troubles de la vigilance ou modifications du comportement aigus, associés à 2 (encéphalite possible) , ou au moins 3 (encéphalite probable) des éléments parmi : une hyperthermie (≥38°C) dans les 72h autour de l'événement ; des crises d'épilepsie focales ou généralisées non attribuables à une épilepsie pré-existante ; des signes neurologiques focaux ; une pléiocytose à la ponction lombaire ; des anomalies cérébrales récentes à l'imagerie ou des anomalies de tracé à l'électro-encéphalogramme compatibles avec le diagnostic.
Le diagnostic de certitude repose sur la présence supplémentaire d'une confirmation anatomopathologique de l'inflammation encéphalique, ou de la mise en évidence d'un agent infectieux ou d'un complexe dysimmun connu pour être associé à un tableau encéphalitique (Venkatesan et al., 2013). L'ensemble des critères détaillés est disponible en annexe 1.

L'atteinte encéphalitique peut être non focalisée, ou bien concerner le système limbique, qui englobe l'hippocampe, l'amygdale, le fornix, le gyrus cingulaire, l'hypothalamus, les corps mamillaires, le bulbe olfactif et le noyau antérieur du thalamus, et qui est impliqué dans de nombreux processus émotionnels, mnésiques et comportementaux (Catani et al., 2013).
L'atteinte de ce système donne lieu au tableau d'encéphalite limbique, associant des troubles mnésiques antérogrades et/ou rétrogrades, des modifications comportementales, des manifestations psychiatriques ou des crises d'épilepsie à prédominance temporale (Graus et al., 2016). Ce tableau clinique a été décrit pour la première fois en 1968, et était associé à des lésions inflammatoires de la région temporale interne (Corsellis et al., 1968). Les associations étiologiques à ce syndrome se sont par la suite affinées, avec la mise en évidence d'une origine auto-immune dans la plupart des cas, souvent associée à un processus paranéoplasique (Gultekin et al., 2000).

B) **Epidémiologie et étiologies des encéphalites et méningo-encéphalites**

Les encéphalites sont des pathologies peu fréquentes (1,5 à 7,3 hospitalisations / 100000 habitants (Boucher et al., 2017a)), et aux étiologies multiples, dont l'épidémiologie est en constante évolution du fait de l'émergence de nouveaux agents pathogènes et de la mise en évidence régulière de nouvelles étiologies dysimmunitaires.

** Encéphalites d'origine infectieuse*

L'étiologie la plus fréquemment retenue est infectieuse, retrouvée dans 30 à 55% des cas (Boucher et al., 2017b) (Granerod et al., 2010),(Mailles et al., 2009) , pour laquelle sont estimées une incidence à 1,0 /100000 habitants/an et une prévalence à 11,6/100000 habitants (Dubey et al., 2018). Dans ce sous-groupe, et dans le cas d'une population de patients immunocompétents, il existe une prédominance d'étiologies virales, avec une sur-représentation du virus Herpes Simplex (HSV) estimé aux alentours de 15-25% des encéphalites, suivi du virus de la varicelle (VZV) et des Enterovirus.

Parmi les origines bactériennes, on retrouve principalement la tuberculose (Honnorat et al., 2013) avec des taux variables selon les régions (estimé à 8% en France) et la listeria (Mailles et al., 2011)(considérée comme la 4è cause d'encéphalite identifiée en France, mais ne représentant que 5% des cas)(Boucher et al., 2017b) .

La répartition des autres étiologies infectieuses (et notamment virus et arbovirus) diffère selon les régions concernées. La documentation étiologique se fait de façon orientée selon 3 niveaux de recherche, qui sont détaillés en Annexe 2.

** Encéphalites d'origine dysimmune*

L'autre grande entité étiologique est l'origine dysimmune, regroupant principalement les encéphalites médiées par des anticorps à cible neuronale membranaire ou intra-cellulaire,(Chefdeville et al., 2016) (Dalmau and Graus, 2018) dont la survenue peut être associée à un processus paranéoplasique (Honnorat and Antoine, 2007), mais également les manifestations encéphalitiques associées à une pathologie inflammatoire systémique.

La proportion d'encéphalites attribuées à une cause dysimmune augmente au cours des années, du fait de l'accroissement du nombre d'anticorps connus et de la généralisation de leur recherche au cours du bilan étiologique. Les différentes études rapportent un taux d'environ 20%(Boucher et al., 2017b), et un essai prospectif récent ne retrouvait pas de différence significative de prévalence et d'incidence entre encéphalites dysimmunes et infectieuses dans une population du Minnesota (Dubey et al., 2018). Certaines études estiment même que leur prévalence pourrait dépasser celle des encéphalites infectieuses dans les pays développés (Collao-Parra et al., 2018). Il est donc probable que les taux actuels soient sous-estimés, et qu'une large part des encéphalites d'étiologie non déterminée soit en fait d'origine dysimmune.

**** Encéphalites d'étiologie non déterminée***

Les encéphalites d'origine non déterminée représentent une part non négligeable des tableaux observés. Ce diagnostic est retenu dans 19 à 63% des cas (Schmidt et al., 2011) (Glaser et al., 2006), et une étude du PMSI français retrouvait jusqu'à 85% de patients sans diagnostic étiologique posé (Mailles et al., 2007).

C) <u>Prise en charge thérapeutique et pronostic à court terme</u>

La prise en charge thérapeutique des encéphalites repose sur la gestion symptomatique des complications aiguës (coma, crises d'épilepsie ou état de mal, hypertension intra-crânienne…) et l'instauration d'un traitement étiologique dans les plus brefs délais.

Un traitement anti-infectieux, et notamment anti-herpétique, est débuté de façon probabiliste à la phase initiale de la prise en charge. Celui-ci est ensuite adapté en fonction de la documentation étiologique (bactériologie et PCR virales sur LCR notamment) (Stahl et al., 2017a).

Si une origine dysimmune est secondairement retenue, un traitement immunomodulateur voire immunosuppresseur est préconisé, ainsi que l'exérèse d'une éventuelle lésion tumorale sous-jacente (Dalmau and Graus, 2018).

Les formes sévères d'encéphalites sont fréquentes et des soins en réanimation peuvent être nécessaires pour jusqu'à la moitié des patients (Mailles et al., 2009) avec une prédominance d'encéphalites infectieuses concernées (principalement HSV, VZV, tuberculose et listéria), mais également une part non négligeable d'encéphalites dysimmunes ou sans étiologie retrouvée (Sonneville et al., 2015).

Le taux de mortalité hospitalière des encéphalites, quelle qu'en soit l'étiologie, est estimé à 8-16% des cas, et il existe jusqu'à 25% de séquelles graves ou de décès à 3 mois. Ces complications surviennent principalement dans un contexte de coma prolongé, de sepsis sévère ou d'état de mal épileptique (Granerod et al., 2010) (Mailles et al., 2009) (George et al., 2014) (Sonneville et al., 2016).

D) **Pronostic à long terme, socio-professionnel et psychocomportemental**

**** Pronostic global***

A quelques années de la prise en charge aiguë, les études évaluant le score de Rankin ou le Glasgow Outcome Scale (GOS) ne retrouvent une évolution favorable que pour environ 45% des encéphalites d'étiologie non déterminée (Schmidt et al., 2011) , 60% des encéphalites infectieuses (Mailles et al., 2012) et 70 à 80% des encéphalites dysimmunes (Titulaer et al., 2013) (Gadoth et al., 2017).

**** Devenir socio-professionel***

Seul un tiers à la moitié des patients est capable de reprendre ses activités professionnelles ou occupationnelles antérieures, nécessitant parfois un aménagement. Plus de 10% des patients sont au contraire reconnus comme invalides. La reprise professionnelle semble principalement liée à l'étiologie de l'encéphalite (moins de reprise en cas d'encéphalite herpétique) et au niveau d'éducation sous-jacent (Ariño et al., 2016) (Mailles et al., 2012) (L. Hokkanen et al., 1996) .

**** Devenir psychiatrique et qualité de vie***

A 6 mois de l'hospitalisation, la qualité de vie est estimée comme médiocre à modérément satisfaisante, pour l'ensemble des domaines physiques et psychiques

explorés, et ce également chez les patients considérés comme présentant une récupération globale correcte. (Ramanuj et al., 2014).

Il peut persister des troubles psycho-comportementaux sévères et prolongés, nécessitant une surveillance accrue au quotidien, du fait de comportements impulsifs ou compulsifs, ou bien désinhibés avec hypersexualité ou hyperphagie (Dale et al., 2009) (Braakman et al., 2010) (Pewter et al., 2007). De façon moins bruyante mais fréquente, des plaintes anxio-dépressives sont régulièrement retrouvées (Pewter et al., 2007) (Han et al., 2017) (Hokkanen and Launes, 1997a) (Mailles et al., 2012) (Braakman et al., 2010).

E) Pronostic cognitif des encéphalites

a) Proportion des complications cognitives repérées par les évaluations de débrouillage

Toutes les étiologies d'encéphalites sont concernées par des complications cognitives, à court ou long terme. Elles sont recherchées en pratique clinique par la réalisation de tests cognitifs dits de “débrouillage”, tels que le MMSE (Folstein et al., 1975), le score de MOCA (Nasreddine et al., 2005), ou d'autres échelles parfois moins fréquemment utilisées (Gadoth et al., 2017).

Les encéphalites infectieuses sont repérées et étudiées depuis le plus longtemps dans la littérature, et on estime une prévalence de 30 à 80 % de troubles cognitivo-comportementaux, dont 8 à 22 % au stade de démence, pour l'ensemble des étiologies confondues. (Fowler et al., 2010) (Khandaker et al., 2016) (Michaeli et al., 2014) (Hokkanen and Launes, 1997b) (Pewter et al., 2007)(Mailles et al., 2012).

La mieux connue reste l'encéphalite herpétique, au décours de laquelle le risque de développer des troubles cognitifs est estimé de 2 à 4 fois plus élevé que pour les autres agents infectieux (L. Hokkanen et al., 1996). Les autres étiologies virales (Behr et al., 2006) (Huang et al., 2006) (Chang et al., 2007) (Wetzel et al., 2002) (Balakrishnan et al., 2016) (Sejvar et al., 2008) (Sejvar, 2018), tout comme les méningo-encéphalites bactériennes (Christie et al., 2017) (Kamei, 2016) (Hoogman et al., 2007) (Merkelbach et al., 2000) sont également concernées par les complications cognitives dans 10 à 70% des cas.

A la suite d'une encéphalite dysimmune, 10 à 80 % des patients développent des troubles cognitifs (Wang et al., 2016) (Mutti et al., 2017) (Hébert et al., 2018) (Chen et al., 2018)
On observe également plus de la moitié des patients ayant présenté une encéphalite d'étiologie non déterminée qui conserve des troubles mnésiques à long terme. (Schmidt et al., 2011) (Graus et al., 2018).

b) Une variabilité d'atteintes neuropsychologiques

La réalisation d'un bilan neuropsychologique exhaustif permet d'affiner le diagnostic et de préciser les domaines cognitifs atteints. Ceci contribue également à la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués en fonction des étiologies observées. De plus, l'accumulation de données dans la littérature a permis de suggérer le profil cognitif “type” en fonction de l'agent pathogène.

L'encéphalite herpétique est par exemple classiquement compliquée d'un profil “hippocampique”, suggéré par la présence de troubles mnésiques sévères(Pewter et al., 2007) (N. McGrath et al., 1997) (N. Kapur et al., 1994) antérogrades (Hokkanen and Launes, 1997b) (Utley et al., 1997)et rétrogrades (Tsukiura et al., 2003), notamment sur les épreuves mnésiques en modalité verbale (L. Hokkanen et al., 1996).Des troubles de la sphère exécutive (N. Kapur et al., 1994) (Pewter et al., 2007) et des difficultés d'ordre instrumentales (L. Hokkanen et al., 1996) sont également décrits.

L'atteinte mnésique est également régulièrement décrite dans le cadre d'autres encéphalites infectieuses (Hokkanen et al., 1997) mais aussi dysimmunes (Bettcher et al., 2014) (van Sonderen et al., 2016) (Dodich et al., 2016) (Malter et al., 2014) (McKeon et al., 2018) ou non déterminées (Graus et al., 2018).

Les fonctions exécutives sont fréquemment étudiées et impactées dans l'ensemble des étiologies d'encéphalites (Hokkanen and Launes, 1997b) (Mailles et al., 2012) (Hoogman et al., 2007) (Urakami, 2016) (Han et al., 2017) (McKeon et al., 2018) (Chen et al., 2018) (Bettcher et al., 2014) (Dodich et al., 2016) (Pewter et al., 2007). Les sphères concernées sont variables, tout comme leur degré d'atteinte, dont l'évolution semble généralement plus favorable dans le cas d'une origine dysimmune

(Gross et al., 2016) (van Sonderen et al., 2016) (Nicolle and Moses, 2018) (Matricardi et al., 2016) (McIvor and Moore, 2017) (Vahter et al., 2014) (Chen et al., 2018) (McKeon et al., 2016) (Butler et al., 2014)

Les fonctions instrumentales (langage, capacités visuo-spatiales, visuo-constructives et visuo-perceptives, praxies…) sont par contre moins explorées dans la littérature, et de description hétérogène, quelle que soit l'étiologie concernée. (Merkelbach et al., 2000) (Wetzel et al., 2002) (Schmidt et al., 2006) (Bettcher et al., 2014) (Bach, 2014) (Vahter et al., 2014) (McKeon et al., 2018) (Chen et al., 2018) (Constantinides et al., 2018). Elles semblent cependant moins fréquemment impactées, mais peuvent parfois persister dans le temps avec un retentissement fonctionnel significatif (van Sonderen et al., 2016) (McKeon et al., 2016) (Nicolle and Moses, 2018) (Matricardi et al., 2016).

La cognition sociale est également très peu évaluée, mais semble impactée significativement et associée à des difficultés manifestes au quotidien (Bach, 2014) (Dodich et al., 2016)(McKeon et al., 2016).

La sévérité des troubles observés et leur évolution au long cours, bien que variables, restent corrélées au délai d'introduction du traitement étiologique, aussi bien infectieux (Raschilas et al., 2002) qu'immuno-actif (McIvor and Moore, 2017) (Szots et al., 2014).

c) Des évaluations discordantes, sous estimant parfois le degré des complications cognitives

Du fait de la gravité des complications immédiates des encéphalites, le devenir cognitif pourrait paraitre un élément pronostic accessoire.

Néanmoins, une amélioration globale satisfaisante n'est pas systématiquement synonyme d'une récupération favorable sur le plan cognitif (Day, 2017), et seul un quart à la moitié des patients a une récupération complète permettant le retour aux activités antérieures (McKeon et al., 2018) (Dalmau et al., 2008) (L. Hokkanen et al., 1996) (Mailles et al., 2012) (Hokkanen and Launes, 1997b).

Il s'agit d'une atteinte neurologique parfois complexe à explorer dans le cadre de consultations de routine, qui se limitent parfois à l'interrogatoire des plaintes fonctionnelles subjectives de patients qui ne sont pas toujours pleinement conscients de leurs troubles.

La recherche et la gradation des symptômes cognitifs reposent généralement sur des évaluations brèves de débrouillage (Roalf et al., 2013), de type MMSE (N. McGrath et al., 1997) (Dalmau et al., 2008) (Wang et al., 2016) (Navarro et al., 2016) (Mutti et al., 2017) ou MOCA (Hébert et al., 2018) (Chen et al., 2018).

Cependant, ces échelles de dépistage n'explorent pas l'ensemble des fonctions cognitives impliquées par les complications encéphalitiques, ni les déficits très modérés, contrairement aux bilans neuropsychologiques standardisés qui permettent une analyse détaillée de chaque sphère. Il existe par conséquent une discordance entre test de débrouillage rassurant et bilan neuropsychologique pathologique chez un même patient, et ce chez parfois plus de la moitié de la population étudiée (N. McGrath et al., 1997) (Bettcher et al., 2014) (Malter et al., 2014) (Hébert et al., 2018).

Par ailleurs, certaines explorations neuropsychologiques se sont récemment affinées avec l'évolution des connaissances, proposant des tests plus écologiques et représentatifs des difficultés observées en vie quotidienne, et participant donc à diagnostiquer de plus en plus de complications cognitives qu'autrefois (Pewter et al., 2007). D'autres domaines cognitifs ont connu un intérêt récent, notamment la cognition sociale (Apperly et al., 2004), et leur atteinte n'a que récemment été explorée dans le domaine des encéphalites (Dodich et al., 2016) .

Devant la constatation de la fréquence élevée des troubles cognitifs après une encéphalite ou méningo-encéphalite, de leur description discordante dans la littérature et de leur impact dans la vie quotidienne des patients, nous avons souhaité réaliser une analyse descriptive du devenir cognitif au décours d'une encéphalite infectieuse ou non infectieuse.

II – Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une analyse descriptive rétrospective des patients ayant présenté une encéphalite ou une méningo-encéphalite prise en charge au CHU de Grenoble entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2017.

A) Population : constitution de notre population, critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons interrogé la base de données du DIM issue du PMSI et affiliée au code CIM-10, permettant de déterminer de façon exhaustive le nombre de patients hospitalisés pour une «encéphalite et méningo-encéphalite» entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2017 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble.

La liste de patients obtenue a été complétée par celle de la cohorte ENCEIF (Stahl et al., 2017b) réalisée de façon prospective depuis 2016, assurant le suivi des patients ayant été hospitalisés pour une encéphalite, et dont l'objectif principal est de décrire les cas d'encéphalites infectieuses survenant en France et d'étudier les tendances temporelles et spatiales à long terme des cas, ainsi que de comparer le pronostic à moyen et long terme en fonction des étiologies.

Les patients inclus dans notre étude devaient être majeurs et avoir présenté une encéphalite ou une méningo-encéphalite possible ou probable, retenue sur critères cliniques, électrophysiologiques, radiologiques ou biologiques, selon le Consortium International des Encéphalites de 2013 (Venkatesan et al., 2013) ,c'est à dire des troubles de la vigilance ou du comportement évoluant depuis au moins 24h, associés à 2 (encéphalite possible) , ou au moins 3 (encéphalite probable) des éléments parmi : une hyperthermie (≥38°C) dans les 72h autour de l'événement ; des crises comitiales focales ou généralisées non attribuables à une épilepsie pré-existante ; des signes neurologiques focaux ; une pléiocytose à la ponction lombaire ; des anomalies cérébrales récentes à l'imagerie ou des anomalies de tracé à l'électro-encéphalogramme compatibles avec le diagnostic.

Nous avons exclu la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) et les diagnostics différentiels affiliés à la cotation « maladie inflammatoire du système nerveux central » du code CIM-10 (abcès et granulomes intracrâniens et intrarachidiens,

phlébites et thrombophlébites, myélites et encéphalomyélites, méningites sans complications encéphalitiques).
Nous avons également éliminé les patients dont le tableau clinique évoquait à posteriori une encéphalopathie (métabolique, toxique…) ou des manifestations neurologiques fonctionnelles associées à un sepsis.
L'ensemble de ces patients a constitué notre population « Encéphalites et méningo-encéphalites hospitalisées au CHUGA entre janvier 2013 et décembre 2017».

Nous avons ensuite isolé les patients ayant bénéficié d'un ou plusieurs bilans neuropsychologiques au sein du CMRR de Grenoble (et enregistrés dans le logiciel CALIOPE) ou au cours de leur séjour en rééducation (Hôpital Sud, Clinique des Granges et Centre de Rééducation de Tullins), afin de constituer une sous-population de patients « Encéphalites et méningo-encéphalites ayant bénéficié d'évaluations neuropsychologiques ». Ceux n'ayant pas de bilans neuropsychologiques suffisamment exhaustifs ont été exclus de ce groupe, et analysés uniquement dans celui des patients sans suivi cognitif.

B) **Données recueillies pour l'ensemble de la population**

Par l'interrogatoire des dossiers informatisés sur les logiciels CristalNet et Easily du CHUGA, nous avons recueilli les informations démographiques, cliniques et paracliniques des patients au moment de leur prise en charge ; ainsi que les données du suivi médical s'il en existait un par la suite.

Les étiologies étaient catégorisées selon 3 types : « infectieuse » lorsque l'origine virale ou bactérienne avait été diagnostiquée ; « dysimmune » lorsqu'une maladie inflammatoire systémique, un anticorps neurotrope (membranaire ou intra-cellulaire) ou un processus paranéoplasique avaient été retenu comme à l'origine du tableau encéphalitique , ou « non déterminée » quand aucune étiologie n'avait été retrouvée.

Nous avons répertorié les éléments concernant l'âge, le sexe, la durée de séjour, la notion de passage en réanimation, le diagnostic étiologique retenu, le devenir au décours de l'hospitalisation et les résultats de l'EEG et de l'imagerie cérébrale s'ils étaient réalisés.

C) Données de la population de patients ayant bénéficié d'explorations neuropsychologiques

Les symptômes présentés à la prise en charge ont été classés selon les catégories suivantes : crise d'épilepsie, manifestations psychiatriques, trouble du comportement, troubles de la vigilance, trouble cognitifs, et autres symptômes neurologiques (incluant céphalées, déficit moteur, syndrome cérébelleux, aphasie).

Le niveau socio-culturel était coté selon 4 stades (Hugonot-Diener, 2001) : 1 pour un niveau inférieur au certificat d'étude, 2 pour les patients ayant obtenu le certificat d'étude, 3 pour ceux ayant eu un brevet d'étude secondaire et 4 pour les patient ayant un niveau baccalauréat ou supérieur.

La récupération clinique globale a été estimée par le Glasgow Outcome Scale (GOS) à l'issue de l'hospitalisation initiale en médecine (après gestion thérapeutique et avant toute rééducation intensive). Une évolution favorable avec retour à l'état antérieur correspond à un score GOS à 5, tandis qu'un décès est côté à 1 (Jennett and Bond, 1975) (Fayol et al., 2004).

L'orientation du patient au décours de son hospitalisation a été recueillie, selon qu'il soit rentré au domicile ou adressé en service de rééducation.

Les imageries initiales ont été recensées selon les données suivantes : lésion temporale et limbique droite, lésion temporale et limbique gauche, lésions limbiques bilatérales, autres lésions (ischémique, leptoméningite, fosse cérébrale postérieure, hydrocéphalie...)

Les EEG initiaux ont été classés selon les catégories suivantes : anomalies focalisées en région temporale droite, anomalies focalisées en région temporale gauche, anomalies diffuses et état de mal épileptique.

Le suivi clinique des patients a été retenu dès que le patient a bénéficié d'une consultation spécialisée.

La récupération clinique globale était évaluée par le score GOS, estimé au travers du

courrier de consultation le plus récent disponible. La reprise professionnelle ou des activités antérieures était également recherchée.

D) Données neuropsychologiques

Les différents bilans neuropsychologiques réalisés entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2018 ont été obtenus après sollicitation des neuropsychologues travaillant au sein des centres hospitaliers et centres de rééducation de l'agglomération grenobloise (CMRR du CHUGA, service de MPR neurologique de l'hôpital Sud, service de rééducation neurologique de la clinique des Granges et service de rééducation neurologique de l'hôpital de Tullins).

a) Catégories de données et épreuves neuropsychologiques étudiées

Les bilans neuropsychologiques réalisés étaient hétérogènes, tant entre les patients qu'au cours des évaluations successives.
Une partie des explorations neuropsychologiques était en effet des évaluations de débrouillage (évaluation de praxies, d'une héminégligence et du score de MOCA), d'autres évaluations plus standardisées étaient incomplètes en raison de troubles cognitifs ou anxieux trop sévères, tandis qu'une majorité de patients a pu bénéficier d'évaluations plus standardisées et exhaustives.

Afin d'homogénéiser ces données, nous les avons regroupées selon l'une des 4 catégories cognitives explorées : l'efficience intellectuelle (évaluée au travers de la compréhension verbale), la mémoire antérograde (épisodique verbale, épisodique visuelle et mémoire à court terme), les fonctions exécutives (mémoire de travail, vitesse de traitement, flexibilité mentale, programmation et déduction de consignes) et les fonctions instrumentales (langage, écriture, praxies, capacités visuo-spatiales, visuo-constructives et visuo-perceptives, gnosies visuelles). Les bilans incomplets ont été exclus.
Certaines catégories cognitives étaient explorées différemment en fonction de la sévérité de l'atteinte présentée par le patient et de son niveau d'éducation
Néanmoins nous avons fait le choix de ne retenir que le test le plus fréquemment réalisé et avec une méthodologie la plus robuste et reproductible possible lorsque nous avions plusieurs résultats à notre disposition.

Les tests attribués à chaque fonction cognitive et ayant été utilisés dans notre analyse standardisée des données neuropsychologiques sont résumés dans le tableau suivant.

Efficience intellectuelle	**Mémoire**	**Fonctions exécutives**	**Fonctions instrumentales**
*** Efficience intellectuelle (compréhension verbale)** - similitudes WAIS III et WAIS IV *** Orientation** - orientation temporelle - orientation spatiale	*** Autobiographique** *** Episodique verbale non contextualisée immédiate et différée** - RL/RI16: rappel immédiat et différé *** Episodique verbale contextualisée immédiate et différée** - Histoire Batterie 84 : rappel immédiat et différé *** Episodique visuelle immédiate et différée** - Figure Batterie 84 : rappel immédiat et différé - test de reconnaissance des portes *** Mémoire à court terme verbale** - empan de chiffres endroit *** Mémoire à court terme visuelle** - empan visuel endroit	*** Mémoire de travail** - empan de chiffres envers - empan visuel envers *** Rapidité idéo-motrice / vitesse de traitement de l'information** - Trail Making Test A - Code WAIS *** Flexibilité mentale** - Trail Making Test B *** Fluences verbales** - fluence alphabétique - fluence catégorielle *** Programmation motrice** - séries gestuelles *** Capacités d'inhibition** - Wisconsin : persévérations *** Inhibition et résistance à l'interférence** - Test de Stroop :score d'interférence *** Planification :** - figure de Rey	*** Langage** - dénomination d'images BECS-Greco *** Ecriture** - mots irréguliers - phrases *** Fonctions visuo-constructives** - copie de dessins - dessin de cube - score BECS96, sous catégorie visuo-constructif *** Fonctions visuo spatiales** - VOSP localisation de chiffres *** Fonctions visuo-perceptives** - VOSP lettres dégradées *** Gnosies visuelles :** - identification d'images - identification de visage célèbres

b) <u>Cotation des résultats neuropsychologiques</u>

Les scores bruts étaient exprimés en Z-scores, centiles ou sur dénominateurs (allant de 3 à 19) en fonction des épreuves réalisées. Un résumé des cotations attribuées selon les scores observés figure dans le tableau ci-dessous.

Ils ont été simplifiés et homogénéisés selon 3 degrés de fonctionnement : normal (scores supérieurs à -0,64 DS ou supérieurs ou égaux à 25 centiles), faible (scores entre -0,65 et -1,64 DS ou entre 24 et 6 centiles) ou pathologique (score inférieurs ou

égaux à -1,65 DS ou bien inférieurs ou égaux à 5 centiles).

Type de cotation brute	CODE 0 = normal	CODE 1 = faible	CODE 2 = pathologique
En DS ou Z score	≥ -0,64	- 0,65 à -1,64	≤ -1,65
En percentiles	≥ 25 centiles	6 à 24 centiles	≤ 5 ct
En score sur 19	9 à 19	6 à 8	0 à 5
En score sur 10	8 à 10	6 à 7	0 à 5
En score sur 5	4 à 5	2 à 3	0 à 1
En score sur 3	3	2	0 à 1

c) Considérations chronologiques

Le nombre de bilans neuropsychologiques pour chaque patient et leur délai de réalisation ont également été hétérogènes, allant de 1 à 4 bilans par patient et réalisés de 15 jours à 54 mois de la date d'hospitalisation.

Pour l'évaluation globale et par groupes étiologiques, le bilan retenu était systématiquement celui le plus précocement réalisé pour chaque patient.

Nous avons ensuite retenu deux périodes d'évaluation : « précoce », correspondant au bilan réalisé dans le délai le plus proche du diagnostic et au plus tard au 12ème mois suivant l'hospitalisation initiale ; et « tardive », correspondant au bilan réalisé le plus tardivement au-delà de la 1ère année après le diagnostic d'encéphalite.

d) Analyse des données

Les données ont été analysées sur l'ensemble de la population de patients, puis selon 3 groupes étiologiques distincts : « infectieux », « dysimmun » et « non déterminé », et enfin selon que l'évaluation neuropsychologique ait été réalisée de façon précoce ou tardive.
Nous avons réalisé une analyse descriptive des données neuropsychologiques, décrites sous forme d'effectifs concernés en fonction du degré d'atteinte observé pour chaque test («normal », « faible » ou « pathologique »).

Nous avons également réalisé une comparaison de la prévalence de certaines variables neuropsychologiques selon leur pertinence clinique en fonction de

l'étiologie, et entre les deux périodes d'évaluation.
Les variables retenues ont été les suivantes : l'anxiété, la mémoire verbale en rappel immédiat (*3è rappel indicé du RL/RI16*) et en rappel différé (*rappel différé indicé du RL/RI16*), la mémoire visuelle immédiate (*rappel immédiat de la figure de la batterie 84*), la mémoire de travail verbale (*empan de chiffres envers*), les persévérations (au test du *Wisconsin*), la fluence catégorielle et la dénomination (*dénomination d'images de la BECS*).
Pour la comparaison entre les groupes étiologiques, nous avons effectué une régression logistique multinomiale sur ces 8 variables. La modalité étiologique de référence choisie était la modalité infectieuse
Nos analyses statistiques ont été ajustées sur les facteurs confondants que sont l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel et le délai de réalisation du bilan par rapport à l'hospitalisation.

Pour l'analyse selon le délai de réalisation du bilan neuropsychologique (précoce ou tardif), nous avons effectué une comparaison des variables sans ajustement par un test de Fisher.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel RStudio © (Version 1.0.143). Le seuil retenu pour conclure à une différence significative entre deux groupes correspondait à un p-value inférieur à 0,05 ($p<0,05$).

E) Ethique, information des patients

Le protocole descriptif de notre travail a été validé par le pôle Recherche du CHUGA et inscrit sur le répertoire interne du Délégué à la Protection des Données.
Le CHU Grenoble Alpes était l'organisme responsable du traitement des données et de la mise en œuvre des recherches.
L'ensemble des données a été anonymisé. Tous les patients de notre population globale ont été informés de l'utilisation de leurs données cliniques par le biais d'une lettre d'information adressée par la Poste. Ceux ne consentant pas au traitement de leurs données médicales pouvaient adresser un formulaire de refus et étaient par conséquent exclus de nos analyses. Ces documents sont détaillés en annexe 3.

III. Résultats

De la liste communiquée par le DIM et de la cohorte ENCEIF, nous avons obtenu une population de 131 patients ayant été hospitalisés au CHUGA pour une encéphalite ou méningo-encéphalite entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2017.

Parmi eux, 33 ont bénéficié d'une évaluation sur le plan neuropsychologique et 98 n'ont pas été suivis sur le plan cognitif au sein de l'agglomération grenobloise. Les informations détaillées sont disponibles sur la figure 1 ci-dessous.

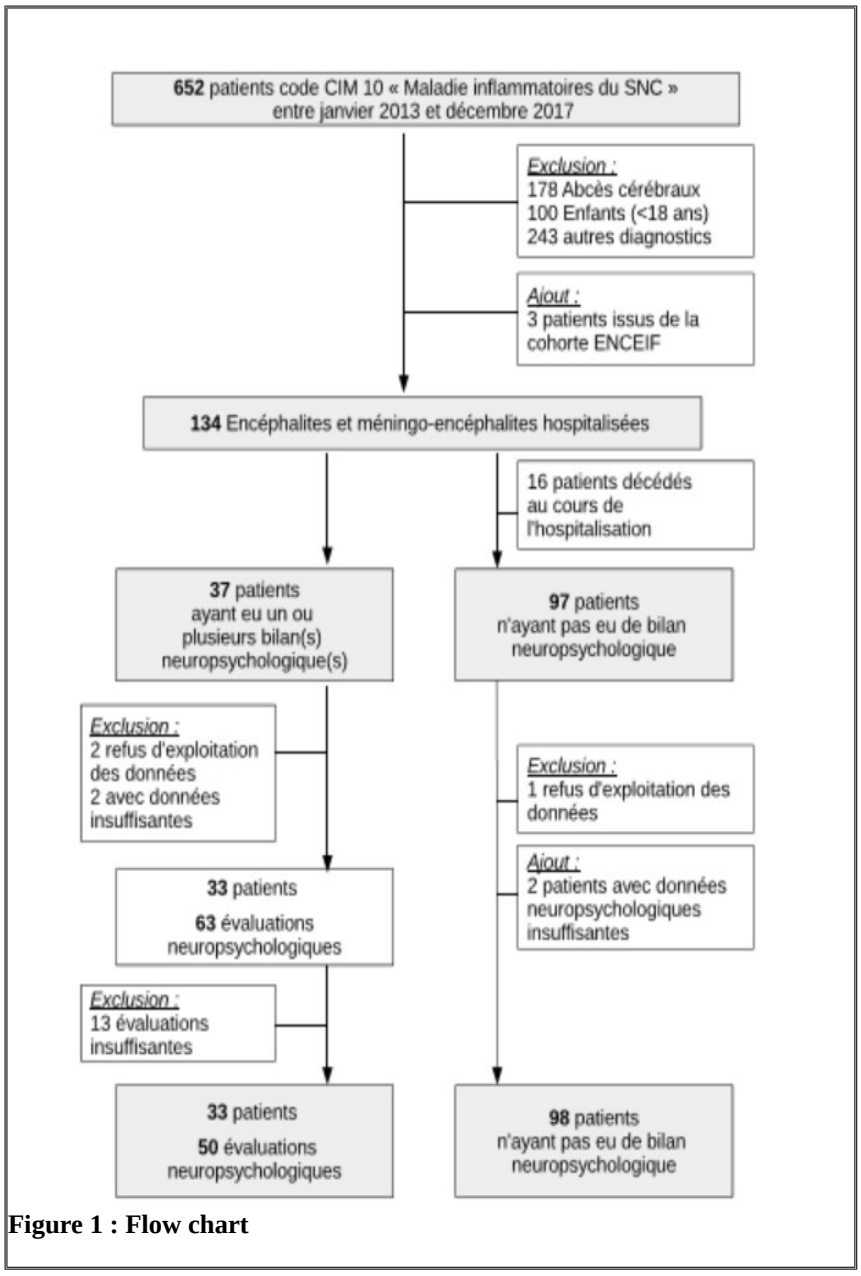


Figure 1 : Flow chart

Les caractéristiques cliniques et démographiques de l'ensemble des patients hospitalisés pour une encéphalite ou méningo-encéphalite figurent dans le tableau 1.

Il s'agissait de 131 patients âgés en moyenne de 60,5 ans ; avec une majorité d'hommes (57,3 %). L'étiologie la plus fréquemment retrouvée était infectieuse (68,7%), puis non déterminée (17,6%) et enfin dysimmune (13,7%).
Plus de la moitié (57,3%) des patients a justifié une prise en charge en réanimation, et 12,2 % sont décédés au cours de leur hospitalisation.

A) Description de la population de patients avec encéphalite ou méningo-encephalite ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique

a) Caractéristiques cliniques et démographiques

Trente trois patients (n=33) ont bénéficié d'une évaluation cognitive par le biais d'un ou plusieurs bilans neuropsychologiques.
L'ensemble des données descriptives démographiques et cliniques figure dans le tableau 2.
Il s'agissait majoritairement de patients de sexe masculin (57,6%), âgés en moyenne de 57,9 [23-85] ans et ayant un niveau équivalent au baccalauréat ou plus dans 45 % des cas.
Ils étaient hospitalisés pour une encéphalite d'origine infectieuse dans plus de la moitié des cas (58,8%), non déterminée pour 23,5 % d'entre eux ou dysimmune (14,7%).
Parmi les examens paracliniques réalisés, l'imagerie cérébrale était le plus souvent pathologique (72,7%), avec une atteinte essentiellement au niveau temporal et du système limbique de façon bilatérale, tout comme l'EEG (87,9%) qui retrouvait également une atteinte des régions temporales.
A la sortie d'hospitalisation, la moitié des patients (52,0%) était adressée en service de rééducation, le GOS était estimé à 3 pour 55 % d'entre eux.

b) Description neuropsychologique de l'ensemble de la population évaluée

L'ensemble des résultats des évaluations cognitives est détaillé dans le tableau 3, il s'agit d'une analyse ne concernant que le bilan le plus précocement réalisé pour chacun des patients.

Les 33 patients avaient été évalués en moyenne 4,4 [0,25-27] mois après leur prise en charge hospitalière initiale et avaient un âge moyen de 58,0 [23-86] ans lors du bilan. La figure 2 ci-dessous résume le nombre et le délai de réalisation de l'évaluation neuropsychologique de chacun d'entre eux.

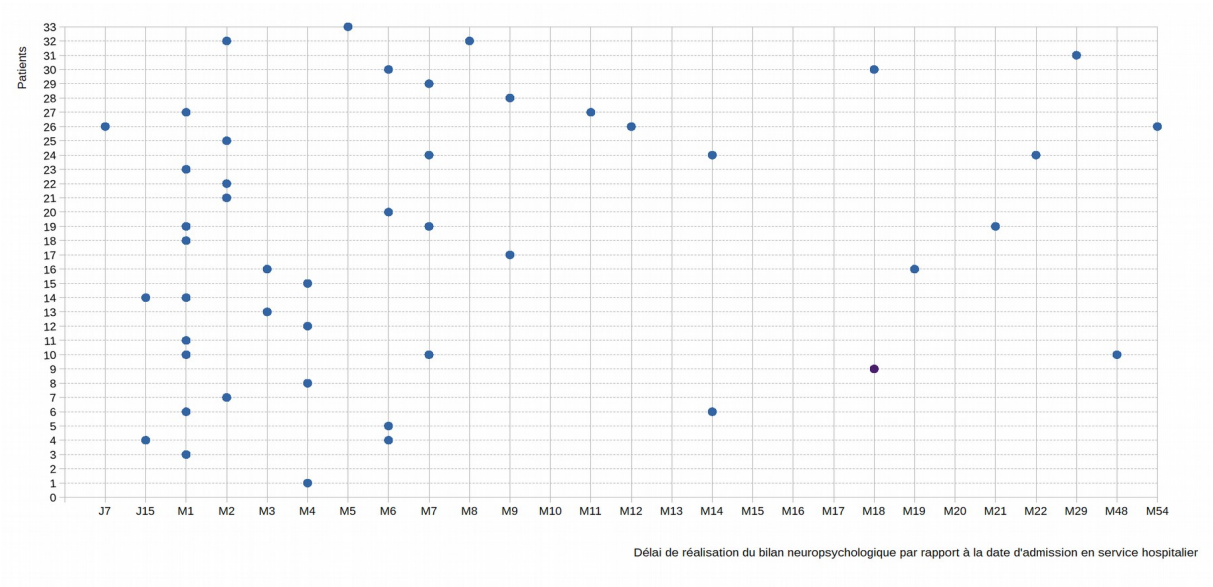


Figure 2: Répartition des bilans neuropsychologiques en fonction de leur délai de réalisation, pour chaque patient

Sur le plan psycho-comportemental, il existe des troubles anxieux pour la moitié des patients (48,5%), et une symptomatologie dépressive chez un quart d'entre eux (24,2%).

Sur le plan général, l'orientation temporo-spatiale est préservée pour la majorité des patients, tout comme l'efficience intellectuelle.
La mémoire autobiographique est conservée pour 65,4 % des patients.

En mémoire verbale non contextualisée, évaluée par le RL/RI16, l'encodage est déficitaire pour un quart (25,0%) des patients. Les rappels immédiats successifs sont pathologiques pour 39,3% à 50% des patients, sans franc bénéfice de l'indiçage pour la majorité d'entre eux. Il n'existe pas de franc phénomène d'apprentissage, avec un taux similaire de réponses normales entre les 3 essais (46,4 à 50 % de patients dans la norme).
A distance, la récupération des mots appris est déficitaire dans la majorité des cas

(40-44 %). Jusqu'à 12 % des patients présentent un défaut d'accès, caractérisé par une normalisation des scores après indiçage.
La reconnaissance des mots appris est normale pour 46,2 % des patients, et pathologique pour 19,2 % d'entre eux.
L'examen de la mémoire épisodique verbale contextualisée (l'Histoire de la Batterie 84), est pathologique pour 70 % des patients.

En mémoire épisodique non verbale, le rappel de figure est pathologique dans la moitié des cas. La reconnaissance visuelle est par contre normale pour 50 % d'entre eux.

La mémoire à court terme est plus efficiente à partir d'un matériel auditivo-verbal (66,7 % de scores normaux) que visuel (33,3 % de réponses normales).

Les performances en *mémoire de travail verbale et visuelle* sont similaires et globalement satisfaisantes (66,7 % de scores normaux).

Sur le plan exécutif, il existe un affaiblissement de la vitesse de traitement de l'information (61,1 % de scores faibles au *Code WAIS)* et un défaut de flexibilité mentale (32,3% de scores pathologiques au *TMTB*).
Les fluences lexicales et catégorielles sont abaissées de façon similaire, avec un tiers de scores pathologiques.
Des persévérations sont retrouvées à l'épreuve du *Wisconsin* pour 46,2 % des patients.
La résistance à l'interférence est satisfaisante (90 % de scores normaux à l'épreuve du *Stroop.)*
La copie de la *figure de Rey* est correctement réalisée pour la majorité des patients testés (83,3 %), mais la planification est pathologique pour la moitié d'entre eux.
La *programmation de séquences motrices est* normale pour 51,9 % des patients, mais pathologique pour 8,5 % d'entre eux.

Au niveau instrumental, l'examen du langage met en évidence une aphasie chez 3 patients (soit 9,1%). La *dénomination d'images* est pathologique pour un tiers des patients (36%), mais les tâches d'écriture se situent à un niveau normal pour la

majorité d'entre eux (88,2 % et 75% de scores normaux en *écriture de mots irréguliers et de phrases*).
Les fonctions visuo-constructives, visuo-spatiales et visuo-perceptives sont conservées pour la grande majorité des patients, tout comme les gnosies visuelles.

En résumé, l'exploration neuropsychologique de l'ensemble des patients évalués met en évidence des troubles anxieux dans la moitié des cas.
Les bilans retrouvent au premier plan des troubles en mémoire épisodique, majoritairement caractérisés par un défaut de stockage en modalité verbale et par des difficultés de récupération sur du matériel en modalité visuelle.
Sur le plan exécutif, on retrouve un ralentissement modéré chez la plupart des patients, des éléments de persévérations, un défaut de planification et de flexibilité mentale, ainsi qu'une réduction de l'initiation verbale et des performances en dénomination d'images.

B) Description des performances neuropsychologiques en fonction de l'étiologie

a) Patients présentant une encéphalite ou méningo-encéphalite infectieuse

a) Caractéristiques cliniques et démographiques

Vingt patients évalués sur le plan neuropsychologique avaient été hospitalisés pour une atteinte encéphalitique d'origine infectieuse. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont détaillées dans le tableau 4.

Trois-quart (75,0%) des encéphalites étaient d'origine virale, avec une prédominance d'encéphalites herpétiques (86,6%). Parmi les méningo-encéphalites bactériennes, la majorité (60,0%) avait présenté des complications encéphalitiques liées à une infection par pneumocoque.
Ils étaient âgés de 63,6 [31-86] ans en moyenne, la moitié (50,0%) était des femmes et la majorité (60,0%) avait un niveau supérieur ou égal au brevet.
Sur le plan paraclinique, l'imagerie cérébrale était pathologique dans 80 % des cas et retrouvait une proportion équivalente de lésions limbiques droites, gauches ou bilatérales. L'EEG retrouvait une discrète prédominance d'anomalies temporales gauches (35 % des patients).
A la sortie d'hospitalisation, la majorité des patients (70,0%) était adressée en service de rééducation, le score GOS était estimé à 3 pour 75 % des patients.

b) Description cognitive

L'évaluation neuropsychologique a été réalisée dans un délai moyen de 3 [0,5-9] mois au décours de l'hospitalisation. Les résultats des évaluations cognitives sont détaillés dans le tableau 5, il s'agit d'une analyse ne concernant que le bilan le plus précocement réalisé pour chacun des patients.

Sur le plan psycho-comportemental, la moitié des patients (45,0 %) présente un syndrome anxieux, et un quart (25,0 %) des symptômes dépressifs.

Sur le plan général, l'orientation temporo-spatiale est correcte pour la majorité des patients (78,9 % et 68,4%). L'efficience intellectuelle est considérée comme opérante pour 71,4 % d'entre eux.

La mémoire autobiographique est conservée pour 64,3% des patients, et pathologique dans 14,3% des cas.

En mémoire verbale non contextualisée, l'encodage est normal pour 53,3% des patients et pathologique pour 20 % d'entre eux.
Les rappels successifs sont déficitaires chez 33,3 à 73,3% des patients, sans franc bénéfice de l'indiçage. Il n'existe pas de phénomène d'apprentissage, avec un taux comparable de réponses normales entre les 3 essais.
Lors du rappel après délai on note un défaut de stockage des informations pour 38,5 % des patients, et l'accès aux mots appris est impacté chez 15,4 % dont les scores se normalisent après l'apport d'indices
La reconnaissance des mots appris est déficitaire dans un tiers des cas (30,8%).

En mémoire épisodique verbale contextualisée, les scores sont pathologiques pour 66,7% des patients, aussi bien en rappel immédiat que différé.

En mémoire épisodique non verbale, les performances sont déficitaires pour deux tiers (63,2 %) des patients *au rappel de figure*, et un tiers (36,4%) en épreuve de *reconnaissance* visuelle.

La mémoire à court terme est plus efficiente sur une base de matériel auditivo-verbal (55,0% de scores normaux) que visuel (50,0 % de scores pathologiques).

Les performances en *mémoire de travail verbale et visuelle* sont homogènes et globalement satisfaisantes pour la majorité des patients (70 à 75 %).

Sur le plan exécutif, il existe un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (scores faibles ou pathologiques pour 72,7 % des sujets au *Code WAIS,),* un défaut de flexibilité mentale pour la moitié des patients ainsi que des persévérations (66,7 % à l'épreuve du *Wisconsin*).
La résistance à l'interférence est correcte pour la majorité des patients testés (87,5% de scores normaux à l'épreuve du *Stroop).*
Les fluences lexicales et catégorielles sont franchement abaissées (11,8 % de scores

normaux en fluence lexicale et 15,8 % en fluence catégorielle), avec une atteinte pathologique un peu plus fréquemment observée en fluence catégorielle (47,4%) que lexicale (35,3%).
La copie de la *figure de Rey* est globalement correcte pour 75,0% des patients, mais sa planification est pathologique dans les mêmes proportions.
La *programmation de séquences motrices* était normale pour 47,1% des sujets, et pathologique pour 17,6% d'entre eux.

Au niveau instrumental, une aphasie est rapportée pour 10 % des patients. La *dénomination d'images* est pathologique pour un tiers des patients (35,7 %), alors que *l'écriture de mots irréguliers* et *de phrases* est globalement normale (81,8% et 70,0%).
Les fonctions visuo-constructives, visuo-spatiales et visuo-perceptives sont conservées pour la grande majorité des patients. Seule la moitié (50%) des patients a des performances normales en identification de visages, tandis que l'identification de dessins est normale pour tous.

En résumé, l'examen neuropsychologique pratiqué auprès des patients ayant présenté une méningo-encéphalite ou encéphalite d'origine infectieuse met en évidence une efficience intellectuelle globalement conservée associée à des troubles en mémoire épisodique verbale et visuelle, ainsi que quelques éléments dysexécutifs prédominés par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, des persévérations et un effondrement de l'initiation verbale.
La mémoire verbale est principalement impactée au niveau du stockage mais aussi du maintien des informations après un délai, tandis qu'une proportion plus faible de patients présente plutôt un défaut de récupération des informations correctement encodées.
Le même profil semble être observé en modalité visuelle, avec notamment un défaut de reconnaissance pour un tiers des patients.

b) Patients présentant une encéphalite dysimmune

a) Caractéristiques cliniques et démographiques

Cinq patients évalués avaient été hospitalisés pour une encéphalite dysimmune, secondaire à des anticorps anti-GAD (n=3), anti-NMDA (n=1) ou anti-TPO (n=1). Leurs caractéristiques démographiques et cliniques détaillées figurent dans le tableau 4.

La majorité (3/5) était des hommes, l'âge moyen était de 33,6 [23-48] ans et la plupart d'entre eux (3/5) avait un niveau supérieur ou égal au baccalauréat.
Sur le plan paraclinique, l'imagerie cérébrale retrouvait des lésions temporales et limbiques bilatérales pour 2 patients, et une même distribution de lésions droites et gauches (n=1). L'EEG retrouvait la même distribution des anomalies.
La majorité des patients (80%) avait pu regagner son domicile après prise en charge médicale, l'état général était globalement satisfaisant (80 % des patients avec un score GOS à 4 en fin de séjour hospitalier).

b) Description cognitive

Les patients ont été évalués sur le plan neuropsychologique dans un délai moyen de 3,1 [0,25-7] mois au décours de leur hospitalisation. L'ensemble des résultats des évaluations cognitives est détaillé dans le tableau 5, il s'agit d'une analyse ne concernant que le bilan le plus précocement réalisé pour chacun des patients.

Sur le plan psycho-comportemental, la grande majorité des patients (4/5) présente un syndrome anxieux, et 1/5 a des symptômes dépressifs.

Sur le plan général, l'ensemble des patients est correctement orienté dans le temps et dans l'espace et a une efficience intellectuelle considérée comme opérante.
La mémoire autobiographique est affaiblie pour la moitié (2/4) d'entre eux.

En mémoire verbale non contextualisée, l'encodage est normal pour la majorité (4/5) des patients. Les rappels immédiats successifs sont déficitaires pour 60 % (3/5) des sujets, avec un bénéfice de l'indiçage pour 20 % (2/6) d'entre eux, sans phénomène d'apprentissage au fil des essais.
Il existe un trouble du rappel différé pour 60 % (3/5) des patients, sans apport

bénéfique de l'indiçage catégoriel.
La reconnaissance reste normale dans la majorité (3/5) des cas, et aucun score pathologique n'est observé.

En mémoire épisodique verbale contextualisée, la moitié des patients (1/2) a des performances normales et l'autre moitié des résultats pathologiques, tant en rappel immédiat que différé.

En mémoire épisodique non verbale, le rappel immédiat de figure est dans les normes pour trois-quart des patients, mais a tendance à s'affaiblir lors du rappel différé. La *reconnaissance de portes* est normale dans la moitié des cas, sans aucun résultat pathologique observé.

La mémoire à court terme est globalement aussi efficiente sur le plan auditivo-verbal (4/5 patients avec résultats normaux) que visuel.

Il en est de même concernant la *mémoire de travail verbale et visuelle*, avec néanmoins un affaiblissement modéré observé en modalité verbale (2/5 de scores faibles).

Sur le plan exécutif, on observe un affaiblissement de la vitesse de traitement de l'information pour l'ensemble des patients au *code WAIS* (3/3 scores faibles).
Les capacités de flexibilité mentale (5/5 scores normaux au *TMT B*), de résistance à l'interférence (1/1 score normal au *Stroop*), et de programmation (1/2 scores normaux à la *copie de la figure de Rey* et 3/4 à la *programmation motrice*) sont préservées. Un quart des patients présente une tendance aux persévérations (1/4 scores faibles).
Les fluences sont dans la norme pour la majorité (3/5) des patients, mais l'un d'entre eux présente des scores significativement diminués en fluence lexicale.

Au niveau instrumental, seul un patient est décrit comme aphasique. La *dénomination d'image* est pathologique pour trois quart des patients, alors que *l'écriture de mots irréguliers* et *de phrases* est normale chez le seul patient testé.
La *reproduction de dessins* est affaiblie chez l'ensemble des patients testés, la

localisation de chiffres déficitaire pour la moitié d'entre eux tandis que la *reconnaissance de lettres dégradées* est normale pour la totalité. Les épreuves de gnosies visuelles sont normales chez tous les patients testés.

En résumé, l'examen neuropsychologique pratiqué auprès des patients ayant présenté une encéphalite d'origine dysimmune met en évidence une prévalence importante (4/5 soit 80%) de troubles anxieux. Les tests cognitifs retrouvent un niveau intellectuel globalement conservé, associé un ralentissement psychomoteur modéré, un défaut de stockage en mémoire antérograde verbale, et une altération des performances visuo-constructives et visuo-spatiales.
Les fluences étaient affaiblies chez 40 % des patients, avec une évocation lexicale plus fréquemment impactée que l'évocation catégorielle. Ceci était associé à un trouble de la dénomination pour 75 % des patients.

c) Patients présentant une encéphalite d'étiologie non déterminée

a) Caractéristiques cliniques et démographiques

Huit patients évalués sur le plan neuropsychologique avaient été hospitalisés pour une encéphalite sans étiologie retrouvée. Les détails démographiques et cliniques figurent dans le tableau 4.

La majorité d'entre eux (75%) était des hommes, l'âge moyen était de 58,8 [28-85] ans et la moitié (50%) avait un niveau supérieur ou égal au baccalauréat.
Sur le plan paraclinique, l'imagerie cérébrale était considérée comme normale pour 50 % d'entre eux et retrouvait principalement des lésions temporales et limbiques bilatérales. L'EEG objectivait principalement des anomalies diffuses.
La plupart des patients (88,0%) avait pu regagner leur domicile après la prise en charge médicale. L'état général était globalement satisfaisant (75,0% des patients avec score GOS à 5 ou 4 en fin de séjour hospitalier).

b) Description cognitive

L'évaluation neuropsychologique s'est déroulée dans un délai moyen de 8,6 [0,5-29] mois au décours de l'hospitalisation.
Les résultats des évaluations cognitives sont détaillés dans le tableau 5, il s'agit d'une analyse ne concernant que le bilan le plus précocement réalisé pour chacun

des patients.

Sur le plan psycho-comportemental, les manifestations anxieuses sont retrouvées chez un tiers des patients (3/8 soit 37,5%), et les symptômes dépressifs pour un quart d'entre eux (2/8 soit 25,0%).

Sur le plan général, la majorité des patients est correctement orientée dans le temps et dans l'espace (7/8 soit 87,5%), mais on retrouve une désorientation temporelle notable chez 12,5% d'entre eux (1/8). Le fonctionnement intellectuel est affaibli pour un tiers des patients (33,3% soit 3/7).

La mémoire autobiographique est préservée pour 75% (6/7) des patients, et déficitaire pour 12,5 % d'entre eux.

En mémoire verbale non contextualisée, un tiers des patients (3/8 soit 37,5%) présente des performances pathologiques en encodage, mais également lors des différents rappels immédiats. L'indiçage permet une normalisation des résultats pour 12,5 à 37,5 % des patients, mais ne modifie pas véritablement le taux de scores déficitaires. Il existe un phénomène d'apprentissage, avec augmentation du nombre de résultats normaux de 20 % (soit 2/8) entre le 1er et le 3ème rappel indicé.
Le rappel différé est correct pour plus de la moitié (4/7 soit 57,1%) des sujets, et 14,3 % des patients normalisent leurs performances après indiçage.
La reconnaissance de la liste des mots appris est normale pour la moitié des patients testés (4/8 soit 50,0%), et pathologique chez 12,5 % d'entre eux.

En mémoire épisodique verbale contextualisée, l'ensemble des patients évalués présente (2/2) des performances pathologiques, tant en rappel immédiat que différé.

En mémoire épisodique non verbale, le rappel de figure est déficitaire pour la majorité des patients lors du rappel immédiat (3/7 soit 42,9 %) et différé (4/7 soit 57,1%). Cependant, on observe également une augmentation des performances dans la norme lors du rappel différé, passant de 28,6 % à 42,9 % (soit 2 à 3/7) des sujets. La *reconnaissance des portes est* normale pour la majorité d'entre eux (5/8 soit 62,5%).

La mémoire à court terme verbale est normale pour la plupart des patients (7/8 soit 87,5%), tandis que la mémoire à court terme visuelle est déficitaire pour le seul patient testé dans ce domaine.

Il en est globalement de même concernant la *mémoire de travail,* avec une prédominance de résultats normaux (5/8 soit 62,5%) mais néanmoins un tiers de patients avec performances affaiblies (3/8 soit 37,5%) en modalité verbale, et un unique patient dont la mémoire de travail visuelle est affaiblie.

Sur le plan exécutif, la moitié des patients (2/4 soit 50,0%) présente un ralentissement modéré du traitement de l'information à l'examen du *Code WAIS*. Un défaut de flexibilité est constaté chez 25 % (soit 2/8) des patients lors du *TMT B.* Des persévérations à l'épreuve du *Wisconsin* sont observées chez un quart des patients (2/5 soit 28,6 %), les autres ont des performances normales. La capacité d'inhibition est normale chez l'unique patient testé. Il existe un défaut de *programmation motrice* dans un tiers des cas (2/6 soit 33,3%).
La fluence lexicale est plus fréquemment dans les normes (5/8 soit 62,5%) que la *fluence catégorielle* (4/8 soit 50%).

Au niveau instrumental, la description du langage ne retrouve aucun patient aphasique. La *dénomination d'image* est normale pour la plupart des patients (6/7 soit 85,7%), tout comme *l'écriture de mots irréguliers* (5/5 soit 100 %) et *de phrases* (4/5 soit 80,0 %).
Les capacités visuo-constructives sont affaiblies ou déficitaires pour la moitié des patients (3/6 soit 50 %). Les fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives sont normales pour l'ensemble des patients évalués, tout comme l'examen des gnosies visuelles.

En résumé, l'examen neuropsychologique pratiqué auprès des patients ayant présenté une encéphalite d'origine non déterminée met en exergue un fonctionnement intellectuel modérément affaibli, associé à un déficit mnésique antérograde prédominant en modalité visuelle, ainsi que l'affaiblissement de certaines fonctions exécutives et visuo-constructives.

Il existe en effet une atteinte intéressant plutôt les capacités de stockage en modalité visuelle pour la moitié des patients, alors que seul un tiers d'entre eux présente un effondrement des performances de stockage en modalité verbale. Cette dissociation visuo-verbale est également observée en mémoire de travail.
Un ralentissement modéré ainsi que des persévérations et des difficultés de programmation motrice sont observés dans environ un tiers des cas.

d) Comparaison des performances cognitives en fonction de l'étiologie

La description globale des trois groupes étiologiques observés (infectieux, dysimmun et non déterminé) met en évidence une tendance à des profils cognitifs particuliers en fonction de la catégorie étudiée.
D'un point de vue statistique, les résultats de certains sous-tests des groupes «dysimmun» et «étiologie non déterminée» ont été comparés à ceux du groupe «infectieux» et seront précisés ci-dessous. Ces derniers sont détaillés dans le tableau 8.

Sur le plan psycho-comportemental, il n'existe pas de différence significative de prévalence de troubles anxieux.

La mémoire autobiographique paraît plus souvent affaiblie dans le groupe « dysimmun » que dans les autres groupes.

En mémoire épisodique verbale, on constate de meilleures performances d'encodage dans le groupe « dysimmun ».
Au 3ème rappel indicé, on observe significativement moins de scores pathologiques et plus de scores affaiblis dans le groupe « dysimmun » par rapport au groupe « infectieux ».
Au rappel différé indicé, il existe de façon significative moins de scores affaiblis dans le groupe « indéterminé » par rapport au groupe « infectieux ».
La reconnaissance semble plus fréquemment déficitaire dans le groupe « infectieux ».
En rappel verbal contextualisé, on observe un profil sensiblement différent avec des performances abaissées pour l'ensemble des groupes, mais d'allure plus sévère dans le groupe « étiologie non déterminée ».

En *mémoire épisodique visuelle*, le rappel immédiat de figure est moins fréquemment déficitaire pour le groupe « dysimmun » par rapport au groupe « infectieux », de façon statistiquement significative.
La *mémoire à court terme verbale* apparaît moins efficiente pour les patients du groupe «infectieux » . La *mémoire à court terme visuelle* était moins souvent évaluée, et on observait une majorité de scores normaux dans le groupe « dysimmun ».

Sur le plan exécutif, la *mémoire de travail verbale* est plus fréquemment affaiblie dans les groupes « dysimmun» et « indéterminé » que dans le groupe « infectieux », de façon significative.
On note un ralentissement d'allure plus marquée sur l'ensemble des épreuves dans le groupe «infectieux», ainsi qu'un défaut de flexibilité mentale.
La *fluence catégorielle* est plus fréquemment affaiblie mais moins régulièrement pathologique, de façon significative, dans le groupe « dysimmun » par rapport au groupe « infectieux ».
On constate également significativement moins de persévérations dans le groupe « dysimmun » comparativement au groupe « infectieux ».
La *résistance à l'interférence* semble globalement satisfaisante quel que soit le groupe étiologique testé.

Sur le plan instrumental, la *dénomination d'images* est plus fréquemment affaiblie dans le groupe « dysimmun » par rapport au groupe « infectieux », et on note une tendance à une sur-représentation des scores pathologiques dans ce même groupe.
On observe par contre moins de scores affaiblis dans le groupe « indéterminé » par rapport au groupe « infectieux ».

Les performances visuo-constructives et visuo-spatiales paraissent être plus fréquemment affaiblies ou déficitaires pour le groupe «dysimmun»
Les capacités visuo-perceptives et de gnosies visuelles paraissent par contre comparables entre les différents groupes.

C) Description et comparaison des performances neuropsychologiques en fonction du délai d'évaluation

a) Caractéristiques cliniques et démographiques

L'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques concernant les patients évalués de façon précoce (dans les 12 premiers mois) et tardive (au-delà de 12 mois d'évolution) figure dans le tableau 6.

Trente et un patients ont bénéficié d'une évaluation précoce, et dix d'une évaluation tardive. Huit patients étaient communs entre les deux groupes.
Sur le plan démographique, le sexe ratio est similaire avec une prédominance d'hommes dans les deux groupes, l'âge moyen lors de l'hospitalisation était de 57 ans pour le groupe « précoce » et 58,1 ans pour le groupe « tardif ».
On note une différence de niveau socio-éducatif, avec un taux plus important de patients diplômés d'un baccalauréat ou plus dans le groupe précoce (45,2%) que dans le groupe « tardif » (20%).
Le taux de prise en charge en service de rééducation est sensiblement comparable.

Sur le plan étiologique, on note une prédominance de patients hospitalisés pour une encéphalite d'origine infectieuse dans les deux groupes (64,5 % et 50,0%), mais les étiologies non infectieuses prennent une proportion plus importante dans le groupe « tardif ».
Sur le plan paraclinique, on observe une prédominance d'anomalies IRM en région limbique gauche dans le groupe « tardif » par rapport au groupe « précoce » (40,0 % contre 19,4%).

b) Evaluations neuropsychologiques

Les données neuropsychologiques des deux groupes sont détaillées dans le tableau 7.
L'évaluation « précoce » a été réalisée dans un délai moyen de 3,1 [0,25-9] mois après l'admission, et le délai « tardif » dans un délai de 26,2 [18-54] mois
Nous décrirons les tendances observées de façon comparative entre les deux délais d'évaluation neuropsychologique, ainsi que les résultats des analyses statistiques réalisées pour quelques sous-scores et qui figurent dans le tableau 8.

Sur le plan psycho-comportemental, il n'existe pas de différence statistiquement significative quant à la survenue de troubles anxieux.

Sur le plan général, la majorité des patients est correctement orientée dans les deux groupes, mais il semble que l'efficience intellectuelle soit plus fréquemment affaiblie dans le groupe tardif (80 % de scores faibles aux *similitudes* contre 14,3%).

La mémoire autobiographique est conservée pour la majorité des patients, de façon relativement similaire quel que soit le délai d'évaluation.

En mémoire épisodique verbale, des performances semblent globalement comparables dans leur ensemble.
A l'épreuve du *RL/RI16*, l'encodage est performant dans les mêmes proportions (57,7 % et 60,0%).
Les scores en rappels immédiats successifs sont comparables (pas de différence significative au 3ème rappel immédiat indicé), avec une prédominance de troubles du stockage (50 % des patients), et un même taux de patients aidés par l'indiçage (20%) quel que soit le délai.
La consolidation mnésique à distance est similaire, et aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée au rappel différé indicé. L'indiçage semble plus utile au groupe «tardif» que « précoce » (25 % d'amélioration après indiçage contre 13%).
La reconnaissance semble plus fréquemment performante chez les patients évalués à distance de l'épisode encéphalitique (77,8 % de scores normaux contre 41,7%).
Au *rappel d'histoire,* il existe une majorité de patients avec des résultats pathologiques, quel que soit le délai d'évaluation.

En mémoire épisodique visuelle, au rappel de figure il n'existe pas de différence dans les performances (pas de différence significative au rappel immédiat de figure), qui sont majoritairement déficitaires pour les deux groupes, alors que la *reconnaissance de portes* est plus fréquemment dans les normes.

La mémoire à court terme verbale est dans les normes pour deux tiers des patients (64,5 % et 66,7%), quel que soit le délai d'évaluation, tandis que la *mémoire à court*

terme visuelle est plus fréquemment altérée chez les patients évalués précocement (50 % de scores pathologiques contre 0%).

Il n'existe pas de différence significative concernant la *mémoire de travail verbale*, qui est normale pour environ deux tiers des patients. La même tendance est observée en mémoire de travail visuelle.

Sur le plan exécutif, la vitesse de traitement de l'information semble plus souvent conservée dans le groupe « tardif » que dans celui « précoce » (50 % contre 27,8% de scores normaux) au test du *Code WAIS* .
Les patients évalués plus tardivement semblent présenter une atteinte plus sévère des capacités de flexibilité mentale (62,5 % de scores pathologiques au *TMT B* contre 27,6%).
Il n'existe pas de différence significative de prévalence sur le plan des persévérations à l'épreuve du Wisconsin. La programmation motrice semble plus fréquemment affaiblie dans le groupe «tardif» (57,1 % contre 32,0%).
Les *fluences catégorielles et lexicales* sont déficitaires dans les mêmes proportions entre les deux groupes (25,0 à 33,3 % de scores pathologiques), il n'existe pas de différence statistiquement significative lors de la comparaison des résultats en fluence catégorielle.

Au niveau instrumental, la prévalence de troubles aphasique semble plus importante chez les patients évalués tardivement (20,0 % contre 9,1%), tandis qu'il n'existe pas de différence significative de trouble de la dénomination, et que la tendance est également observée en tâches d'écriture.
Les performances visuo-constructives, visuo-spatiales et visuo-perceptives sont également similaires et conservées dans les deux groupes, tout comme les gnosies visuelles.

D) Description de quelques cas remarquables

a) Description de deux cas d'encéphalites herpétiques, aux évolutions différentes

a) Patient n°6

Il s'agit d'un patient droitier de 54 ans, aux antécédents de sclérodermie systémique à forme cutanée diffuse, fibrose pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), ainsi que deux épisodes de myopéricardite et traité par dihydrocodéine, bosetan, tadalafil, prednisolone et oméprazole au long cours.
Son niveau éducatif correspond à un baccalauréat, il était bûcheron en arrêt de travail depuis 2 ans en raison de sa pathologie auto-immune. Il n'avait pas pas de troubles cognitifs pré-existants.

** Description clinique, histoire de la maladie :*
Il était adressé pour une confusion, un trouble de la vigilance et des troubles de la marche dans un contexte fébrile. Une crise convulsive tonico-clonique généralisée était constatée à son arrivée aux urgences. L'examen clinique retrouvait un syndrome méningé et une obnubilation.
Le scanner cérébral réalisé dès l'admission retrouvait une hypodensité temporale interne droite.
La ponction lombaire retrouvait une méningite lymphocytaire (protéinorachie = 1,66 g/L, 846 éléments blancs/mm3 dont 91 % de lymphocytes) et une PCR HSV1 positive.
Un traitement anti-infectieux par aciclovir a été débuté dès le jour de son admission, pour une durée totale de 21 jours.
Son état clinique a nécessité une prise en charge initiale en réanimation puis en soins continus pendant 1 mois, qui s'est compliquée d'un choc cardiogénique, d'une insuffisance rénale aiguë mixte multifactorielle, d'une pneumopathie d'inhalation, d'une thrombopénie induite à l'héparine de type II et d'un syndrome occlusif fonctionnel.

L'EEG initial retrouvait un tracé de sédation surmonté d'un foyer de complexes périodiques en région temporale droite, sans crise surajoutée. Un traitement anti-épileptique par levetiracetam avait été instauré.

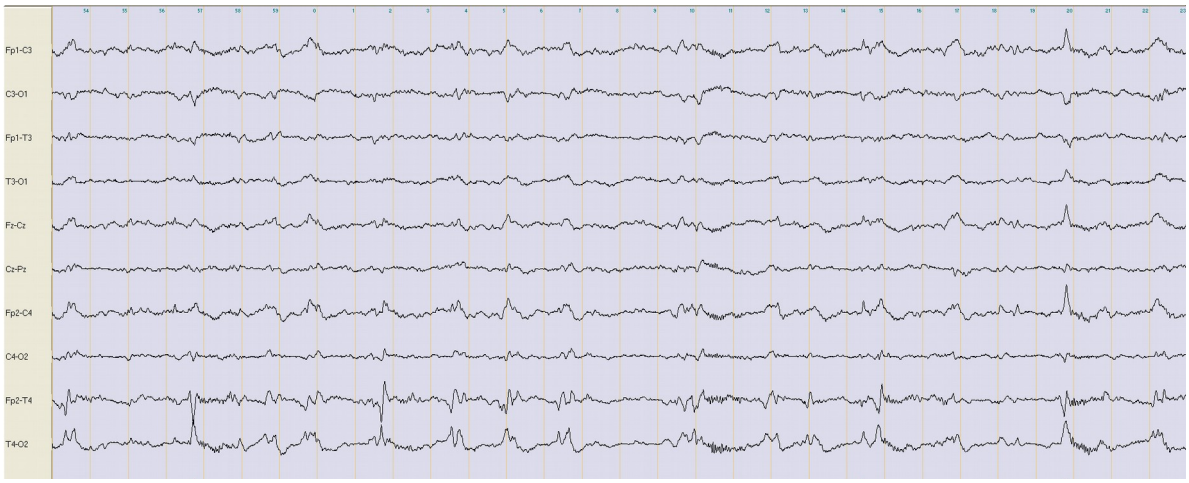


Figure 3: EEG à l'admission : tracé de sédation surmonté de complexes périodiques temporaux droits

A J19, devant un syndrome confusionnel récidivant, une transformation hémorragique temporo-polaire droite a été mise en évidence. L'EEG retrouvait également de courtes crises supra-sylviennes droites, qui ont justifié une augmentation des posologies du levetiracetam. Il présentait également des troubles du comportement et des hallucinations, qui ont fait prescrire transitoirement de la cyamémazine.

Il a par la suite été pris en charge en neurologie générale, où l'on retrouvait une désorientation spatiale, une amnésie à prédominance antérograde, ainsi que des éléments délirants.
Le traitement anti-épileptique a été réadapté au profit de la carbamazépine, permettant une amélioration des troubles comportementaux.

Sur le plan lésionnel, l'IRM cérébrale réalisée en fin de séjour retrouvait des séquelles temporo-polaires, du gyrus hippocampique, du gyrus rectus, de l'insula et du noyau thalamique à droite ; ainsi que le remaniement hémorragique temporo-polaire droit.
Le patient avait ensuite regagné son domicile après 2 mois d'hospitalisation.

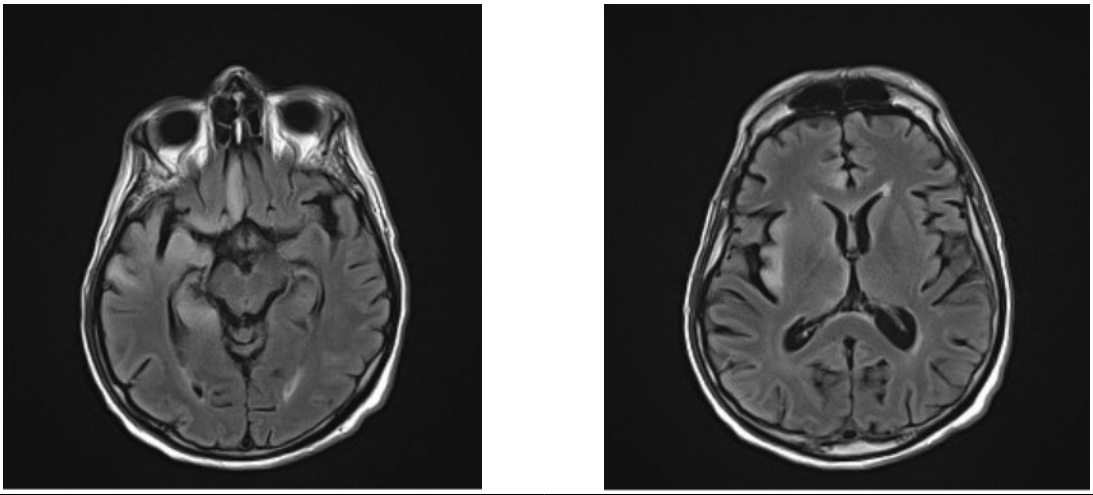


Figure 4 : IRM cérébrale réalisée à 1 mois de l'admission ; séquence FLAIR : hypersignaux temporo-polaires, du gyrus hippocampique, du gyrus rectus, de l'insula droits

** Evolution générale et fonctionnelle :*

Il a été ré-hospitalisé 3 mois plus tard aux Soins Continus en raison d'un état de mal épileptique généralisé, secondaire à une inobservance du traitement anti-épileptique, probablement dans un contexte délirant. L'évolution s'est révélée favorable après reprise du traitement.

L'autonomie était décrite comme partiellement préservée lors de la réévaluation neurologique à 6 mois. Les activités bricolage étaient en effet limitées, sur des raisons physiques (essoufflement), mais le patient ne réalisait pas non plus les tâches administratives.

A 14 mois de l'événement, il avait repris ses activités quotidiennes et l'ensemble de son autonomie ; seule la gestion administrative restait partagée avec son épouse.

** Description neuropsychologique :*

A environ 1 mois de son admission, les évaluations de débrouillage cognitif retrouvaient un score MMSE à 22/30 et un test des 5 mots de Dubois à 9/10 (5+0; 4+0). L'évaluation neuropsychologique réalisée dans les mêmes délais retrouvait une désorientation temporelle modérée, et un trouble mnésique prédominant en reconnaissance visuelle.

En effet, on observait un rappel de figure dans les normes, aussi bien de façon immédiate que différée, mais un défaut de reconnaissance visuelle après encodage

implicite *(DMS 48)*, tant de façon immédiate qu'après un délai.
En mémoire verbale (*RL/RI16)*, il existait un défaut d'apprentissage au fil des essais mais une consolidation correcte avec rappel différé dans les normes mais une reconnaissance des informations auditivo-verbales affaiblie.
Sur le plan exécutif, la mémoire de travail auditivo-verbale était préservée. Il existait un ralentissement modéré sans défaut de flexibilité mentale au *TMT B*. La *fluence lexicale* était effondrée, et la *fluence catégorielle* était affaiblie.
Les fonctions instrumentales étaient conservées, hormis la *reconnaissance de visages célèbres* qui était au seuil pathologique.

A 6 mois, la consultation de suivi neurologique retrouvait un score MMSE à 27/30, un test des 5 mots de Dubois à 10/10 (4+1; 5+0), la reconnaissance de l'ensemble des personnages célèbres présentés mais un manque du mot pour l'évocation identitaire de l'un d'eux. La plainte principale concernait des difficultés de reconnaissance spatiale et d'orientation.

Sur le plan neuropsychologique, il a été réévalué à 14 mois. Les troubles objectivés sur le précédent bilan avaient globalement régressé, et on constatait en effet une amélioration des performances en mémoire épisodique visuelle, avec un rappel de figure discrètement affaibli, et une reconnaissance dans les normes faibles pour le matériel visuel *au test de reconnaissance des portes*.
Les performances en mémoire épisodique verbale s'étaient normalisées.
Sur le plan exécutif, la mémoire de travail auditivo-verbale était performante. Le temps de réalisation du *TMT B* se normalisait, au détriment d'une faiblesse des performances de flexibilité mentale. Les fluences lexicale et catégorielle s'amélioraient mais restaient affaiblies de façon comparable entre les deux modalités.
Les fonctions instrumentales évaluées étaient correctes, notamment l'identification de dessins.

** En résumé :*
Il s'agit d'un patient de 54 ans, hospitalisé pour une encéphalite herpétique avec localisation limbique droite compliquée d'une transformation hémorragique, ainsi que de nombreuses complications somatiques au cours du séjour hospitalier. Il existait

une épilepsie séquellaire stabilisée sous traitement anti-épileptique.
L'évaluation neuropsychologique initiale retrouvait un défaut de stockage en mémoire visuelle alors que la mémoire épisodique verbale était globalement préservée, corrélé avec la localisation lésionnelle limbique droite. A 14 mois de l'épisode, ces troubles avaient régressé, il ne persistait qu'un affaiblissement de la flexibilité mentale et l'autonomie du patient était revenue à son niveau antérieur.

b) Patient n°31

Il s'agit d'un patient gaucher de 31 ans, sans antécédent, ni traitement au long cours, mais présentant une consommation régulière d'alcool et de cannabis. Il était diplômé d'un baccalauréat technologique et était sans emploi. Il ne présentait aucun trouble cognitif antérieur à l'épisode encéphalitique.

** Description clinique, histoire de la maladie :*

Une première consultation pour céphalées fébriles avait abouti à un diagnostic de sinusite et un traitement antibiotique avait été prescrit. Les jours suivants, une dégradation neurologique était observée avec l'apparition d'une confusion, de troubles de la vigilance et d'éléments délirants, justifiant une hospitalisation 5 jours après la consultation initiale. L'examen clinique retrouvait un syndrome méningé fébrile, des troubles de la vigilance et une aphasie.
L'imagerie cérébrale à l'admission objectivait de volumineuses lésions en régions pariéto-temporo-insulaire droite, temporale gauche et cingulaire paramédiane bilatérale associées à un effet de masse sur le ventricule latéral droit.
La ponction lombaire mettait en évidence une méningite lymphocytaire (protéinorachie = 1,07 g/L, 168 éléments blancs/mm3 dont 95 % de lymphocytes) et une PCR HSV1 positive.
Un traitement anti-infectieux par aciclovir a été débuté dès son admission, et le patient a été transféré en réanimation du fait des signes de gravité radiologiques avant d'être transféré en service de maladies infectieuses.
L'EEG initial retrouvait un ralentissement diffus prédominant à droite, sans activité critique ou périodique associée.

Après régression des troubles de la vigilance, le patient restait confus, désorienté et présentait une aphasie par défaut d'initiation du langage, un syndrome frontal

comportemental (apathie, adhérence à l'environnement, désinhibition, grasping et comportement de préhension…) et cognitif (troubles attentionnels majeurs), une agnosie et une apraxie dans l'utilisation des objets. Ces troubles cognitivo-comportementaux ont justifié une rééducation en MPR neurologique à l'hôpital Sud, en hospitalisation à temps complet puis en hôpital de jour.

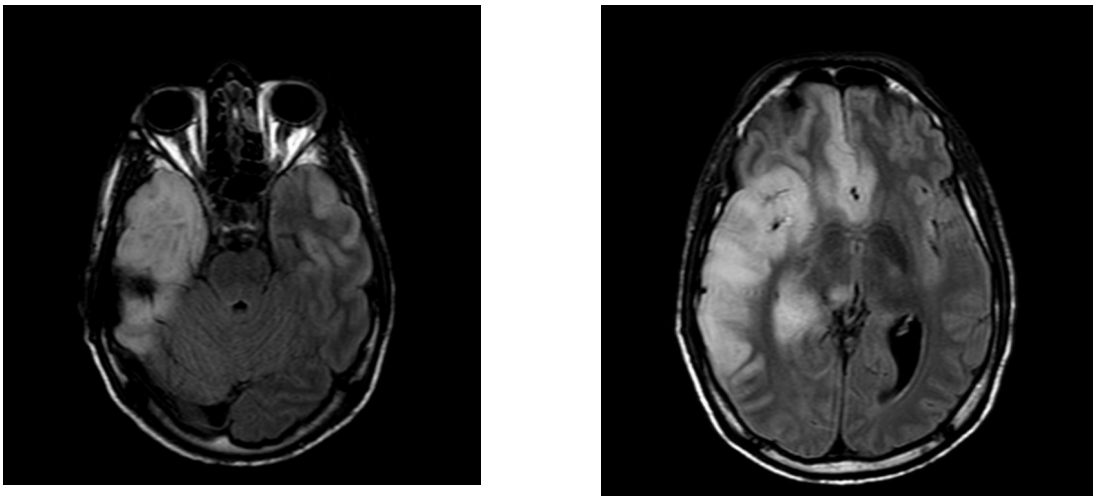


Figure 5 : IRM cérébrale réalisée à 24h de l'admission ; séquence FLAIR : hypersignaux en régions pariéto-temporo-insulaire droite, temporale gauche et cingulaire paramédiane bilatérale associées à un effet de masse sur le ventricule latéral droit.

Il a par la suite bénéficié d'une prise en charge au Centre de Ressources pour Lésés Cérébraux et d'une rééducation orthophonique en libéral.

** Evolution générale et fonctionnelle :*

En fin de séjour en service de rééducation (soit 3 mois après la prise en charge initiale), l'autonomie du patient restait incomplète, du fait d'un ralentissement important et d'une distractibilité dans la réalisation des tâches, justifiant une supervision pour la toilette, l'habillage et la prise de repas. Le comportement restait calme et sans opposition. Il est retourné vivre au domicile familial au décours de son séjour hospitalier.

A 5 mois de la prise en charge initiale, il a été ré-hospitalisé en service d'épileptologie en raison d'épisodes stéréotypés répétés associant une fixité du regard, une rupture de contact, un hochement de tête et une aphasie. L'EEG enregistrait des crises frontales droites diffusant sur l'ensemble de la convexité fronto-temporale droite sans

état de mal épileptique associé. Le diagnostic d'épilepsie partielle à départ temporal droit a été retenu et un traitement anti-épileptique par carbamazépine était débuté, permettant une bonne évolution clinique et électrophysiologique. Ce traitement a par la suite été relayé par du lincosamide en raison d'effets indésirables digestifs.

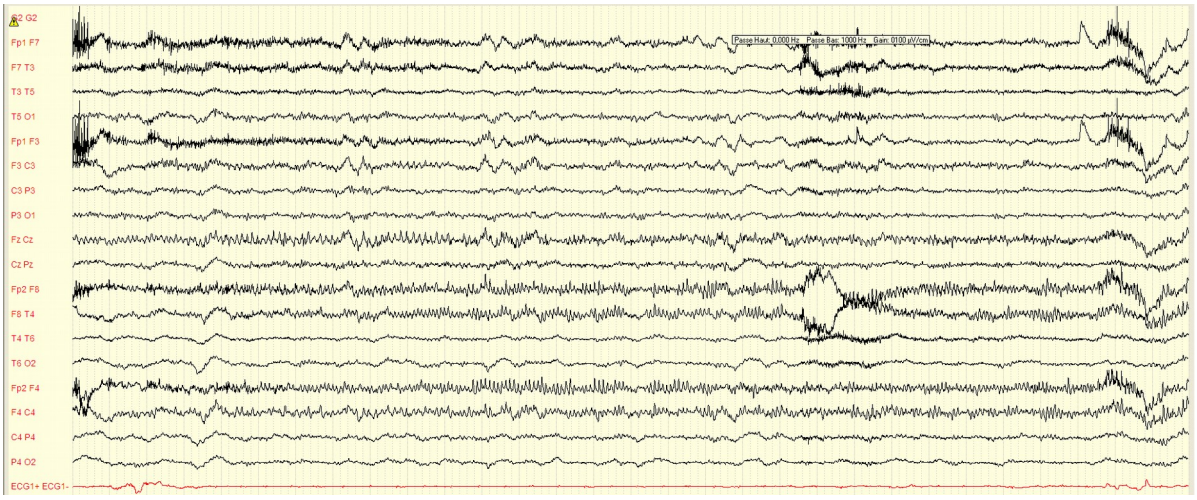


Figure 6 : EEG de veille à 5 mois de la prise en charge initiale. Crise fronto-temporale droite

Après 6 mois, il était toujours domicilié chez ses parents, et son autonomie restait limitée du fait d'un besoin de surveillance et de stimulation pour la réalisation de l'ensemble des tâches de la vie courante. Le comportement restait perturbé par une agitation motrice avec déambulation, la difficulté à respecter les interdits et un manque de flexibilité. Une mesure de protection juridique a alors été mise en place.

A 9 mois, une nouvelle hospitalisation pour état de mal épileptique partielle a été nécessaire et une bi-thérapie par lincosamide et carbamazépine était débutée. Les crises se sont par la suite amendées, mais le patient conservait des épisodes réguliers et paroxystiques de nausées invalidantes. Il n'a plus nécessité de nouvelle hospitalisation pour ce motif par la suite.

Les troubles du comportement se sont par la suite accentués, avec notamment une déambulation permanente, fugues nocturnes, des comportements inadaptés en société dont une désinhibition, une hyperphagie, des éléments obsessionnels, un oubli un mesure et une mise en danger régulière. L'ensemble de ces éléments ont justifié des hospitalisations de répit itératives. Des démarches pour une entrée en établissement médico-social adapté ont été débutées.

** Description neuropsychologique :*

L'évaluation de débrouillage à 2 mois des premiers symptômes retrouvait un score de MOCA à 22/30 et une BREF à 8/18 du fait d'un syndrome dysexécutif marqué et d'un trouble en mémoire antérograde verbale par défaut majeur de récupération et sans franc bénéfice de l'indiçage. On relevait également une prosopagnosie concernant les visages des intervenants médicaux et paramédicaux.

Une stimulation cognitive axée sur les capacités attentionnelles et le fonctionnement exécutif a été réalisée durant la prise en charge rééducative. Celle-ci a permis une amélioration du syndrome dysexécutif, constatée aux tests de contrôles réalisés à 4 mois de la prise en charge initiale (MOCA = 22/30, BREF = 15/18). La mémoire antérograde verbale restait perturbée, mais les processus de récupération s'étaient améliorés.

La première évaluation neuropsychologique structurée était réalisée à 6 mois des premiers symptômes et retrouvait une atteinte des capacités attentionnelles, un syndrome dysexécutif comportemental et cognitif (notamment des persévérations et un défaut de mise en place de stratégies et de résolution de problèmes *au test du Wisconsin*) ainsi qu'un trouble en mémoire antérograde sévère prédominant sur matériel visuel par défaut de stockage et de récupération mnésique, ainsi qu'un affaiblissement des capacités de cognition sociale (défaut d'identification des expressions faciales et de la théorie de l'esprit).

La deuxième évaluation à 18 mois mettait en évidence une désorientation temporelle majeure, une franche aggravation de la mémoire antérograde verbale et visuelle avec des performances effondrées et un oubli à mesure, une relative stabilité des éléments dysexécutifs cognitifs (persévérations dans plusieurs épreuves, défaut de gestion des interférences, affaiblissement des fluences catégorielles et de la programmation gestuelle), qui se sont par contre aggravés sur le plan comportemental (installation d'une désinhibition, d'une euphorie et de rires immotivés), une fragilisation de la mémoire de travail auditivo-verbale et la persistance de troubles attentionnels.

** En résumé*

Il s'agit d'un patient de 31 ans hospitalisé pour une encéphalite herpétique avec localisation limbique bilatérale prédominant à droite et dont la prise en charge a été retardée de 5 jours par rapport aux premiers symptômes.

L'évolution s'est compliquée d'une épilepsie fronto-temporale droite associée à un épisode d'état de mal épileptique, et des troubles neuropsychologiques invalidants. En effet, il existait un syndrome dysexécutif sévère, tant sur le plan cognitif que comportemental, associé à des capacités mnésiques effondrées et en aggravation au fil du temps, ainsi que des troubles de la compréhension. L'ensemble de ces troubles étaient à l'origine d'une franche restriction de l'autonomie, nécessitant l'entrée en établissement médico-social adapté, pour laquelle les démarches sont actuellement en cours.

b) Description de trois cas d'encéphalites dysimmunes

a) Patiente n°13

Il s'agit d'un patiente droitière de 23 ans, sans antécédents, ni traitement au long cours, et ne présentant aucun trouble cognitif sous-jacent. Elle est diplômée d'un BTS et travaillait comme réceptionniste et assistante de direction dans un hôtel.

** Description clinique, histoire de la maladie :*

Elle était adressée par son entourage en raison d'une rupture avec son état antérieur de survenue sub-aiguë et associant des symptômes maniaques (hyperactivité, mégalomanie et dépenses excessives injustifiées), des éléments délirants par mécanisme hallucinatoire, un comportement obsessionnel, ainsi qu'un épisode d'hypertonie généralisée.

A l'évaluation clinique initiale, elle présentait un état d'agitation important, un comportement inadapté et une désinhibition. L'examen neurologique était sans particularité, tout comme les examens paracliniques (scanner cérébral et bilan biologique). Les troubles du comportement se sont rapidement aggravés, nécessitant sédation et contention physique. Le diagnostic de primo-décompensation maniaque était retenu et la patiente a été hospitalisée en psychiatrie.

Au 11ème jour d'hospitalisation, les troubles du comportement persistaient malgré un traitement psychotrope par aripiprazole, loxapine et diazépam. Devant cette

symptomatologie pharmaco-résistante associée à un trouble de la vigilance fébrile, elle a été transférée aux urgences.

A la prise en charge, étaient constatés: une altération de l'état général, une obnubilation, une jargonaphasie, des dyskinésies et une plégie du membre supérieur droit mise sur le compte d'une lésion du plexus brachial sur l'agitation.

L'angio-scanner cérébral de contrôle puis l'IRM cérébrale étaient sans anomalie. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire (CRP = 95 mg/L), une cytolyse hépatique (ASAT à 6N, ALAT à 2N) et une cholestase anictérique (GGT à 1,5N, PAL à 1,5N).

La ponction lombaire retrouvait une méningite lymphocytaire (protéines = 0,28 g/L ; 40 éléments blancs/mm3, 90 % de lymphocytes) stérile. L'EEG était sans particularité.

Un traitement anti-infectieux probabiliste d'une méningo-encéphalite infectieuse avait été débuté.

Au 13ème jour de la prise en charge initiale, après une aggravation brusque de son état de vigilance, la patiente a été transférée en réanimation et intubée. Une nouvelle ponction lombaire retrouvait une méningite lymphocytaire stérile. Le premier bilan auto-immun à la recherche d'anticorps anti-onco-neuronaux dans le sang et le LCR était négatif. Finalement, la répétition du bilan immuno-histochimique a permis de retrouver des anticorps anti-NMDA dans le LCR.

Un traitement par immunoglobulines (Clairyg pendant 5 jours) a été instauré au 19ème jour d'hospitalisation, ainsi qu'une corticothérapie intraveineuse (1g/j pendant 3 jours puis à 1mg/kg/j) à partir du 20ème jour. Une amélioration de la vigilance était alors observée. L'état neurologique demeurait néanmoins précaire, avec la survenue d'une crise tonico-clonique généralisée justifiant un traitement par leviracetam, l'installation de mouvements anormaux (dyskinésies bucco-faciales et distales) et un syndrome confusionnel fluctuant.

Un traitement immunosupresseur par rituximab (1 cure par semaine pendant 4 semaines) a finalement été instauré en association aux corticoïdes, et sur avis du centre national de référence des encéphalites auto-immunes, à partir du 40ème jour de prise en charge.

Une amélioration franche de la vigilance a alors été observée à compter du 44ème jour d'hospitalisation. Un relais par acide mycophénolique a secondairement été

débuté.

Le bilan d'extension étiologique a permis la mise en évidence deux lésions hépatiques pour lesquelles une hépatectomie droite élargie au segment I et une sous-segmentectomie II et III ont été réalisées. L'analyse anatomopathologique définitive retenait le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale et d'adénome hépatique.

La patiente a ensuite bénéficié d'une rééducation en service de MPR Neurologique à l'hôpital Sud.

** Evolution générale et fonctionnelle :*
Après instauration du traitement immunosuppresseur, de rapides progrès étaient observés avec la régression de l'ensemble des éléments du syndrome encéphalitique au bout de quelques semaines. L'autonomie était également rapidement récupérée de façon complète, et la reprise professionnelle a pu avoir lieu 11 mois après son hospitalisation initiale, sans difficultés notables.

Le traitement anti-épileptique a été progressivement suspendu au bout de 18 mois, sans récidive de crise.
La corticothérapie a progressivement été diminuée puis suspendue au bout de 8 mois. Le traitement immunosuppresseur par acide mycophénolique a été arrêté après 2 ans d'évolution favorable, sans aucun événement neurologique notable au décours.

** Description neuropsychologique :*
Les évaluations de débrouillage réalisées à 2 mois des symptômes initiaux retrouvaient un MMSE à 28/30, une BREF à 18/18 et une épreuve des 5 mots de Dubois à 9/10 (5+0; 2+2).

Le bilan neuropsychologique réalisé à 3 mois objectivait un profil cognitif globalement satisfaisant, avec néanmoins un manque du mot en dénomination d'images, une fragilité en mémoire rétrograde lors de l'évocation autobiographique et un ralentissement modéré (retrouvé uniquement au *Code WAIS*).

Sur le plan mnésique, il existait un affaiblissement du rappel différé au *RL/RI16,* avec capacités de reconnaissance dans les normes. Les performances sur matériel contextualisé (*Histoire de la Batterie 84)* étaient normales Le rappel de figure était affaibli, tant de façon immédiate que différée.
Les fonctions exécutives étaient conservées, mais on notait une tendance à la persévération lors de *l'épreuve du Wisconsin* et des *séries gestuelles*, ainsi que des capacités d'attention sélective et d'attention divisée légèrement affaiblies.

L'ensemble des scores de débrouillage (MMSE / BREF / 5 mots de Dubois) était normal lors d'une réévaluation à 5 mois, mais il persistait une fatigue cognitive lors des périodes de concentration prolongée.

Un épisode dépressif modéré (aboulie, anhédonie et troubles du sommeil) a été observé à plus de 3 ans de l'hospitalisation initiale, et a été considéré comme réactionnel à un stress professionnel, et n'avait pas nécessité de thérapeutique spécifique.

Le suivi neurologique se poursuit actuellement (soit à plus de 5 ans des troubles initiaux), et la patiente demeure asymptomatique. Il n'existe à ce jour que de discrètes difficultés dans le maintien en mémoire de nouveaux apprentissages sans retentissement fonctionnel notable et qui restent à interpréter prudemment dans le contexte de syndrome anxio-dépressif modéré mais toujours présent.

** En résumé* :
Il s'agit d'une patiente de 23 ans, prise en charge pour une symptomatologie initiale à prédominance psychiatrique, rapidement compliquée de troubles de la vigilance et d'une épilepsie pour laquelle une encéphalite à anticorps anti-NMDA a été diagnostiquée. Deux lésions hépatiques bénignes ont été réséquées et un traitement immunosuppresseur par corticothérapie, rituximab puis acide mycophénolique a été débuté. A la phase subaiguë, la patiente présentait principalement un affaiblissement de la consolidation en mémoire épisodique verbale et de discrets éléments dysexécutifs. L'évolution fut rapidement favorable de façon générale, mais également sur le plan cognitif, permettant la reprise de l'ensemble des activités antérieures.

b) Patient n° 24

Il s'agit d'un patient droitier de 47 ans, d'origine réunionnaise, aux antécédents de diabète de type 1 diagnostiqué depuis 3 ans, d'hypertension artérielle, de cardiopathie ischémique et de troubles du sommeil. Il était traité par perindopril, atenolol, rosuvastatine, kardegic, diazépam et pompe à insuline.
Il avait été scolarisé jusqu'en fin d'école primaire, travaillait comme jardinier et ne présentait pas de troubles cognitifs sous-jacents.

** Description clinique, histoire de la maladie et évolution:*

Il était hospitalisé devant un syndrome confusionnel de survenue brusque associant une désorientation temporo-spatiale, une palilalie, l'absence de réponse adaptée aux sollicitations et une prosopagnosie étendue à l'ensemble de ses proches.
A son admission, le patient était confus, désorienté dans le temps et l'espace, apyrétique ; la glycémie capillaire était normale. Ces manifestations ont régressé en moins de 24h, laissant une amnésie lacunaire de l'événement. Un traitement probabiliste par aciclovir a été réalisé pendant 24h, puis suspendu devant la récupération complète rapide et la normalité des examens
Les explorations paracliniques par IRM cérébrale, EEG de veille et biologie étaient normales. La ponction lombaire n'a pas pu être réalisée. Le patient a ensuite regagné son domicile et repris son activité professionnelle.

Le suivi neurologique au décours retrouvait la répétition d'épisodes similaires et stéréotypés au décours de son hospitalisation, associant sensation épigastrique ascendante, rupture du contact, automatismes gestuels durant 10 à 30 minutes, suivis d'une confusion. Une hyperglycémie modérée (2g/L) sans cétose était systématiquement constatée de façon concomitante. On retrouvait également des plaintes mnésiques évoluant depuis 6 mois.
Un nouvel EEG de veille, ainsi qu'un EEG après privation de sommeil s'étaient avérés normaux.
La ponction lombaire retrouvait des bandes oligo-clonales restreintes au LCR et des anticorps anti-GAD 65. Ces anticorps étaient également retrouvés au niveau plasmatique depuis la découverte de son diabète 3 ans plus tôt.
Le diagnostic d'encéphalite auto-immune par anticorps anti-GAD 65 a été retenu après réunion de concertation régionale devant l'association de troubles mnésiques,

de probables crises à départ temporal et la présence des anticorps spécifiques dans le LCR. Un traitement par immunoglobulines intra-veineuses a été débuté 9 mois après la première hospitalisation.
Dès la 1ère cure, le patient ne présentait plus d'épisode de malaise et décrivait une amélioration nette de ses performances mnésiques, constatées notamment à son travail. Les immunoglobulines mensuelles ont été espacées (toutes les 6-8 semaines) à partir de la 7ème cure.
Au 14ème mois d'évolution, se sont développées des douleurs des membres inférieurs, à type de spasmes et de décharges électriques, associées à une raideur et une invalidité fonctionnelle. Les imageries rachidiennes étaient sans particularité. L'électroneuro-myogramme retrouvait une activité spontanée et permanente enregistrée dans les muscles proximaux des membres inférieurs.
Le diagnostic de Stiff Man syndrome (ou syndrome de l'homme raide) a ensuite été retenu. Un traitement symptomatique par benzodiazépines s'est révélé efficace. Les cures d'immunoglobulines ont été poursuivies puis secondairement espacées devant l'évolution favorable.

A 2 ans et demi de la première hospitalisation, et après 20 mois passés sous immunoglobulines, le traitement a finalement été suspendu. Il n'existait en effet plus aucun épisode évoquant des crises d'épilepsie, et le patient rapportait une nette amélioration de son fonctionnement cognitif, permettant la reprise de l'ensemble des activités antérieures.
L'évolution reste à ce jour satisfaisante malgré l'arrêt du traitement à visée étiologique il y a maintenant 6 mois.

** Description neuropsychologique :*

Les évaluations de débrouillage successives sont résumées dans le tableau suivant :

	J3	**J8**	**M9 (1ère cure d'IgIV)**	**M11 (3ème cure d'IgIV)**	**M22 (11è cure d'IgIV)**	**M29 (16è cure d'IgIV)**
MMSE	18/30	24/30	25/30	27/30	20/30	23/30
BREF		15/18	14/18	16/18	17/18	18/18
5 mots		8/10	7/10	8/10	9/10	9/10

Un premier bilan neuropsychologique réalisé à 7 mois de l'hospitalisation initiale

retrouvait une altération de la mémoire antérograde verbale caractérisée par un trouble du rappel libre non normalisé à l'indiçage lors de l'épreuve du *RL/RI16,* en rappel immédiat et différé, avec néanmoins une préservation de la reconnaissance. La reconnaissance visuelle était affaiblie au *test des portes,* mais le *rappel de figure* était correct. La mémoire autobiographique était lacunaire. Des éléments dysexécutifs étaient observés, avec une fragilité en mémoire de travail verbale, un ralentissement, un affaiblissement des fluences, la perte de certains mécanismes opératoires et une faiblesse du raisonnement non verbal. Sur le plan instrumental, une anomie était observée et interprétée comme corrélée au niveau socio-éducatif du patient. Il présentait également des difficultés praxiques.

L'évaluation neuropsychologique de contrôle réalisée à 14 mois, et après la 5ème cure d'immunoglobulines, retrouvait les mêmes troubles en mémoire antérograde verbale et visuelle, mais également exécutifs et instrumentaux. Il existait des fluctuations d'un test à l'autre, limitant l'interprétation des résultats. Le faible niveau socio-culturel du patient restait également un facteur limitant. L'amélioration subjective fonctionnelle rapportée dans le quotidien faisait néanmoins retenir une tendance évolutive favorable.

Un 3ème bilan a été réalisé à 22 mois, juste avant administration de la 11ème cure d'immunoglobulines. Il retrouvait un profil cognitif similaire aux évaluations précédentes, sensiblement détérioré. Les progrès étaient néanmoins maintenus au quotidien. La baisse de performances objectivée au bilan standardisé a été attribuée à l'effet de fin de dose du traitement par immunoglobulines, et à la prise concomitante de benzodiazépines à visée antalgique.

** En résumé :*

Il s'agit d'un patient de 47 ans, d'un faible niveau socio-éducatif, ayant développé un diabète insulino-dépendant, une encéphalite auto-immune et un Stiff Man syndrome d'origine dysimmune et secondaires à la présence d'anticorps anti-GAD 65 au niveau plasmatique et du LCR. Les manifestations neurologiques centrales consistaient en de probables crises partielles à départ temporal, des troubles cognitifs à prédominance mnésique par défaut de stockage, ainsi que des éléments dysexécutifs.

L'évolution fonctionnelle sous traitement par immunoglobulines s'est révélée favorable, avec notamment la régression complète des crises d'épilepsie et l'amélioration des plaintes mnésiques, malgré des évaluations neuropsychologiques successives globalement inchangées.

c) Patiente n°26

Il s'agit d'une patiente droitière de 23 ans, sans antécédent personnel, ni traitement au long cours. On retrouve un antécédent familial au 1er degré de lupus érythémateux disséminé. Elle est diplômée d'un BEP et travaillait comme serveuse.

** Description clinique, histoire de la maladie:*

Elle a été hospitalisée pour des céphalées atypiques unilatérales gauches évoluant depuis 2 jours et une crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée.
L'examen clinique initial retrouvait un syndrome confusionnel, une paralysie faciale centrale droite, des céphalées persistantes et la perception d'odeurs désagréables (rapportées depuis plusieurs jours) sub-fébriles.
L'IRM cérébrale objectivait un hypersignal T2 du pôle temporal interne gauche associé à une prise de contraste discrète, en faveur d'une encéphalite nécrotique limitée.
La ponction lombaire retrouvait une méningite lymphocytaire (protéines = 0,95 g/L ; 38 éléments blancs/mm3 dont 90 % de lymphocytes) stérile. Les PCR virales étaient négatives à deux reprises. Il n'existait pas de synthèse intra-thécale d'immunoglobulines. La recherche d'anticorps anti-onconeuronaux (VGKC et NMDA) était négative.

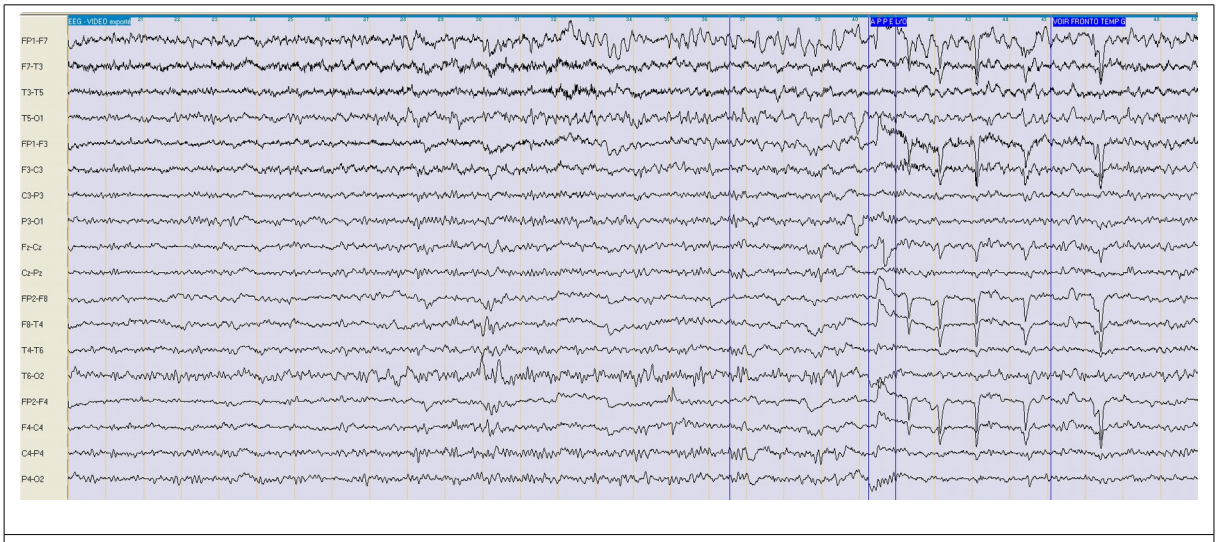


Figure 7 : EEG à l'admission : ralentissement temporal droit, crise temporale gauche

A l'EEG, on observait un tracé irrégulier et ralenti de façon prédominante en région temporale droite, ainsi qu'une crise temporale gauche. Un traitement anti-épileptique par lamotrigine avait été instauré.

L'hypothèse initiale d'une encéphalite d'origine infectieuse a été réfutée et les traitements anti-infectieux ont été suspendus.
Le bilan auto-immun retrouvait une élévation des anticorps anti-thyropéroxydase (3630 UI/mL) et anti-thyroglobuline (314 UI/mL). Les hormones thyroïdiennes étaient normales (TSH = 1,95 mmUI/L).
L'IRM cérébrale de contrôle à 15 jours montrait une évolution atrophique de la lésion hippocampique gauche, associée à une discrète composante hémorragique.
Le diagnostic d'encéphalite auto-immune associée à une thyroïdite de Hashimoto avait été retenu.

Devant l'étiologie inflammatoire de l'encéphalite et la persistance de troubles mnésiques importants, une corticothérapie systémique (1mg/kg/j) a été initiée.

Un carcinome papillaire thyroïdien pT1bN1M0 avec envahissement ganglionnaire et embole vasculaires lymphatiques et veineux a été mis en évidence. Une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire a été réalisée, et suivie d'une irathérapie.

Le diagnostic étiologique définitif du tableau encéphalitique reste indéterminé, possiblement auto-immun du fait de la présence d'anticorps anti-TPO, ou paranéoplasique devant la découverte d'un carcinome papillaire thyroïdien.

** Evolution générale et fonctionnelle :*
Deux mois après la prise en charge initiale, il existait une asthénie, une labilité émotionnelle et un comportement parfois inadapté. Les troubles mnésiques persistaient. Aucune nouvelle crise d'épilepsie n'a été observée et la perception d'odeurs désagréables avait complètement régressé.

L'IRM cérébrale réalisée après 4 mois de corticothérapie objectivait la régression complète des signes d'encéphalite, avec un aspect légèrement atrophique

séquellaire temporal interne gauche.
Les plaintes mnésiques se sont partiellement améliorées. La corticothérapie a alors été diminuée puis arrêtée au bout de 8 mois.
Il persistait néanmoins des troubles anxieux ainsi que des difficultés attentionnelles quotidiennes, mais affectant peu les activités habituelles. La patiente a pu reprendre son activité professionnelle à mi-temps au bout de 10 mois.
Le traitement anti-épileptique a pu être suspendu après 14 mois, sans récidive de crise.

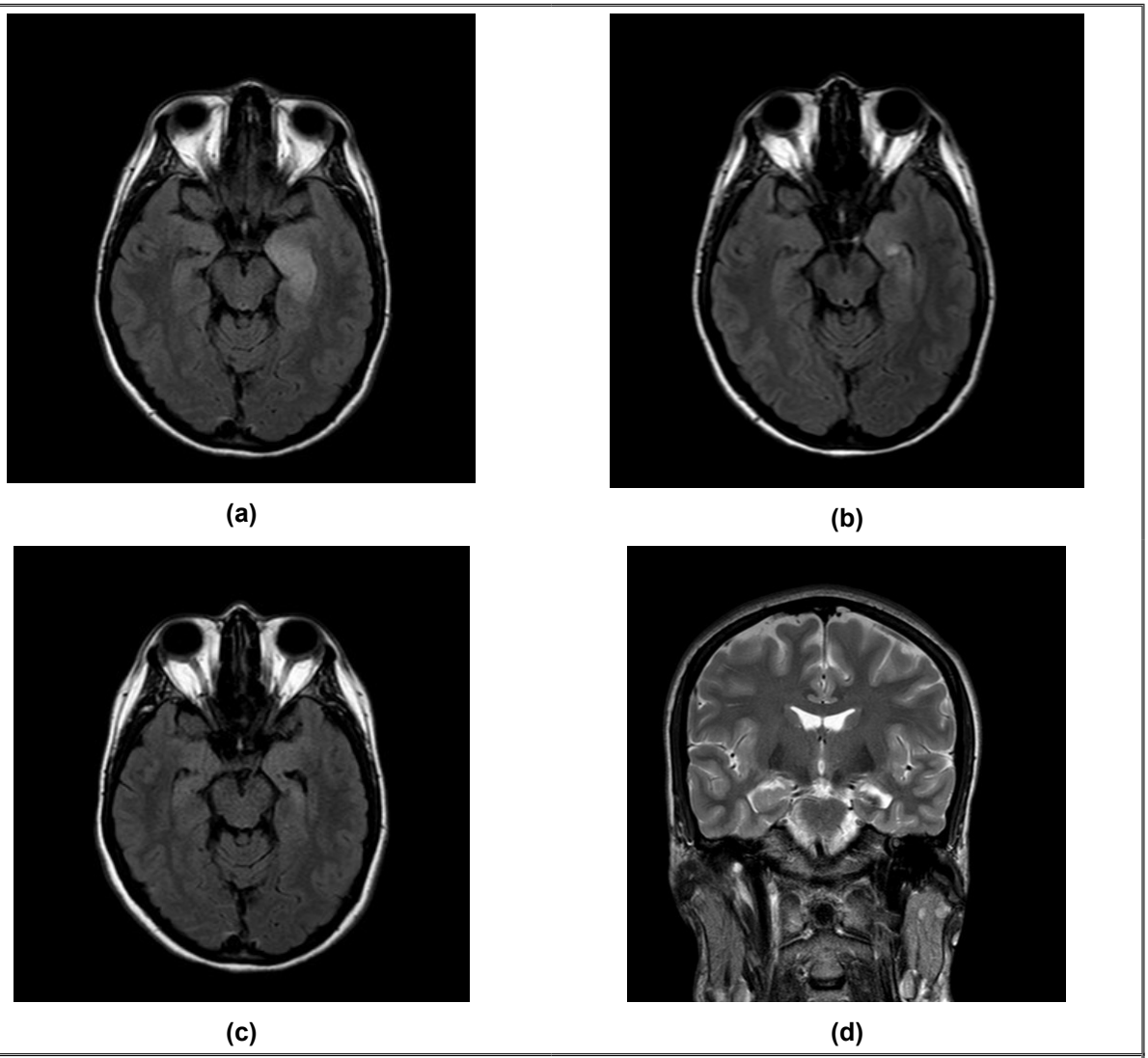


Figure 8 : IRM cérébrales successives, séquences FLAIR et T2 : **(a) J1**, hypersignal temporal interne gauche avec aspect légèrement oedématié. **(b) J15,** régression et évolution vers l'atrophie de la lésion hippocampique gauche. **(c) M4**, régression quasiment complète de l'hypersignal temporal interne gauche avec aspect rétractile. (**d) M8**, atrophie hippocampique gauche marquée.

Les troubles de l'humeur restaient au premier plan, justifiant une prise en charge médicamenteuse par escitalopram puis fluoxetine, ainsi qu'une hospitalisation en

psychiatrie. La prise en charge est pour le moment poursuivie.
Sur le plan thyroïdien, une récidive locale du carcinome papillaire a été découverte 24 mois après la prise en charge initiale, et prise en charge par curage ganglionnaire droit et iodothérapie. Il n'existe pas d'évolutivité à ce jour.

** Description neuropsychologique :*

Les évaluations de débrouillage successives sont résumées dans le tableau suivant :

	J3	**M2**	**M4**	**M8**
MMSE	28/30	27/30	25/30	26/30
BREF	17/18	14/18	18/18	17/18

Le premier bilan neuropsychologique réalisé 15 jours après l'admission de la patiente retrouvait une baisse de l'efficience mnésique verbale manifestée par un rappel libre déficitaire et non corrigé par l'indiçage au *RL/RI16,* aussi bien de façon immédiate que différée. Les performances de reconnaissance étaient modérément affaiblies. Les capacités de mémoire antérograde visuelle étaient parfaitement préservées. Une réduction des capacités d'attention divisée et de mémoire de travail verbale était observée, tandis que le reste des fonctions exécutives étaient conservées. La compréhension de certains mots était réduite de façon surprenante au vu du niveau éducatif, ainsi que la fluence catégorielle, pouvant évoquer une atteinte du fonctionnement sémantique.

L'évaluation de contrôle à 12 mois objectivait une amélioration des déficits observés. La mémoire épisodique verbale restait affaiblie mais l'indiçage était à présent efficient, aussi bien en rappel immédiat que différé. Les difficultés d'ordre sémantique n'étaient plus retrouvées. La mémoire de travail verbale restait fragile et on notait un défaut de flexibilité mentale à l'épreuve du *TMT B*. Ces anomalies exécutives sont à corréler au contexte anxieux notable que présentait la patiente.

L'évolution cognitive restait favorable après 54 mois, avec la normalisation de l'ensemble des résultats. Une fluctuation attentionnelle était observée, en lien avec une fragilité psychologique persistante.

** En résumé :*

Il s'agit d'une patiente de 23 ans, prise en charge pour céphalées atypiques et crise temporale gauche secondairement généralisée. Les explorations paracliniques ont retrouvé un taux élevé d'anticorps anti-TPO plasmatiques et un carcinome papillaire thyroïdien. Une corticothérapie systémique pendant 8 mois et une prise en charge chirurgicale et par iodothérapie de la lésion néoplasique ont été réalisées.

Sur le plan neuropsychologique, il existait un tableau amnésique antérograde verbal par défaut de stockage, ainsi qu'un trouble anxio-dépressif.

L'évolution générale et cognitive fut progressivement favorable, mais un syndrome dépressif caractérisé persiste.

IV- Discussion

Ce travail pour l'essentiel rétrospectif visait à étudier les profils neuropsychologiques observés au décours d'une encéphalite ou méningo-encéphalite infectieuse ou non infectieuse. Nous allons discuter les modalités de réalisation et les résultats obtenus.

A) Remarques et observations d'ordre méthodologique

a) Constitution de notre population

**** Population globale***

Nous nous sommes basés sur les données du DIM, permettant d'obtenir la liste relativement exhaustive des patients répertoriés comme ayant été hospitalisés au CHUGA pour une encéphalite ou méningo-encéphalite.

Ces données de santé publique, bien qu'utiles, présentent néanmoins des limites sur le plan méthodologique. Ces dernières ont pu être discutées lors d'évaluations épidémiologiques nationales (Mailles et al., 2007), et nous y avons également été confrontés.

En effet, nous avons obtenu une liste de 652 patients communiquée par le DIM, au sein de laquelle nous avons retrouvé de très nombreux cas de pathologies ne correspondant pas au diagnostic étudié. Nous avons notamment dû exclure plus d'un quart des patients (177/654 soit 27,1 %) en raison de pathologies d'ordre neurochirurgical (granulomes, tumeurs et abcès cérébraux, réalisation de craniectomies…) et un tiers (218/654 soit 33,3%) du fait d'un diagnostic médical ne correspondant pas à une méningo-encéphalite (autres infections du système nerveux central de type myélite, encéphalopathies et syndromes confusionnels secondaires à une autre pathologie médicale infectieuse ou non, iatrogénie…).

Nous avons par ailleurs enrichi cette base de données par l'ajout de patients suivis au sein de la cohorte ENCEIF, et donc repérés par le service de Maladies Infectieuses comme ayant présenté une encéphalite.

Il n'est donc pas certain que notre étude concerne l'ensemble des patients hospitalisés au CHUGA pour une encéphalite ou méningo-encéphalite.

*** Population de patients ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique**

Par contre, nous avons probablement obtenu la très grande majorité des bilans neuropsychologiques réalisés dans ce cadre nosologique.

En effet, les neuropsychologues des centres de rééducation de l'agglomération

grenobloise ont été contactés pour chacun des patients repérés pour y avoir été adressés au décours de la prise en charge médicale, et devaient confirmer ou non la réalisation d'une évaluation cognitive qui nous était ensuite adressée.
Les patients réévalués par les neuropsychologues du CHUGA étaient par ailleurs répertoriés dans la base CALLIOPE, outil numérique national destiné aux centres mémoires et interfacé avec la Banque Nationale Alzheimer pour l'analyse de données épidémiologiques.
Nous n'avons par contre pas pu repérer les patients qui auraient pu bénéficier d'une évaluation neuropsychologique à titre libéral, et nous n'avons pas contacté les centres de rééducation d'autres départements lorsque les patients étaient ensuite transférés pour la suite de leur prise en charge.

*** Données épidémiologiques**

Sur le plan épidémiologique, notre population globale ressemble à celle décrite par l'étude prospective nationale des encéphalite réalisée en 2007 (Mailles et al., 2009), notamment par la prédominance d'hommes âgés en moyenne de plus de 50 ans (54 ans dans l'étude prospective comprenant également les cas pédiatriques ; 60,5 ans pour notre étude réalisée chez les adultes).
La proportion de patients dont l'étiologie n'avait pu être retrouvée était plus faible dans notre étude (17,6%), correspondant au seuil inférieur des estimations épidémiologiques décrites dans la littérature (Schmidt et al., 2011) (Mailles et al., 2009) (Mailles et al., 2007).
Les patients présentant une méningo-encéphalite infectieuse étaient les plus nombreux (90/131 soit 68,7%), et l'herpès virus était l'agent infectieux le plus représenté (27/90 soit 30,0 % des agents infectieux sur l'ensemble de la population), de façon relativement similaire aux études précédemment citées.
Nous avions fait le choix de retenir également les patients hospitalisés pour complication encéphalitique d'une méningite, ce qui explique de ce fait la sur-représentation d'infections par *Streptococcus pneumoniae* (20/90 soit 22,2 % de la population générale avec encéphalite infectieuse et 3/20 soit 15 % du groupe « infectieux » ayant eu un bilan neuropsychologique). Il nous paraissait en effet plus exhaustif de tenir compte de ces patients, dont le pronostic cognitif peut effectivement être très défavorable, même lorsque l'évolution globale semble correcte (Hoogman et al., 2007) (Weisfelt et al., 2006) (Christie et al., 2017).

Une encéphalite dysimmune était retrouvée pour 13,7 % (18/131) des patients. Cette estimation est inférieure aux chiffres actuellement décrits dans la littérature (Boucher et al., 2017a).
Pour la moitié des patients (9/18 soit 50%) des anticorps spécifiques étaient retrouvés, avec une prédominance d'anticorps dirigés contre des antigènes intra-cellulaires (GAD (n=4), RI (n=1), MA2 (n=1)) comparativement aux anticorps visant des antigènes membranaires (anti NMDA (n=1), GABAb (n=1), LGI1 (n=1)). Cette répartition est relativement similaire à celle récemment décrite dans une étude évaluant l'épidémiologie des encéphalites auto-immunes (Dubey et al., 2018).
Des pathologies inflammatoires systémiques (sarcoïdose, maladie de Gougerot Sjögren et maladie de Hashimoto) ou paranéoplasiques étaient observées dans des proportions moins importantes.

*** Remarques concernant le groupe de patients avec évaluation neuropsychologique**

Le groupe des 33 patients évalués sur le plan neuropsychologique n'est pas représentatif de l'ensemble de la population hospitalisée pour encéphalite ou méningo-encéphalite.
En effet, d'un point de vue démographique, malgré un même sex-ratio et un âge relativement similaire par rapport à notre population source, les patients évalués sur le plan cognitif présentaient plus fréquemment une encéphalite non infectieuse (41,2% contre 31,3% dans l'effectif global) prise en charge en neurologie dans la moitié des cas (48,5% contre 29%), et ils avaient plus fréquemment été adressés en service de rééducation au décours de la prise en charge initiale (52% contre 34,8%). Le niveau d'éducation était également particulièrement élevé, avec 45% des patients diplômés d'un baccalauréat ou plus.
Cette sur-sélection particulière peut s'expliquer par de nombreux facteurs.
Il s'agissait pour la plupart de patients jeunes et en âge de travailler, pour lesquels l'évaluation cognitive pouvait être un facteur décisif de reprise de leur activité professionnelle. La moyenne d'âge était également influencée par la proportion notable de patients avec une encéphalite non infectieuse, plus jeunes. Il existe en effet un intérêt particulier pour cette entité étiologique, dont les connaissances restent à étayer.
La plupart de ceux ayant bénéficié d'une rééducation a été évaluée au cours du

séjour en rééducation, puis éventuellement réévalués à distance. Le bilan neuropsychologique permet de réaliser l'inventaire des troubles avant de débuter une remédiation cognitive adaptée, puis d'en évaluer les bénéfices à distance.
Les autres patients étaient évalués au CMRR du CHUGA, et avaient pour la plupart été hospitalisés en service de neurologie puis suivis par un neurologue, plus sensibilisé au repérage et à la prise en charge d'éventuelles complications cognitives.
Les patients testés étaient probablement ceux ayant le mieux récupéré par rapport à l'ensemble de la population source. En effet, la réalisation d'un bilan neuropsychologique exhaustif est longue et exigeante pour le patient testé, et il n'est généralement pas possible de proposer ce genre d'épreuve à un sujet déjà trop altéré sur le plan général ou cognitif.

L'évaluation de la récupération globale par le GOS retrouvait 87 % de patients avec une évolution satisfaisante (soit des scores à 4 ou 5), ce qui correspond à des valeurs similaires à une étude pronostique récente (Mailles et al., 2012). Nous avions par contre un taux moins important de patients dont la récupération était considérée comme complète (42 % de GOS à 5). Il convient néanmoins de remarquer que ces scores étaient estimés au travers des courriers de consultation, et non calculés de façon standardisée.

b) **Bilan neuropsychologique, hétérogénéité des données disponibles, choix dans celles conservées**

Si les évaluations neuropsychologiques de routine sont globalement standardisées, nous avons néanmoins été confrontés à plusieurs difficultés lors de la collecte des données.

En effet, les bilans ont pour la plupart été réalisés de façon à explorer les différentes sphères cognitives que sont la mémoire épisodique verbale et visuelle, les fonctions exécutives et les fonctions instrumentales.
Ces grandes sphères, et notamment les deux dernières citées, englobent de nombreuses sous-entités diverses, dont l'évaluation exhaustive peut se révéler laborieuse. Il existe par ailleurs plusieurs tests disponibles pour une même sphère, dont le choix relève des habitudes de l'examinateur, du niveau socio-éducatif du

patient, du degré d'atteinte, de la pénibilité prévisible ou des normes disponibles ou actualisées.
Ainsi, la mémoire épisodique verbale a été testée par l'épreuve du *RL/RI16* (Lemos et al., 2015) dans la majorité des cas, mais une variante par le *California Verbal Learning Test* (Delis et al., 1988) a été proposée à certains patients (pour limiter l'effet test-re test entre deux évaluations rapprochées dans le temps, ou bien proposer une épreuve moins décontextualisée). D'autres versions existent et ont été utilisées chez les patients très âgés (Vandenberghe et al., 2015a), ou bien ne maîtrisant pas la langue française ou ayant un faible niveau de scolarisation (Dessi et al., 2009). Ces épreuves alternatives ont été réalisées en proportions anecdotiques, et ont des échelles de cotations différentes et non équivalentes au *RL/RI16.* Dans le but d'analyser des données les plus homogènes possibles, nous avons donc fait le choix de ne pas les retenir dans notre démarche méthodologique.

Dans le même esprit, nous n'avons pas retenu les quelques tests spécifiques qui n'avaient été proposés qu'à une faible proportion de patients.

Pour plus de clarté, nous avons régulièrement dû sélectionner quelques sous-scores de certaines évaluations, car aucun test ne fait appel qu'à une fonction cognitive spécifique. Ainsi, les résultats d'une même épreuve peuvent être impactés pour diverses raisons. Dans le cadre de nos analyses, nous avons donc souhaité sélectionner les scores les plus spécifiquement reliés à une catégorie cognitive.
Les résultats de ces épreuves sont habituellement considérés comme pathologiques lorsqu'ils sont inférieurs ou égaux à -1,65 DS ou à 5 centiles. Nous avons également choisi de considérer une catégorie de résultats affaiblis sans atteindre le seuil pathologique, afin de ne pas méconnaître une atteinte modeste secondaire à la maladie.
Il convient de noter que nous n'avons pu considérer que les résultats quantitatifs normés, et que les observations qualitatives n'ont pas pu être prises en compte à l'échelle de l'analyse de groupe. Ainsi en cas de score au seuil pathologique, nous n'avons pas pu analyser les erreurs et processus pathologiques à l'origine des résultats observés (par exemple la fluence catégorielle *noms d'animaux* peut être abaissée part défaut de recherche active de mots associés à la catégorie, par persévérations sur des mots déjà cités, par incompréhension du concept évoqué, par

oubli de la consigne, par distractibilité du sujet durant la tâche…), alors que cela est utile lors de l'analyse individuelle et personnalisée de chaque bilan réalisé.

L'évaluation neuropsychologique s'applique généralement à réaliser une anamnèse, comprenant un entretien clinique à la recherche de symptômes anxio-dépressifs. Celui-ci peut être réalisé de façon libre, ou orientée par diverses échelles standardisées (Snaith, 2003). Dans le cadre de notre recueil de données, nous avons effectué une recherche binaire sur la mention ou non de symptômes anxieux ou dépressifs, sans gradation de ces derniers, en l'absence d'échelle standardisée reproduite dans l'ensemble des évaluations.

Nous n'avons pas non plus eu accès aux évaluations orthophoniques.
Moins de 10 % des patients étaient décrits comme aphasiques au travers des compte-rendus neuropsychologiques, mais il est possible que des troubles du langage discrets soient passés inaperçus, tout en ayant un retentissement sur certaines épreuves en modalité verbale.

Enfin, l'ensemble des données neuropsychologiques ont été recueillies par différents examinateurs, ce qui nous expose à un risque de biais d'évaluation par défaut de reproductibilité des tests entre les différents évaluateurs. Il s'agit néanmoins d'échelles normées, permettant leur utilisation dans le cadre de la recherche, et limitant ce risque.

c) Gestion statistique et analyse des données

Les scores bruts de chaque analyse neuropsychologique ont été transformés en valeurs qualitatives «normale», «faible» ou «pathologique», pour permettre l'homogénéisation de résultats n'étant pas toujours interprétés selon les mêmes dénominateurs, et pour en faciliter leur lecture et la catégorisation des atteintes observées.

Hormis lors de l'analyse en fonction du délai du bilan, nous avons conservé le bilan le plus précocement réalisé pour chaque patient. Ce choix s'explique par le souhait de décrire les perturbations cognitives les plus « pures » et corrélées aux étiologies impliquées. Nous voulions également nous affranchir d'un possible effet « test-

retest » lié à la répétition des évaluations.

Nous avons comparé les résultats observés en fonction de l'étiologie sous-jacente, en constituant trois groupes hétérogènes et dont les effectifs étaient restreints pour deux des groupes (5 et 8 patients, respectivement pour les groupes « dysimmun » et « étiologie non déterminée »).
Le faible nombre de sujets limite la puissance statistique, et par conséquent la généralisation des observations réalisées.
Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient également hétérogènes d'un groupe à l'autre, ce qui peut constituer une limite dans l'interprétation de la comparaison des résultats neuropsychologiques. Certains facteurs sont en effet susceptibles d'influencer les performances neuropsychologiques, comme l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel. Nous les avons donc intégrés dans notre analyse statistique par régression logistique multinominale.
La latéralisation manuelle et la localisation cérébrale des lésions sont également impliquées dans l'expression de troubles cognitifs. Nous n'avons néanmoins pas pu en tenir compte lors de la modélisation statistique en raison du nombre élevé de variables et de l'effectif réduit.

Le nombre de variables analysées sur le plan statistique a également dû être restreint, dans un souci de conserver une puissance acceptable. Ainsi, nous avons orienté leur sélection en fonction de la pertinence des données (en privilégiant notamment les scores mnésiques), et de la tendance observée en comparant les groupes.

Nous avons également comparé les résultats en fonction du délai de réalisation du bilan par rapport à l'hospitalisation initiale. Nous avions déterminé une évaluation comme « tardive » lorsqu'elle avait été réalisée plus de 12 mois après l'admission. Ce seuil est discutable, et peut paraître précoce. En effet, dans le cadre d'encéphalites dysimmunes, la littérature décrit une amélioration des troubles cognitifs et notamment mnésiques au cours de la première année (Hébert et al., 2018) (Urakami, 2016) (Chen et al., 2018), mais les délais sont plus longs pour observer la récupération d'un fonctionnement satisfaisant, allant de 18 mois à 3 ans (Titulaer et al., 2013) (van Sonderen et al., 2016) (Leypoldt et al., 2013).

Ce délai de 12 mois est néanmoins un délai-seuil régulièrement pratiqué dans différentes études observationnelles neuropsychologiques (Nicolle and Moses, 2018) (Matricardi et al., 2016) (Laura Hokkanen et al., 1996).
Dans le cas de notre étude, le délai moyen de réalisation du bilan neuropsychologique le plus tardif est de 26,2 mois. Il s'agit donc d'un délai suffisamment important pour permettre de constater une évolution des performances, secondairement au contrôle du processus pathologique, à la stimulation des zones lésées grâce à la rééducation fonctionnelle et à la mise en place de réseaux fonctionnels alternatifs et de processus cognitifs compensatoires.

B) Discussion des résultats neuropsychologiques

Notre travail a permis de proposer la description du profil cognitif observé au décours d'une encéphalite, et d'en détailler les caractéristiques en fonction de l'étiologie impliquée.

a) Encéphalites d'origine infectieuse et performances neuropsychologiques

Chez les patients évalués après une encéphalite ou méningo-encéphalite infectieuse, on retrouvait une atteinte impactant principalement les fonctions mnésiques pour environ deux tiers des patients, avec une même dégradation quelle que soit la modalité, verbale ou visuelle.

En mémoire verbale, les troubles observés sont principalement illustrés par un défaut de stockage (ne permettant pas le rappel de mots malgré l'aide d'indices catégoriels) chez 60 % des sujets, associé à un trouble de la consolidation chez 38,5 % (oublis de mots lors du rappel après un délai, malgré l'aide d'indices). En reconnaissance parmi des distracteurs, 61,5 % des patients présentaient un affaiblissement ou une atteinte pathologique de la reconnaissance, traduisant une perte de familiarité et une atteinte du fonctionnement mnésique sémantique.
Une épreuve en mémoire verbale plus contextualisée a été proposée à certains patients (6/20 soit 30 % de l'effectif) et retrouve des résultats plus sévèrement impactés que lors de l'épreuve non contextualisée (100 % de scores affaiblis ou pathologiques en rappel différé d'histoire).

Deux explications peuvent être proposées dans ce contexte : 1) par une lésion isolée des structures hippocampiques. En effet, la mémoire épisodique consiste en la mémorisation d'éléments contextualisés (dont le rappel d'histoire) et repose sur les structures hippocampiques, comme cela a pu être proposé par la description du patient HM ou d'amnésies développementales (Squire and Zola, 1998) (Tulving and Markowitsch, 1998) . La mémoire sémantique, impliquant les connaissances générales décontextualisées (connaissances sur le monde, ou l'apprentissage « par coeur » d'éléments non reliés les uns aux autres tels qu'une liste de mots) est dépendante des structures sous-hippocampiques. Une lésion hippocampique isolée pourrait expliquer une dégradation préférentielle des performances en mémoire

épisodique, et donc des scores pathologiques en rappel d'histoire, tandis que les épreuves mobilisant également des ressources sémantiques du fait du caractère non contextualisé de l'apprentissage des mots au RL/RI16 seront moins sévèrement impactées dans ce contexte. 2) Le caractère contextualisé du *rappel d'histoire* rend l'épreuve moins laborieuse et plus abordable pour les patients souffrant d'une dégradation cognitive notable, et elle est parfois proposée à la place du *LR/RI16* lorsque l'atteinte cognitive est sévère. En cas de perturbation majeure du fonctionnement mnésique, secondaire à une atteinte diffuse des structures temporales internes, il semble légitime d'observer des scores pathologiques à une épreuve «simplifiée» proposée à des patients au profil cognitif effondré. Cette seconde explication est la plus probable dans le cas de ce sous-groupe. La majorité des patients avait réalisé les deux épreuves (5 patients sur 6) et présentait des performances effondrées et similaires dans chacune d'entre elles. Il est intéressant de noter que cette épreuve ne peut être proposée qu'à des patients à la mémoire de travail verbale préservée, ce qui était le cas des patients testés ; donc les difficultés observée ne peuvent pas être mises en lien avec des troubles de la mémoire de travail dans notre population.

En mémoire visuelle, on observe également un effondrement des capacités de stockage et de consolidation des informations pour deux tiers des patients, et il est possible de noter qu'aucun n'obtient de résultats dans les normes lors du rappel différé de figure. Il existe une perte de familiarité chez un tiers des patients lors de l'épreuve de *reconnaissance de portes*.

Ces perturbations de la mémoire de façon globale sont relativement similaires à celles décrites dans la littérature, en terme de fréquence et de degré d'atteinte (L. Hokkanen et al., 1996) (Laura Hokkanen et al., 1996) (N Kapur et al., 1994) (Pewter et al., 2007) (Gordon et al., 1990) (McGill et al., 2018).
Sur le plan qualitatif, une dégradation des informations à caractère explicite par rapport à celles implicites est généralement plus fréquemment observée (Hokkanen and Launes, 2007), ce qui explique le maintien d'une autonomie minimale grâce à l'acquisition et le maintien d'habitudes et autres conditionnements procéduraux, et que l'on observe également dans notre population dont l'autonomie est certes imparfaite mais non complètement au stade grabataire (75% de scores GOS à 3).

Sur le plan exécutif, le tableau est dominé par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information chez plus de la moitié des patients, ainsi que des persévérations dans les mêmes proportions. La planification et la programmation motrice sont également impactées, dans une proportion moins sévère.
Il s'agit d'un domaine très fréquemment atteint lors d'une encéphalite infectieuse, et même estimé comme le plus impacté en cas d'encéphalite d'ampleur modérée (Pewter et al., 2007), avec notamment la description d'un ralentissement, un défaut d'inhibition et de flexibilité mentale (Hoogman et al., 2007) (Sittinger et al., 2002). L'atteinte exécutive s'explique ici par la présence de lésions étendues au lobe frontal ou plus fréquemment, aux structures sous-corticales fonctionnellement impliquées dans la boucle fronto-sous-cortico-fontale.
Un syndrome dysexécutif comportemental est également très régulièrement retrouvé et manifesté par des modifications de personnalité et comportements inappropriés (Hokkanen and Launes, 1997a) (Hokkanen and Launes, 2007) Ces perturbations s'inscrivent dans le cadre de lésions étendues aux structures orbito-frontales (Elliott et al., 2000)

L'initiation verbale était également réduite, de façon prédominante en évocation catégorielle. Plusieurs atteintes peuvent expliquer cette constatation, par ordre de fréquence observée dans le cas de notre population : 1) une origine dysexécutive pour la majorité des patients, car on observe une baisse des fluences de façon associée à d'autres déficits de la sphère frontale (défaut de flexibilité mentale, ralentissement...) , ainsi qu'à la présence de lésions anatomiquement corrélées. 2) Un processus ciblant la sphère sémantique est à évoquer pour certains de nos patients, du fait de l'association à des difficultés de dénomination, d'identification de visages et d'appariement sémantique (1 seul patient testé). Ceci qui est fréquemment observé dans le cadre d'encéphalites herpétiques, notamment en cas de lésions bilatérales (Pietrini et al., 1988). 3) Une atteinte mixte pour une minorité de patients dont les lésions sont particulièrement étendues.

Le reste des fonctions instrumentales étaient normales, de façon concordante avec ce qui est décrit dans la littérature (Hokkanen and Launes, 2007).

La description de deux cas cliniques remarquables permet de constater la grande hétérogénéité d'évolution dans le cadre d'une même entité étiologique, ici l'herpes simplex virus.
En effet, un premier patient traité précocement, présentait un défaut de stockage mnésique visuel à la phase aiguë, qui avait régressé lors de la réévaluation 13 mois plus tard et permettait la récupération complète de son autonomie.
Au contraire, un autre patient pris en charge de façon différée gardait des séquelles cognitives diffuses, avec notamment un syndrome frontal cognitif et comportemental et une amnésie antérograde sévère par défaut de stockage mais également de récupération mnésique. Ces troubles s'accentuaient au fil des évaluations, avec une traduction fonctionnelle quotidienne chez un patient incapable de rester seul.
La principale différence entre ces deux patients est le délai d'introduction du traitement anti-herpétique. C'est en effet un facteur pronostic majeur, tant pour le devenir global que neuropsychologique (Raschilas et al., 2002). Les troubles comportementaux observés chez le 2ème patient sont bien connus et décrits dans la littérature (Ramanuj et al., 2014) (Pewter et al., 2007) (Mailles et al., 2012).
Le traitement anti-herpétique reste donc une urgence thérapeutique à initier sans délai dès la moindre suspicion d'encéphalite d'évolution aiguë, et qui se réadapte ensuite en fonction de la documentation étiologique (Stahl et al., 2017a).

b) **Encéphalites d'origine dysimmune et performances neuropsychologiques**

L'évaluation neuropsychologique de patients avec une encéphalite dysimmune retrouvait une forte prévalence de troubles anxieux (80%), concordant avec les connaissances actuelles (Wang et al., 2016) (Bach, 2014).

La mémoire verbale était atteinte pour environ la moitié d'entre eux, par un déficit de stockage et de consolidation des informations dans le temps, alors qu'elles étaient dans la plupart du temps encodées de façon efficiente. La reconnaissance était par contre majoritairement préservée, témoignant d'un maintien du sentiment de familiarité et d'une trace mnésique persistante. Il s'agit de la perturbation la plus fréquemment étudiée et retrouvée dans la littérature (Nicolle and Moses, 2018).

La *mémoire visuelle* était globalement mieux préservée chez les patients évalués.

De façon surprenante, nous n'observons pas de prédominance lésionnelle gauche dans ce groupe de patients, alors qu'il s'agirait d'une explication pertinente dans le contexte. L'atrophie séquellaire n'a néanmoins pas été évaluée, alors qu'il est démontré qu'une atrophie hippocampique et para-hippocampique gauche est corrélée à la présence de troubles en mémoire verbale (Finke et al., 2016) (Finke et al., 2017) dans le cadre d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA ou anti-LGI1.
Une atteinte fonctionnelle des réseaux associant les hippocampes et les structures antérieures (*anterior default mode network*) est également retrouvée comme impliquée dans les performances mnésiques, sans que l'imagerie morphologique standard ne soit pathologique (Finke et al., 2013), ce qui pourrait expliquer nos constatations.

Sur le plan exécutif, on observe un ralentissement psychomoteur modéré relativement isolé, ainsi qu'un affaiblissement de l'évocation verbale de façon prédominante en modalité catégorielle. Ces atteintes sont concordantes avec les descriptions actuelles (Butler et al., 2014) (Chen et al., 2018) (Bettcher et al., 2014), et peuvent également être influencées par la présence de troubles anxieux (Airaksinen et al., 2005). Nous retrouvons par contre très peu de déficits sur le plan du contrôle inhibiteur, des capacités de flexibilité mentale ou en mémoire de travail, contrairement à la majorité des données publiées.

Enfin, nous observons une majorité (75%) de patients qui présentent des troubles de la dénomination d'images, ce qui est peu étudié et décrit habituellement (Bettcher et al., 2014).
Le mécanisme est difficilement explicable du fait du peu de données dont nous disposons. En effet, un trouble du langage semble peu probable en raison de la faible proportion de patients aphasiques et du maintien des performances d'écriture. Un trouble du traitement visuel se discute, mais les capacités visuo-perceptives sont conservées, et seul un patient présente un trouble visuo-constructif, qui est peu impliqué dans la reconnaissance de dessins. Une perturbation sémantique est également peu probable devant d'autres épreuves dans les normes (fluences catégorielles, identification de dessins et de visages). Enfin, une origine exécutive par défaut de sélection de l'information secondaire à une dysfonction fronto-temporale est également à considérer.

La description de 3 cas cliniques remarquables permet de mettre en évidence des profils évolutifs variés en fonction de l'anticorps concerné et du niveau socio-culturel sous-jacent.

Ainsi la patiente n°13, après des premiers symptômes d'ordre psychiatriques, mais d'évolution atypique (début à 23 ans, sans aucun antécédent psychiatrique, avec symptomatologie riche et pharmacorésistante), avaient finalement développé d'autres manifestations neurologiques typiques d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA (Wandinger et al., 2011) (Thomas et al., 2014). L'imagerie cérébrale était normale. Deux lésions hépatiques bénignes avaient été retrouvées et réséquées. Une escalade thérapeutique sur le plan immunosuppresseur et selon les propositions actuellement disponibles (Dalmau et al., 2011) avait été nécessaire à l'amélioration clinique.
L'exploration neuropsychologique initiale retrouvait un trouble de la consolidation en mémoire verbale, ainsi qu'un affaiblissement exécutif (persévérations, défaut d'attention, ralentissement). Il s'agit des symptômes les plus fréquemment décrits dans le cadre de cette pathologie (McKeon et al., 2018). Les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont pas complètement élucidés, mais le rôle essentiel des récepteurs NMDA dans la génération d'une potentialisation à long terme (LPT) par libération de glutamate au niveau hippocampique pour permettre la mémorisation à long terme est clairement établi (Hölscher, 1999) (Lau and Zukin, 2007) et explique les symptômes cognitifs observés.
Il s'agit donc d'une présentation classique, quasi pathognomonique, d'encéphalite à anticorps anti-NMDA, tant sur le plan clinique que neuropsychologique ; avec une évolution favorable malgré la présence de quelques critères considérés de moins bon pronostic, dont l'apparition rapide de troubles mnésiques et de troubles de la vigilance (Wang et al., 2016)

Le patient n°24 était pris en charge pour des manifestations confusionnelles paroxystiques faisant évoquer des crises temporales mais n'ayant jamais été objectivées, ainsi que des troubles mnésiques d'installation chronique. Une encéphalite à anticorps anti-GAD65, associée à un diabète insulinodépendant puis à un Stiff Man syndrome avait été diagnostiquée et une immunothérapie intraveineuse

débutée. L'association de ces pathologies reliées à la présence d'anticorps anti-GAD65 est classiquement décrite dans la littérature (Saiz et al., 2008) (Manto et al., 2007), et la survenue de tableau encéphalitique de façon différée par rapport à la découverte des anticorps systémique n'est pas impossible (Fauser et al., 2015).
Le profil cognitif observé était celui d'un trouble mnésique massif en mémoire antérograde verbale, modéré en modalité visuelle, mais comportait également des lacunes mnésiques sur le plan autobiographique. Il existait par ailleurs un affaiblissement du fonctionnement exécutif.
Une amnésie antérograde sévère est fréquemment décrite à la phase aiguë, aussi bien en rappel verbal que visuel, de façon immédiate et différée (Blanc et al., 2009) (Matà et al., 2008). Ces troubles semblent régulièrement persister à long terme, et ce malgré l'instauration d'un traitement immuno-modulateur. (Malter et al., 2010) (Malter et al., 2015) (Frisch et al., 2013). L'atteinte mnésique semble liée à la présence de récepteurs GAD65 au niveau du gyrus dentatus et de la portion CA1 des hippocampes, à l'origine d'une altération de la transmission gabaergique en cas de liaison des anticorps spécifiques (Blanc et al., 2009).
Ce tableau neuropsychologique est resté sensiblement le même sur les évaluations standardisées pratiquées à distance, et après immunoglobulines, alors qu'on objectivait une franche amélioration fonctionnelle au quotidien, avec récupération d'une mémoire opérante dans la vie de tous les jours et compatible avec la reprise professionnelle.

La discordance entre les performances péjoratives du bilan neuropsychologique et l'amélioration fonctionnelle alléguée par le patient pourrait être expliquée de différentes façons: 1) en raison d'une anosognosie importante, ce qui est néanmoins peu compatible avec l'absence de plainte de la part de l'entourage du patient et la reprise professionnelle. 2) Par la persistance de crises d'épilepsie temporales infra-cliniques, à l'origine d'un phénomène de « transient epileptic amnesia », qui consiste en un défaut de consolidation mnésique à long terme (Butler et al., 2007). La persistance d'une amnésie partielle sur le plan autobiographique peut alimenter cette hypothèse. Néanmoins, on observe habituellement des performances conservées lors du rappel différé au *RL/RI16,* qui s'effondrent lors d'une réévaluation à distance (à plus de 6 semaines ; non réalisée ici) (Mosbah et al., 2014), ce qui n'est pas le cas du patient. 3) Une sur-estimation des troubles mnésiques par la réalisation de tests

non adaptés au niveau socio-éducatif du patient. En effet, il s'agit d'un patient ayant un faible niveau éducatif et venant d'une région d'outre mer. L'épreuve du *RL/RI16* est basée sur l'apprentissage de mots parfois peu usuels (*« tilleul », « valse »* …), dont la connaissance est influencée par le parcours éducatif, et il est notamment signalé dans l'un des bilans que le patient ne connaissait pas 2 des mots proposés. La proposition d'un échelle alternative plus adaptée au contexte (TNI-93 (Dessi et al., 2009) ou Mémoire Auto Initiée (Noel et al., 2014)) aurait pu être discutée. 4) par la mise en place de stratégies compensatoires au quotidien, permettant de dépasser un déficit cognitif et de ne plus le rendre problématique dans la vie de tous les jours (par exemple écrire systématiquement une liste de courses en cas de troubles mnésiques, afin de ne plus souffrir de ceux ci d'un point de vue fonctionnel quotidien). Il n'existe ainsi plus de plainte fonctionnelle lors des réévaluations, néanmoins ce déficit reste bel et bien présent, et continue donc d'être retrouvé lorsqu'il est spécifiquement recherché par le bilan.
Les deux dernières hypothèses semblent les plus plausibles dans le cas spécifique de notre patient.

La patiente n°26 avait été prise en charge pour une crise d'épilepsie généralisée à probable point de départ temporal gauche, avec mise en évidence d'une élévation des anticorps anti-TPO et d'un carcinome papillaire thyroïdien. Le diagnostic définitif reste indéterminé entre une origine auto-immune sur encéphalite de Hashimoto ou paranéoplasique.
Sur le plan neuropsychologique, on retrouve un syndrome amnésique antérograde verbal et des difficultés en mémoire de travail, qui se sont amendés après corticothérapie systémique, ainsi qu'un syndrome anxio-dépressif caractérisé et persistant. Ce profil mnésique est décrit, et peut être également associé à des troubles de la sphère instrumentale (troubles visuo-constructifs et troubles du langage) (Sabbah-Talasazan and Piryatinsky, 2018). La thyroïdite de Hashimoto est une pathologie auto-immune relativement fréquente (prévalence = 2,1 / 100 000 adultes/an), mais son association à un tableau encéphalitique est moins commune. On retrouve notamment des encéphalites d'Hashimoto associées à un déclin cognitif insidieux d'évolution rapidement progressive et des symptômes psychiatriques, cortico-sensibles, ce que semble avoir présenté notre patiente.

c) Encéphalites d'origine non déterminée et performances neuropsychologiques

Les explorations neuropsychologiques de patients ayant présenté une encéphalite sans étiologie retrouvée mettaient en évidence une amnésie antérograde prédominant en modalité visuelle chez la moitié des patients testés, tandis que la mémoire antérograde verbale n'était impactée que pour un quart à un tiers d'entre eux, et que les capacités de reconnaissance étaient conservées pour la grande majorité.

Cette prédominance de déficits en mémoire visuelle n'est pas explicable par les résultats d'imagerie morphologique des patients, pour lesquels nous n'observions pas d'atteinte temporale droite isolée. Il n'existait pas non plus de prédominance d'anomalies droites à l'EEG. Une atteinte fonctionnelle par imagerie métabolique pourrait être utile à documenter le mécanisme physiopathologique impliqué.

La mémoire de travail verbale était préservée contrairement à ce qui est suggéré dans la littérature (Graus et al., 2018), et il est difficile de tirer des conclusion de l'unique évaluation en modalité visuelle. Les capacités visuo-spatiales étaient par contre affaiblies ou pathologiques pour la moitié des patients.

Il s'agit d'un groupe étiologique mal connu sur le plan neuropsychologique pour le moment, et aucune étude avec analyse neuropsychologique exhaustive ne semble avoir été réalisée à ce jour. Les seuls patients évalués à notre connaissance l'ont été au sein d'un groupe d'autres encéphalites auto-immunes (Butler et al., 2014) ou via des case-report (R et al., 2006).

Cette entité étiologique reste complexe à gérer sur le plan de diagnostic, malgré la proposition d'algorithmes de prise en charge (Vaillant, 2012) (Graus et al., 2016). Après réalisation d'un bilan infectieux et dysimmun exhaustif (Fillatre et al., 2017) (Venkatesan et al., 2013), c'est fréquemment l'évolution clinique qui guide le déroulement des explorations paracliniques, qui ne sont pas répétées en cas d'amélioration puis retour à l'état antérieur. Le suivi neuropsychologique à moyen et long terme de ces patients pourrait être un outil utile pour argumenter la reprise ou non des explorations à visée diagnostique en cas d'évolution péjorative sur le plan cognitif, et notamment lorsque d'autres anticorps auront été mis en évidence.

d) Comparaison des profils neuropsychologiques en fonction de l'étiologie

Notre étude retrouve des différences significatives pour certains paramètres cognitifs lors de la comparaison des groupes étiologiques, à prendre avec la plus grande prudence compte tenu des limites méthodologiques évoquées précédemment.
Lors de la comparaison du groupe « dysimmun » par rapport au groupe « infectieux », nous retrouvons, de façon significative, une moindre prévalence de scores pathologiques en rappel de matériel verbal et visuel. Ceci est également le cas concernant la fluence catégorielle et les persévérations. Par contre, on observe des scores plus fréquemment affaiblis voire pathologique dans le groupe « dysimmun » lorsque l'on s'intéresse à la dénomination d'images.

Lors de la comparaison du groupe « non déterminé » par rapport au groupe « infectieux », on note une moindre prévalence de scores affaiblis en rappel verbal différé, ainsi qu'en tâche de dénomination. Il existe par contre significativement plus de scores affaiblis en mémoire de travail verbale.
Dans la littérature, le pronostic global est considéré comme plus péjoratif en cas d'encéphalite infectieuse par rapport aux encéphalites d'étiologie non déterminée (Michaeli et al., 2014). Il a également été suggéré que les encéphalites infectieuses et notamment herpétiques auraient un atteinte plus marquée de l'efficience intellectuelle, de la mémoire de travail, du langage et des fonctions visuo-spatiales (Pewter et al., 2007).

Pour des raisons méthodologiques, nous n'avons pas pu comparer les groupes « dysimmun » et « non déterminé » sur le plan statistique. La littérature reste pour le moment limitée. On retrouve néanmoins la notion d'un pronostic global plus péjoratif en cas d'anticorps retrouvés en comparaison à un autre groupe de patient sans étiologie retenue (Hacohen et al., 2013).

e) **Comparaison des résultats en fonction du délai de réalisation du bilan**

Nos analyses statistiques n'ont pas permis d'objectiver de différences significatives du profil cognitif observé selon que l'évaluation ait été précoce ou tardive, bien qu'il semble exister de meilleures capacités de recherche active et de reconnaissance des informations mémorisées lors de l'évaluation à distance.
Ceci est principalement expliqué par l'effectif restreint de patients analysés, notamment au sein du groupe « tardif ».
Par ailleurs, dans le cadre de notre étude, les bilans à distance ont été réalisés dans le cadre de soins courants et donc à la demande du praticien chargé du suivi des patients. Il est donc probable que cette demande ait été argumentée par la persistance de troubles cognitifs, soit retrouvée au travers des plaintes du patient et de son entourage, soit constatée en consultation et éventuellement au travers de tests cognitifs de débrouillage ; sélectionnant ainsi principalement des patients déficitaires.

Dans le cadre du suivi clinique, en dehors d'examens neuropsychologiques standardisés, des évaluations rapides au lit du malade ou en consultation peuvent être réalisées par scores de débrouillage (MMSE/BREF/MOCA).
Dans le cadre de cette étude, 9 patients sur les 33 évalués (soit 27,3%) semblent n'avoir jamais bénéficié d'évaluation cognitive de débrouillage, et au delà d'un délai de12 mois après la prise en charge initiale, seuls 9 sont encore évalués sur le plan cognitif lors de la consultation de suivi.
Cette constatation est encore plus frappante lorsque l'on s'intéresse aux patients survivants n'ayant pas eu de bilan neuropsychologique exhaustif : seuls 24 sur 82 (soit 29,3%) ont été dépistés au moins une fois au cours de leur parcours médical hospitalier sur le plan cognitif.

La sensibilisation des praticiens impliqués dans la prise en charge de ces patients est donc importante, d'autant plus que le suivi est généralement multi-disciplinaire (infectieux, médecine interne, neurologie, psychiatrie, médecine physique et réadaptation, gériatrie…) mais que l'accès à une consultation d'évaluation neuropsychologique n'est pas évident pour toutes les spécialités concernées.
Il semble donc judicieux de proposer au minimum la réalisation d'un ou deux tests

cognitifs brefs au cours de la consultation de suivi, afin de repérer les patients les plus à risque de présenter des complications cognitives. Il faut néanmoins rester vigilant au fait qu'un test normal n'exclut pas toujours une atteinte significative de certaines fonctions cognitives (N McGrath et al., 1997) (Bettcher et al., 2014) (Malter et al., 2014) (Hébert et al., 2018).

Il convient par ailleurs d'analyser ces troubles dans leur ensemble, et surtout dans leurs aspects fonctionnels concrets au quotidien, en proposant une évaluation de l'autonomie du patient dans ses activités basiques et instrumentales quotidiennes (Katz et al., 1963) (Lawton and Brody, 1969), mais également professionnelles (Auzoult, 2010) (Auzoult et al., 2012).

En effet, la majorité des épreuves neuropsychologiques normées repose sur une évaluation « papier-crayon », qui examine les différentes fonctions cognitives de façon décontextualisée de leur utilité et peut mal estimer les troubles présentés par le patient dans la vie de tous les jours. Il existe ainsi un risque de sur-estimation des difficultés si le caractère décontextualisé rebute un patient qui a néanmoins un fonctionnement quotidien routinier et concret dans les normes pour son âge et sa catégorie socio-professionnelle. Au contraire, on pourra sur-estimer certaines performances si le fait d'être en conditions d'examen permet une bonne focalisation de l'attention et de mobilisation des ressources cognitives, chez un patient qui au domicile pourra se retrouver perdu et dispersé face à la nécessité de pratiquer de nombreuses actions en multi-tâche ou en contexte social particulier.

La mise en place d'épreuves « écologiques » ou d'évaluations au domicile pourraient permettre une évaluation plus fidèle et plus adaptée des difficultés du patient (Spooner and Pachana, 2006) (Wilson, 1993).

C) **Intérêt d'un examen neuropsychologique au décours d'une encéphalite**

La réalisation d'une évaluation cognitive dans le cadre d'une méningo-encéphalite ou encéphalite infectieuse ou non infectieuse a plusieurs intérêts.
Dans le cadre de pathologies aux étiologies parfois rares et encore mal connues, ces bilans standardisés permettent d'étoffer les connaissances disponibles (Do et al., 2017) (J Peall, 2017) (Joubert et al., 2016) et d'en explorer les mécanismes physiopathologiques (Peer et al., 2017) (Finke et al., 2016) (Navarro et al., 2016) (Heine et al., 2018).

Il existe également de nombreux bénéfices pour le patient. L'évaluation neuropsychologique permet la mise en évidence des difficultés présentées par celui-ci, et d'illustrer concrètement ses plaintes. Ceci est parfois utile pour l'entourage, qui peut avoir tendance à sous-estimer les troubles ou les considérer comme dépendants de la volonté du patient.
Il est ainsi intéressant d'expliquer au patient ses faiblesses, mais également de mettre en évidence les fonctions préservées sur lesquelles il va pouvoir s'appuyer de façon compensatoire.
La mise en place d'une remédiation cognitive peut ainsi être guidée au mieux, et son efficacité peut ensuite être évaluée de façon objective lors du contrôle du bilan.
Par ailleurs, dans le contexte d'une pathologie impliquant des patients jeunes, l'analyse exhaustive des séquelles cognitives guide la reprise professionnelle, et son éventuelle adaptation.

Dans notre population, la reprise des activités antérieures était possible pour 75 % des patients, de façon globalement équivalente entre les trois groupes étiologiques. Ces constatations sont comparables à la plupart des évaluations de la littérature (Mailles et al., 2012) (Hokkanen and Launes, 1997a) (L. Hokkanen et al., 1996) (Finke et al., 2012).
Nous ne disposons néanmoins pas de la notion du temps effectif de travail, ni du bon déroulement de celui-ci, et notamment sur le plan des interactions sociales.
En effet, les performances en cognition sociale, incluant notamment la reconnaissance d'émotions, la pratique de la théorie de l'esprit et l'adaptation des comportements en fonction de la situation et de la réaction de l'interlocuteur (phénomène de coping), sont impactées par les lésions du système limbique (Fine

and Blair, 2000) (Beer et al., 2006) . Il s'agit d'atteintes recherchées dans le cas d'encéphalites de façon plus récente que les autres déficits cognitifs (McKeon et al., 2016), mais encore de façon limitée. La poursuite d'études dans ce sens pourrait être utile à la documentation des troubles et à la réinsertion des patients.

Malgré les biais méthodologiques (caractère rétrospectif, recrutement possiblement non exhaustif, faibles effectifs dans certains groupes, multiplicité de tests neuropsychologiques n'ayant pas toujours les mêmes modalités de cotation), notre étude permet un premier état des lieux dans la connaissance des complications cognitives observées après une encéphalite infectieuse ou non infectieuse prise en charge au CHUGA.
A notre connaissance, il s'agit de la première étude locale, mais également nationale proposant une évaluation cognitive basée sur la description de bilans neuropsychologiques standardisés, sans distinction de l'étiologie.
Nous avons pu observer qu'une faible proportion de patients bénéficiait d'une évaluation neuropsychologique, et ce d'autant plus quand on se plaçait à distance de l'événement, alors que des troubles persistaient.
Ce travail a pour intérêt de replacer le pronostic cognitif au sein des préoccupations lors de la prise en charge d'un patient présentant une encéphalite quelle qu'en soit l'étiologie, une fois l'urgence somatique initiale écartée.
Cela pourrait ensuite être utile à la mise en place de nouvelles études prospectives afin de mieux connaître le profil cognitif en fonction de l'étiologie ciblée, mais également pour déterminer le pronostic selon le délai de la prise en charge de ces pathologies.

V- Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Anne OERTHEL

TITRE : DESCRIPTION DE L'ÉVOLUTION COGNITIVE AU DÉCOURS D'UNE ENCÉPHALITE INFECTIEUSE OU NON INFECTIEUSE

CONCLUSION :

Les encéphalites infectieuses et non infectieuses ont un pronostic initial péjoratif, influencé entre autres par la rapidité d'initiation d'un traitement étiologique adapté.
Passée la phase aiguë, des troubles cognitifs, psychiatriques et comportementaux sont fréquemment observés, et peuvent entraver la récupération de l'autonomie et la reprise d'une activité professionnelle.
Les troubles prédominants sont d'ordre mnésique, impactant principalement les capacités de stockage et de consolidation des informations à moyen terme.

Nos patients souffrant d'une encéphalite dysimmune avaient généralement une amnésie antérograde modalité verbale, ceux avec une encéphalite d'étiologie non déterminée étaient déficitaires en mémoire antérograde visuelle et ceux avec une méningo-encéphalite infectieuse présentaient une atteinte mnésique diffuse.
Une dégradation des performances exécutives était également fréquemment observée, avec notamment un ralentissement psychomoteur conséquent dans les trois groupes.
L'évolution reste néanmoins variable selon les patients, l'étiologie impliquée et le délai de prise en charge.

Malgré leur grande prévalence, les troubles cognitifs restent peu explorés de façon exhaustive et standardisée en pratique clinique quotidienne. Il y a cependant de nombreux bénéfices à attendre d'une évaluation neuropsychologique, dont la réalisation est à encourager.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 11/03/15

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

P/ J. HONNORAT

VI- Tableaux et figures

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques de l'ensemble des patients hospitalisés pour méningo-encéphalite

Nombre de patients	131
Age moyen, en années	60,5
Hommes (%)	75 (57,3)
Femmes (%)	56 (42,7)
Etiologies :	
- infectieux (%)	90 (68,7)
- dysimmun (%)	18 (13,7)
- non déterminé (%)	23 (17,6)
Durée moyenne d'hospitalisation au CHUGA, en jours	26,3
Passage en réanimation (%)	75 (57,3)
Décès durant l'hospitalisation (%)	16 (12,2)
Service d'hospitalisation au moment de la sortie	
- neurologie (%)	38 (29,0)
- maladies infectieuses (%)	42 (32,0)
- autres (%)	51 (39,0)
Devenir des survivants au décours de l'hospitalisation	
- retour à domicile (%)	66 (57,4)
- rééducation (%)	40 (34,8)
- institutionnalisation (%)	4 (3,5)
- transfert hors agglomération grenobloise (%)	5 (4,3)
Imagerie cérébrale pathologique (%)	80 (61,1)
EEG pathologique (%) (sur les 107 réalisés)	94 (87,9)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques patients ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique

Nombre de patients	33
Age moyen, en années	57,9
Hommes (%)	19 (57,6)
Femmes (%)	14 (42,4)
Niveau socio-culturel :	
- NSC 1 : <CEP (%)	5 (15,0)
- NSC 2 : CEP (%)	7 (21,0)
- NSC 3 : Brevet (%)	6 (18,0)
- NSC 4 : BAC et + (%)	15 (45,0)
Etiologies :	
- infectieux (%)	20 (58,8)
- dysimmun (%)	5 (14,7)
- non déterminé (%)	8 (23,5)
Durée moyenne d'hospitalisation au CHUGA, en jours	25,5
Passage en réanimation (%)	19 (57,6)
Service d'hospitalisation au moment de la sortie	
- neurologie (%)	16 (48,5)
- maladies infectieuses (%)	10 (30,3)
- autres (%)	7 (21,2)
Devenir post hospitalisation	
- retour à domicile (%)	17 (47,0)
- rééducation (%)	16 (52,0)
Symptômes à l'admission :	
- crises d'épilepsie (%)	6 (18,1)
- troubles psychiatriques (%)	2 (6,0)
- troubles du comportement (%)	18 (54,6)
- troubles de la vigilance (%)	12 (36,4)
- manifestations cognitives (%)	19 (57,6)
- autres symptômes neurologiques (%)	26 (78,9)
Imagerie cérébrale :	
- normale (%)	9 (27,3)
- lésion temporale et limbique droite (%)	5 (15,1)
- lésion temporale et limbique gauche (%)	6 (18,2)

- lésions temporales et limbiques bilatérales (%)	9 (27,3)
- autres lésions (leptoméningite, fosse cérébrale postérieure, ischémie…) (%)	4 (12,1)
EEG :	
- non réalisé (%)	1 (3)
- normal (%)	3 (9,1)
- focalisation temporale droite (crise ou ralentissement) (%)	7 (21,2)
- focalisation temporale gauche (crise ou ralentissement) (%)	10 (30,3)
- anomalies diffuses (%)	12 (36,4)
- état de mal épileptique (%)	0 (0)
Glasgow Outcome Scale en fin d'hospitalisation :	
- GOS 5 (%)	2 (6)
- GOS 4 (%)	13 (39)
- GOS 3 (%)	18 (55)
- GOS 2 (%)	0
Délai de cotation GOS de fin d'hospitalisation, par rapport au début de la pathologie, en mois	1,5
Suivi au CHUGA au décours :	
- neurologique (%)	23 (70)
- infectieux (%)	10 (30)
- MPR (%)	9 (27,3)
- médecine interne (%)	1 (3)
- aucun suivi (%)	2 (6)
Glasgow Outcome Scale, évaluation la plus récente :	
- GOS 5 (%)	14 (42)
- GOS 4 (%)	15 (45)
- GOS 3 (%)	4 (12)
- GOS 2 (%)	0
Délai de cotation GOS le plus récent, par rapport au début de la pathologie, en mois	21,6
Reprise professionnelle ou des activités antérieures	
- reprise du travail ou des activités précédant l'encéphalite (%)	25 (75,8)
- pas de reprise (%)	6 (18,1)
- non précisé (%)	2 (6,1)

Tableau 3 : Description cognitive de l'ensemble des patients ayant été évalués sur le plan neuropsychologique

Sphère cognitive	Résultats	Nombre de patients (%)
Patients		33
Age moyen lors du bilan neuropsychologique (années)		58,0
Délai de réalisation du bilan neuropsychologique (mois)		4,4
Aphasie		3 (9,1)
Anxiété		16 (48,5)
Dépression		8 (24,2)
Apathie		4 (12,1)
Orientation		
Spatiale		31
	normal	26 (83,9)
	faible	4 (12,9)
	pathologique	1 (3,2)
Temporelle		31
	normal	24 (77,4)
	faible	5 (16,1)
	pathologique	2 (6,5)
Efficience intellectuelle		
Similitudes		16
	normal	13 (81,3)
	faible	2 (12,5)
	pathologique	1 (6,3)
Mémoire autobiographique		
		26
	normal	17 (65,4)
	faible	6 (23,1)
	pathologique	3 (11,5)
Mémoire épisodique verbale non contextualisée		
*** immédiate**		
Grobber et Buschke		
Rappel immédiat		28
	normal	17 (60,7)
	faible	4 (14,3)
	pathologique	7 (25,0)
Rappel immédiat libre 1		28
	normal	10 (35,7)
	faible	7 (25,0)
	pathologique	11 (39,3)
Rappel immédiat indicé 1		28
	normal	13 (46,4)

		faible	4 (14,3)
		pathologique	11 (39,3)
	Rappel immédiat libre 2		28
		normal	8 (28,6)
		faible	7 (25,0)
		pathologique	13 (46,4)
	Rappel immédiat indicé 2		28
		normal	14 (50,0)
		faible	0 (0,0)
		pathologique	14 (50,0)
	Rappel immédiat libre 3		28
		normal	8 (28,6)
		faible	3 (10,7)
		pathologique	17 (60,7)
	Rappel immédiat indicé 3		28
		normal	13 (46,4)
		faible	2 (7,1)
		pathologique	13 (46,4)
*** différée**			
RL/RI16			
	Rappel différé libre		25
		normal	9 (36,0)
		faible	5 (20,0)
		pathologique	11 (44,0)
	Rappel différé indicé		25
		normal	12 (48,0)
		faible	3 (12,0)
		pathologique	10 (40,0)
*** reconnaissance**			
RL/RI16			26
		normal	12 (46,2)
		faible	9 (34,6)
		pathologique	5 (19,2)
Mémoire épisodique verbale contextualisée			
Histoire Batterie 84			
	Rappel immédiat		10
		normal	3 (30,0)
		faible	0 (0,0)
		pathologique	7 (70,0)
	Rappel différé		10
		normal	1 (10,0)
		faible	2 (20,0)
		pathologique	7 (70,0)
Mémoire non verbale			

Figure Batterie 84		
Rappel immédiat		30
	normal	9 (30,0)
	faible	6 (20,0)
	pathologique	15 (50,0)
Rappel différé		30
	normal	10 (33;3)
	faible	4 (13,3)
	pathologique	16 (53,4)
Test de reconnaissance des portes (score total)		21
	normal	11 (52,4)
	faible	4 (19,0)
	pathologique	6 (28,6)
Mémoire à court terme		
*** verbale**		
Empan de chiffres endroit		33
	normal	22 (66,7)
	faible	8 (24,2)
	pathologique	3 (9,1)
*** visuelle**		
Empan visuel endroit		6
	normal	2 (33,3)
	faible	1 (16,7)
	pathologique	3 (50,0)
Mémoire de travail		
*** verbale**		
Empan de chiffres envers		33
	normal	22 (66,7)
	faible	9 (27,3)
	pathologique	2 (6,1)
*** visuelle**		
Empan visuel envers		6
	normal	4 (66,7)
	faible	2 (33,3)
	pathologique	0 (0,0)
Fonctions exécutives		
Code WAIS		18
	normal	5 (27,8)
	faible	11 (61,1)
	pathologique	2 (11,1)
Trail Making Test		
TMT A (temps)		31
	normal	19 (61,3)
	faible	7 (22,6)

		pathologique	5 (16,1)
	TMTA (erreurs)		31
		normal	25 (80,6)
		faible	4 (12,9)
		pathologique	2 (6,5)
	TMT B (temps)		31
		normal	14 (45,2)
		faible	8 (25,8)
		pathologique	9 (29,0)
	TMT B (erreurs)		31
		normal	19 (61,3)
		faible	2 (6,5)
		pathologique	10 (32,3)
Fluences			
	lexicale		30
		normal	10 (33,3)
		faible	11 (36,7)
		pathologique	9 (30,0)
	catégorielle		32
		normal	10 (31,3)
		faible	12 (37,4)
		pathologique	10 (31,3)
Wisconsin			
	persévérations		26
		normal	10 (38,5)
		faible	4 (15,4)
		pathologique	12 (46,2)
Stroop			
	Score d'interférence		10
		normal	9 (90,0)
		faible	0 (0,0)
		pathologique	1 (10,0)
Figure de Rey			
	Score de copie		6
		normal	5 (83,3)
		faible	1 (16,7)
		pathologique	0 (0,0)
	Type de copie		6
		normal	2 (33,3)
		faible	1 (16,7)
		pathologique	3 (50,0)
Programmation motrice			27
		normal	14 (51,9)
		faible	8 (29,6)

	pathologique	5 (18,5)
Fonctions instrumentales		
*** Langage**		
Dénomination d'images BECS-Greco		25
	normal	12 (48,0)
	faible	4 (16,0)
	pathologique	9 (36,0)
Ecriture de mots irréguliers		17
	normal	15 (88,2)
	faible	2 (11,8)
	pathologique	0 (0,0)
Ecriture de phrases		16
	normal	12 (75,0)
	faible	1 (6,3)
	pathologique	3 (18,8)
*** Visuo-constructif**		
Reproduction de dessins		24
	normal	16 (66,7)
	faible	6 (25,0)
	pathologique	2 (8,3)
*** Visuo-spatial**		
VOSP localisation de chiffres		22
	normal	20 (90,9)
	faible	0 (0,0)
	pathologique	2 (9,1)
*** Visuo-perceptif**		
VOSP lettres dégradées		22
	normal	21 (95,5)
	faible	0 (0,0)
	pathologique	1 (4,5)
*** Gnosies visuelles**		
Identification de visages		8
	normal	6 (75,0)
	faible	1 (12,5)
	pathologique	1 (12,5)
Identification de dessins		12
	normal	12 (100,0)
	faible	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec encéphalite ou méningo-encéphalite ayant bénéficié d'un bilan neuropsychologique, en fonction de l'étiologie

	Infectieux		Dysimmun		Non déterminé	
Nombre de patients		20		5		8
Age moyen lors de l'hospitalisation, en années		63,6		33,6		58,8
Age moyen au 1er bilan neuropsychologique, en années		63,7		33,6		59,1
Hommes (%)		10 (50,0)		3 (60,0)		6 (75,0)
Femmes (%)		10 (50,0)		2 (40,0)		2 (25,0)
Niveau socio-culturel :						
- NSC 1 : <CEP (%)		3 (15,0)		1 (20,0)		1 (12,5)
- NSC 2 : CEP (%)		5 (25,0)		1 (20,0)		1 (12,5)
- NSC 3 : Brevet (%)		4 (20,0)		0		2 (25,0)
- NSC 4 : BAC et + (%)		8 (40,0)		3 (60,0)		4 (50,0)
Etiologies :						
	Virale (%)	15 (75,0)	- anti GAD (%)	3 (60,0)		
	- HSV (%)	13 (86,6)	- anti NMDA (%)	1 (20,0)		
	- VZV (%)	1 (6,7)	- anti TPO (%)	1 (20,0)		
	- Zika (%)	1 (6,7)				
	Bactérienne (%)	5 (25,0)				
	-pneumocoque (%)	3 (60,0)				
	- streptocoque B (%)	1 (20,0)				
	- leptospirose (%)	1 (20,0)				
Durée moyenne d'hospitalisation au CHUGA, en jours		23,5		16,5		20,67
Passage en réanimation (%)		14 (70,0)		2 (40,0)		3 (37,5)
Service d'hospitalisation au moment de la sortie						
- neurologie (%)		7 (35,0)		5 (100,0)		4 (50,0)
- maladies infectieuses (%)		7 (35,0)				3 (37,5)
- autres (%)		6 (30,0)				1 (12,5)

Devenir post hospitalisation						
- retour à domicile (%)		6 (30,0)		4 (80,0)		7 (88,0)
- rééducation (%)		14 (70,0)		1 (20,0)		1 (12,0)
Symptômes à l'admission :						
- crises d'épilepsie (%)		3 (9,0)		3 (60,0)		0
- troubles psychiatriques (%)		1 (5,0)		1 (20,0)		0
- troubles du comportement (%)		13 (65,0)		3 (60,0)		2 (25,0)
- troubles de la vigilance (%)		9 (45,0)		0		3 (37,5)
- manifestations cognitives (%)		10 (50,0)		3 (60,0)		6 (75,0)
- autres symptômes neurologiques (%)		18 (90,0)		2 (40,0)		6 (75,0)
Imagerie cérébrale :						
- normale (%)		4 (20,0)		1 (20,0)		4 (50,0)
- lésion temporale et limbique droite (%)		4 (20,0)		1 (20,0)		0
- lésion temporale et limbique gauche (%)		4 (20,0)		1 (20,0)		1 (12,5)
- lésions temporales et limbiques bilatérales (%)		4 (20,0)		2 (40,0)		3 (37,5)
- autres lésions (leptoméningite, fosse cérébrale postérieure, ischémie…) (%)		4 (20,0)		0		0
EEG :						
- non réalisé (%)		1 (5,0)		0		0
- normal (%)		1 (5,0)		1 (20,0)		1 (12,5)
- focalisation temporale droite (crise ou ralentissement) (%)		4 (20,0)		1 (20,0)		2 (25,0)
- focalisation temporale gauche (crise ou ralentissement) (%)		7 (35,0)		1 (20,0)		2 (25,0)
- anomalies diffuses (%)		7 (35,0)		2 (40,0)		3 (37,5)
- état de mal épileptique(%)		0 (0,0)		0		0
Glasgow Outcome Scale en fin d'hospitalisation :						
- GOS 5 (%)		1 (5,0)		0		1 (12,5)
- GOS 4 (%)		4 (20,0)		4 (80,0)		5 (62,5)

- GOS 3 (%)		15 (75,0)		1 (20,0)		2 (25,0)
- GOS 2 (%)		0		0		0
Délai de cotation GOS de fin d'hospitalisation, par rapport au début de la pathologie, en mois		1,8		1		1
Suivi au CHUGA au décours :						
- neurologique (%)		11 (20,0)		5 (100,0)		7 (88,0)
- infectieux (%)		7 (35,0)				3 (38,0)
- MPR (%)		7 (35,0)				1 (12,5)
- médecine interne (%)		1 (5,0)				1 (12,5)
- aucun suivi (%)		2 (10,0)				0
Glasgow Outcome Scale, évaluation la plus récente :						
- GOS 5 (%)		5 (25,0)		4 (80,0)		5 (62,5)
- GOS 4 (%)		13 (65,0)		0		2 (25,0)
- GOS 3 (%)		2 (10,0)		1 (20,0)		1 (12,5)
- GOS 2 (%)		0		0		0
Délai de cotation GOS le plus récent, par rapport au début de la pathologie, en mois		21,7		30		16,3
Reprise professionnelle ou des activités antérieures						
- reprise du travail ou des activités précédant l'encéphalite (%)		14 (70,0)		4 (80,0)		7 (87,5)
- pas de reprise (%)		4 (20,0)		1 (20,0)		1 (12,5)
- non précisé (%)		2 (10,0)				

Tableau 5 : Description cognitive en fonction de l'étiologie infectieuse, dysimmune ou non déterminée

Sphère cognitive	Résultats	Encéphalite infectieuse	Encéphalite dysimmune	Encéphalite non déterminée
Patients		20	5	8
Age moyen lors du bilan neuropsychologique (années)		63,7	33,6	59,1
Délai de réalisation du bilan neuropsychologique (mois)		3,0	3,1	8,6
		Nombre de patients (%)	**Nombre de patients (%)**	**Nombre de patients (%)**
Aphasie		2 (10,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
Anxiété		9 (45,0)	4 (80,0)	3 (37,5)
Dépression		5 (25,0)	1 (20,0)	2 (25,0)
Apathie		2 (10,0)	1 (20,0)	1 (12,5)
Orientation				
Spatiale		19	4	8
	normal	15 (78,9)	4 (100,0)	7 (87,5)
	faible	3 (15,8)	0 (0,0)	1 (12,5)
	pathologique	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Temporelle		19	4	8
	normal	13 (68,4)	4 (100,0)	7 (87,5)
	faible	5 (26,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (12,5)
Efficience intellectuelle				
Similitudes		12	4	7
	normal	9 (71,4)	4 (100,0)	4 (66,7)
	faible	2 (21,4)	0 (0,0)	3 (33,3)
	pathologique	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mémoire autobiographique				
		14	4	8
	normal	9 (64,3)	2 (50,0)	6 (75,0)
	faible	3 (21,4)	2 (50,0)	1 (12,5)
	pathologique	2 (14,3)	0 (0,0)	1 (12,5)
Mémoire épisodique verbale non contextualisée				
*** immédiate**				
RL/RI16				
Rappel immédiat		15	5	8
	normal	8 (53,3)	4 (80,0)	5 (62,5)

		faible	4 (26,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
		pathologique	3 (20,0)	1 (20,0)	3 (37,5)
	Rappel immédiat libre 1		15	5	8
		normal	6 (40,0)	0 (0,0)	4 (50,0)
		faible	4 (26,7)	2 (40,0)	1 (12,5)
		pathologique	5 (33,3)	4 (60,0)	3 (37,5)
	Rappel immédiat indicé 1		15	5	8
		normal	8 (53,3)	2 (40,0)	3 (37,5)
		faible	1 (6,7)	1 (20,0)	2 (25,0)
		pathologique	6 (40,0)	2 (40,0)	3 (37,5)
	Rappel immédiat libre 2		15	5	8
		normal	4 (26,7)	2 (40,0)	2 (25,0)
		faible	2 (13,3)	0 (0,0)	5 (62,5)
		pathologique	9 (60,0)	3 (60,0)	1 (12,5)
	Rappel immédiat indicé 2		15	5	8
		normal	7 (46,7)	2 (40,0)	5 (62,5)
		faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
		pathologique	8 (53,3)	3 (60,0)	3 (37,5)
	Rappel immédiat libre 3		15	5	8
		normal	3 (20,0)	1 (20,0)	4 (50,0)
		faible	1 (6,7)	1 (20,0)	1 (12,5)
		pathologique	11 (73,3)	3 (60,0)	3 (37,5)
	Rappel immédiat indicé 3		15	5	8
		normal	6 (40,0)	2 (40,0)	5 (62,5)
		faible	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (12,5)
		pathologique	9 (60,0)	2 (40,0)	2 (25,0)
*** différée**					
RL/RI16					
	Rappel différé libre		13	5	7
		normal	4 (30,8)	1 (20,0)	4 (57,1)
		faible	3 (23,1)	1 (20,0)	1 (14,3)
		pathologique	6 (46,2)	3 (60,0)	2 (28,6)
	Rappel différé indicé		13	5	7
		normal	6 (46,2)	1 (20,0)	5 (71,4)
		faible	2 (15,4)	1 (20,0)	0 (0,0)
		pathologique	5 (38,5)	3 (60,0)	2 (28,6)
*** reconnaissance**					

RL/RI16		13	5	8
	normal	5 (38,5)	3 (60,0)	4 (50,0)
	faible	4 (30,8)	2 (40,0)	3 (37,5)
	pathologique	4 (30,8)	0 (0,0)	1 (12,5)
Mémoire épisodique verbale contextualisée				
Histoire Batterie 84				
Rappel immédiat		6	2	2
	normal	2 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	4 (66,7)	1 (50,0)	2 (100,0)
Rappel différé		6	2	2
	normal	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
	faible	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	4 (66,7)	1 (50,0)	2 (100,0)
Mémoire non verbale				
Figure Batterie 84				
Rappel immédiat		19	4	7
	normal	4 (21,1)	3 (75,0)	2 (28,6)
	faible	3 (15,8)	1 (25,0)	2 (28,6)
	pathologique	12 (63,2)	0 (0,0)	3 (42,9)
Rappel différé		19	4	7
	normal	5 (26,3)	2 (50,0)	3 (42,9)
	faible	2 (10,5)	2 (50,0)	0 (0,0)
	pathologique	12 (63,2)	0 (0,0)	4 (57,1)
Test de reconnaissance des portes (score total)		11	2	8
	normal	5 (45,5)	1 (50,0)	5 (62,5)
	faible	2 (18,2)	1 (50,0)	1 (12,5)
	pathologique	4 (36,4)	0 (0,0)	2 (25,0)
Mémoire à court terme				
*** verbale**				
Empan de chiffres endroit		20	5	8
	normal	11 (55,0)	4 (80,0)	7 (87,5)
	faible	6 (30,0)	1 (20,0)	1 (12,5)
	pathologique	3 (15,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
*** visuelle**				
Empan visuel endroit		4	1	1
	normal	1 (25,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
	faible	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	2 (50,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Mémoire de travail				

*** verbale**				
Empan de chiffres envers		20	5	8
	normal	14 (70,0)	3 (60,0)	5 (62,5)
	faible	4 (20,0)	2 (40,0)	3 (37,5)
	pathologique	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
*** visuelle**				
Empan visuel envers		4	1	1
	normal	3 (75,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
	faible	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fonctions exécutives				
Code WAIS		11	3	4
	normal	3 (27,3)	0 (0,0)	2 (50,0)
	faible	6 (54,5)	3 (100,0)	2 (50,0)
	pathologique	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trail Making Test				
TMT A (temps)		18	5	8
	normal	7 (38,9)	4 (80,0)	8 (100,0)
	faible	6 (33,3)	1 (20,0)	0 (0,0)
	pathologique	5 (27,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
TMTA (erreurs)		18	5	8
	normal	14 (77,8)	5 (100,0)	6 (75,0)
	faible	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (25,0)
	pathologique	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
TMT B (temps)		18	5	8
	normal	5 (27,8)	3 (60,0)	6 (75,0)
	faible	6 (33,3)	1 (20,0)	1 (12,5)
	pathologique	7 (38,9)	1 (20,0)	1 (12,5)
TMT B (erreurs)		18	5	8
	normal	9 (50,0)	5 (100,0)	5 (62,5)
	faible	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (12,5)
	pathologique	8 (44,4)	0 (0,0)	2 (25,0)
Fluences				
lexicale		17	5	8
	normal	2 (11,8)	3 (60,0)	5 (62,5)
	faible	9 (52,9)	1 (20,0)	1 (12,5)
	pathologique	6 (35,3)	1 (20,0)	2 (25,0)
catégorielle		19	5	8
	normal	3 (15,8)	3 (60,0)	4 (50,0)
	faible	7 (36,8)	2 (40,0)	3 (37,5)

	pathologique	9 (47,4)	0 (0,0)	1 (12,5)
Wisconsin				
Persévérations		15	4	7
	normal	2 (13,3)	3 (75,0)	5 (71,4)
	faible	3 (20,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
	pathologique	10 (66,7)	0 (0,0)	2 (28,6)
Stroop				
Score d'interférence		8	1	1
	normal	7 (87,5)	1 (100,0)	1 (100,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Figure de Rey				
Score de copie		4	2	0
	normal	3 (75,0)	2 (100,0)	
	faible	1 (25,0)	0 (0,0)	
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)	
Type de copie		4	2	0
	normal	1 (25,0)	1 (50,0)	
	faible	0 (0,0)	1 (50,0)	
	pathologique	3 (75,0)	0 (0,0)	
Programmation motrice		17	4	6
	normal	8 (47,1)	3 (75,0)	3 (50,0)
	faible	6 (35,3)	1 (25,0)	1 (16,7)
	pathologique	3 (17,6)	0 (0,0)	2 (33,3)
Fonctions instrumentales				
*** Langage**				
Dénomination d'images BECS-Greco		14	4	7
	normal	6 (42,9)	0 (0,0)	6 (85,7)
	faible	3 (21,4)	1 (25,0)	0 (0,0)
	pathologique	5 (35,7)	3 (75,0)	1 (14,3)
Ecriture de mots irréguliers		11	1	5
	normal	9 (81,8)	1 (100,0)	5 (100,0)
	faible	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ecriture de phrases		10	1	5
	normal	7 (70,0)	1 (100,0)	4 (80,0)
	faible	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	2 (20,0)	0 (0,0)	1 (20,0)
*** Visuo-constructif**				

Reproduction de dessins		16	2	6
	normal	13 (81,3)	0 (0,0)	3 (50,0)
	faible	2 (12,5)	2 (100,0)	2 (33,3)
	pathologique	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (16,7)
*** Visuo-spatial**				
VOSP localisation de chiffres		13	2	7
	normal	12 (92,3)	1 (50,0)	7 (100,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	1 (7,7)	1 (50,0)	0 (0,0)
*** Visuo-perceptif**				
VOSP lettres dégradées		13	2	7
	normal	12 (92,3)	2 (100,0)	7 (100,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
*** Gnosies visuelles**				
Identification de visages		4	1	3
	normal	2 (50,0)	1 (100,0)	3 (100,0)
	faible	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Identification de dessins		6	2	4
	normal	6 (100,0)	2 (100,0)	4 (100,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 6: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant été évalués de façon précoce (<12 mois) ou tardive (>12 mois) au décours de leur hospitalisation pour encéphalite ou méningo-encéphalite

	Evaluation précoce (<12 mois)	**Evaluation tardive (>12 mois)**
Nombre de patients	31	10
Age moyen lors de l'hospitalisation, en années	57,0	57,1
Hommes (%)	17 (54,8)	6 (60,0)
Femmes (%)	14 (45,2)	4 (40,0)
Niveau socio-culturel :		
- NSC 1 : <CEP (%)	5 (16)	1 (10,0)
- NSC 2 : CEP (%)	6 (19,4)	4 (40,0)
- NSC 3 : Brevet (%)	6 (19,4)	3 (30,0)
- NSC 4 : BAC et + (%)	14 (45,2)	2 (20,0)
Etiologies :		
- infectieux (%)	20 (64,5)	5 (50,0)
- dysimmun (%)	7 (22,6)	3 (30,0)
- non déterminé (%)	4 (12,9)	2 (20,0)
Durée moyenne d'hospitalisation au CHUGA, en jours	20,3	18
Passage en réanimation (%)	18 (58,1)	5 (50,0)
Service d'hospitalisation au moment de la sortie :		
- neurologie (%)	15 (48,4)	8 (80,0)
- maladies infectieuses (%)	9 (29)	2 (20,0)
- autres (%)	7 (22,6)	0
Devenir post hospitalisation :		
- retour à domicile (%)	15 (48,4)	4 (40,0)
- rééducation (%)	16 (51,6)	6 (60,0)
Symptômes à l'admission :		
- crises d'épilepsie (%)	6 (19,4)	2 (20,0)
- troubles psychiatriques (%)	2 (6,5)	0
- troubles du comportement (%)	18 (58,1)	4 (40,0)
- troubles de la vigilance (%)	11 (35,5)	3 (30,0)
- manifestations cognitives (%)	18 (58,1)	5 (50,0)
- autres symptômes neurologiques (%)	24 (77,4)	7 (70,0)
Imagerie cérébrale :		

- normale (%)	7 (22,6)	3 (30,0)
- lésion temporale et limbique droite (%)	5 (16,1)	1 (10,0)
- lésion temporale et limbique gauche (%)	6 (19,4)	4 (40,0)
- lésions temporales et limbiques bilatérales (%)	9 (29,0)	2 (20,0)
- autres lésions (leptoméningite, fosse cérébrale postérieure, ischémie…) (%)	4 (12,9)	0
EEG :		
- non réalisé (%)	1 (3,2)	0
- normal (%)	2 (6,4)	2 (20,0)
- focalisation temporale droite (crise ou ralentissement) (%)	7 (22,6)	3 (30,0)
- focalisation temporale gauche (crise ou ralentissement) (%)	10 (32,2)	4 (40,0)
- anomalies diffuses (%)	11 (35,6)	2 (20,0)
- état de mal épileptique (%)	0	0
Glasgow Outcome Scale en fin d'hospitalisation :		
- GOS 5 (%)	2 (6,5)	0
- GOS 4 (%)	11 (35,5)	5 (50,0)
- GOS 3 (%)	18 (58)	5 (50,0)
- GOS 2 (%)	0	0
Délai de cotation GOS de fin d'hospitalisation, par rapport au début de la pathologie, en mois	1,6	1
Suivi au CHUGA au décours :		
- neurologique (%)	22 (70,9)	8 (80,0)
- infectieux (%)	8 (25,8)	3 (30,0)
- MPR (%)	9 (29)	3 (30,0)
- psychiatrique (%)	1 (3,2)	0
- aucun suivi (%)	2 (6,5)	0
Glasgow Outcome Scale, évaluation la plus récente :		
- GOS 5 (%)	12 (38,7)	5 (50,0)
- GOS 4 (%)	15 (48,4)	3 (30,0)
- GOS 3 (%)	4 (12,9)	2 (20,0)
- GOS 2 (%)	0	0
Délai de cotation GOS le plus récent, par rapport au début de la pathologie, en mois	21,8	30,7

Tableau 7 : Description cognitive en fonction du délai d'évaluation précoce ou tardif par rapport à l'hospitalisation

Sphère cognitive	Résultats	Evaluation précoce (<12 mois)	Evaluation tardive (>12 mois)
Patients		**31**	**10**
Age moyen lors du bilan neuropsychologique (années)		**57,0**	**58,5**
Délai de réalisation du bilan neuropsychologique (mois)		**3,1**	**26,2**
		Nombre de patients (%)	**Nombre de patients (%)**
Aphasie		3 (9,7)	2 (20,0)
Anxiété		16 (51,6)	2 (20,0)
Dépression		8 (25,8)	1 (10,0)
Apathie		4 (12,9)	1 (10,0)
Orientation			
Spatiale		29	10
	normal	24 (82,8)	7 (70,0)
	faible	4 (13,8)	3 (30)
	pathologique	1 (3,4)	0 (0,0)
Temporelle		29	10
	normal	22 (75,9)	8 (80,0)
	faible	5 (17,2)	1 (10,0)
	pathologique	2 (6,9)	1 (10,0)
Efficience intellectuelle			
Similitudes		21	5
	normal	17 (81,0)	1 (20,0)
	faible	3 (14,3)	4 (80,0)
	pathologique	1 (4,8)	0 (0,0)
Mémoire autobiographique			
		24	9
	normal	15 (62,5)	5 (55,6)
	faible	6 (25,0)	4 (44,4)
	pathologique	3 (12,5)	0 (0,0)
Mémoire épisodique verbale non contextualisée			
*** immédiate**			
RL/RI16			
Rappel immédiat		26	10

		normal	15 (57,7)	6 (60,0)
		faible	4 (15,4)	0 (0,0)
		pathologique	7 (26,9)	4 (40,0)
	Rappel immédiat libre 1		26	10
		normal	9 (34,6)	4 (40,0)
		faible	6 (23,1)	1 (10,0)
		pathologique	11 (42,3)	5 (50,0)
	Rappel immédiat indicé 1		26	10
		normal	11 (42,3)	5 (50,0)
		faible	4 (15,4)	1 (10,0)
		pathologique	17 (65,4)	4 (40,0)
	Rappel immédiat libre 2		26	10
		normal	7 (26,9)	3 (30,0)
		faible	6 (23,1)	1 (10,0)
		pathologique	11 (42,3)	6 (60,0)
	Rappel immédiat indicé 2		26	10
		normal	12 (42,6)	5 (50,0)
		faible	0 (0,0)	1 (10,0)
		pathologique	14 (53,8)	4 (40,0)
	Rappel immédiat libre 3		26	10
		normal	6 (23,1)	3 (30,0)
		faible	3 (11,5)	2 (20,0)
		pathologique	17 (65,4)	5 (50,0)
	Rappel immédiat indicé 3		26	10
		normal	11 (42,3)	5 (50,0)
		faible	2 (7,7)	0 (0,0)
		pathologique	13 (50,0)	5 (50,0)
*** différée**				
RL/RI16				
	Rappel différé libre		23	8
		normal	7 (30,4)	3 (37,5)
		faible	5 (21,7)	2 (25,0)
		pathologique	11 (47,8)	3 (37,5)
	Rappel différé indicé		23	8
		normal	10 (43,5)	5 (62,5)
		faible	3 (13,0)	0 (0,0)
		pathologique	10 (43,5)	3 (37,5)
*** reconnaissance**				
RL/RI16			24	9
		normal	10 (41,7)	7 (77,8)
		faible	9 (37,5)	0 (0,0)

	pathologique	5 (20,8)	2 (22,2)
Mémoire épisodique verbale contextualisée			
Histoire Batterie 84			
Rappel immédiat		10	4
	normal	3 (30,0)	0 (0,0)
	faible	0 (0,0)	1 (25,0)
	pathologique	7 (70,0)	3 (75,0)
Rappel différé		10	4
	normal	1 (10,0)	0 (0,0)
	faible	2 (20,0)	0 (0,0)
	pathologique	7 (70,0)	4 (100,0)
Mémoire non verbale			
Figure Batterie 84			
Rappel immédiat		28	9
	normal	9 (32,1)	2 (22,2)
	faible	5 (17,9)	2 (22,2)
	pathologique	14 (50,0)	5 (55,6)
Rappel différé		28	9
	normal	9 (32,1)	4 (44,4)
	faible	4 (14,3)	1 (11,1)
	pathologique	15 (53,6)	4 (44,4)
Test de reconnaissance des portes (score total)		19	7
	normal	9 (47,4)	4 (57,1)
	faible	4 (21,1)	2 (28,6)
	pathologique	6 (31,6)	1 (14,3)
Mémoire à court terme			
*** verbale**			
Empan de chiffres endroit		31	9
	normal	20 (64,5)	6 (66,7)
	faible	8 (25,8)	2 (22,2)
	pathologique	3 (9,7)	1 (11,1)
*** visuelle**			
Empan visuel endroit		6	1
	normal	2 (33,3)	1 (100,0)
	faible	1 (16,7)	0 (0,0)
	pathologique	3 (50,0)	0 (0,0)
Mémoire de travail			
*** verbale**			
Empan de chiffres envers		31	9
	normal	21 (67,7)	7 (77,8)

	faible	8 (25,8)	2 (22,2)
	pathologique	2 (6,5)	0 (0,0)
*** visuelle**			
Empan visuel envers		6	1
	normal	4 (66,7)	1 (100,0)
	faible	2 (33,3)	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)
Fonctions exécutives			
Code WAIS		18	2
	normal	5 (27,8)	1 (50,0)
	faible	11 (61,1)	1 (50,0)
	pathologique	2 (11,1)	0 (0,0)
Trail Making Test			
TMT A (temps)		29	8
	normal	17 (58,6)	7 (87,5)
	faible	7 (24,1)	1 (12,5)
	pathologique	5 (17,2)	0 (0,0)
TMTA (erreurs)		29	8
	normal	24 (82,8)	7 (87,5)
	faible	3 (10,3)	1 (12,5)
	pathologique	2 (6,9)	0 (0,0)
TMT B (temps)		29	8
	normal	14 (48,3)	4 (50,0)
	faible	7 (24,1)	2 (25,0)
	pathologique	8 (27,6)	2 (25,0)
TMT B (erreurs)		29	8
	normal	19 (65,5)	2 (25,0)
	faible	2 (6,9)	1 (12,5)
	pathologique	8 (27,6)	5 (62,5)
Fluences			
lexicale		28	8
	normal	9 (32,1)	4 (50,0)
	faible	11 (39,3)	2 (25,0)
	pathologique	8 (28,6)	2 (25,0)
catégorielle		30	7
	normal	9 (30,0)	3 (42,9)
	faible	11 (36,7)	2 (28,6)
	pathologique	10 (33,3)	2 (28,6)
Wisconsin			
persévérations		25	7

	normal	9 (36,0)	4 (57,1)
	faible	4 (16,0)	1 (14,3)
	pathologique	12 (48,0)	2 (28,6)
Stroop			
Score d'interférence		9	2
	normal	8 (88,9)	2 (100,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	1 (11,1)	0 (0,0)
Figure de Rey			
Score de copie		6	1
	normal	5 (83,3)	0 (0,0)
	faible	1 (16,7)	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)	1 (100,0)
Type de copie		6	1
	normal	2 (33,3)	0 (0,0)
	faible	1 (16,7)	0 (0,0)
	pathologique	3 (50,0)	1 (100,0)
Programmation motrice		25	7
	normal	13 (52,0)	2 (28,6)
	faible	8 (32,0)	4 (57,1)
	pathologique	4 (16,0)	1 (14,3)
Fonctions instrumentales			
*** Langage**			
Dénomination d'images BECS-Greco		23	7
	normal	10 (43,5)	5 (71,4)
	faible	4 (17,4)	0 (0,0)
	pathologique	9 (39,1)	2 (28,6)
Ecriture de mots irréguliers		15	5
	normal	13 (86,7)	3 (60,0)
	faible	2 (13,3)	1 (20,0)
	pathologique	0 (0,0)	1 (20,0)
Ecriture de phrases		14	5
	normal	11 (78,6)	3 (60,0)
	faible	1 (7,1)	0 (0,0)
	pathologique	2 (14,3)	2 (40,0)
*** Visuo-constructif**			
Reproduction de dessins		22	6
	normal	16 (72,7)	3 (50,0)
	faible	5 (22,7)	2 (33,3)
	pathologique	1 (4,5)	1 (16,7)

*** Visuo-spatial**			
VOSP localisation de chiffres		20	4
	normal	18 (90,0)	3 (75,0)
	faible	0 (0,0)	1 (25,0)
	pathologique	2 (10,0)	0 (0,0)
*** Visuo-perceptif**			
VOSP lettres dégradées		20	5
	normal	19 (95,0)	4 (80,0)
	faible	0 (0,0)	1 (20,0)
	pathologique	1 (5,0)	0 (0,0)
*** Gnosies visuelles**			
Identification de visages		8	0
	normal	6 (75,0)	
	faible	1 (12,5)	
	pathologique	1 (12,5)	
Identification de dessins		11	4
	normal	11 (100,0)	4 (100,0)
	faible	0 (0,0)	0 (0,0)
	pathologique	0 (0,0)	0 (0,0)

Tableau 8 : analyses statistiques, comparaison selon les étiologies

Comparaison des résultats du groupe « dysimmun » par rapport au groupe « infectieux » ; modèle de régression logistique multinomiale

	OR	2.5 %	97.5 %	p
Anxiété – score pathologique	8.8886e+06	4.3352e-05	1.8225e+18	0.22859
3è rappel indicé – score faible	2.8034e+02	2.8034e+02	2.8034e+02	< 2e-16 ***
3è rappel indicé – score pathologique	7.6364e-04	7.5228e-04	8.0000e-04	< 2e-16 ***
Rappel différé indicé – score faible	2.1065e+02	1.0357e-09	4.2842e+13	0.68715
Rappel différé indicé – score pathologique	7.1434e-01	7.0812e-01	7.2060e-01	< 2e-16 ***
Rappel immédiat de figure – score faible	9.6981e-01	4.7321e-12	1.9876e+11	0.99816
Rappel immédiat de figure – score pathologique	1.8487e-04	1.8297e-04	2.0000e-04	< 2e-16 ***
Empan de chiffres envers – score faible	2.3269e+06	2.3069e+06	2.3470e+06	< 2e-16 ***
Empan de chiffres envers – score pathologique	1.0000e+00	1.0000e+00	1.0000e+00	1
Fluence catégorielle – score faible	1.1309e+01	1.1141e+01	1.1480e+01	< 2e-16 ***
Fluence catégorielle – score pathologique	6.0958e-01	6.0958e-01	6.0960e-01	< 2e-16 ***
Dénomination – score faible	2.4580e+06	2.4316e+06	2.4847e+06	< 2e-16 ***
Dénomination – score pathologique	6.9284e+11	3.4148e+00	1.4057e+23	0.04013 *
Persévérations– score faible	5.1716e-09	2.5444e-20	1.0512e+03	0.15094
Persévérations– score pathologique	9.4271e-15	9.3320e-15	0.0000e+00	< 2e-16 ***

Comparaison des résultats du groupe « indéterminé » par rapport au groupe « infectieux » ; modèle de régression logistique multinomiale

	OR	2.5 %	97.5 %	p
Anxiété – score pathologique	8.6524e+12	0.0000e+00	Inf	0.95911
3è rappel indicé – score faible	6.5268e+04	4.1829e-104	1.0184e+113	0.93050
3è rappel indicé – score pathologique	3.6132e-07	1.1272e-229	1.1582e+216	0.95475
Rappel différé indicé – score faible	1.1650e-08	1.1647e-08	0.0000e+00	< 2e-16 ***
Rappel différé indicé – score pathologique	1.9606e-01	6.1159e-224	6.2851e+221	0.99503
Rappel immédiat de figure – score faible	7.1648e+03	0.0000e+00	Inf	0.98791
Rappel immédiat de figure – score pathologique	7.7392e+05	0.0000e+00	Inf	0.98685
Empan de chiffres envers – score faible	2.1415e+10	2.1325e+10	2.1506e+10	< 2e-16 ***
Empan de chiffres envers – score pathologique	1.0000e+00	1.0000e+00	1.0000e+00	NA
Fluence catégorielle – score faible	2.1573e-01	6.5862e-231	7.0660e+228	0.99546
Fluence catégorielle – score pathologique	5.2785e-10	0.0000e+00	Inf	0.98144
Dénomination – score faible	3.2379e-12	3.2372e-12	0.0000e+00	< 2e-16 ***
Dénomination – score pathologique	2.3603e-10	7.3643e-233	7.5649e+212	0.93242
Persévérations– score faible	5.0903e-14	0.0000e+00	Inf	0.96118
Persévérations– score pathologique	2.3577e+08	0.0000e+00	Inf	0.97468

Comparaison des résultats du groupe «précoce » par rapport au groupe «tardif» ; test de Fisher	
	P-valeur
Anxiété	*0.4286*
Rappel indice	*1*
Rappel différé	*0.8*
Figure RI	*0.1143*
Empan num	*0.1429*
Fluence cat.	*1*
Denomination	*1*
Wisconsin	*0.6*

VII- Références bibliographiques

Airaksinen, E., Larsson, M., Forsell, Y., 2005. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. Journal of Psychiatric Research 39, 207–214. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.06.001

Apperly, I.A., Samson, D., Chiavarino, C., Humphreys, G.W., 2004. Frontal and temporo-parietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. J Cogn Neurosci 16, 1773–1784. https://doi.org/10.1162/0898929042947928

Ariño, H., Armangué, T., Petit-Pedrol, M., Sabater, L., Martinez-Hernandez, E., Hara, M., Lancaster, E., Saiz, A., Dalmau, J., Graus, F., 2016. Anti-LGI1–associated cognitive impairment. Neurology 87, 759–765. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003009

Auzoult, L., 2010. Validation d'une échelle de mesure de la situnomie-autonomie. L'orientation scolaire et professionnelle 197–217. https://doi.org/10.4000/osp.2526

Auzoult, L., Abdellaoui, S., Lheureux, F., 2012. Représentation de l'autonomie dans le champ de l'orientation scolaire et professionnelle. L'orientation scolaire et professionnelle. https://doi.org/10.4000/osp.3897

Bach, L.J., 2014. Long term rehabilitation management and outcome of anti-NMDA receptor encephalitis: case reports. NeuroRehabilitation 35, 863–875. https://doi.org/10.3233/NRE-141176

Balakrishnan, A., Thekkekara, R.J., Tandale, B.V., 2016. Outcomes of West Nile encephalitis patients after 1 year of West Nile encephalitis outbreak in Kerala, India: A follow-up study. J. Med. Virol. 88, 1856–1861. https://doi.org/10.1002/jmv.24545

Beer, J.S., John, O.P., Scabini, D., Knight, R.T., 2006. Orbitofrontal Cortex and Social Behavior: Integrating Self-monitoring and Emotion-Cognition Interactions. Journal of Cognitive Neuroscience 18, 871–879. https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.871

Behr, J., Schaefer, M., Littmann, E., Klingebiel, R., Heinz, A., 2006. Psychiatric symptoms and cognitive dysfunction caused by Epstein-Barr virus-induced encephalitis. Eur. Psychiatry 21, 521–522. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.02.008

Bettcher, B.M., Gelfand, J.M., Irani, S.R., Neuhaus, J., Forner, S., Hess, C.P., Geschwind, M.D., 2014. More than memory impairment in voltage-gated potassium channel complex encephalopathy. Eur. J. Neurol. 21, 1301–1310. https://doi.org/10.1111/ene.12482

Boucher, A., Herrmann, J.L., Morand, P., Buzelé, R., Crabol, Y., Stahl, J.P., Mailles, A., 2017a. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect 47, 221–235. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.003

Braakman, H.M.H., Moers-Hornikx, V.M.P., Arts, B.M.G., Hupperts, R.M.M., Nicolai, J., 2010. Pearls & Oy-sters: electroconvulsive therapy in anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology 75, e44-46. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11dc1

Butler, C.R., Graham, K.S., Hodges, J.R., Kapur, N., Wardlaw, J.M., Zeman, A.Z.J., 2007. The syndrome of transient epileptic amnesia. Annals of Neurology 61, 587–598. https://doi.org/10.1002/ana.21111

Butler, C.R., Miller, T.D., Kaur, M.S., Baker, I.W., Boothroyd, G.D., Illman, N.A., Rosenthal, C.R., Vincent, A., Buckley, C.J., 2014. Persistent anterograde amnesia following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 85, 387–391. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306724

Catani, M., Dell'acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2013. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. Neurosci Biobehav Rev 37, 1724–1737. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001

Chang, L.-Y., Huang, L.-M., Gau, S.S.-F., Wu, Y.-Y., Hsia, S.-H., Fan, T.-Y., Lin, K.-L., Huang, Y.-C., Lu, C.-Y., Lin, T.-Y., 2007. Neurodevelopment and Cognition in Children after Enterovirus 71 Infection. New England Journal of Medicine 356, 1226–1234. https://doi.org/10.1056/NEJMoa065954

Chefdeville, A., Honnorat, J., Hampe, C.S., Desestret, V., 2016. Neuronal central nervous system syndromes probably mediated by autoantibodies. Eur. J. Neurosci. 43, 1535–1552. https://doi.org/10.1111/ejn.13212

Chen, Z., Wu, D., Wang, K., Luo, B., 2018. Cognitive Function Recovery Pattern in Adult Patients With Severe Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Longitudinal Study. Front Neurol 9, 675. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00675

Christie, D., Rashid, H., El-Bashir, H., Sweeney, F., Shore, T., Booy, R., Viner, R.M., 2017. Impact of meningitis on intelligence and development: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE

12, e0175024. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175024
Collao-Parra, J.P., Romero-Urra, C., Delgado-Derio, C., 2018. [Autoimmune encephalitis. A review]. Rev Med Chil 146, 351–361. https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300351
Constantinides, V.C., Kasselimis, D.S., Paraskevas, G.P., Zacharopoulou, M., Andreadou, E., Evangelopoulos, M.-E., Kapaki, E., Kilidireas, C., Stamboulis, E., Potagas, C., 2018. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as isolated aphasia in an adult. Neurocase 1–7. https://doi.org/10.1080/13554794.2018.1524915
Corsellis, J.A., Goldberg, G.J., Norton, A.R., 1968. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain 91, 481–496.
Dale, R.C., Irani, S.R., Brilot, F., Pillai, S., Webster, R., Gill, D., Lang, B., Vincent, A., 2009. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. Ann. Neurol. 66, 704–709. https://doi.org/10.1002/ana.21807
Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S.K., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., Lynch, D.R., 2008. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 7, 1091–1098. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2
Dalmau, J., Graus, F., 2018. Antibody-Mediated Encephalitis. N. Engl. J. Med. 378, 840–851. https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712
Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., 2011. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 10, 63–74. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2
Day, G.S., 2017. Rethinking Outcomes in Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Protein Encephalitis: "Good" Isn't Good Enough. JAMA Neurol 74, 19–21. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4538
Delis, D.C., Freeland, J., Kramer, J.H., Kaplan, E., 1988. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. J Consult Clin Psychol 56, 123–130.
Dessi, F., Maillet, D., Metivet, E., Michault, A., Le Clésiau, H., Ergis, A.-M., Belin, C., 2009. [Assessment of episodic memory in illiterate elderly]. Psychol Neuropsychiatr Vieil 7, 287–296. https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0184
Do, L.-D., Chanson, E., Desestret, V., Joubert, B., Ducray, F., Brugière, S., Couté, Y., Formaglio, M., Rogemond, V., Thomas-Antérion, C., Borrega, L., Laurens, B., Tison, F., Curot, J., De Brouker, T., Lebrun-Frenay, C., Delattre, J.-Y., Antoine, J.-C., Honnorat, J., 2017. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. Neurology 88, 514–524. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003586
Dodich, A., Cerami, C., Iannaccone, S., Marcone, A., Alongi, P., Crespi, C., Canessa, N., Andreetta, F., Falini, A., Cappa, S.F., Perani, D., 2016. Neuropsychological and FDG-PET profiles in VGKC autoimmune limbic encephalitis. Brain Cogn 108, 81–87. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.07.010
Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., Gadoth, A., Smith, C.Y., Bryant, S.C., Klein, C.J., Aksamit, A.J., Toledano, M., Boeve, B.F., Tillema, J.-M., Flanagan, E.P., 2018. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. Ann. Neurol. 83, 166–177. https://doi.org/10.1002/ana.25131
Elliott, R., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2000. Dissociable Functions in the Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex: Evidence from Human Neuroimaging Studies. Cereb Cortex 10, 308–317. https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.308
Fauser, S., Uttner, I., Ariño, H., Scherbaum, W.A., Saiz, A., Lewerenz, J., 2015. Long latency between GAD-antibody detection and development of limbic encephalitis--a case report. BMC Neurol 15, 177. https://doi.org/10.1186/s12883-015-0435-9
Fayol, P., Carrière, H., Habonimana, D., Preux, P.-M., Dumond, J.-J., 2004. [French version of structured interviews for the Glasgow Outcome Scale: guidelines and first studies of validation]. Ann Readapt Med Phys 47, 142–156. https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2004.01.004
Fillatre, P., Crabol, Y., Morand, P., Piroth, L., Honnorat, J., Stahl, J.P., Lecuit, M., 2017. Infectious encephalitis: Management without etiological diagnosis 48hours after onset. Med Mal Infect 47, 236–251. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.004
Fine, C., Blair, R.J.R., 2000. The cognitive and emotional effects of amygdala damage. Neurocase 6, 435–450. https://doi.org/10.1080/13554790008402715
Finke, C., Kopp, U.A., Pajkert, A., Behrens, J.R., Leypoldt, F., Wuerfel, J.T., Ploner, C.J., Prüss, H., Paul, F., 2016. Structural Hippocampal Damage Following Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor

Encephalitis. Biological Psychiatry 79, 727–734. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.024
Finke, C., Kopp, U.A., Prüss, H., Dalmau, J., Wandinger, K.-P., Ploner, C.J., 2012. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 83, 195–198. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300411
Finke, C., Kopp, U.A., Scheel, M., Pech, L.-M., Soemmer, C., Schlichting, J., Leypoldt, F., Brandt, A.U., Wuerfel, J., Probst, C., Ploner, C.J., Prüss, H., Paul, F., 2013. Functional and structural brain changes in anti–N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Annals of Neurology 74, 284–296. https://doi.org/10.1002/ana.23932
Finke, C., Prüss, H., Heine, J., Reuter, S., Kopp, U.A., Wegner, F., Then Bergh, F., Koch, S., Jansen, O., Münte, T., Deuschl, G., Ruprecht, K., Stöcker, W., Wandinger, K.-P., Paul, F., Bartsch, T., 2017. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. JAMA Neurol 74, 50–59. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4226
Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12, 189–198.
Fowler, A., Stödberg, T., Eriksson, M., Wickström, R., 2010. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. Pediatrics 126, e828-835. https://doi.org/10.1542/peds.2009-3188
Gadoth, A., Pittock, S.J., Dubey, D., McKeon, A., Britton, J.W., Schmeling, J.E., Smith, A., Kotsenas, A.L., Watson, R.E., Lachance, D.H., Flanagan, E.P., Lennon, V.A., Klein, C.J., 2017. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. Ann. Neurol. 82, 79–92. https://doi.org/10.1002/ana.24979
George, B.P., Schneider, E.B., Venkatesan, A., 2014. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. PLoS ONE 9, e104169. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104169
Glaser, C.A., Honarmand, S., Anderson, L.J., Schnurr, D.P., Forghani, B., Cossen, C.K., Schuster, F.L., Christie, L.J., Tureen, J.H., 2006. Beyond Viruses: Clinical Profiles and Etiologies Associated with Encephalitis. Clinical Infectious Diseases 43, 1565–1577. https://doi.org/10.1086/509330
Gordon, B., Selnes, O.A., Hart, J., Hanley, D.F., Whitley, R.J., 1990. Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. Arch. Neurol. 47, 646–647.
Granerod, J., Ambrose, H.E., Davies, N.W., Clewley, J.P., Walsh, A.L., Morgan, D., Cunningham, R., Zuckerman, M., Mutton, K.J., Solomon, T., Ward, K.N., Lunn, M.P., Irani, S.R., Vincent, A., Brown, D.W., Crowcroft, N.S., UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group, 2010. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis 10, 835–844. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X
Graus, F., Escudero, D., Oleaga, L., Bruna, J., Villarejo-Galende, A., Ballabriga, J., Barceló, M.I., Gilo, F., Popkirov, S., Stourac, P., Dalmau, J., 2018. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. Eur. J. Neurol. 25, 1011–1016. https://doi.org/10.1111/ene.13661
Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R.C., Gelfand, J.M., Geschwind, M., Glaser, C.A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S.R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M.R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K.-P., Waters, P., Dalmau, J., 2016. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 15, 391–404. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9
Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., Dresner, R., 1988. Screening for dementia by memory testing. Neurology 38, 900–903.
Gross, R., Davis, J., Roth, J., Querfurth, H., 2016. Cognitive Impairments Preceding and Outlasting Autoimmune Limbic Encephalitis. Case Rep Neurol Med 2016. https://doi.org/10.1155/2016/7247235
Gultekin, S.H., Rosenfeld, M.R., Voltz, R., Eichen, J., Posner, J.B., Dalmau, J., 2000. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 123 (Pt 7), 1481–1494.
Han, D.Y., Koehl, L.M., Patel, A., Zhou, Z., Phillips, S., Kapoor, S., 2017. Chronic Neuropsychological Sequelae in a Patient with Nontumorous Anti-NMDA-Receptor Encephalitis. Case Rep Neurol Med 2017. https://doi.org/10.1155/2017/5675732
Hébert, J., Day, G.S., Steriade, C., Wennberg, R.A., Tang-Wai, D.F., 2018. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. Can J Neurol Sci 1–5. https://doi.org/10.1017/cjn.2018.33
Heine, J., Prüss, H., Kopp, U.A., Wegner, F., Then Bergh, F., Münte, T., Wandinger, K.-P., Paul, F., Bartsch,

T., Finke, C., 2018. Beyond the limbic system: disruption and functional compensation of large-scale brain networks in patients with anti-LGI1 encephalitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 89, 1191–1199. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317780
Hokkanen, L., Launes, J., 2007. Neuropsychological sequelae of acute-onset sporadic viral encephalitis. Neuropsychol Rehabil 17, 450–477. https://doi.org/10.1080/09602010601137039
Hokkanen, L., Launes, J., 1997a. Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63, 222–227.
Hokkanen, L., Launes, J., 1997b. Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63, 222–227.
Hokkanen, L., Launes, J., Poutiainen, E., Valanne, L., Salonen, O., Sirén, J., Iivanainen, M., 1997. Subcortical type cognitive impairment in herpes zoster encephalitis. J. Neurol. 244, 239–245.
Hokkanen, L., Poutiainen, E., Valanne, L., Salonen, O., Iivanainen, M., Launes, J., 1996. Cognitive impairment after acute encephalitis: comparison of herpes simplex and other aetiologies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 61, 478–484.
Hokkanen, Laura, Salonen, O., Launes, J., 1996. Amnesia in Acute Herpetic and Nonherpetic Encephalitis. Arch Neurol 53, 972–978. https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550100038013
Hölscher, C., 1999. Synaptic plasticity and learning and memory: LTP and beyond. J. Neurosci. Res. 58, 62–75.
Honnorat, E., De Broucker, T., Mailles, A., Stahl, J.P., le comité de pilotage et groupe des investigateurs, 2013. Encephalitis due to Mycobacterium tuberculosis in France. Med Mal Infect 43, 230–238. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.05.003
Honnorat, J., Antoine, J.-C., 2007. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2, 22. https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-22
Hoogman, M., van de Beek, D., Weisfelt, M., de Gans, J., Schmand, B., 2007. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 78, 1092–1096. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.110023
Huang, M.-C., Wang, S.-M., Hsu, Y.-W., Lin, H.-C., Chi, C.-Y., Liu, C.-C., 2006. Long-term Cognitive and Motor Deficits After Enterovirus 71 Brainstem Encephalitis in Children. Pediatrics 118, e1785–e1788. https://doi.org/10.1542/peds.2006-1547
Hugonot-Diedener, 2001. La consultation de gériatrie. Masson
J Peall, K., 2017. The long-term neuropsychological features of basal ganglia encephalitis. Dev Med Child Neurol 59, 353–354. https://doi.org/10.1111/dmcn.13382
Jennett, B., Bond, M., 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet 1, 480–484.
Joubert, B., Saint-Martin, M., Noraz, N., Picard, G., Rogemond, V., Ducray, F., Desestret, V., Psimaras, D., Delattre, J.-Y., Antoine, J.-C., Honnorat, J., 2016. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. JAMA Neurol 73, 1115–1124. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1585
Kamei, S., 2016. [Cognitive Impairment in Patients with Bacterial Meningitis and Encephalitides]. Brain Nerve 68, 317–327. https://doi.org/10.11477/mf.1416200400
Kapur, N., Barker, S., Burrows, E.H., Ellison, D., Brice, J., Illis, L.S., Scholey, K., Colbourn, C., Wilson, B., Loates, M., 1994. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 57, 1334–1342.
Kapur, N, Barker, S., Burrows, E.H., Ellison, D., Brice, J., Illis, L.S., Scholey, K., Colbourn, C., Wilson, B., Loates, M., 1994. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 57, 1334–1342. https://doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1334
Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., Jaffe, M.W., 1963. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. JAMA 185, 914–919.
Khandaker, G., Jung, J., Britton, P.N., King, C., Yin, J.K., Jones, C.A., 2016. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 58, 1108–1115. https://doi.org/10.1111/dmcn.13197
Lau, C.G., Zukin, R.S., 2007. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. Nature Reviews Neuroscience 8, 413.
Lawton, M.P., Brody, E.M., 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9, 179–186.
Lemos, R., Simões, M.R., Santiago, B., Santana, I., 2015. The free and cued selective reminding test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Neuropsychol 9, 242–257.

https://doi.org/10.1111/jnp.12048
Leypoldt, F., Gelderblom, M., Schöttle, D., Hoffmann, S., Wandinger, K.-P., 2013. Recovery from severe frontotemporal dysfunction at 3years after N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) receptor antibody encephalitis. J Clin Neurosci 20, 611–613. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.03.036
Mailles, A., De Broucker, T., Costanzo, P., Martinez-Almoyna, L., Vaillant, V., Stahl, J.-P., Steering Committee and Investigators Group, 2012. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. Clin. Infect. Dis. 54, 1455–1464. https://doi.org/10.1093/cid/cis226
Mailles, A., Lecuit, M., Goulet, V., Leclercq, A., Stahl, J.-P., National Study on Listeriosis Encephalitis Steering Committee, 2011. Listeria monocytogenes encephalitis in France. Med Mal Infect 41, 594–601. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.009
Mailles, A., Stahl, J.-P., Steering Committee and Investigators Group, 2009. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. Clin. Infect. Dis. 49, 1838–1847. https://doi.org/10.1086/648419
Mailles, A., Vaillant, V., Stahl, J.-P., 2007. Encéphalites infectieuses: données et limites du PMSI pour l'étude épidémiologique, France métropolitaine 2000–2002. Médecine et Maladies Infectieuses 37, 95–102. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.11.001
Malter, M.P., Frisch, C., Schoene-Bake, J.C., Helmstaedter, C., Wandinger, K.P., Stoecker, W., Urbach, H., Surges, R., Elger, C.E., Vincent, A.V., Bien, C.G., 2014. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. J Neurol 261, 1695–1705. https://doi.org/10.1007/s00415-014-7408-6
Manto, M.-U., Laute, M.-A., Aguera, M., Rogemond, V., Pandolfo, M., Honnorat, J., 2007. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. Ann. Neurol. 61, 544–551. https://doi.org/10.1002/ana.21123
Matricardi, S., Patrini, M., Freri, E., Ragona, F., Zibordi, F., Andreetta, F., Nardocci, N., Granata, T., 2016. Cognitive and neuropsychological evolution in children with anti-NMDAR encephalitis. J. Neurol. 263, 765–771. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8056-9
McGill, F., Griffiths, M.J., Bonnett, L.J., Geretti, A.M., Michael, B.D., Beeching, N.J., McKee, D., Scarlett, P., Hart, I.J., Mutton, K.J., Jung, A., Adan, G., Gummery, A., Sulaiman, W.A.W., Ennis, K., Martin, A.P., Haycox, A., Miller, A., Solomon, T., UK Meningitis Study Investigators, 2018. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis 18, 992–1003. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30245-7
McGrath, N., Anderson, N.E., Croxson, M.C., Powell, K.F., 1997. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 63, 321–326.
McIvor, K., Moore, P., 2017. Spontaneous recovery of memory functions in an untreated case of anti NMDAR encephalitis - a reason to maintain hope. Clin Neuropsychol 31, 289–300. https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1245358
McKeon, G.L., Robinson, G.A., Ryan, A.E., Blum, S., Gillis, D., Finke, C., Scott, J.G., 2018. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A systematic review. J Clin Exp Neuropsychol 40, 234–252. https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1329408
McKeon, G.L., Scott, J.G., Spooner, D.M., Ryan, A.E., Blum, S., Gillis, D., Langguth, D., Robinson, G.A., 2016. Cognitive and Social Functioning Deficits after Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: An Exploratory Case Series. J Int Neuropsychol Soc 22, 828–838. https://doi.org/10.1017/S1355617716000679
Merkelbach, S., Sittinger, H., Schweizer, I., Müller, M., 2000. Cognitive outcome after bacterial meningitis. Acta Neurologica Scandinavica 102, 118–123. https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.102002118.x
Michaeli, O., Kassis, I., Shachor-Meyouhas, Y., Shahar, E., Ravid, S., 2014. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. Pediatrics 133, e546-552. https://doi.org/10.1542/peds.2013-3010
Mosbah, A., Tramoni, E., Guedj, E., Aubert, S., Daquin, G., Ceccaldi, M., Félician, O., Bartolomei, F., 2014. Clinical, neuropsychological, and metabolic characteristics of transient epileptic amnesia syndrome. Epilepsia 55, 699–706. https://doi.org/10.1111/epi.12565
Mutti, C., Barocco, F., Zinno, L., Negrotti, A., Spallazzi, M., Pavesi, G., Gardini, S., Caffarra, P., 2017. A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features. Neurol. Sci. 38, 2231–2236. https://doi.org/10.1007/s10072-017-3105-4
Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53, 695–699. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

Navarro, V., Kas, A., Apartis, E., Chami, L., Rogemond, V., Levy, P., Psimaras, D., Habert, M.-O., Baulac, M., Delattre, J.-Y., Honnorat, J., collaborators, 2016. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. Brain 139, 1079–1093. https://doi.org/10.1093/brain/aww012

Nicolle, D.C.M., Moses, J.L., 2018. A Systematic Review of the Neuropsychological Sequelae of People Diagnosed with Anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in the Acute and Chronic Phases. Arch Clin Neuropsychol. https://doi.org/10.1093/arclin/acy005

Peer, M., Prüss, H., Ben-Dayan, I., Paul, F., Arzy, S., Finke, C., 2017. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study. The Lancet Psychiatry 4, 768–774. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30330-9

Pewter, S.M., Williams, W.H., Haslam, C., Kay, J.M., 2007. Neuropsychological and psychiatric profiles in acute encephalitis in adults. Neuropsychol Rehabil 17, 478–505. https://doi.org/10.1080/09602010701202238

Pietrini, V., Nertempi, P., Vaglia, A., Revello, M.G., Pinna, V., Ferro-Milone, F., 1988. Recovery from herpes simplex encephalitis: selective impairment of specific semantic categories with neuroradiological correlation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 51, 1284–1293.

R, S.S., A, V., L, W.J., M, J., P, N., D, G.T., 2006. The course and outcome of acute limbic encephalitis with negative voltage-gated potassium channel antibodies. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.093096

Ramanuj, P.P., Granerød, J., Davies, N.W.S., Conti, S., Brown, D.W.G., Crowcroft, N.S., 2014. Quality of Life and Associated Socio-Clinical Factors after Encephalitis in Children and Adults in England: A Population-Based, Prospective Cohort Study. PLOS ONE 9, e103496. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103496

Raschilas, F., Wolff, M., Delatour, F., Chaffaut, C., De Broucker, T., Chevret, S., Lebon, P., Canton, P., Rozenberg, F., 2002. Outcome of and Prognostic Factors for Herpes Simplex Encephalitis in Adult Patients: Results of a Multicenter Study. Clin Infect Dis 35, 254–260. https://doi.org/10.1086/341405

Roalf, D.R., Moberg, P.J., Xie, S.X., Wolk, D.A., Moelter, S.T., Arnold, S.E., 2013. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. Alzheimers Dement 9, 529–537. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.10.001

Sabbah-Talasazan, L., Piryatinsky, I., 2018. Neuropsychological impairment in Hashimoto's encephalopathy: A case report and literature review. Appl Neuropsychol Adult 25, 572–580. https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1326048

Saiz, A., Blanco, Y., Sabater, L., González, F., Bataller, L., Casamitjana, R., Ramió-Torrentà, L., Graus, F., 2008. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain 131, 2553–2563. https://doi.org/10.1093/brain/awn183

Schmidt, A., Bühler, R., Mühlemann, K., Hess, C.W., Täuber, M.G., 2011. Long-term outcome of acute encephalitis of unknown aetiology in adults. Clinical Microbiology and Infection 17, 621–626. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03276.x

Schmidt, H., Heimann, B., Djukic, M., Mazurek, C., Fels, C., Wallesch, C.-W., Nau, R., 2006. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. Brain 129, 333–345. https://doi.org/10.1093/brain/awh711

Sejvar, J.J., 2018. Zika Virus and Other Emerging Arboviral Central Nervous System Infections. Continuum (Minneap Minn) 24, 1512–1534. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000652

Sejvar, J.J., Curns, A.T., Welburg, L., Jones, J.F., Lundgren, L.M., Capuron, L., Pape, J., Reeves, W.C., Campbel, G.L., 2008. Neurocognitive and functional outcomes in persons recovering from West Nile virus illness. J Neuropsychol 2, 477–499.

Sittinger, H., Müller, M., Schweizer, I., Merkelbach, S., 2002. Mild cognitive impairment after viral meningitis in adults. J. Neurol. 249, 554–560. https://doi.org/10.1007/s004150200064

Snaith, R.P., 2003. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes 1, 29. https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29

Sonneville, R., Gault, N., de Montmollin, E., Klein, I.F., Mariotte, E., Chemam, S., Tubach, F., Mourvillier, B., Timsit, J.F., Wolff, M., Bouadma, L., 2015. Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. Eur. J. Neurol. 22, 6–16, e1. https://doi.org/10.1111/ene.12541

Sonneville, R., Mariotte, E., Neuville, M., Minaud, S., Magalhaes, E., Ruckly, S., Cantier, M., Voiriot, G., Radjou, A., Smonig, R., Soubirou, J.-F., Mourvillier, B., Bouadma, L., Wolff, M., Timsit, J.-F.,

2016. Early-onset status epilepticus in patients with acute encephalitis. Medicine (Baltimore) 95, e4092. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004092
Spooner, D.M., Pachana, N.A., 2006. Ecological validity in neuropsychological assessment: A case for greater consideration in research with neurologically intact populations. Arch Clin Neuropsychol 21, 327–337. https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.04.004
Squire, L.R., Zola, S.M., 1998. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. Hippocampus 8, 205–211. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I
Stahl, J.P., Azouvi, P., Bruneel, F., De Broucker, T., Duval, X., Fantin, B., Girard, N., Herrmann, J.L., Honnorat, J., Lecuit, M., Mailles, A., Martinez-Almoyna, L., Morand, P., Piroth, L., Tattevin, P., reviewing group, 2017a. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. Med Mal Infect 47, 179–194. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.005
Stahl, J.P., Mailles, A., De broucker, T., Piet, E., Argémi, X., Martinot, M., Epaulard, O., Tattevin, P., 2017b. Étude nationale de cohorte des encéphalites infectieuses en France (ENCEIF). Médecine et Maladies Infectieuses, 18es Journées Nationales d'Infectiologie - du mercredi 21 au vendredi 23 juin 2017 47, S10. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.03.028
Szots, M., Marton, A., Kover, F., Kiss, T., Berki, T., Nagy, F., Illes, Z., 2014. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. J. Neurol. Sci. 343, 198–202. https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.048
Thomas, L., Mailles, A., Desestret, V., Ducray, F., Mathias, E., Rogemond, V., Didelot, A., Marignier, S., Stahl, J.-P., Honnorat, J., Steering Committee and Investigators Group, 2014. Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis. J. Infect. 68, 419–425. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.001
Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L.S., Benseler, S.M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Florance, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., Graus, F., Dalmau, J., 2013. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. The Lancet Neurology 12, 157–165. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1
Tsukiura, T., Ohtake, H., Fujii, T., Miura, R., Ogawa, T., Yamadori, A., 2003. Preserved ability to recognize keywords related to remote events in the absence of retrieval of relevant knowledge: a case of postencephalitic amnesia. Brain Cogn 51, 1–11.
Tulving, E., Markowitsch, H.J., 1998. Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. Hippocampus 8, 198–204. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
Tunkel, A.R., Glaser, C.A., Bloch, K.C., Sejvar, J.J., Marra, C.M., Roos, K.L., Hartman, B.J., Kaplan, S.L., Scheld, W.M., Whitley, R.J., Infectious Diseases Society of America, 2008. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 47, 303–327. https://doi.org/10.1086/589747
Urakami, Y., 2016. Neurocognitive rehabilitation following anti-NMDA-receptor encephalitis 4.
Utley, T.F., Ogden, J.A., Gibb, A., McGrath, N., Anderson, N.E., 1997. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 10, 180–189.
Vahter, L., Kannel, K., Sorro, U., Jaakmees, H., Talvik, T., Gross-Paju, K., 2014. Cognitive dysfunction during anti-NMDA-receptor encephalitis is present in early phase of the disease. Oxf Med Case Reports 2014, 74–76. https://doi.org/10.1093/omcr/omu028
van Sonderen, A., Thijs, R.D., Coenders, E.C., Jiskoot, L.C., Sanchez, E., de Bruijn, M.A.A.M., van Coevorden-Hameete, M.H., Wirtz, P.W., Schreurs, M.W.J., Sillevis Smitt, P.A.E., Titulaer, M.J., 2016. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology 87, 1449–1456. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003173
Vandenberghe, M., Michiels, J., Vanderaspoilden, V., Claes, T., Fery, P., 2015a. [Creation and normalisation of a verbal episodic memory task in elderly adults: "GERIA-12"]. Rev. Neurol. (Paris) 171, 853–865. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.08.001
Vaillant, 2012. Registre local d'encéphalites non infectieuses: de leur description à la proposition d'un algorithme de prise en charge.
Venkatesan, A., Tunkel, A.R., Bloch, K.C., Lauring, A.S., Sejvar, J., Bitnun, A., Stahl, J.-P., Mailles, A., Drebot, M., Rupprecht, C.E., Yoder, J., Cope, J.R., Wilson, M.R., Whitley, R.J., Sullivan, J., Granerod, J., Jones, C., Eastwood, K., Ward, K.N., Durrheim, D.N., Solbrig, M.V., Guo-Dong, L., Glaser, C.A., International Encephalitis Consortium, 2013. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium.

Clin. Infect. Dis. 57, 1114–1128. https://doi.org/10.1093/cid/cit458
Wandinger, K.-P., Saschenbrecker, S., Stoecker, W., Dalmau, J., 2011. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. J. Neuroimmunol. 231, 86–91. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.012
Wang, W., Li, J.-M., Hu, F.-Y., Wang, R., Hong, Z., He, L., Zhou, D., 2016. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China. Eur. J. Neurol. 23, 621–629. https://doi.org/10.1111/ene.12911
Weisfelt, M., van de Beek, D., Hoogman, M., Hardeman, C., de Gans, J., Schmand, B., 2006. Cognitive outcome in adults with moderate disability after pneumococcal meningitis. J. Infect. 52, 433–439. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.08.014
Wetzel, K., Asholt, I., Herrmann, E., Kratzer, C., Masuhr, F., Schielke, E., 2002. Good cognitive outcome of patients with herpes zoster encephalitis: a follow-up study. J. Neurol. 249, 1612–1614.
Wilson, B.A., 1993. Ecological validity of neuropsychological assessment: Do neuropsychological indexes predict performance in everyday activities? Applied and Preventive Psychology 2, 209–215. https://doi.org/10.1016/S0962-1849(05)80091-5

VIII- Annexes

Annexe 1 : critères diagnostiques d'encéphalite ou encéphalopathie attribuées à un agent infectieux ou dysimmun

issu de *Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium ;* Venkatesan and al ; 2013

Major Criterion (required):
Patients presenting to medical attention with altered mental status (defined as decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality change) lasting ≥24 h with no alternative cause identified.
Minor Criteria (2 required for possible encephalitis; ≥3 required for probable or confirmed[a] encephalitis):
Documented fever ≥38° C (100.4°F) within the 72 h before or after presentation[b]
Generalized or partial seizures not fully attributable to a preexisting seizure disorder[c]
New onset of focal neurologic findings
CSF WBC count ≥5/cubic mm[d]
Abnormality of brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis that is either new from prior studies or appears acute in onset[e]
Abnormality on electroencephalography that is consistent with encephalitis and not attributable to another cause.[f]

Abbreviations: CNS, central nervous system; CSF, cerebral spinal fluid; EEG, electroencephalogram; RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

[a] Confirmed encephalitis requires one of the following: (1) Pathologic confirmation of brain inflammation consistent with encephalitis; (2) Defined pathologic, microbiologic, or serologic evidence of acute infection with a microorganism strongly associated with encephalitis from an appropriate clinical specimen (for examples, see references [1, 2]); or (3) Laboratory evidence of an autoimmune condition strongly associated with encephalitis.

[b] Fever is a common finding in patients with acute encephalitis but is nonspecific. The requirement for objective documentation of fever within a restricted time frame of ≤72 h after hospitalization was chosen to exclude secondary health-care associated infections. It is recognized that fevers can occur as a result of a number of infections outside of the central nervous system that can cause encephalopathy, as well as with noninfectious entities that mimic encephalitis. It is also recognized that fever may fluctuate and, as such, objective fever may be lacking in patients with infectious encephalitis at the time of clinical assessment. Furthermore, immunosuppressed patients with encephalitis may not mount a fever.

[c] Seizures associated with encephalitis may be generalized, suggestive of global CNS dysfunction, or focal, indicating a localized process. Subclinical seizures may also occur and can be a cause of altered sensorium. Seizures associated with high temperatures are relatively common in young children and, if occurring in isolation, do not mandate evaluation for encephalitis. The major requirement for at least 24 h of altered mentation was selected to exclude the post-ictal state seen in patients with febrile seizures.

[d] CSF pleocytosis is suggestive of an inflammatory process of the brain parenchyma, meninges, or both (meningoencephalitis). The absence of CSF pleocytosis, however, does not exclude encephalitis. In particular, it is recognized that the CSF may be devoid of cells in immunocompromised patients (Fodor et al., Neurology 1998 51:554–59) or early in the course of infection (Weil et al, Clin Infect Dis 2002 34:1154–57; Mook-Kanamori et al., J Am Geriatr Soc 57:1514–15; Jakob et al., Crit Care Med 2012 40:1304–8). Conversely, the CSF profile with inflammation limited to the meninges may be indistinguishable from that in patients with encephalitis. In the majority of cases of encephalitis, however, the absolute number of leukocytes is <1000/mm^3 and lymphocytes typically predominate. To ensure adequate sensitivity of the definition, the group defined CSF pleocytosis as ≥5 WBC/mm^3. In cases where there are large numbers of red blood cells in the CSF, such as with a traumatic lumbar puncture, the following formula may allow correction of the WBC count: True CSF WBC = actual CSF WBC—(WBC in blood X RBC in CSF)/RBC in blood (Tunkel A. In Mandel ed., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., 2010:1183–88; Bonadio Pediatr Infect Dis J 1992 11:423–31). Notably, rules for adjusting leukocytes in blood-contaminated CSF have not been well validated (Bonsu and Harper, Pediatr Infect Dis J 2006 25:8–11).

[e] Neuroimaging plays a crucial role in the evaluation of patients with suspected encephalitis, as it may support the diagnosis of a specific etiology or identify alternate conditions that mimic encephalitis. Magnetic resonance imaging (MRI) is the radiologic modality of choice for evaluation of patients with suspected encephalitis. Multiple studies have confirmed MRI to be superior to computed tomographic (CT) scanning for demonstration of CNS abnormalities (Tunkel et al. Clin Infect Dis 2008 47:303–27; Glaser et al. Clin Infect Dis 2006 43:1565–77). MRI may aid in defining an etiology, as localization of inflammation may be suggestive of particular pathogens (eg, temporal lobe involvement in patients with herpes simplex virus encephalitis) or of an autoimmune phenomenon (eg, demyelination in patients with acute disseminated encephalomyelitis). A noncontrast CT scan is most useful in evaluating safety in the performance of a lumbar puncture and in excluding alternative diagnoses such as subarachnoid hemorrhage. We recognize that MRI or CT may not be available in resource-limited settings, in which case the diagnosis of encephalitis will need to rely on clinical and laboratory criteria.

[f] EEG abnormalities reported in cases of encephalitis range from nonspecific generalized slowing to distinctive patterns suggestive of specific entities, including repetitive sharp wave complexes over the temporal lobes or periodic lateralizing epileptiform discharges in HSV-1 (Lai and Gragasin J Clin Neurophysiol 1988 5:87–103) and bilateral synchronous periodic sharp and slow waves associated with subacute sclerosing panencephalitis (Gutierrez et al. Dev Med Child Neurol 2010 52:901–7). EEG abnormalities are frequently nonspecific and may be attributable to medications or metabolic abnormalities. The EEG may identify epileptiform discharges in the absence of clinical evidence of seizure activity (subclinical or nonconvulsive status epilepticus) as a cause of obtundation.

Annexe 2 : Recommandations en 3 niveaux du bilan infectieux devant un tableau encéphalitique

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
HSV 1 et 2 (PCR LCR)	Entérovirus (PCR LCR)	Influenzae
VZV (PCR LCR)	CMV	parainfluenzae
VIH sérologie rapide	EBV	ROR
Mycoplasme pneumoniae (PCR LCR)	Adenovirus	West Nile
Bactériologie standard du LCR	HHV6	Toscana
	TBE	Virus de la chorioméningite lymphocytaire
	Chlamydia sp	Virus JC (PCR LCR)
	Borrelia burgdoferi	Parechovirus
	Coxiella burnetti	Rickettsies
	Bartonella hensellae	Tropheryma whipplei
	Listeria (PCR LCR)	Ehrlichia
	BK (mise en culture)	Cryptocoque (examen direct du LCR)

Annexe 3 : Lettre d'information et formulaire d'opposition adressé aux patients

LETTRE D'INFORMATION	
Titre identifiant la recherche : ***Description de l''Evolution Cognitive au décours d'une Encéphalite ou d'une méningo-encéphalite, d'origine Infectieuse ou Non Infectieuse, au CHU de Grenoble.***	
Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr VAILLANT Mathieu **Coordonnées :** CHU Grenoble Alpes, service de l'Hôpital de Jour de Neurologie CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 76 21	**Personne responsable du traitement des données :** CHU Grenoble Alpes **Coordonnées :** CHU Grenoble Alpes Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 59 57

GLOSSAIRE :

CHU	:	Centre Hospitalo-Universitaire
Investigateur	:	Personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche
Monocentrique	:	L'étude est réalisée dans un seul service clinique

Madame, Monsieur,

Le Dr VAILLANT Mathieu souhaite conduire à une recherche en utilisant les données de votre dossier médical. Cette recherche est organisée par le C.H.U. GRENOBLE Alpes.
Cette étude devrait débuter en octobre 2018 et il est prévu qu'elle s'achève en décembre 2018

Cette recherche concerne *:* la description de l'évolution cognitive au décours d'une encéphalite ou d'une méningo-encéphalite

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que vos données de santé soient utilisées. Votre refus n'a pas à être justifié et ne modifiera en rien votre prise en charge ou votre relation avec le médecin.

BENEFICES, CONTRAINTES ET RISQUES

Cette recherche sur données ne vous procurera pas de bénéfice direct du fait de votre participation. Cependant, elle permettra aux médecins de mieux comprendre les retentissements d'une encéphalite ou méningo-encéphalite sur le fonctionnement cognitif (mémoire, planification, orientation, langage…).

De même, l'étude n'entrainera pas de risque supplémentaire car elle se fait uniquement sur les données normalement recueillies dans le cadre du suivi habituel de votre pathologie pour laquelle vous consultez au CHU Grenoble Alpes. Votre participation à cette recherche n'entrainera aucune modification de votre prise en charge médicale.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de la recherche n'impliquant pas la personne humaine à laquelle le CHU Grenoble Alpes vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Les données que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- informations démographiques : âge, sexe…
- informations concernant l'hospitalisation : service d'accueil, durée d'hospitalisation…
- informations cliniques et paracliniques : diagnostic, résultats d'IRM et d'EEG, évolution clinique...
- informations cognitives : données du bilan neuropsychologique si celui-ci a été réalisé

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques ou des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises à la personne responsable du traitement de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France, dans l'Union européenne et la Suisse. Ce traitement est mis en œuvre dans le cadre de l'article 9 du règlement UE 2016/679.

- ⇨ Ces données seront identifiées par-vos initiales.
- ⇨ Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU Grenoble Alpes ou à des tiers, sous une forme qui ne permettra pas votre identification directe ou indirecte.

Les données sont stockées dans le service de l'hôpital de jour de neurologie, au CHU du Grenoble.
Le responsable de traitement procédera à la collecte de ces données par le biais de votre dossier médical et à leur traitement.
Dans le cas où le traitement des données serait délégué à une autre entité, les précautions nécessaires au maintien de votre anonymat seront prises et un contrat sera établi.

Ces données seront analysées dans le cadre d'un travail de thèse pour le titre de docteur en médecine, et seront archivées dans le service de l'hôpital de jour de neurologie sur une durée de 10 ans.

VOS DROITS

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, la personne responsable du traitement a procédé à une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-004 auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification.
- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
- Vous disposez d'un droit à l'effacement des données et à l'oubli
- Vous disposez d'un droit à la limitation de traitement de vos données
- Vous disposez d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL)

Pour exercer vos droits, ou pour toute question à ce sujet :
Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données du CHU Grenoble Alpes par mail (protection-donnees@chu-grenoble.fr) ou par téléphone au 04.76.76.75.75.

Une demande peut aussi être envoyée par courrier à ce délégué à la protection des données ou à la direction générale du CHU Grenoble Alpes à l'adresse mentionnée en entête de ce document.

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez contacter le Dr VAILLANT Mathieu

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit et qui connaît votre identité.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information.

Si vous êtes opposé(e) à l'utilisation de vos données, merci de bien vouloir remplir et signer le document ci-après et le retourner au Dr VAILLANT Mathieu avant le 31/12/2018

Si vous ne vous opposez pas, vous n'avez rien à faire
.

FORMULAIRE D'OPPOSITION

Titre identifiant la recherche : Description de l''Evolution Cognitive au décours d'une Encéphalite ou d'une méningo-encéphalite, d'origine Infectieuse ou Non Infectieuse, au CHU de Grenoble.

Médecin investigateur responsable de l'étude : Dr VAILLANT Mathieu **Coordonnées :** CHU Grenoble Alpes, service de l'Hôpital de Jour de Neurologie CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 76 21	**Personne responsable du traitement des données :** CHU Grenoble Alpes **Coordonnées :** CHU Grenoble Alpes Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9 Tel : 04 76 76 59 57

A REMPLIR PAR LE PATIENT

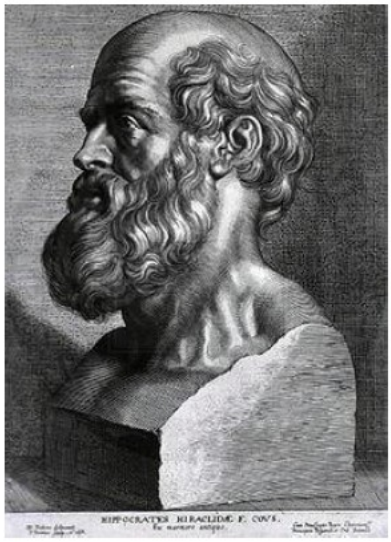
Je soussigné(e) Madame/Monsieur ……. (nom et prénom) demande à faire valoir mon droit d'opposition à l'utilisation de mes données à caractère personnel dans le cadre de cette recherche.
De ce fait, je refuse que des données de mon dossier médical soient recueillies et soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

Date : ___/___/___

Signature :

Formulaire à renvoyer à :

CHU Grenoble Alpes, Hopital de Jour de Neurologie, Pavillon de Neurologie
A l'attention du Dr VAILLANT Mathieu
CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.