HAL
open science

Maladies somatiques à expression psychiatrique. À propos des encéphalites limbiques à anticorps anti-récepteurs NMDA : défi diagnostique et enjeux thérapeutiques

Damien Toral

▶ **To cite this version:**

Damien Toral. Maladies somatiques à expression psychiatrique. À propos des encéphalites limbiques à anticorps anti-récepteurs NMDA : défi diagnostique et enjeux thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02418755

HAL Id: dumas-02418755

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418755

Submitted on 19 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Maladies somatiques à expression psychiatrique.
À propos des encéphalites limbiques à anticorps anti-récepteurs NMDA : défi diagnostique et enjeux thérapeutiques.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2018

Par Monsieur Damien TORAL

Né le 12 juillet 1990 à Orthez (64)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe	**Président**
Monsieur le Professeur POINSO François	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) VION-DURY Jean	**Assesseur**
Monsieur le Docteur DUMAS Rémy	**Directeur**
Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 18/07/2017

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre

FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Au Professeur Christophe LANCON,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

Pour votre engagement auprès des internes et votre soucis d'améliorer leur formation.

Pour m'avoir reçu et conforté dans ce travail de thèse.

Au Professeur François POINSO

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Pour votre transmission qui m'aura permis d'améliorer mes connaissances en psychiatrie infanto-juvénile. Pour vos conseils et votre écoute.

Au Docteur Jean VION-DURY,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Pour vos lumières concernant les données électroencéphalographiques.

Au Docteur Raoul BELZEAUX,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Pour ta pédagogie, ton enseignement et notre collaboration depuis plusieurs mois.

Pour tes relectures précises qui permettent de s'améliorer jours après jours.

Au Docteur Rémy DUMAS,

Merci d'avoir avoir accepté de diriger ce travail et de siéger aujourd'hui dans ce jury.

Pour ta confiance et ton soutien quotidien depuis deux ans et le temps que tu as passé à relire l'article puis la thèse.

Pour la formation clinique que tu m'as offerte et pour m'avoir permis de m'émanciper dans le travail.

À ma famille,
Pour m’avoir accompagné et soutenu avec patience toutes ces années. Pour m’avoir permis de m’accomplir. Pour tout ce qui nous reste encore à partager ensemble.

À mes amis,
Pour toute ces années à vos côtés à Bordeaux, Marseille et ailleurs.
Merci pour votre soutien.

Merci au Dr Dumas et au Dr Belzeaux pour avoir accepté de m’accompagner dans la rédaction de cet article.

Merci à l’ensemble des équipes qui ont contribuées à ma formation : Centre Neuchâtelois de Psychiatrie, CHS Montfavet, CHS Edouard Toulouse, CHU Sainte-Marguerite, CHS Valvert, CHU Conception.

Merci à l’ensemble des patients, et plus particulièrement à Mme M m’ayant autorisé à publier son parcours clinique pour véhiculer une information sur cette maladie.

Merci au Dr Bergey et au Dr Martin, de me faire confiance pour la pratique future.

I - INTRODUCTION 3

II - MALADIES SOMATIQUES À EXPRESSION PSYCHIATRIQUE 5

II.1 Généralités 5

II.2 Encéphalites limbiques dysimmunitaires 6

II.2.1 Historique 6

II.2.2 Classification immunologique 7

II.2.3 Pourquoi en parler ? 9

III - ENCEPHALITE À ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA) 11

III.1 Revue de la littérature 11

III.1.1 Historique 11

III.1.2 Données épidémiologiques 12

III.1.3 Physiopathologie 13

III.1.4 Présentation clinique et paraclinique 17

III.1.5 Modalités de prise en charge 28

III.1.6 Evolution et Pronostic 30

III.2 Cas Cliniques 32

III.2.1 Cas clinique n°1 32

III.2.2 Cas clinique n°2 37

III.2.3 Cas clinique n°3 45

IV - DISCUSSION 51

IV.1 Les différents facteurs de retard diagnostic de l'encéphalite anti-NMDAR 51

IV.2 Analyse de concordance entre données de la littérature et données cliniques des cas n°2 et 3 56

IV.2.1 Au niveau sémiologique 56

IV.2.2 Au niveau des explorations complémentaires 59

IV.2.3 Au niveau pharmacologique 61

IV.3 Quelle place de la prise en charge médicale dans le retard diagnostic des encéphalites limbiques ? 64

IV.3.1 Prise en charge somatique des troubles mentaux 64

IV.3.2 Les soins psychiatriques 65

IV.4 Réduction du retard diagnostic 69

IV.4.1 Stratégies mises en places 69

IV.4.2 Le rôle du psychiatre 70

V - CONCLUSION 73

VI - BIBLIOGRAPHIE..... 75

VII - ANNEXES 83

VII.1 Article version originale 83

VII.2 Article version traduite 87

VII.3 Tableau 1 90

VII.4 Liste des abréviations.....91

I - INTRODUCTION

E. Georget, psychiatre français et élève de Pinel et Esquirol (1), a été le premier, en 1820, à diviser de façon claire les troubles mentaux entre causes morales, pour la folie, et physiques pour le délire aigu (2).

Le délire aigu était, selon lui, lié à des perturbations d'autres organes dont l'atteinte des fonctions psychiques n'était alors qu'un symptôme (3).

Depuis, la connaissance croissante des données neuroanatomiques a individualisé de façon dichotomique les maladies à substrat organique et les maladies fonctionnelles. Cette distinction a notamment permis d'établir une classification nosographique des troubles mentaux pour de nombreuses années (4)(1).

L'arrivée du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux IV ème édition (DSM IV), permet une évolution des concepts avec la disparition de cette distinction. En effet, l'introduction de cet ouvrage paru en 1994 mentionne « la volonté de se libérer du dualisme corps-esprit et de réenvisager sous un jour nouveau les relations entre troubles mentaux et troubles physiques » (5).

Si les spécialités de neurologie et de psychiatrie restent distinctes, il semble que les zones de recouvrement entre les deux disciplines ne cessent de s'étendre.

Aujourd'hui les avancées de la médecine tendent, peu à peu, à réunir les domaines de la médecine somatique et de la psychiatrie au regard notamment de l'émergence des services de psychiatrie de liaison.

En effet, il existe de nombreuses pathologies somatiques pouvant avoir une expression psychiatrique et le regard pluridisciplinaire, alors non cloisonné d'un même trouble, permet une démarche diagnostique de qualité pour les patients.

Leurs diagnostics restent parfois complexes avec des doutes diagnostics pouvant persister en pratique courante.

Si de nombreuses recherches ont permis d'améliorer nos connaissances des perturbations décrites plus tôt par E.Georget, leurs compréhensions ne restent que partielles. Elles permettent toutefois des pistes de travail intéressantes pour l'avenir.

Dans ce propos, il s'agira de faire l'analyse plus spécifique d'une maladie décrite pour la première fois en 2007 et se trouvant au croisement des spécialités de neurologie et de psychiatrie. Il s'agit de traiter de l'encéphalite limbique à anticorps anti-récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (encéphalite anti-NMDAR).

D'après les données de la littérature, elle est pourvoyeuse d'une plus grande proportion de tableau d'allure psychiatrique pouvant se présenter avec une symptomatologie à la fois floride et inégale selon les patients.

Ce propos amène à discuter du rôle primordial du médecin psychiatre dans la prévention au retard diagnostic d'un trouble organique à expression psychiatrique de découverte récente.

Le diagnostic est décrit comme difficile et l'un des défis réside dans l'obtention précoce des soins appropriés pour les patients. Il existe de réels enjeux thérapeutiques, notamment dans la gestion des symptômes, cette maladie pouvant être traitée de façon erronée comme une entité psychiatrique à part entière. Encore peu connue, elle suscite toutefois de nombreux travaux récents et un engouement croissant de la part des psychiatres.

Une revue de la littérature de la maladie sera tout d'abord effectuée.

La problématique sera ensuite illustrée par la présentation de cas cliniques de patients atteints de cette pathologie et ayant été pris en charge par des services de psychiatrie.

Une analyse de la concordance entre les données des cas et les connaissances actuelles de la maladie sera effectuée. Elle permettra de discuter des facteurs au retard diagnostic dans la maladie, afin d'envisager des stratégies pour les réduire à l'avenir.

II - MALADIES SOMATIQUES À EXPRESSION PSYCHIATRIQUE

II.1 Généralités

Il existe de nombreuses pathologies somatiques pouvant avoir une expression psychiatrique dont les étiologies sont diverses.

Il peut s'agir d'affections cérébrales primaires (vasculaire, infectieuses, tumorales etc.) ou de pathologies secondaires, c'est à dire impliquant un autre organe dont le dysfonctionnement retentit au niveau cérébral. Il peut également s'agir d'anomalies chromosomiques, de pathologies inflammatoires ou métaboliques.

Dans le DSM IV (5), elles sont réunies sous l'appellation de « troubles mentaux dus à une affection médicale générale » dont les symptômes psychiques sont à interpréter comme une « conséquence physiologique directe d'une affection médicale générale ». Cette nosographie, maintenue dans le DSM V (6), suggère de rester vigilant dans l'analyse sémiologique des patients afin d'établir au mieux le cadre étiologique sous-jacent.

Cependant, la recherche a mis en évidence de nouvelles affections récentes, comme les encéphalites limbiques (EL) dysimmunitaires, encore peu connues des praticiens. Des travaux de spécialistes émergent peu à peu sur ce sujet.

Il semble ainsi que la diversité des symptômes et des étiologies rencontrée en pratique courante nécessite l'acquisition de connaissances spécifiques pour les psychiatres (7). En effet, seule la connaissance de ces maladies permet de les évoquer puis de les éliminer le cas échéant.

Afin de coordonner les soins et plus précisément orienter aux mieux les patients concernés, ces pathologies nécessitent donc une attention particulière et une vigilance en pratique clinique.

II.2 Encéphalites limbiques dysimmunitaires

II.2.1 Historique

Le système limbique est le terme employé pour désigner un groupe de structures encéphaliques. Ses principales composantes sont : l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus cingulaire, l'hypothalamus.

Ce système joue un rôle important dans le comportement, dans la régulation des émotions ainsi que dans la mémoire (8).

En 1960, Brierley et al. ont été les premiers à décrire trois cas cliniques d'encéphalites subaigües de l'adulte dont le processus inflammatoire impliquait les structures limbiques (9).

En 1968, Corsellis et al. rapportent les cas de trois autres patients souffrant de troubles de la mémoire antérograde pour lesquels un cancer pulmonaire était associé. Ils emploient alors le terme d' « encéphalite limbique » et suggèrent l'existence d'un lien entre EL et cancer (10) : le concept d'EL paranéoplasique est établi.

Depuis, le terme de « limbique » est conservé même si l'atteinte unique du système limbique est rare et que d'autres zones du cerveau sont la plupart du temps impliquées (11).

La découverte des premiers anticorps (AC) antineuronaux en 1985 (12) révèle l'implication du système immunitaire. La réaction auto-immune est déclenchée par le cancer et dirigée contre un antigène (AG) commun aux cellules nerveuses et aux cellules cancéreuses.

Ces premiers AC étaient dirigés contre des AG de cibles intracellulaires et s'associaient à une grande variété de cancers. Leur individualisation progressive a permis la description de plusieurs EL paranéoplasiques suggérant que la fréquence du trouble ait pu être sous-estimée jusqu'alors (13).

La découverte, plus récente, des AC dirigés contre une cible membranaire (14) fait évoluer l'approche physiopathologique de la maladie. En effet, il a ainsi été révélé que certaines EL peuvent être idiopathiques, c'est à dire relever d'un mécanisme dysimmunitaire sans être forcément d'origine paranéoplasique.

Cette découverte a modifié l'approche diagnostique de l'EL en général ainsi que de divers problèmes cliniques notamment de la catatonie ou de la symptomatologie psychotique secondaire à une maladie traitable (15).

II.2.2 Classification immunologique

(cf. tableau 1 : Encéphalite limbique - caractéristiques cliniques et réponse au traitement par rapport aux anticorps et à la localisation des antigènes en annexe.)

Il existe une distinction entre deux groupes d'EL. Elle est importante car les éléments déclencheurs et les syndromes peuvent être similaires mais les mécanismes pathogènes et leurs résultats sont différents (16).

La classification, aujourd'hui communément employée, s'est ainsi établie à partir de la physiopathologie de la maladie (17)(18)(19)(20).

- **Les EL liées à des AC dirigés contre un AG intracellulaire**

Elles sont associées aux mécanismes de médiation cellulaire T cytotoxiques avec des infiltrations des cellules au niveau cérébral entraînant une perte neuronale.

Les AG cibles sont similaires entre les neurones et les cellules cancéreuses. La découverte de l'AC est un marqueur fiable d'une étiologie paranéoplasique et donc de la présence d'un cancer associé.

Les AC sont dans le système nerveux central (SNC) mais ne sont pas directement pathogènes.

Elles comprennent, entre autres :

-les AC anti Hu ; anti Ma2 (les plus fréquentes) ; AC anti CV2/CRMP5 dont les AG cibles sont des protéines nucléaires ou cytoplasmiques.

-les AC anti GAD65, anti amphiphysine dont les AG cibles sont des protéines synaptiques intracellulaires.

Leur réponse aux traitements d'immunothérapie est limitée.

Le traitement de choix consiste en l'ablation du cancer associé (pulmonaire, testiculaire et autres). Cependant dans 60% à 70% des cas d'EL paranéoplasiques, le désordre neurologique précède la détection de la tumeur.

- **Les EL liées à des AC dirigées contre un AG de surface membranaire**

Elles sont le plus souvent d'origine idiopathique mais peuvent être également paranéoplasiques (thymome, tératome etc.).

Le rôle pathogène des AC est direct.

Les AC ciblent des protéines de surface cellulaires ou synaptiques dont le dysfonctionnement neuronal qui en résulte peut être réversible.

Elles comprennent :

-les AC anti-canaux potassiques voltage dépendants (anti-VGKC) qui réunissent les AC anti-LGI1 et les AC anti-Caspr2.

-les AC anti-récepteur de l'acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazol-propionique (AMPAR), anti-récepteur de l'acide γ-amino-butyrique B (GABAbR), anti-récepteur de la glycine (GlyR), anti-récepteur métabotropique du glutamate (mGluR5).

-et les AC anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) qui seront spécifiquement détaillés dans cette thèse.

Ces encéphalites répondent mieux à l'immunothérapie. Cependant, si un cancer est associé, le traitement par ablation reste le traitement de choix.

Le pronostic fonctionnel est meilleur.

II.2.3 Pourquoi en parler ?

L'historique démontre qu'il s'agit d'un diagnostic récent.

La clinique des EL dysimmunitaires, paranéoplasiques ou idiopathiques, est hétérogène. Les patients présentent le plus communément mais de façon variable des troubles psychiatriques d'une part, et une épilepsie avec des troubles mnésiques antérogrades d'autre part (19). Ces symptômes apparaissent de façon aiguë ou subaiguë.

Il est observé un chevauchement important des symptômes entre les différentes formes d'EL auto-immunes, notamment au début de la maladie.

C'est la prédominance de certains symptômes au sein du tableau clinique, les données démographiques, ou encore les résultats des explorations complémentaires qui permettent d'orienter vers une étiologie plus précise (21).

Certaines EL peuvent débuter sur un mode psychiatrique mais l'apparition ultérieure de crises d'épilepsie permet d'évoquer rapidement le diagnostic.

Toutefois, l'encéphalite anti-NMDAR est l'étiologie qui se manifeste avec une prédominance des symptômes psychiatriques. Des présentations psychiatriques isolées sont plus rares mais existent (22)(23)(24).

Des affections psychiatriques sont donc des diagnostics fréquemment évoqués et ce d'autant que la normalité des explorations de première intention peut ne pas orienter vers une pathologie organique.

Dans la plupart des cas d'encéphalite anti-NMDAR, les patients sont d'abord vus par des psychiatres, souvent dans l'hypothèse d'une psychose induite par la prise de toxiques (25).

Des hospitalisations initiales en service de psychiatrie ne sont pas rares (26) comme présentées dans la partie cas clinique ci-après.

Un traitement précoce et adapté est un facteur de bon pronostic dans la maladie, cependant une hospitalisation initiale en service de psychiatrie peut être un facteur de retard au diagnostic.

Il semble qu'établir le diagnostic d'encéphalite anti-NMDAR soit un défi et que les enjeux thérapeutiques sont divers. Des patients atteints de ce trouble peuvent être rencontrés en pratique courante ce qui indique qu'une sensibilisation est nécessaire.

Les différentes formes d'EL ont ainsi été résumées en première partie de ce propos afin de permettre d'effectuer une démarche diagnostique pour les praticiens concernés. Nous verrons ensuite, dans la partie cas clinique, que le psychiatre peut être sollicité dans la prise en charge des EL.

La seconde partie de cette thèse consiste en l'analyse de la littérature entre 2007 et 2018 de l'encéphalite anti-NMDAR.

La synthèse des données recueillies a pour principal objectif d'apporter des précisions sur les données épidémiologiques, le terrain, les données cliniques et paracliniques pour les psychiatres amenés à prendre en charge ces patients. Deux cas cliniques de patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR seront développés afin de mettre en évidence les implications de cette étiologie dans notre pratique courante.

III - ENCEPHALITE À ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA)

III.1 Revue de la littérature

III.1.1 Historique

Avant la découverte du mécanisme physiopathologique et l'individualisation du trouble, la maladie a reçu plusieurs noms : la méningo-encéphalite lymphocytaire diffuse aiguë, l'encéphalite limbique aiguë réversible, l'encéphalite aiguë non herpétique (féminine) juvénile (27).

En 2005, il a été décrit les cas de quatre jeunes patientes ayant un tératome ovarien et présentant un syndrome associant troubles de la mémoire, symptômes psychiatriques, trouble de la conscience et hypoventilation. Cette découverte faisait suspecter un trouble immuno-induit sous-jacent (28).

Des études complémentaires ont permis d'individualiser en 2007 des auto-AC spécifiques du NMDAR chez ces patientes, avec le recensement concomitant de nouveaux sujets ayant une présentation clinique identique et présentant les mêmes AC. Le trouble a alors été nommé encéphalite anti-NMDAR.

Ce diagnostic à donc été établi *a posteriori* et parfois post mortem (29) ce qui discute d'une fréquence de la maladie sous-évaluée jusqu'alors. Il est depuis peu établit qu'un trouble " nouvellement identifié " n'est pas forcément synonyme de " peu fréquent " ou " rare " (30).

Cette découverte a modifié l'approche diagnostique de problèmes cliniques divers comme la catatonie, les troubles de la mémoire, les convulsions, les mouvements anormaux et l'EL en général (31).

III.1.2 Données épidémiologiques

L'évaluation de la fréquence des encéphalites dysimmunitaires est encore difficile à ce jour. Les premiers résultats d'études épidémiologiques concernant les causes d'encéphalite en population générale suggéraient que les encéphalites anti-NMDAR représenteraient 4% de l'ensemble des encéphalites.

Elles seraient la 2ème cause la plus fréquente d'encéphalite auto-immune après l'encéphalomyélite démyélinisante aiguë ; et la 5ème cause après Herpès Simplex Virus (HSV), Varicelle Zona Virus, Mycobacterium Tuberculosis et l'encéphalomyélite démyélinisante aiguë (32).

Les données concernant les encéphalites auto-immunes ont récemment été élargies puisqu'il a été découvert que certains patients peuvent développer des syndromes qui se chevauchent. En effet, des AC anti-NMDAR peuvent coexister chez des sujets atteints d'encéphalite infectieuse à HSV-1. Dans certains cas, des AC se sont développés dans les semaines suivant une encéphalite herpétique par un phénomène auto-immunitaire para-infectieux (21)(33).

L'encéphalite anti-NMDAR semble donc relativement fréquente, en particulier par rapport à des troubles auto-immuns ou paranéoplasiques similaires (18). Une étude rétrospective de patients âgés de 18 à 35 ans, admis en unité de soins intensifs pour encéphalite d'étiologie inconnue, a d'ailleurs démontré que 1 % d'entre eux présentaient des AC anti-NMDAR (34).

Chez les jeunes patients, l'incidence de la maladie dépasserait actuellement celle de l'encéphalite à étiologie virale (35).

Dans la littérature, il est largement retrouvé que l'encéphalite anti-NMDAR est celle qui cause le plus couramment des symptômes psychiques.

III.1.3 Physiopathologie

Les NMDAR sont des récepteurs ionotropes du glutamate. Ils sont impliqués dans la transmission synaptique et la plasticité neuronale (36).

Ce sont des hétéromères associant deux sous-unités NR1 qui lient la glycine, et deux sous-unités NR2 qui lient le glutamate. Ils nécessitent, pour être activés, une liaison simultanée du glutamate et de la glycine en combinaison avec une dépolarisation membranaire (37)(38).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du SNC et joue plusieurs rôles importants au niveau cérébral (transmission et modification synaptique, germination dendritique, contrôle de l'expression des gènes). Son action est contrebalancée par les effets inhibiteurs du GABA dont il est d'ailleurs le précurseur principal.

Cependant, des taux de concentrations synaptiques de glutamate supérieurs à ceux nécessaires au fonctionnement normal des neurones entraînent des modifications du système de régulation et un dysfonctionnement cellulaire. Un signal de mort cellulaire, par un processus d'excitotoxicité, peut alors être responsable de dommages cérébraux (39)(40).

Il existe huit variantes de la sous unité NR1 et quatre formes différentes de NR2 (A, B, C, D) se combinant pour former des sous types de NMDAR. En fonction des combinaisons obtenues, les propriétés pharmacologiques et la localisation au niveau cérébral varient (37).

L'expression de NR1 et de NR2A est ubiquitaire au niveau cérébral. La sous-unité NR2B est majoritairement présente dans la partie antérieure du lobe frontal et les hippocampes, et NR2C au niveau du cervelet.

La localisation du sous-type de NMDAR au niveau de la cellule se modifie également en fonction du stade de développement. A l'âge adulte, les hétéromères NR1/NR2B sont les récepteurs extra-synaptiques majoritairement retrouvés dans les neurones hippocampiques, alors que les hétéromères

NR1/NR2A/NR2B sont les principaux récepteurs synaptiques de l'hippocampe et du lobe frontal (38).

Les premières études *in vitro* montraient, qu'au cours de la maladie, les AC anti-NMDAR se liaient à des hétéromères fonctionnels NR1/NR2B ou NR1/NR2A (29). Cependant, la perturbation des récepteurs contenant la sous unité NR2B, exprimés dans le cerveau antérieur et l'hippocampe, ne permettait pas d'expliquer l'ensemble des déficits présentés par les patients.

La poursuite des recherches a secondairement révélé que la maladie était associée à des AC dirigés spécifiquement contre la sous-unité NR1 du NMDAR, plus largement exprimée au niveau cérébral (41)(42).

Au niveau synaptique, lorsque les AC anti-NMDAR se lient sur les épitopes de surface, ils induisent l'internalisation rapide des NMDAR provoquant ainsi une diminution sélective de la densité superficielle de NMDAR et de sa localisation synaptique.

Il en résulte une diminution spécifique des courants synaptiques médiés par NMDAR sans toutefois modifier les courants glutamate-dépendants des récepteurs AMPA. Il existe alors un déséquilibre NMDA/AMPA au niveau post synaptique (42)(43).

La fixation de l'AC sur le NMDAR entraine un blocage post synaptique de la synapse glutamatergique, mais également au niveau des interneurones inhibiteurs gabaergiques. La dysfonction des interneurones gabaergiques entraîne alors la désinhibition des neurones glutamatergiques. (43). L'état d'hyperglutamatergie subséquent peut expliquer l'apparition de la symptomatologie psychotique, de la catatonie, du mutisme et des mouvements anormaux stéréotypés.

D'autre part, la plasticité synaptique est à la base des mécanismes de mémoire, d'apprentissage et de la cognition. La perte de la fonction synaptique médiée par le NMDAR explique donc les déficits d'apprentissage, de mémoire et les troubles cognitifs observés chez les patients atteints.

Les signes de dysautonomie observés au cours de la maladie pourraient s'expliquer par la présence des NMDAR sur les voies dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques.

Pour finir, l'hypoventilation centrale semble liée à la présence des NMDAR dans les centres respiratoires pontiques (31).

Le phénomène d'internalisation dépend du titre d'AC du patient et les effets sont donc réversibles si le titre d'AC est réduit (31). Cependant l'excitotoxicité causée par des niveaux élevés de glutamate peut expliquer l'irréversibilité des symptômes chez certains des patients (43).

➢ Résumé de la physiopathologie de l'encéphalite anti-NMDAR

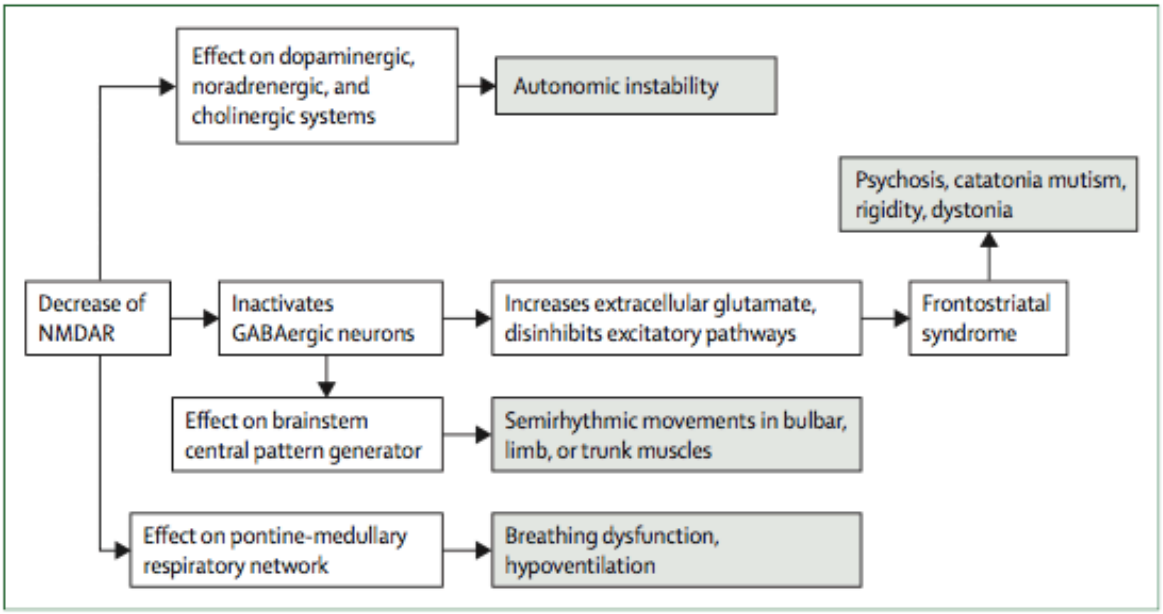


Figure 6: **Clinical correlates of antibody-mediated decrease of NMDAR**
The figure is based on data from animal models of pharmacological or genetic decrease of NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor). Each step has been shown in these models or in individuals treated with antagonists of NMDAR. The pronounced resemblance with the clinical features of anti-NMDAR encephalitis leads us to postulate that an antibody-mediated decrease of NMDAR predominantly inactivates GABAergic neurons (which are rich in NMDAR), leading to disinhibition of excitatory pathways and increase of extracellular glutamate. As a result patients develop a frontostriatal syndrome, which is characteristic of anti-NMDAR encephalitis. The complexity of orofacial and limb movements in patients with this disorder is probably explained by disinhibition of a brainstem central pattern generator that under normal conditions is tonically inhibited by the GABAergic system.[85] Because genetic disruption of NR1 causes hypoventilation,[80] a direct effect of the antibodies on the medullary-pontine respiratory network (nuclei of Kölliker-Fuse) might result in breathing dysfunction.[83] The presence of NMDAR in dopaminergic, cholinergic, and noradrenergic systems probably explains the autonomic manifestations (hypersalivation, hypertension, hyperthermia, cardiac dysrhythmia) that are also typical of NMDAR antagonists.[26] Figure adapted from Florance-Ryan and Dalmau[86] with permission from Wolters Kluwer Health. GABA=γ-amino-butyric acid.

Iconographie issue de Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10(1):63–74. (31)

III.1.4 Présentation clinique et paraclinique

III.1.4.1 Terrain

Le Sex-Ratio est de 3,5 à 4 Femmes pour 1 Homme (24)(44).

L'âge médian se situe autour de 21 ans mais la maladie peut être observée chez des patients de tous les âges.

Le pourcentage des cas féminins diminue avec l'âge avec un pourcentage du trouble de 5% chez les femmes de plus de 45 ans contre 37 % chez les moins de 18 ans. La fréquence chez les hommes est plus élevée chez les moins de 12 ans (39 %) et chez les sujets de plus de 45 ans (43 %)(44).

La maladie touche donc préférentiellement des sujets jeunes et majoritairement de sexe féminin.

Environ une femme sur deux atteintes (46%) présente un tératome ovarien. L'association avec les tumeurs est toutefois moins fréquente chez les hommes et les enfants (44).

Les résultats concernant la prédisposition génétique au trouble divergent. Si certains auteurs ont décrit l'absence d'association HLA (AG des leucocytes humains) spécifique avec l'encéphalite anti-NMDAR (45), une autre étude évoque une prédisposition génétique chez les populations maories et les populations des îles du Pacifique (46). Des études complémentaires devraient être donc réalisées sur ce sujet.

III.1.4.2 Présentation clinique habituelle

La maladie est décrite comme un syndrome caractéristique ayant une évolution stéréotypée et progressive (21).

Il est d'abord observé une gamme de symptômes psychiatriques. Il s'en suit des fluctuations de la conscience et une atteinte neurologique avec des déficits cognitifs et comportementaux prolongés (47).

Les différentes phases de la maladie sont détaillées ci-après :

- **Phase de prodromes**

Dans la majorité des cas, le tableau clinique débute par des céphalées transitoires ou continues (48).

La fièvre, l'asthénie ou le sentiment de malaise général fréquemment associé fait évoquer un syndrome viral en première intention.

- **Phase initiale**

Le trouble se manifeste secondairement par un changement rapide de comportement dans environ 80% des cas (44)(24).

Les troubles du comportement les plus fréquents sont l'agitation ou l'agressivité et la bizarrerie. Ces manifestations, au premier plan du tableau, sont souvent évaluées pour la première fois par des psychiatres (31)(41)(47).

Il est souvent décrit l'absence de symptômes neurologiques à ce stade. Toutefois des difficultés dans les activités de la vie quotidienne, des déficits de mémoire à court terme et une confusion peuvent néanmoins coexister. Ceux-ci sont probablement sous-estimée en raison des symptômes psychiatriques interférant avec l'évaluation clinique (47)(31).

La symptomatologie psychiatrique, observée en début de maladie, est variée et peut faire évoquer divers cadres nosographiques psychiatriques. Il peut s'agir d'anxiété, d'une symptomatologie thymique (dépressive ou maniaque), d'une symptomatologie psychotique (hallucinations visuelles et auditives, idées délirantes).

Les symptômes psychotiques sont observés dans 45% des cas et seraient plus fréquents si un tératome ovarien est associé.

Dans la majorité des cas les idées délirantes sont définies comme de tonalités paranoïaques et les hallucinations seraient majoritairement auditives.

L'humeur labile et l'anxiété sont plus fréquemment signalées que la manie (24).

Des troubles du sommeil à type d'insomnie sont retrouvés dans environ 25 % des cas (24).

Dans la moitié des cas, il est décrit un déclin progressif de la parole (diminution du débit) et/ou une altération du langage (écholalie, dysarthrie, manque de mot) pouvant évoluer jusqu'au mutisme (47). Ces altérations de la parole persistent souvent aux autres stades de la maladie.

- **Evolution secondaire**

Une évolution rapide (environ une à trois semaines après la présentation initiale) vers de multiples déficits neurologiques est généralement observée (47)(24). Les manifestations habituelles sont des mouvements anormaux avec une plus grande fréquence pour les dyskinésies bucco-faciales (24).

Les autres symptômes les plus souvent associés sont des crises convulsives généralisées voire un état de mal épileptique (EME) réfractaire. Les crises d'épilepsie peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie. Elles sont plus fréquentes comme symptôme initial chez les hommes adultes que chez les femmes (30).

Toutefois, dans les deux sexes, les symptômes psychiatriques restent le symptôme initial le plus fréquent.

Cette phase est habituellement suivie de fluctuations de la conscience avec une diminution de la réactivité alternant avec des périodes d'agitation. L'évolution progressive vers une catatonie est habituelle.

Une des hypothèses est que, chez certains patients, la catatonie est liée aux antipsychotiques utilisés pour gérer les symptômes psychiatriques initiaux.

Cependant, la constance des symptômes catatoniques dans la maladie suggère qu'ils sont liés au processus pathologique lui-même.

Le tableau clinique peut également retrouver une dysautonomie dont les signes les plus fréquemment retrouvés sont : hyper/hypotension artérielle, troubles du rythme, hypersalivation, dysfonction érectile, incontinence urinaire.

Une dégradation jusqu'à une hypoventilation d'origine centrale est possible et nécessite alors la mise en place d'un soutien respiratoire.

Une étude rapporte que 87 % des patients présentent au moins quatre parmi huit catégories de symptômes au cours des quatre premières semaines qui suivent l'apparition des premiers symptômes (44).

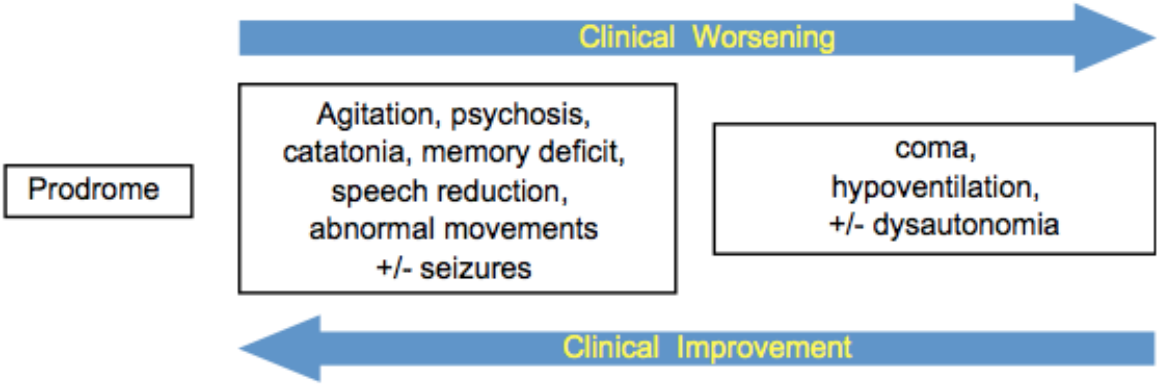
Ces catégories sont (cf. *infra*) :

- troubles du comportement,
- trouble de la cognition,
- troubles de la mémoire,
- troubles du langage et mutisme,
- convulsions,
- diminution du niveau de conscience,
- troubles du mouvement,
- dysfonctionnement autonome et hypoventilation centrale.

➢ **Résumé du tableau clinique de l'encéphalite anti-NMDAR**

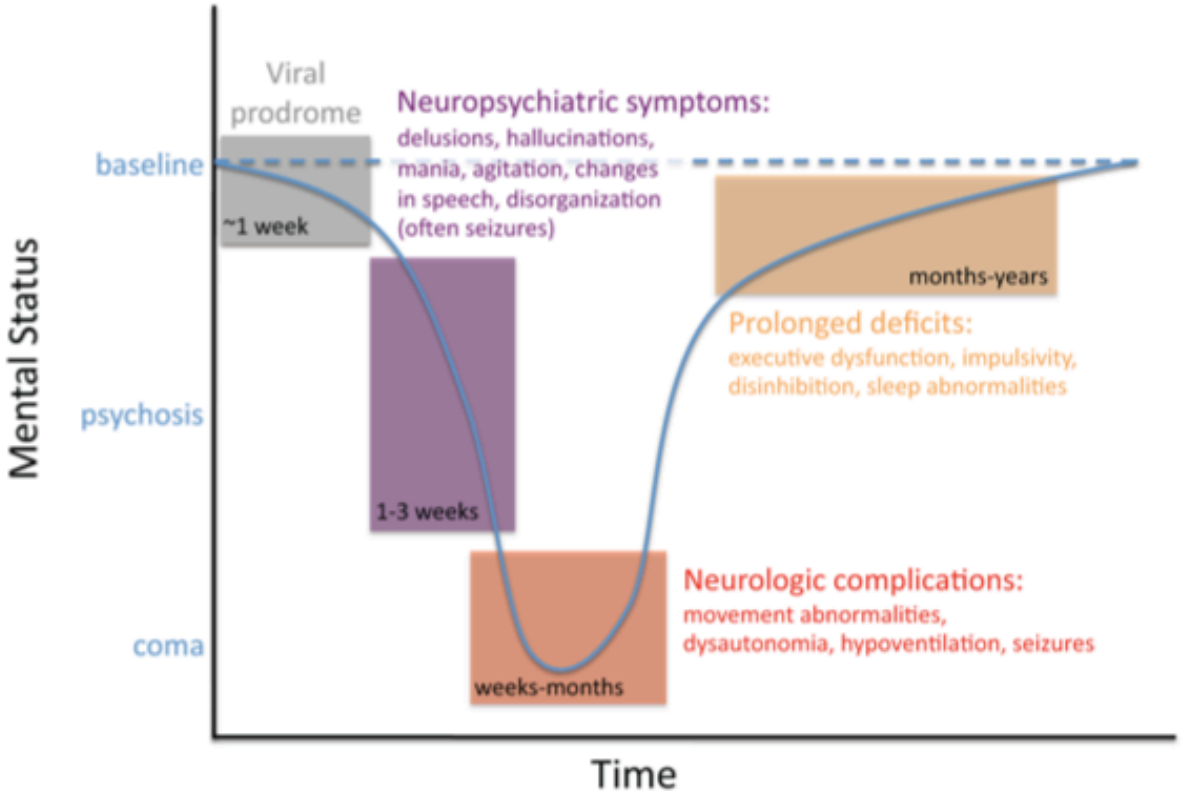
- Iconographie n°1

Issue de Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. Ann N Y Acad Sci. 2015 Mar;1338:94–114. (21)



- <u>Iconographie n°2</u>

Issue de Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. Curr Psychiatry Rev. 2011;7(3):189–93.(47)



III.1.4.3 Spécificités du tableau pédiatrique

Les symptômes psychiatriques sont donc fréquents chez l'adulte cependant la présentation dans la population pédiatrique est différente. En effet, chez l'enfant, le premier symptôme à reconnaître est souvent neurologique.

Les symptômes sont le plus généralement des convulsions, des mouvements anormaux ou la réduction de la production verbale.

Au niveau psychiatrique, plutôt qu'une symptomatologie psychotique franche, les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont l'irritabilité, les troubles du comportement avec crise de colère, les troubles du sommeil (insomnie), l'hyperactivité et l'hypersexualité (49).

La présentation des symptômes varie donc entre les enfants et les adultes : les symptômes sont plus souvent neurologiques chez l'enfant et plus souvent psychiatriques chez l'adulte.

Cette distinction explique probablement pourquoi le délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement est plus court chez les enfants que chez les adultes.

Les symptômes évoluent vers un trouble similaire dans la plupart des cas (44). Les déficits de mémoire et l'hypoventilation centrale sont cependant moins fréquents chez les enfants (44).

Les signes évocateurs d'une encéphalite anti-NMDAR chez l'enfant sont donc la fréquence élevée de troubles psychiatriques et la présence de mouvements anormaux.

III.1.4.4 Explorations complémentaires

- Le bilan biologique :

Les bilans biologiques de première intention, y compris le bilan inflammatoire, sont le plus souvent normaux.

L'évaluation du complément sérique peut révéler une élévation de certains marqueurs du complément (C3, C4, CH50) (50) mais il s'agit d'examens biologiques spécifiques, rarement effectués en première intention.

- La Tomodensitométrie cérébrale (TDMc) :

Elle est le plus souvent normale.

- L'IRM cérébrale (IRMc) :

Elle est anormale dans 33% des cas. Lorsque des anomalies sont retrouvées il s'agit de signes discrets et aspécifiques (44).

Les anomalies fréquemment retrouvées sont une hyperintensité T2/FLAIR du lobe temporal médian, de la substance blanche sous-corticale du lobe frontal et de la région périventriculaire. Une amélioration du contraste leptoméningé et cortical peut également être observée (51).

- L'électroencéphalogramme (EEG) :

Il est presque toujours anormal (90%) cependant un EEG normal n'exclut pas le diagnostic (44)(52).

Dans 92% des cas il est retrouvé une activité ralentie, diffuse et désorganisée.

Le ralentissement de l'électrogénèse est cependant un phénomène aspécifique fréquemment retrouvé dans les encéphalites et les encéphalopathies de diverses étiologies.

Il a été décrit une exception chez les patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR avec la mise en évidence d'une anomalie appelée « extreme deltra brush » (EDB) (53).

L'EDB a été décrite pour la première fois en 2012 par Schmitt et al. lors d'une étude regroupant 23 patients. Cette anomalie observée chez 30% des sujets, a été caractérisée comme une activité delta rythmique 1-3 Hertz (Hz) avec une superposition de salves rythmiques 20-30 Hz de fréquence bêta "chevauchant" sur chaque onde delta.

L'EDB ne semble pas être attribuable à l'activité bêta induite par un traitement par benzodiazépines (BZD) et n'a pas été modifiée par l'administration d'antiépileptiques non sédatifs dans les études (53).

La présence de cette anomalie est décrite comme associée à une affection plus prolongée.

S'il a été initialement suggéré que cette anomalie puisse être un marqueur électroencéphalographique de la maladie, ce phénomène n'a cependant été signalé que chez un nombre restreint de patients. Une récente publication a d'ailleurs mis en évidence que la prévalence cumulative des EDB est inférieure aux premiers résultats énoncés par Schmitt et al.

En effet, l'analyse de 12 études effectuées sur ce sujet et réunissant 221 cas, a révélé la présence d'EDB chez 35 patients, soit un rapport nombre de patients ayant présenté EDB/Total cohorte de 16% (54).

Il est à noter que le résultat du premier enregistrement EEG a une valeur prédictive pour les résultats cliniques. Un rythme postérieur normal au premier enregistrement prédit un résultat clinique favorable, tandis qu'un EEG sévèrement anormal est associé à un résultat clinique plus médiocre (52).

- Le TEP-18FDG :

Il est décrit comme étant l'examen pouvant révéler des anomalies lorsque l'IRM ne le permet pas.

Dans la phase aiguë, il existe un changement caractéristique du métabolisme cérébral du glucose. Il s'agit d'un gradient frontotemporal-occipital accru : hypermétabolisme fronto-temporel/hypométabolisme occipito-pariétal (51)(55).

- La Ponction lombaire (PL) avec l'analyse du Liquide-Céphalo-Rachidien (LCR) :

L'analyse est anormale chez 79% des patients (44). Les anomalies les plus fréquentes sont une hyperprotéinorachie avec glycorachie normale, une pléiocytose lymphocytaire, des bandes oligoclonales spécifiques (24).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des AC anti-NMDAR dans le LCR. La technique de recherche par immunohistochimie se fait en deux temps (41)(56).

La première étape est une analyse par immunofluorescence indirecte effectuée sur différents substrats tissulaires (tissus de l'hippocampe et du cervelet de rat). Cette analyse peut ainsi mettre en évidence des AC présents dans le LCR (ou le sérum) du patient qui se fixent alors sur les coupes de cerveau de rat.

La seconde analyse s'effectue sur des cellules mises en culture et surexprimant les gênes du NMDAR (cellules HEK293).

L'analyse tissulaire permet le repérage de plusieurs AC dont les AC anti-NMDAR. L'analyse sur les cellules permet la détection spécifique des AC anti-NMDAR.

Ces tests se font uniquement dans des laboratoires spécialisés et la plupart des institutions doivent donc procéder à un envoi des échantillons.

Si la positivité dans le LCR et le sérum est fréquente, le LCR peut s'avérer être le seul positif (24), notamment si le diagnostic est retardé (31).

Certaines publications rapportent que les AC peuvent être détectables dans le LCR trois jours après le début des céphalées prodromales (48).

- Recherche sérique des AC :

Les AC anti-NMDAR peuvent être retrouvés lors de recherches sériques. Cependant le taux de faux négatifs est de 14 % (16). En effet, produit intrathécalement, les AC sont présents à des niveaux plus élevés dans le LCR que dans le sérum.

- La biopsie cérébrale :

Elle ne constitue pas un outil permettant de diagnostiquer une encéphalite anti-NMDAR. Lorsqu'elles des biopsies ont été effectuées, les résultats étaient normaux ou non spécifiques. Les données des autopsies révèlent des résultats similaires (31).

III.1.5 Modalités de prise en charge

Du fait de sa présentation psychiatrique, les patients peuvent être pris en charge initialement par des services spécialisés (41).

Cependant il ne s'agit pas de la prise en charge adéquate et la mise en place précoce du traitement approprié est associée à des résultats plus favorables.

La prise en charge consiste tout d'abord à rechercher une tumeur sous-jacente, principalement un tératome ovarien ou une tumeur testiculaire des cellules germinales (31).

- Si la tumeur est présente, le traitement consiste en l'ablation de la tumeur et la mise en place d'une immunothérapie de première intention (stéroïdes, immunoglobuline (Ig) intraveineuse (IV), plasmaphérèse).
- En l'absence de tumeur, la prise en charge médicamenteuse reste identique.

L'échange de plasma (ou plasmaphérèse) est plus difficile à mettre en oeuvre chez les enfants, les patients non coopérants et en cas d'instabilité autonome. En pratique il semble que les stéroïdes et les Ig soient privilégiés en première intention.

En cas de réponse insuffisante dix jours après l'initiation du traitement médicamenteux, un traitement de deuxième intention doit être envisagé.

L'immunothérapie de deuxième intention comprend l'instauration d'un traitement par rituximab et/ou cyclophosphamide.

Chez l'adulte, l'utilisation du rituximab est majoritairement associée à la phase aigüe à la prise simultanée de cyclophosphamide. La prise en charge ultérieure consiste en un traitement de maintien par plusieurs cycles mensuels de cyclophosphamide.

Chez les enfants, il semble que les pédiatres privilégient la mise en place d'un seul médicament, majoritairement le rituximab (31).

Une analyse a démontré qu'environ la moitié des patients ne répondent pas aux traitements de première intention alors que les traitements de deuxième intention sont majoritairement efficaces (57).

Le traitement peut être interrompu lorsque les patients ont un rétablissement clinique important. L'amélioration clinique s'accompagne alors d'une diminution des concentrations des AC dans le LCR et dans le sérum.

Cependant des rechutes peuvent survenir chez 20 à 25 % des patients, souvent sans tératome associé. Ces rechutes discutent de la mise en place d'une immunosuppression continue pendant au moins un an après l'arrêt des immunothérapies initiales.

Chez certains patients, dont le diagnostic a été établi *a posteriori,* le trouble a pu être résolutif sans ablation de tumeur. Il a donc été interrogé de la nécessité absolue de l'ablation tumorale et du recours à l'immunothérapie pour traiter ce trouble. Cependant la durée des soins intensifs et du soutien ventilatoire était significativement moins longue chez les patients ayant bénéficiés de la résection tumorale et de l'immunothérapie (27).

La majorité des patients atteints d'encéphalites anti-NMDAR présentent des symptômes catatoniques (84%). Cependant la littérature concernant l'utilisation de la thérapie électroconvulsive (ECT) dans ce contexte est rare (58).

Il s'agit d'un traitement connu pour la prise en charge de la catatonie et certains rapports de cas décrivent une efficacité de l'ECT dans l'encéphalite anti-NMDAR (59).

Cependant l'interprétation de ces données est difficile notamment du fait d'un manque de connaissance de son mécanisme d'action.

Des études complémentaires devraient permettre d'établir la place de l'ECT dans la gestion de la maladie, lorsque la présentation de la maladie inclut un syndrome catatonique (58).

III.1.6 Evolution et Pronostic

La durée d'hospitalisation moyenne est de 2,5 mois (41).

Il est fréquemment décrit une amnésie totale et persistante de l'épisode (47).

Il est le plus souvent observé une régression des symptômes dans l'ordre inverse de leur apparition (réveil lent et progressif) (31). Cette caractéristique est compatible avec la perturbation des NMDAR ayant un rôle important dans les mécanismes de plasticité synaptique (cf. *supra* physiopathologie)(36).

Dans la majorité des cas, le retour à l'état basal nécessite plusieurs semaines. Des publications rapportent des cas de patients s'étant rétablis après plusieurs mois de coma (27).

La plupart des patients présentent des troubles cognitifs et comportementaux résiduels (déficits dans les fonctions exécutives, impulsivité, désinhibition comportementale, troubles du sommeil) qui s'amendent secondairement (41)(47). Les patients nécessitent alors des séjours plus longs en centre de réadaptation au décours de la prise en charge aigüe (60).

Dans 75% des cas, l'évolution reste favorable sans séquelles bien que le processus de rétablissement puisse être long (57). Les bons résultats cognitifs à long terme dépendent d'un traitement précoce et agressif (61).

On note une mortalité de 4% (31)(47) avec un délai médian de 3,5 mois. Les causes de décès retrouvées sont la septicémie, la détresse respiratoire aigüe, l'arrêt cardiaque, l'EME réfractaire.

Le taux de rechute dans l'encéphalite anti-NMDAR est d'environ 20-25% (47), parfois en lien avec l'arrêt du traitement. Comparativement à l'épisode initial, la majorité des rechutes sont moins graves et plus souvent monosymptomatiques (44).

Chez certaines patientes, le diagnostic de tératome ne peut être effectué que plusieurs mois après l'apparition des premiers symptômes neurologiques.

Un suivi tumoral est donc indiqué en l'absence de découverte initiale d'un tératome, pendant au moins deux ans (31).

III.2 Cas Cliniques

Dans cette partie, trois cas cliniques issus de la pratique de la psychiatrie au sein d'une même ville seront développés.

Le cas n° 1, illustre la question du diagnostic de l'EL en général et de l'apport du psychiatre dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Les cas n° 2 et 3 concernent spécifiquement des patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR ayant été pris en charge par des services de psychiatrie.

Ces trois cas seront ensuite discutés ci-après.

III.2.1 Cas clinique n°1

L'observation psychiatrique retranscrite ici est le compte rendu de l'évaluation initiale d'une patiente ayant été évalué par un service de psychiatrie de liaison.

L'avis concerne Mme X, âgée de 74 ans, hospitalisée en somatique pour une hyponatrémie symptomatique dans un contexte d'introduction récente d'un traitement antidépresseur. Demande d'évaluation clinique et thérapeutique.

Son principal antécédent somatique est une hypertension artérielle traitée par Périndopril (Inhibiteur de l'enzyme de conversion) et Indapamide (Sulfamide diurétique).

Au niveau des antécédents psychiatriques personnels, on retrouve:

- Un seul épisode dépressif majeur (EDM) il y a 15 ans dans un contexte de divorce ayant nécessité une hospitalisation en psychiatrie.
- L'absence de nouvelle décompensation thymique et l'absence de suivi et de traitement psychotrope depuis l'épisode index.
- L'absence de consommation de toxiques.

Il est à noter l'introduction, depuis 8 jours, de psychotropes par le médecin généraliste. Il s'agit de paroxétine 20 mg/ jour (inhibiteur de la recapture de la sérotonine ISRS) et d'alprazolam (BZD) 0,25 mg 1 comprimé au coucher.

Il n'y a pas d'antécédents psychiatriques familiaux par ailleurs.

Elle vit avec son conjoint, elle a 3 enfants. Elle est retraitée.

Anamnèse :

La patiente est adressée dans un service d'urgence la veille de l'évaluation psychiatrique pour la prise en charge d'un mutisme.

Le dossier clinique fait état d'une humeur dépressive avec idées noires évoluant depuis une semaine chez une patiente ayant un antécédent d'EDM. Il est décrit la remise en place de psychotropes par le médecin généraliste et une aggravation du tableau clinique depuis l'introduction du traitement antidépresseur.

Les constantes à l'entrée sont : Fréquence cardiaque (FC) 94, Tension artérielle (TA) 172/82, saturation en oxygène (SAO2) de 96%, température (T°) 37,1°C.

Lors de l'examen clinique aux urgences, la patiente est mutique rendant l'interrogatoire impossible. Elle est décrite comme opposante, refusant d'ouvrir les yeux et ayant des mouvements spontanés. L'examen somatique est retrouvé sans anomalies par ailleurs.

Les explorations effectuées en urgence sont un TDMc et un angioscanner des troncs supra-aortiques qui sont retrouvés sans anomalies.

Le bilan standard retrouve une natrémie corrigée à 126 avec une hypokaliémie à 3,35. Le bilan inflammatoire est sans anomalie.

Devant l'absence d'anomalie à l'imagerie, une orientation vers un service de psychiatrie est initialement décidée. La découverte de l'hyponatrémie oriente la prise en charge vers un service de somatique au préalable.

Reprise anamnestique lors de l’évaluation psychiatrique:

Depuis environ 15 jours, la patiente présente une asthénie, un ralentissement psychomoteur et une apathie. Le médecin traitant, au vue de son antécédent d’EDM, met en place un traitement par paroxétine et alprazolam (traitement prescrit lors de son épisode thymique index) 8 jours avant l’hospitalisation afin de prévenir une rechute thymique.

Le médecin traitant est contacté et décrit que le tableau clinique était prédominé par un ralentissement psychomoteur et une asthénie sans franche tristesse morale au moment de l'introduction.

L'entourage rapporte une dégradation rapide de son état clinique après l’introduction des traitements. Ils décrivent une majoration du ralentissement et de l'asthénie et l’apparition de mouvements inhabituels de l’hémicorps droit. La famille décrit un tableau clinique fluctuant les jours précédents l’hospitalisation.

La veille, le mari appelle les pompiers car la patiente ne parvenait pas à répondre aux ordres simples. L'époux informe l’absence de velléité suicidaire et l'absence d'idées noires les jours précédents l’hospitalisation. Il rectifie que sa femme aurait exprimé son inquiétude autour de la mort au vue de la dégradation de son état somatique.

L’évaluation clinique est effectuée à deux reprises au cours de la même journée afin de rechercher une fluctuation des troubles dans le temps. L’état clinique reste identique.

À l’entretien la patiente est calme, elle répond volontiers aux questions, le contact est de bonne qualité. Il n’y a pas d'anxiété patente. On ne retrouve pas de trouble de la vigilance, mais elle présente une désorientation temporo-spatiale avec une amnésie totale des événements récents.

Il n’y a pas de tristesse morale ni de velléité suicidaire.

Il n’y a pas de symptomatologie psychotique.

On ne retrouve aucun élément clinique en faveur d'un syndrome catatonique.

Les conclusions de l'avis spécialisé sont :

- Il n'y a pas d'argument clinique pour un syndrome catatonique.
- L'état clinique est prédominé par un syndrome confusionnel dans un contexte d'hyponatrémie symptomatique.
- Il n'y a pas d'argument pour un épisode thymique notamment mélancolique *a priori.*
- Il est suspecté une iatrogénicité du traitement antidépresseur ISRS d'introduction récente chez la personne âgée avec un probable syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
- Il n'y a pas d'indication à la remise en place d'un traitement en urgence.
- Il n'y a pas d'indication à une hospitalisation en psychiatrie.

La conduite à tenir proposée est la poursuite de la fenêtre thérapeutique associée à une surveillance clinique rapprochée.

Une réévaluation clinique après normalisation de la natrémie est programmée avant la sortie du service de somatique.

Au vu des symptômes d'origines neurologiques associés (modification du comportement, trouble de la conscience fluctuant, amnésie des faits récents, mouvements anormaux hémicorporels), il est proposé de poursuivre les explorations complémentaires avec la réalisation d'un EEG et d'une IRMc. Ceux-ci pourraient permettre d'éliminer une organicité sous-jacente aux troubles.

Le lendemain de l'évaluation psychiatrique, la patiente présente deux crises tonico-cloniques avec une hémiparésie gauche post-critique.

La patiente est traitée par BZD IV puis est prise en charge par un service de réanimation.

La symptomatologie déficitaire persiste et fait suspecter un accident vasculaire cérébral (AVC) alors pris en charge par un service neurovasculaire.

La patiente bénéficie de plusieurs explorations en urgence :

- Une IRM cérébrale retrouvée sans anomalie qui élimine une myélinolyse centropontine par correction trop rapide de l'hyponatrémie.
- Un EEG retrouvant des pointes lentes hémisphériques droites parfois pseudo rythmiques.
- L 'analyse du LCR ne retrouve pas d'éléments, une protéinorachie normale, la virologie ainsi que la la bactériologie sont négatives.
- Le TEP-18 FDG cérébral retrouve un hypométabolisme encéphalique diffus marqué, prédominant sur les régions temporales internes antérieures, avec un hypermétabolisme focal intense touchant le carrefour postérieur droit. Ce résultat est en faveur d'une EL.

Devant l'association clinique (trouble psychiatriques, mouvement anormaux, trouble mnésiques) et paraclinique (TEP scan et EEG anormaux), le diagnostic d'encéphalite limbique dysimmunitaire est retenu. Un traitement par Ig IV a immédiatement été initié.

Les explorations effectuées pour rechercher une néoplasie avec syndrome paranéoplasique sous-jacente (TDM Thoraco-abdomino-pelvien (TAP) et TEP corps entier) sont sans anomalies.

Les AC permettant de définir l'étiologie précise ne sont pas connue à ce jour.

La patiente est, à ce jour, en cours d'exploration.

III.2.2 Cas clinique n°2

Ce cas clinique fait l'objet d'un article médical, ayant été soumis à publication.
(cf. Article version originale « Valproate delays diagnosis of anti-NMDA-Receptor-Encephalitis in a patient with psychiatric presentation.» et traduit en français en annexe.)

Mme M. est d'origine Caucasienne.

Elle est âgée de 26 ans.

Elle n'a pas d'antécédents médico-chirurgicaux notables en dehors d'une ablation des dents de sagesse et d'une appendicectomie.

Au niveau des antécédents psychiatriques personnels on retrouve:

- Une tentative de suicide (TS) par Intoxication Médicamenteuse Volontaire à l'âge de 17 ans dans un contexte de rupture sentimentale, non suivie et non traitée.
- Un premier contact avec la psychiatrie à l'âge de 26 ans pour prise en charge d'une anxiété de performance, acutisé de façon contextuelle à la modification de son temps de travail.
  Elle est suivie et traitée par escitalopram (antidépresseur ISRS) durant six mois. La tolérance ainsi que l'efficacité du traitement est bonne et permet une rémission totale de l'épisode.
- Une consommation de cannabis et d'alcool occasionnelle sans argument en faveur d'un trouble lié à l'usage de toxiques.

Il n'y a pas d'antécédents psychiatriques familiaux par ailleurs.

Elle est célibataire, sans enfants. Elle a un emploi.

Anamnèse :

À un an du début de la prise en charge et six mois après l'arrêt de l'escitalopram, la patiente présente un changement brutal de comportement associant une agitation psychomotrice, une insomnie et une labilité de l'humeur altérant le fonctionnement.

La patiente bénéficie d'une évaluation aux urgences somatiques : l'examen clinique et le bilan standard sont sans anomalies. Le TDMc n'a pas été réalisé en urgence.

La patiente est adressée vers un service de psychiatrie de secteur en soins sans consentement.

A l'entrée, la patiente présente une logorrhée, une accélération psychomotrice, une labilité de l'humeur, des éléments délirants mégalomaniaques, une insomnie depuis 10 jours, un syndrome d'influence. L'investigation clinique initiale est en faveur d'un état maniaque avec caractéristiques psychotiques.

L'observation longitudinale décrit que les symptômes au premier plan du tableau sont : une insomnie résistante aux traitements, une humeur labile, des éléments délirants multithématiques, des périodes d'agitations avec troubles du comportement hétéroaggressifs.

Les bilans sanguins réalisés à plusieurs reprises au cours du séjour sont normaux. Ils comprenaient, entre autres, un bilan inflammatoire associant une Protéine C Réactive (CRP) et une électrophorèses des protéines plasmatique (EPP). Le TDMc est normal.

Plusieurs antipsychotiques atypiques (olanzapine, risperidone, amisulpride) ont été successivement prescrits aux doses habituelles. Aucun n'a permis d'obtenir de réponse clinique significative.

Un profil de mauvaise tolérance de l'ensemble des antipsychotiques est observé et indique l'arrêt successif des thérapeutiques.

Les symptômes de mauvaise tolérance sont: un syndrome extrapyramidal, des dyskinésies aigues (majoritaires bucco faciales), une dysarthrie.

La patiente bénéficie d'une nouvelle classe thérapeutique. Un traitement antiépileptique à visée thymorégulatrice par divalproate est initié, qui est bien toléré sur le plan clinique.

Il est obtenu un amendement symptomatologique inattendu, rapide et complet (« du jour au lendemain ») après dix jours sous divalproate prescrit à 2000 mg/j.

La patiente rapporte une amnésie quasi-totale de l'épisode et décrit *a posteriori* une désorientation spatiale brutale (incapacité à trouver le chemin de son travail) quelques jours avant l'hospitalisation.

Au cours du suivi ambulatoire la patiente décrit des épisodes aigus de dyspraxie (difficulté à utiliser son téléphone) et des troubles mineurs de la mémoire. Cette symptomatologie est de résolution rapide et spontanée. La patiente n'a présenté aucun symptôme psychiatrique au cours de l'année suivante par ailleurs.

Durant la période d'euthymie, la patiente planifie un projet de grossesse. Devant le risque tératogène du divalproate, le traitement est réduit. A la posologie de 250 mg/j, des troubles visuels (déformation lettres) et une dyspraxie sont apparus.

Il est observé l'apparition progressive et concomitante d'une humeur dépressive avec un ralentissement psychomoteur fluctuant. Une hospitalisation en clinique spécialisée est alors organisée.

Un EDM d'intensité sévère est l'hypothèse diagnostique principale à son entrée.

Il est observé une dégradation rapide du tableau clinique avec l'apparition d'un état catatonique fluctuant associé à un syndrome extrapyramidal unilatéral.

Un second TDMc est réalisé et ne retrouve pas d'anomalie.

Il est décrit, entre les périodes de catatonie, une symptomatologie mélancoliforme associée à une dysarthrie, une apraxie, une aphasie et des troubles de l'écriture.

L'IRMc, effectuée à la demande d'un médecin généraliste, est normale.

Devant la résistance aux traitements et l'apparition progressive d'un délire de persécution avec menace de fugue, la patiente est transférée dans notre unité de psychiatrie de secteur en soins sans consentement.

Les constantes à l'entrée sont normales en dehors d'un indice de masse corporelle bas.

Le traitement comprend : paroxétine 20mg/j, halopéridol 25mg/j, lévomépromazine 250mg/j, clorazépate dipotassique 180mg/j.

L'interrogatoire psychiatrique est impossible en raison d'un trouble majeur de l'élocution. L'investigation anamnestique n'est possible que par la lecture du dossier clinique et la mise en relation avec les différents soignants intervenus.

L'observation clinique objective des pleurs, une inhibition motrice, une insomnie quasi-totale, une tachypsychie. L'hypothèse d'un état mixte fait arrêter le traitement antidépresseur.

La mauvaise tolérance clinique des neuroleptiques incluant un syndrome extrapyramidal et une dysarthrie indique leurs réductions progressives. Il est alors réalisé une fenêtre thérapeutique complète afin de permettre une observation de l'évolution des troubles à distance de l'imprégnation médicamenteuse.

L'état de la patiente s'est rapidement aggravé jusqu'à un état catatonique comprenant stupeur, agitation non influencée par des stimuli externes, négativisme, mutisme et catalepsie. Une prise en charge par ECT est envisagée.

Dans l'attente des ECT, et devant l'atypicité clinique et anamnéstique, un bilan plus approfondi (EEG et bilan sanguin) est effectué.

Le bilan sanguin comprend une EPP, une ammoniémie (cycle de l'urée), une céruléoplasminémie (maladie de Wilson), une homocystéinemie (déficit MTHFR), une recherche sérique d'AC anti-NMDAR.

L'EEG retrouve un ralentissement généralisé de l'électrogénèse. Le bilan sanguin retrouve des AC anti-NMDAR dans le sérum.

Un transfert en service spécialisé pour investigation approfondie est effectué.

À l'entrée, la patiente est non communicante et présente une catatonie entrecoupée de périodes d'agitations.

L'examen neurologique révèle un syndrome pyramidal avec des réflexes tendineux profonds exagérés et un réflexe de Hoffman bilatéral.

Au niveau des explorations complémentaires :

- La biologie retrouve une hyperprolactinémie isolée qui n'est pas interprétable dans le contexte de la prise de neuroleptique.
- Le TDMc et l'IRMc sont normaux.
- Un second EEG retrouve un ralentissement généralisé.
- Le TEP cérébral au 18-FDG retrouve un hypermétabolisme striatal et un hypométabolisme bilatéral du cortex temporal interne.
- La PL avec analyse du LCR ne retrouve pas d'éléments ni de protéinorachie à l'analyse.
  Les AC anti-NMDAR sont positifs dans le sérum et le LCR.

En service de neurologie, la patiente présente une dégradation rapide de l'état somatique avec des crises d'épilepsie répétées compliquées d'une pneumopathie d'inhalation.

Le bilan étiologique (TDM TAP, TEP corps entier, échographie et IRM pelvienne) ne retrouve pas de cancer sous-jacent, notamment pas de tératome ovarien.

Le traitement initial par plasmaphérèse est interrompu par l'agitation oppositionnelle de la patiente. Un traitement par corticothérapie de courte durée est initié dans l'attente des résultats pré-thérapeutiques de l'immunothérapie. La rémission est lente mais totale après 2 cures de rituximab.

La durée totale de l'hospitalisation en neurologie est de 2 mois.

À la sortie, la patiente bénéficie d'un traitement antiépiléptique de fond par pérampanel (antagoniste sélectif des récepteurs AMPA) et des cures programmées de rituximab.

Il est à noter qu'un contrôle du TEP scan cérébral est réalisé 6 mois après la fin de l'hospitalisation. L'examen retrouve une très nette normalisation du métabolisme cérébral. Il est décrit un hypométabolisme frontal modéré touchant également le cingulum antérieur et l'absence d'hypermétabolisme suspect, en particulier limbique ou temporal interne.

À 3 mois de ce contrôle, soit à 9 mois de la fin de l'hospitalisation, la patiente présente de nouveau une symptomatologie psychiatrique.

La patiente présente une agitation psychomotrice, une irritabilité avec tension interne, une augmentation de son niveau d'énergie avec augmentation de son activité physique (environ 6h de vélo/jour), une diminution du temps de sommeil (4 heures/nuit) des conduites à potentiel dommageables (prises de toxiques, cocaïne et ecstasy notamment).

Le psychiatre traitant suspecte une rechute de l'encéphalite anti-NMDAR. Il oriente la patiente en neurologie qui est alors hospitalisée pour une réévaluation de son état neurologique.

L'examen neurologique est sans anomalies, ainsi que le reste de l'examen somatique.

Au niveau des explorations, la patiente bénéficie d'un EEG dépourvu d'anomalie paroxystique et d'une IRM cérébrale qui est sans anomalie.

L'analyse du LCR retrouve des taux d'AC anti-NMDAR avec une intensité modérée et les AC sériques sont en faible intensité.

Il n'a pas été réalisé de nouveau TEP cérébral au 18-FDG au cours du séjour.

La patiente bénéficie, au cours de l'hospitalisation, d'un avis spécialisé psychiatrique. Il conclut à un épisode d'allure hypomaniaque, traité par olanzapine 15 mg/ jour et par BZD.

Il est émis l'hypothèse qu'il s'agisse d'une expression de l'encéphalite anti-NMDAR et la patiente bénéficie donc d'une cure concomitante d'Ig. La prise en charge neuropsychiatrique permet une amélioration des troubles.

La durée de cette seconde hospitalisation en neurologie est de 1 mois.

À la sortie de l'hôpital, la patiente bénéficie d'un suivi psychiatrique et neurologique régulier.

Au niveau psychiatrique : le traitement par olanzapine est diminué puis arrêté du fait d'une prise de poids importante.

Au cours de cette même période la patiente bénéficie d'un TEP scan cérébral de contrôle dont les résultats sont comparés à l'examen réalisé 6 mois plus tôt. Il retrouve une dégradation modérée du métabolisme cérébral, avec persistance d'hypométabolismes marqués relativement diffus prédominant sur les régions frontales et temporales internes antérieures bilatérales. Il n'y a pas d'hypermétabolisme, en particulier limbique associé.

La patiente présente, de façon concomitante, un fléchissement thymique avec une perte de l'élan vital au premier plan et une anxiété importante.

La chronologie ne permet pas d'établir s'il s'agit d'une symptomatologie réactionnelle à l'annonce de la récidive, si elle est consécutive à l'arrêt du psychotrope ou si elle est en lien direct avec l'inflammation cérébrale actuelle.

Un traitement psychotrope par lamotrigine (antiépileptique à visée thymorégulatrice) est initié et permet une stabilité de l'humeur.

Le traitement par olanzapine à faible posologie (5 mg/jour) est réassocié dans un second temps et permet une anxiolyse efficace.

Au niveau neurologique, la dégradation clinique et métabolique, préconise une cure de rituximab. Celle-ci n'a pas pu être réalisé du fait de la découverte d'une grossesse évolutive.

Depuis, et sur un recul de 7 mois, l'encéphalite est quiescente au cours de la grossesse. Le traitement par lamotrigine 200 mg/jour et olanzapine 5 mg/jour est maintenu après concertation pluridisciplinaire.

Une surveillance rapprochée est organisée pour le post-partum.

III.2.3 Cas clinique n°3

M. X est d'origine Caucasienne.

Il est âgé de 23 ans.

Ses principaux antécédents somatiques sont un asthme ; un psoriasis suivi depuis l'enfance en dermatologie et traité par adalimumab (anti-TNFα) 40 mg/semaine depuis plusieurs années.

Au niveau des antécédents psychiatriques personnels, on retrouve:

- Un avis spécialisé unique (psychiatrie de liaison) à l'âge de 17 ans dans le cadre de la prise en charge de son psoriasis préconisant une psychothérapie de soutien.
- Une consommation de cannabis 5 à 10 joints/jours. Pas d'autres toxiques rapportés.
- On ne note pas d'autres antécédents psychiatriques personnels notables.

Au niveau des antécédents psychiatriques familiaux on retrouve une notion de polytoxicomanie chez la grand-mère et une TS chez la cousine germaine du côté paternel.

Il est marié, sans enfants. Il a un emploi.

<u>Anamnèse</u> :

Le patient présente une 1ère crise d'épilepsie généralisée tonico-clonique pour laquelle il est pris en charge aux urgences somatiques. Il bénéficie d'explorations complémentaires (EEG et TDMc) qui sont normales et ne permettent donc pas d'identifier d'étiologie.

Une semaine plus tard, le patient présente une 2ème crise d'épilepsie. Il bénéficie aux urgences somatiques d'un second TDMc retrouvé normal. En raison de l'épilepsie récidivante, un traitement prophylactique de l'épilepsie par clobazam (BZD) 20 mg/jour est initié.

Ses proches rapportent l'apparition d'un comportement inhabituel associant une bizarrerie, un discours désorganisé et incohérent, une agitation psychomotrice et une agressivité. La mise en place récente du traitement interroge ses proches sur l'imputabilité du clobazam.

Le traitement est interrompu pendant 2 jours, sans avis médical, ce qui aurait permis une amélioration du comportement d'après les proches.

Deux jours après l'arrêt du traitement, on note une 3ème crise d'épilepsie. Le patient bénéficie d'un nouveau TDMc injecté retrouvé normal et d'un EEG retrouvant une activité de fond normale sans anomalies paroxystiques. Le traitement par clobazam est reconduit.

Trois jours après la dernière crise, le patient est victime d'un accident de la voie publique (AVP). Il est interpellé par les forces de l'ordre et mis en garde à vue devant un comportement agressif.

Le patient bénéficie dans ce contexte d'un premier avis psychiatrique.

Lors de l'évaluation initiale, le patient est calme, bien orienté et son discours est cohérent. Le patient rapporte une confusion avec déréalisation les jours ayant suivi la prise de clobazam.

Il ne verbalise pas d'éléments délirants ou hallucinatoires. La thymie est neutre. Il présente une amnésie partielle de l'épisode d'agressivité.

L'avis médical conclut alors à l'absence de contre-indication clinique avec la garde à vue.

Le patient présente des troubles du comportement avec une agitation psychomotrice intense à son retour au commissariat. Les forces de l'ordre sollicitent alors un 2ème avis spécialisé psychiatrique.

L'examen clinique fait état d'une étrangeté du contact avec sourires immotivés. Il ne présente pas de désorientation spatiale, mais le patient rapporte ne pas comprendre la situation actuelle « je ne contrôle rien, je comprends rien ».

Il présente une amnésie totale des faits récents. Il n'est pas retrouvé de symptomatologie délirante ou hallucinatoire associée.

Les forces de l'ordre rapportent avoir observé des fluctuations comportementales importantes durant la période de garde à vue.

Devant les troubles du comportement récents et le contexte d'AVP chez un patient sans antécédents psychiatriques, l'avis médical psychiatrique indique un transfert vers les urgences somatiques pour la réalisation d'un bilan.

Un nouveau TDMc ainsi qu'un bilan sanguin sont réalisés et ne retrouvent pas d'anomalies. Le compte rendu de sortie mentionne que l'examen clinique (l'examen neurologique n'est pas détaillé) ne retrouve pas de causes somatiques à l'origine de l'état clinique.

Le patient bénéficie au décours d'une 3ème évaluation psychiatrique.

L'examen clinique décrit une tension interne importante, un contact de mauvaise qualité avec une méfiance et une réticence. Le patient est décrit comme étant dans un état d'incurie.

Le tableau est prédominé par une désorganisation idéo-comportementale avec menaces hétéro agressives. Le patient n'a aucune critique des troubles.

Il est conclu que l'état clinique n'est pas compatible avec la garde à vue. Devant l'altération du jugement, une mise en soins sans consentement à la demande du représentant de l'état est initiée. Le patient est orienté vers un service de psychiatrie de secteur.

À son arrivée en service de psychiatrie, l'état clinique du patient ne permet pas la prise de constantes. Il est observé une maigreur avec une notion de perte de poids non quantifiée.

L'examen clinique comprend une opposition active, une tension interne importante, un contact bizarre et hostile, une fixité du regard. Le discours est pauvre et les réponses laconiques. Le patient rapporte des hallucinations visuelles et auditives.

Une menace hétéroagressive indique une mise en chambre d'isolement.

Le patient bénéfice d'un traitement symptomatique par antipsychotique typique (loxapine) et BZD (diazépam) administrés par voie intramusculaire.

À moins de 48 heures de la prise des traitements psychotropes, le patient présente une difficulté unilatérale à la mobilisation d'un membre supérieur. L'examen somatique réalisé est sans anomalies (données cliniques détaillées non disponibles).

Le patient décrit secondairement des raideurs diffuses associées à des douleurs dans la mâchoire. Les constantes sont : T° 37°C, TA 10/7 saturation 100%, FC 120 bpm, hémoglucotest 0,70 g/L.

Devant la mauvaise tolérance des antipsychotiques le patient bénéficie d'une interruption des traitements neuroleptiques et d'une injection d'antiparkinsonien par chlorydrate de tropatépine.

L'observation longitudinale décrit un tableau clinique bruyant et que les symptômes au premier plan du tableau sont : un discours très désorganisé, des fluctuations comportements avec des pics d'agressivité, un syndrome dissociatif avec déréalisation.

Des mouvements anormaux unilatéraux sont également décrits. Un examen neurologique est effectué et retrouve : des pupilles symétriques et réactives, une absence de déficit sensitivomoteur, une absence de signe de Babinski.

Le bilan sanguin retrouve une CRP à 50 mg/L et une cytolyse hépatique sans autres anomalies associées.

À quatre jours de son arrivée dans le service : le patient présente un mutisme total et un état décrit comme catatonique.

Les constantes retrouvent une glycémie à 1,40 g/L, une hypothermie à 35,5°C, un pouls filant et irrégulier, une hypotension à 9/6, une désaturation à 90% en air ambiant. Il est observé une mauvaise tolérance clinique de la dyspnée.

L'examen clinique retrouve des marbrures au niveau des membres inférieurs, une difficulté à la recoloration des téguments, des extrémités froides, des vomissements bileux.

Le patient est immédiatement transféré vers un service d'urgences somatique.

Le patient bénéficie d'un TDMc injecté retrouvé sans anomalie.

L'EEG retrouve un tracé très ralenti avec des éléments paroxystiques temporaux gauches surajoutés. Ces résultats sont décrits comme compatible avec un état post-critique ou une souffrance cérébrale diffuse d'autre origine.

Le patient est intégré en unité de soins intensifs devant la dégradation neurologique. Le patient nécessite un soutien ventilatoire avec une intubation orotrachéale de 14 jours.

Il est d'abord suspecté une méningo-encéphalite herpétique compliquée d'une pneumopathie d'inhalation. Le patient bénéficie d'un traitement par Aciclovir IV.

C'est l'analyse du LCR qui permet d'identifier des AC anti-NMDAR dans le LCR.

Les explorations complémentaires (TDM TAP, TEP corps entier, échographie abdominale, échographie testiculaire) éliminent une néoplasie sous-jacente.

Le patient est traité par plusieurs échanges plasmatiques associé à une corticothérapie. Le patient a secondairement bénéficié de cure de rituximab.

La durée totale de l'hospitalisation est de 7 semaines.

Après sa prise en charge en aigüe, la patient est adressé dans un service de rééducation et réadaptation. Des troubles du comportement avec agitation, agressivité et opposition aux soins sont apparus 15 jours après sa sortie du service somatique. Une rechute de l'encéphalite anti-NMDAR a été l'hypothèse diagnostique principale.

Le patient est traité par Ig ce qui permet une amélioration du tableau clinique. La durée totale de cette seconde hospitalisation est de 2 semaines.

Depuis cette rechute et sur un recul de 4 mois, le patient est stable au niveau comportemental. Il persiste des troubles mnésiques sequellaires en cours de régression. Il bénéficie toujours de soins de rééducation.

IV - DISCUSSION

IV.1 Les différents facteurs de retard diagnostic de l'encéphalite anti-NMDAR

La revue de la littérature a permis d'analyser l'encéphalite anti-NMDAR dans sa globalité. Comme le diagnostic rapide de la maladie est essentiel, il est important de préciser les facteurs qui peuvent contribuer à retarder le diagnostic. Elle met en lumière que le retard au diagnostic peut être lié à des facteurs inhérents à la maladie et à l'expression du trouble.

Ces facteurs sont énumérés ci après :

- **<u>La découverte de la maladie</u> :**

Il s'agit d'une découverte récente. La maladie a été décrite pour la première fois en 2007 par Dalmau (29).

Les articles initialement publiés impliquaient des cohortes de faible amplitude ou des rapports de cas isolés :

- Premièrement, les travaux initiaux ne permettaient peut-être pas de révéler les enjeux de cette découverte pour la pratique.
- Deuxièmement, la connaissance n'était encore que partielle et les critères cliniques, pour rechercher la maladie, n'étaient pas clairement identifiés.

Les données de la littérature ont évoluées de façon exponentielle et les études menées à plus grandes échelles permettent de mieux définir le trouble et d'identifier les signes en faveur du diagnostic.

L'intégration d'une sensibilisation au cours de la formation initiale des jeunes médecins, associé aux données croissantes de la littérature semble sensibiliser peu à peu les praticiens concernés.

- **<u>L'Âge du début des troubles</u> :**

L'âge médian de l'apparition de l'encéphalite anti-NMDAR est de 21 ans (44).

Il est à noter que le trouble bipolaire (TB) apparaît également chez l'adulte jeune. Pour la haute autorité de santé la population considérée comme étant la plus à risque se situe entre 15 et 25 ans (62).

L'âge de début moyen est de 18,4 ans pour le TB de type I, de 20 ans pour le TB de type II et de 21,9 ans pour les formes subsyndromiques (63).

Il en est de même pour le premier épisode psychotique dont une méta-analyse de 2204 patients rapporte un âge médian de 25,5 ans (64).

Le terrain de l'encéphalite anti-NMDAR est donc proche de celui de maladies psychiatriques primaire. Ce facteur est confondant et peut ainsi favoriser d'établir un cadre nosographie erronée au trouble.

- **<u>Le mode d'entrée de la maladie</u> :**

La symptomatologie psychiatrique précède le plus souvent la symptomatologie neurologique. Si elles sont rares, certaines publications évoquent également des présentations uniquement psychiatriques dans la maladie (22)(24).

Le mode d'entrée psychiatrique et l'intensité des symptômes peuvent ainsi entraver l'analyse sémiologique somatique.

De plus, ces symptômes peuvent nécessiter la mise en place d'un traitement psychotrope. Celui-ci peut alors modifier le tableau clinique initial, augmenter les incertitudes diagnostics et donc réduire les chances d'effectuer le diagnostic précocement.

Certains symptômes peuvent être confondus et attribués de façon erronée à des effets secondaires des psychotropes.

Pour exemple, les dyskinésies bucco-faciales sont fréquemment rencontrées dans l'encéphalite anti-NMDAR. Elles peuvent être interprétées à tort comme un effet secondaire des neuroleptiques et non pas comme l'expression neurologique du trouble (24)(65).

- **Une symptomatologie aspécifique :**

Les prodromes (céphalées, asthénie, malaise général) sont aspécifiques et font majoritairement évoquer une étiologie virale bénigne au début de la maladie.

Le changement rapide de comportement (agitation/agression, bizarrerie) est la présentation initiale de la maladie dans 80% des cas (44). Ces symptômes marquent alors une rupture avec l'état antérieur chez les patients.

Il s'agit toutefois de l'un des critères DSM V caractérisant un premier épisode thymique (EDM, épisode hypomaniaque ou maniaque) dont les symptômes « représentent un changement notable par rapport au comportement habituel » (6). Ce critère n'est donc pas suffisant pour permettre d'écarter un trouble psychiatrique primaire.

Il existe des situations cliniques qui font aisément suspecter une maladie somatique à l'origine de troubles psychiatriques (66) :

- Lorsque des antécédents familiaux existent (transmission génétique récessive, maladie liée à l'X, anomalie métabolique connu).
- Lorsqu'il y a des conditions cliniques particulières concomitantes au début des signes cliniques (traumatisme crânien, augmentation du catabolisme protéique avec désordre métabolique etc.).
- Lorsqu'il existe des signes cliniques atypiques.

En ce qui concerne les antécédents familiaux, les données actuelles de la littérature concernent une prédisposition génétique de l'encéphalite anti-NMDAR ne sont pas claires (45)(46).

Les signes atypiques sont donc des éléments clefs à rechercher. Ils sont définis comme des signes qui ne permettent pas, lorsqu'ils sont associés à d'autres, de définir un syndrome psychiatrique.

L'atypicité clinique de l'encéphalite anti-NMDAR réside dans un cortège de signes aspécifiques qui doivent interpeller par leur association.

L'analyse rigoureuse et leur recherche permet de rediscuter du cadre nosographique dans lequel nous nous situons afin d'éviter les erreurs de diagnostics. Il convient donc au travers de l'anamnèse et de l'examen somatique de repérer si des troubles neurologiques ou des signes systémiques existent.

Il semble nécessaire de souligner l'importance d'une traçabilité des informations recueillies dans le dossier du patient. En effet, avec la multiplicité des intervenants et des dossiers, il existe un risque accru de perte d'informations primordiales pour effectuer un diagnostic précoce.

Pour exemple, certains auteurs discutent que les céphalées prodromales (fréquentes mais aspécifiques) dans l'encéphalite anti-NMDAR sont souvent associées à de la fièvre puis rapidement remplacées par des symptômes psychiatriques (également fréquent et aspécifiques).

Les modifications comportementales au décours d'une céphalée peuvent être un indice important pour le diagnostic précoce, en particulier chez les jeunes femmes qui ont présenté ces symptômes sans cause apparente (48).

- **<u>Les résultats des examens complémentaires</u> :**

En pratique courante, un patient présentant des manifestations psychiatriques inaugurales devrait bénéficier d'un ensemble d'examens complémentaires visant à éliminer une étiologie somatique à l'origine des troubles.

Cependant la normalité de plusieurs explorations de première intention, parfois réitérées au cours de la prise en charge, ne permet pas d'éliminer avec certitude le diagnostic.

Les anomalies paracliniques, lorsqu'elles existent, sont aspécifiques dans de nombreux cas. Comme l'attente des résultats des tests immunologiques peut être de plusieurs semaines, la recherche d'arguments paracliniques reste néanmoins nécessaire.

En effet, si des anomalies paracliniques aspécifiques existent et sont associés à des signes cliniques en faveur d'encéphalite anti-NMDAR, elles peuvent permettre d'évoquer le diagnostic.

Il semble exister un argument paraclinique pathognomonique : il s'agit de L'EDB à l'EEG. Elle n'est pas fréquente mais, lorsqu'elle est présente, elle permet de rechercher un tératome afin de réduire le retard diagnostic et le traitement (53).

Il est suggéré que l'EDB, lorsqu'elle est accompagnée d'autres signes cliniques en faveur du diagnostic, soit un indicateur à la mise en place d'une immunothérapie rapide avant même l'analyse des AC (67).

IV.2 Analyse de concordance entre données de la littérature et données cliniques des cas n°2 et 3

IV.2.1 Au niveau sémiologique

Le recueil des manifestations les plus fréquemment décrites dans la littérature a permis de sélectionner des symptômes de référence.

Afin de permettre d'effectuer une analyse claire, les symptômes représentés dans le tableau ci-après sont identiques à ceux distingués par Titulaer et al. dans leur étude (44).

Pour rappel, ils ont analysé les caractéristiques cliniques de 577 patients et ont classé les symptômes caractéristiques du trouble en huit catégories distinctes (trouble du comportement, trouble cognitifs, trouble de la mémoire, trouble de parole, crises convulsives, troubles du mouvement, perte de conscience, dysfonctionnement autonome).

Le choix de comparer ces symptômes est conforté par un article plus récent qui décrit que ces mêmes catégories (sauf les troubles mnésiques) sont les signes à rechercher afin d'améliorer la démarche diagnostic de l'encéphalite anti-NMDAR (68) (cf. *infra* stratégies mises en place).

D'après les données de la littérature, au moins quatre des huit catégories de symptômes ont été retrouvées chez 87 % des patients au cours des quatre premières semaines suivant l'apparition du trouble (44).

- Tableau 1 : Comparaison entre la sémiologie des cas et les données de la littérature.

	CAS n°2	CAS n°3
TERRAIN	Femme, 26 ans	Homme, 23 ans
PRODROMES	NC	NC
MODE D'ENTREE	Psychiatrique	Neurologique
SYMPTÔMES		
Trouble comportement	Oui, initiaux (agitation, agressivité)	Oui, initiaux (agitation, agressivité)
Trouble cognitif	Oui, tardifs	NC
Trouble mémoire	Oui, initiaux	Oui, initiaux
Trouble parole	Oui, tardifs (Dysarthrie, Mutisme)	Non
Mouvement anormaux	Oui, initiaux (Dyskinésies)	Oui, initiaux (Dyskinésies)
Crises convulsives	Oui, tardives	Oui, initiales
Diminution conscience	Oui, fluctuante	Oui, fluctuante
Dysautonomie	Non	Oui, initiale

*NC = non connu

A noter que le terme « initial » est employé pour les troubles survenus dans les quatre premières semaines après le début du trouble.

Les deux cas sont très différents, tant sur le terrain et le mode d'entrée dans la maladie que sur les manifestations du trouble :

- Le cas n°2 est comparable aux données habituellement retrouvées dans la littérature (femme jeune et mode d'entrée psychiatrique).
- Le patient du cas n°3 est un homme jeune qui a présenté deux crises d'épilepsie avant l'apparition des troubles du comportement. Dans la littérature, les crises d'épilepsie sont décrites comme étant un symptôme initial plus fréquents chez l'homme que chez la femme (30).

Les données cliniques sont donc cohérentes avec les données de la littérature. Chacun des deux patients présentaient la majorité des symptômes habituels de la maladie. Il semble donc que la présentation clinique chez les deux sujets était typique d'une encéphalite anti-NMDAR. Pourtant, les deux patients ont été hospitalisés en première intention dans des services de psychiatrie.

Ce constat clinique permet de mettre en lumière l'étude très récente, publiée en juillet 2018, effectuée par Warren et al.

Leurs travaux consistaient à passer en revue les symptômes psychiatriques retrouvés dans l'encéphalite anti-NMDAR afin de permettre de distinguer la présentation initiale de la maladie d'un trouble psychiatrique primaire (24).

Ils décrivent que des caractéristiques cliniques existent et peuvent permettre d'évoquer une encéphalite anti-NMDAR. Par exemple, l'apparition rapide d'une agitation, d'une agressivité, d'une labilité de l'humeur, d'hallucinations visuelles, de trouble de la parole, d'une catatonie chez une personne sans antécédents psychiatriques nécessite une vigilance.

Ils précisent que, dans leur cohorte, la catatonie était souvent fluctuante. Cette caractéristique pourrait ainsi être un point d'appel pour rechercher une encéphalite anti-NMDAR.

La perturbation de la parole, dans l'encéphalite anti-NMDAR, se caractérise par une diminution de la parole ou un mutisme et non par un contenu anormal plus fréquemment retrouvé dans les troubles psychiatriques primaires.

IV.2.2 Au niveau des explorations complémentaires

Pour rappel, d'après la littérature, l'IRMc est anormale dans 33 % des cas et l'EEG anormal dans 90 % des cas (44).

Dans le cas n°2, les examens paracliniques pourtant réalisés à différentes périodes de la maladie, n'ont pas permis de faire évoquer le diagnostic.

L'EEG initial était anormal mais l'anomalie était d'autant plus aspécifique que la prise concomitante de BZD rend l'interprétation du ralentissement de l'électrogénèse difficile.

Dans le cas n°3, il est observé la normalité de plusieurs explorations de première intention (TDMc, EEG) effectués à plusieurs reprises. Cependant les crises d'épilepsie récidivantes et les modifications du comportement auraient pu permettre de discuter la réalisation d'autres explorations complémentaires chez ce patient.

Pour les cas n°2 et n°3, le TEP scan cérébral au 18-FDG retrouvait une anomalie évocatrice d'EL.

- Tableau 2 : Comparaison entre les résultats des explorations complémentaires des cas et les données de la littérature.

	CAS n°2	CAS n°3
BIOLOGIQUE		
Bilan standard	Normal	Normal
AC sériques	Positifs	NC
ELECTROGRAPHIQUE		
1 er EEG	Anormal	Normal
Autres EEG	Anormal, pas d'EDB	Anormal, pas d'EDB
IMAGERIE		
1 er TDMc	Normal	Normal
1 er IRMc	Normale	Normale
TEP 18-FDG	gradient frontotemporal-occipital	gradient frontotemporal-occipital
ANALYSE LCR	AC positifs	AC positifs

*NC = non connu

IV.2.3 Au niveau pharmacologique

- **Antipsychotiques :**

Déjà décrit dans la littérature (69), Warren et al. ont insisté sur les effets secondaires inhabituellement élevés des antipsychotiques dans l'encéphalite anti-NMDAR (24).

Les symptômes psychiatriques sont décrits de résistants au traitement et nécessitant souvent la mise en place de plusieurs psychotropes (69).

Ce paramètre a été observé dans le cas n°2 avec l'absence de réponse clinique et des effets secondaires graves aux antipsychotiques atypiques lors de la première décompensation psychiatrique.

Au cours de la seconde hospitalisation en psychiatrie, le traitement à son entrée dans le service était composé de deux antipsychotiques typiques (halopéridol, lévoprémazine). Ils ont probablement précipité ou bien induit l'état catatonique apparu secondairement.

Dans le cas n°3, la loxapine semble avoir été également mal tolérée avec des effets secondaires intenses survenus dans les 48 heures qui ont suivi l'administration.

Il semble alors que la résistance et la mauvaise tolérance aux antipsychotiques puissent être des signes cliniques devant alerter en pratique courante.

- **Antiépileptiques :**

Le cas n°2, de présentation psychiatrique prédominante, a été traité pendant une période d'un an et demi comme une entité psychiatrique à part entière.

L'observation clinique suggère une relation de cause à effet entre la rémission complète et la mise en place du divalproate à 2000 mg/j.

Prescrit dix jours avant l'amélioration clinique, il semble que ce critère chronologique puisse discuter de l'imputabilité intrinsèque du traitement.

De plus, la patiente traitée n'a éprouvé aucun symptôme psychiatrique pour l'année suivante.

Il a été cependant observé une reprise symptomatologique à la décroissance du traitement, effectuée pour prévenir le risque tératogène du divalproate durant la grossesse.

En revanche, concernant l'imputabilité extrinsèque, la littérature ne permet pas de répondre de façon claire. Bien que des troubles de l'humeur comme la manie ou la labilité de l'humeur ont été être observés dans 24,5 % des cas, Warren et al. ont remarqué que l'utilisation d'antiépileptiques n'est pas signalée de façon uniforme (24).

Ces résultats sont d'ailleurs très surprenants pour deux raisons.

- Premièrement, le divalproate constitue une option thérapeutique de première intention pour traiter la manie aiguë et les états d'humeur mixte (70).
- Deuxièmement, les auteurs ont remarqué que les symptômes psychiatriques étaient résistants aux antipsychotiques. Puisqu'ils ont souligné un niveau inhabituellement élevé d'effets secondaires associé à ces traitements, il est difficile de comprendre pourquoi le divalproate n'a pas été prescrit plus largement.

De plus, la littérature sur l'efficacité et la tolérance des antiépileptiques prescrits comme stabilisateurs de l'humeur dans le contexte de l'encéphalite anti-NMDAR est rare (71).

L'acide valproïque a déjà été utilisé pour gérer les crises épileptiques, les troubles du mouvement, les agitations et les troubles de l'humeur chez des enfants atteints d'encéphalite anti-NMDAR (72).

Ce traitement est décrit comme ayant l'avantage supplémentaire de permettre une prophylaxie de l'épilepsie (47).

Dans le cas n°2, il est intéressant d'observer que les crises d'épilepsie sont apparues à distance de l'arrêt du traitement antiépileptique.

Le divalproate peut donc gérer à la fois les symptômes psychiatriques (comme les troubles de l'humeur et l'agitation) et les symptômes neurologiques (comme les convulsions). Il semble important d'évaluer ses effets sur les symptômes psychiatriques secondaires de l'encéphalite anti-NMDAR.

Si les données concernant l'emploi des antiépileptiques sont rares, l'utilisation spécifique du divalproate dans la maladie sera développée ci après (cf. *infra* les soins psychiatriques).

La prise en charge médicamenteuse des symptômes neuropsychiatriques est donc difficile.

Il peut s'écouler des semaines, entre l'apparition des symptômes et l'obtention des résultats de laboratoire. Les cliniciens peuvent donc administrer des traitements symptomatiques avant que le diagnostic soit établi.

Les psychiatres doivent alors se familiariser avec les options de traitement, pouvant être sollicités dans le cadre d'une prise en charge pluridiscplinaire (73). Le cas n°2 illustre notamment cela, avec l'interpellation du psychiatre pour la gestion des symptômes lors de la deuxième hospitalisation en neurologie.

Au total, l'utilisation d'antipsychotiques chez les patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR peut aggraver les symptômes ou causer un syndrome malin des neuroleptiques (69).

Les BZD peuvent améliorer la catatonie, mais sont des médicaments sédatifs qui comportent un risque accru chez ces patients qui sont susceptibles de présenter des troubles de la conscience ou une hypoventilation.

IV.3 Quelle place de la prise en charge médicale dans le retard diagnostic des encéphalites limbiques ?

IV.3.1 Prise en charge somatique des troubles mentaux

Le cas n°1 permet d'illustrer que lorsque des antécédents psychiatriques existent, un symptôme ou une situation clinique donnée peut être attribué de façon erronée au trouble psychiatrique.

En effet, une symptomatologie aspécifique pourtant fréquente dans les EL, peut être interprété à tort comme d'origine psychiatrique dès lors qu'un antécédent psychiatrique est mentionné dans le dossier clinique. Ceci soulève alors l'importance de l'accès à un avis spécialisé pour les patients hospitalisés en service de somatique.

Celui-ci n'a pas pour objectif d'établir spécifiquement ce diagnostic mais permet, comme dans notre cas, de ne pas éliminer trop précocement une organicité aux troubles malgré l'antécédent connu. La patiente a ainsi pu bénéficier d'une poursuite des soins somatiques et être prise en charge sans délai lors des manifestations épileptiques, améliorant ainsi son pronostic.

Dans le cas plus spécifique des encéphalites anti-NMDAR, si un antécédent psychiatrique préalable existe, l'hypothèse d'une étiologie psychiatrique à l'origine des manifestations semble d'autant plus plausible que la symptomatologie psychiatrique est au premier plan du tableau.

Cette constatation peut être liée à la difficulté qui réside dans la réalisation d'un examen complet et d'une recherche anamnestique fiable chez des patients présentant une symptomatologie psychiatrique bruyante.

C'est d'ailleurs ce que décrit une étude (74) qui rapporte que l'altération de l'état mental d'un patient ayant des antécédents psychiatriques connus est souvent interprété comme une exacerbation de son problème psychiatrique.

Toutefois, être atteint d'une maladie psychiatrique, stabilisée ou non, ne diminue pas le risque de développer une pathologie comorbide.

C’est la raison pour laquelle des recommandations pour la prise en charge de ces patients ont été travaillées afin que toutes les données pertinentes soient recueillies et qu'aucun résultat ne soit considéré indépendamment.

L’intérêt est que la symptomatologie ne soit pas attribué à tort au trouble psychiatrique connu et qu’il soit apporté un soin approprié aux patients (75).

D’autres travaux ont démontré que l’examen somatique, et plus précisément un examen neurologique précis, fait défaut dans la population de patients souffrant de troubles mentaux (76). Or dans le cas précis des EL, qui associent des troubles psychiatriques, des troubles mnésiques antérogrades et une épilepsie (19), un examen somatique de bonne qualité est indispensable afin d’effectuer le diagnostic.

L’enjeu est donc que, si un diagnostic psychiatrique est établi lors d’une première expression de la maladie, celui-ci impacte sur les chances ultérieures d’effectuer le bon diagnostic. Ceci est mis en évidence dans le cas n°2, puisqu’il aura fallu plusieurs semaines avant de parvenir à effectuer le diagnostic d’encéphalite anti-NMDAR malgré des atypicitées cliniques lors de la seconde décompensation d’allure psychiatrique.

IV.3.2 Les soins psychiatriques

La complexité du tableau clinique des EL exige une coordination des soins entre différentes spécialités médicales.

Si les psychiatres sont sollicités principalement au début de la maladie, comme dans le cas n°1, ils peuvent également être sollicités dans la gestion des symptômes psychiatrique une fois le diagnostic établi (cf. cas n°2).

Cependant, lorsque le diagnostic n’est pas établi précocement, il semble donc important de savoir si la prise en charge psychiatrique en elle-même peut modifier l’évolution de la pathologie.

Dans le cas n°2 :

- L'amendement clinique est brutal sous divalproate.
- La patiente est traitée et stable cliniquement pendant plusieurs mois.
- La dégradation est rapide à l'arrêt du traitement.

L'ensemble de ces éléments interroge donc sur la possibilité que le divalproate ait été neuroprotecteur pour la patiente. Si c'est le cas, la symptomatologie neurologique qui permet habituellement d'interpeller les cliniciens, aurait alors été masquée par le traitement.

De plus, l'apparition tardive des crises convulsives discute que le divalproate ait permis une prophylaxie de l'épilepsie. Alors utilisé à visée thymorégulatrice, les propriétés antiépileptiques ont-elles pu permettre de retarder l'évolution de la maladie ?

Pour répondre à cette interrogation, une analyse des mécanismes pharmacologiques du traitement et de la physiopathologie de la maladie a été effectuée.

Pour rappel (cf. *supra* physiopathologie), les NMDAR sont des récepteurs ionotropes du glutamate, impliqués dans la transmission synaptique et la plasticité neuronale.

Les AC anti-NMDAR diminuent la densité des NMDAR de surface et leur localisation synaptique. La fixation de l'AC aux récepteurs NMDA entraine un blocage post synaptique de la synapse glutamatergique et des interneurones inhibiteurs gabaergiques.

La dysfonction des interneurones gabaergiques entraîne la désinhibition des neurones glutamatergiques conduisant à un état d'hyperglutamatergie (43), provoquant une mort neuronale massive.

L'administration chronique de divalproate atténue la dépolarisation provoquée par NMDAR, augmente la synthèse de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) et potentialise la transmission inhibitrice GABAergique. Ceci conduit à une inhibition accrue des neurones glutamatergiques (77).

Ce mécanisme pharmacologique peut expliquer les propriétés thérapeutiques et neuroprotectrices du divalproate observées dans le cas n°2.

Cette observation a des implications importantes pour les patients ayant une présentation psychiatrique prédominante, alors majoritairement vus par des psychiatres (41).

Ce cas clinique a été soumis à la publication. Il soulève le fait qu'une encéphalite anti-NMDAR peut être traitée comme un trouble psychiatrique primaire et donc qu'il est nécessaire d'informer les praticiens.

En effet, il souligne que le divalproate soulage les symptômes psychiatriques avec une bonne tolérance et ralentit probablement l'évolution clinique de l'encéphalite anti-NMDAR, ce qui conduit à un diagnostic erroné de TB.

Nous pensons au travers de cet article, fournir des données qui peuvent améliorer le diagnostic et les résultats de cette maladie. Les psychiatres ne doivent pas être induits en erreur par l'amélioration sous divalproate qui n'est pas un argument permettant d'exclure le diagnostic d'encéphalite anti-NMDAR.

Une fois le diagnostic établi, le divalproate peut cependant être utile pour gérer les symptômes psychiatriques de la maladie, sans prendre le risque de masquer le trouble.

D'autres études sont nécessaires pour valider cette hypothèse en explorant plus spécifiquement les propriétés thérapeutiques spécifiques du divalproate dans l'encéphalite anti-NMDAR.

Dans le cas n°2, il ne peut pas être éliminé avec certitude un TB comorbide à l'encéphalite anti-NMDAR. En effet, alors que l'encéphalite anti-NMDAR était déjà connue chez cette patiente, une décompensation hypomaniaque a été évoquée en raison de la normalité de l'EEG et de l'IRMc.

Toutefois, au cours de cet épisode la patiente n'a pas bénéficié de TEP scan cérébral.

Les données du TEP scan obtenus ultérieurement (effectués 4 mois après cette décompensation) retrouvent une aggravation métabolique. Ces résultats interrogent donc sur le fait que la souffrance cérébrale découverte a *posteriori* soit à l'origine de l'expression psychiatrique observée les mois précédents.

Également, chez cette patiente qui a une vulnérabilité cérébrale, la prise de toxiques complexifie l'analyse des symptômes hypomaniaque. La chronologie ne permet pas de définir s'il s'agissait d'un symptôme consécutif à l'exaltation ou si l'exaltation était induite par les toxiques. Dans le cas d'une induction des troubles par les toxiques, le diagnostic de pharmacopsychose sur un terrain de vulnérabilité cérébrale primaire serait privilégié.

Pour finir, le fléchissement thymique survenu à l'arrêt du traitement par olanzapine était concomitant à l'annonce de l'aggravation du TEP scan. La symptomatologie thymique était-elle alors réactionnelle à l'annonce, secondaire à l'arrêt du psychotrope ou inhérente à l'inflammation cérébrale ?

La poursuite de la collaboration entre le neurologue et le psychiatre traitant permettra, selon l'évolution du trouble au décours de l'accouchement, de répondre à ces interrogations nosographiques.

En pratique quotidienne, lorsqu'il existe une suspicion d'EL, un avis spécialisé neurologique doit être demandé. Dans tout les cas, pour les patients hospitalisés en psychiatrie, si l'état neurologique s'aggrave, un transfert vers une unité somatique est indispensable.

Il est à noter que, du fait de l'augmentation croissante du nombre de cas d'EL dysimmunitaire et de leurs effets néfastes dans le SNC, certains auteurs discutent de tester systématiquement tous les patients (40) atteints de maladies neurologiques et psychiatriques pour les anticorps auto-immuns.

De tels tests restent cependant plus particulièrement recommandés lorsque la présentation clinique est atypique, lorsque les symptômes aspécifiques ne permettent pas d'établir un diagnostic clair ou lorsque la réponse aux traitements est faible sur une période prolongée.

IV.4 Réduction du retard diagnostic

IV.4.1 Stratégies mises en places

Le critère permettant d'effectuer le diagnostic est la présence des AC dans le LCR. Cependant il existe un délai à l'obtention du résultat ce qui participe au retard diagnostic.

Des études ont permis de développer une approche diagnostique pratique et standardisée. Principalement basées sur l'évaluation neurologique et sur des tests conventionnels, elles permettent de hiérarchiser les niveaux de preuve d'encéphalite auto-immune (possible, probable ou certaine) afin d'accéder à une immunothérapie plus rapide.

Sur la base des données recueillies sur l'encéphalite anti-NMDAR, des chercheurs considèrent qu'un patient a une probable encéphalite anti-NMDAR s'il satisfait aux critères présentés ci dessous (68) :

- **Encéphalite des récepteurs anti-NMDA probable**

→ *Le diagnostic peut être posé lorsque les trois critères suivants sont remplis :*

1 / Apparition rapide (moins de 3 mois) d'au moins quatre des six principaux groupes de symptômes suivants :

-Comportement anormal (psychiatrique) ou dysfonctionnement cognitif.

-Dysfonctionnement de la parole (parole sous pression, réduction verbale, mutisme).

-Convulsion.

-Trouble du mouvement, dyskinésie ou rigidité/ postures anormales.

-Diminution de l'état de conscience.

-Dysfonctionnement autonome ou hypoventilation centrale.

2/ Au moins un des résultats d'études de laboratoire suivants :

-EEG anormal (activité focale ou diffuse, lente ou désorganisée, activité épileptique, ou brosse delta extrême).

-LCR avec pléocytose ou bandes oligoclonales

3/ Exclusion raisonnable d'autres troubles

→ *Le diagnostic peut aussi être fait par la présence de trois des groupes de symptômes ci-dessus accompagnés d'un tératome systémique.*

- **Encéphalite des récepteurs anti-NMDA nette**

Le diagnostic peut être fait en la présence d'un ou plusieurs des six principaux groupes de symptômes et de la présence des AC anti-GluN1*, après exclusion raisonnable des autres troubles.

*Le dépistage des anticorps devrait inclure le dépistage dans le LCR.

IV.4.2 Le rôle du psychiatre

Indépendamment de son lieu d'exercice, le médecin psychiatre doit toujours mener une investigation clinique exhaustive afin de répondre au mieux aux besoins spécifiques du patient.

Lors d'une admission dans un service d'urgence, le psychiatre a pour mission principale d'effectuer l'évaluation diagnostique qui définira l'orientation du patient. Trop souvent défini comme un diagnostic d'exclusion, une pathologie psychiatre peut être retenue de façon excessive.

Cependant, la normalité des explorations complémentaires retrouvée dans l'ensemble de nos cas cliniques illustre qu'elle ne permet pourtant pas d'écarter avec certitude une organicité à l'origine des symptômes.

Le psychiatre doit avant tout parvenir à effectuer un recueil suffisant de symptômes, parfois aspécifiques, afin d'évaluer si leur union est atypique. Ceci est parfois la seule clef pour permettre d'effectuer le diagnostic d'encéphalite anti-NMDAR (47).

Lorsque les patients sont hospitalisés en milieu spécialisé, l'observation longitudinale peut permettre d'infirmer ou confirmer un diagnostic préétabli. L'infirmation est discutée lorsque le patient ne répond pas aux traitements habituels, si ils sont mal tolérés, ou bien si la symptomatologie se modifie dans le temps. En effet, la symptomatologie de l'encéphalite limbique anti-NMDAR est évolutive ; c'est pourquoi en cas de doute diagnostic des explorations complémentaires doivent être réitérées.

Lorsque les patients sont hospitalisés en somatique, l'avis spécialisé psychiatrique permet de ne pas établir en excès des diagnostics psychiatriques. Cet avis peut permettre de rechercher des atypicitées cliniques et ainsi de discuter d'explorer plus spécifiquement un trouble organique selon les points d'appels cliniques retrouvés.

Ce trouble complexe exige une coordination des soins entre les multiples spécialités médicales. Afin de permettre une démarche diagnostique de bonne qualité, il semble avant tout nécessaire que le psychiatre sache évoquer cette étiologie somatique à expression psychiatrique et relever ses symptômes.

Pour faciliter cette pratique, une collaboration avec des médecins généralistes au sein des hôpitaux spécialisés est indispensable, encore trop rare en pratique courante.

Le cas n°2 illustre plus particulièrement le bénéfice à la mise en place d'une prise en charge pluridisciplinaire pour la gestion de cette maladie.

Devant un tableau atypique, il est donc nécessaire de toujours discuter :

- de pathologies somatiques à expression pouvant être psychiatrique et qui doivent être éliminées.
- de comorbidités somatiques concomitantes à un trouble psychiatrique primaire. Cette recherche est indispensable puisque que les personnes atteintes de troubles mentaux sont d'avantage soumises à des comorbidités organiques que la population générale.
- d'une iatrogénie.

V - CONCLUSION

La manifestation des EL peut se traduire par une symptomatologie psychiatrique aiguë. La découverte de cette catégorie de trouble a modifié l'approche diagnostique et thérapeutique de nombreux syndromes neurologiques et psychiatriques (16).

L'encéphalite anti-NMDAR, décrite pour la première fois en 2007, est celle qui se manifeste le plus fréquemment par un tableau d'allure psychiatrique et sa symptomatologie est floride et inégale selon les patients.

Ce diagnostic devrait être évoqué plus particulièrement chez des sujets jeunes de sexe féminin présentant une modification brutale du comportement ou un tableau psychotique aigu.

Son diagnostic est difficile, notamment du fait de l'absence de spécificité des signes cliniques et paracliniques, et un retard dans le diagnostic est donc fréquent. Les patients sont parfois orientés vers des services de psychiatrie en première intention pour prise en charge.

Le médecin psychiatrique à donc un rôle primordial dans la prévention du retard diagnostic de l'encéphalite anti-NMDAR. Le recueil anamnestique doit être précis et l'investigation sémiologique de qualité afin de révéler les atypicités cliniques dans la maladie.

Si elle est parfois traitée de façon erronée comme une entité psychiatrique, la mauvaise tolérance des antipsychotiques où la résistance aux traitements sont des points d'appels cliniques importants.

En ce qui concerne la gestion de la maladie, au niveau pharmacologique il persiste à penser que le divalproate peut retarder le diagnostic et avoir un retentissement sur l'évolution et le pronostic de la maladie.

Il existe bien des limites, inhérentes à notre pratique spécialisée, mais ce propos illustre l'importance du regard clinique du spécialiste et de la nécessité pour les psychiatres de savoir discuter des étiologies somatiques à l'origine de troubles psychiques.

Il semble alors que les informer sur cette maladie récente est un premier facteur de prévention au retard diagnostic. Cette thèse a pour principal objectif d'apporter des précisions sur cette pathologie afin de faciliter l'exercice des praticiens amenés à prendre en charge ces patients.

Ce propos révèle également l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire pour les patients. Il semble nécessaire de parvenir à une meilleure collaboration entre somaticiens et psychiatres afin de faciliter l'accès aux soins somatiques pour les patients atteints de troubles mentaux en général.

La spécialisation voire l'ultra spécialisation des praticiens et des compétences et la technicité de plus en plus précise permet des avancées quotidiennes de la médecine. L'augmentation rapide du nombre de syndrome et d'AC identifiés au cours des dix dernières années suggère que d'autres encéphalites auto-immunes ne sont pas encore découvertes à ce jour.

L'ensemble de ces données illustre que le moteur principal reste l'actualisation des connaissances afin de permettre de faciliter l'exercice pratique et ainsi améliorer la prise en charge des patients.

En guise d'ouverture de ce propos, il semble intéressant de préciser que la compréhension de la physiopathologie et du mécanisme d'action des AC permet de mieux appréhender les symptômes présentés par les patients.

En effet, les symptômes psychotiques, causés par les AC anti-NMDAR, aident par exemple à comprendre d'autres maladies psychiatriques pour lesquelles le NMDAR peut-être altéré par d'autres mécanismes (16), comme c'est le cas dans la schizophrénie notamment (78).

VI - BIBLIOGRAPHIE

1. Lempérière T. Histoire de la neuropsychiatrie. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2004 Feb 1;162(1):39–49.

2. Georgios (yorgos) Dimitriadis. Affections psychosomatiques du cerveau : histoire d'un concept heuristique. PSN - psychiatrie, sciences humaines, neurosciences, Springer Verlag, 2012, nouvelle série octobre 2012, 10 (1), pp.63-76. <hal-01476973>

3. Georget EJ. De la folie, considérations sur cette maladie, son siège et ses symptômes ; la nature et le mode d'action de ses causes ; sa marche et ses terminaisons ; les différences qui la distinguent du délire aigu ; les moyens de traitement qui lui conviennent ; suivies de recherches cadavériques. Chez Crevot; 1820. 530 p.

4. Beer MD. The dichotomies: psychosis/neurosis and functional/organic: a historical perspective. Hist Psychiatry. 1996 Jun;7(26 Pt 2):231–55.

5. American Psychiatrists Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 1994.

6. American Psychiatrists Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. 2013.

7. Ozelle R. Implications organiques et iatrogéniques dans les troubles mentaux. Étude en milieu psychiatrique. Angers; 2016.

8. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. Indian J Psychiatry. 2007;49(2):132–9.

9. Brierley JB, Corsellis J a. N, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. Brain. 1960 Sep 1;83(3):357–68.

10. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain J Neurol. 1968 Sep;91(3):481–96.

11. Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Dec

1;53(12):1084–8.

12. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. Neurology. 1985 Apr;35(4):538–43.

13. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis: a probably under-recognized syndrome. Neurol Barc Spain. 2005 Feb;20(1):24–30.

14. Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. Ann Neurol. 2001 Jul;50(1):73–8.

15. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology. 2011 Jul 12;77(2):179–89.

16. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018 01;378(9):840–51.

17. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol. 2010 Apr;257(4):509–17.

18. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2008 Apr;7(4):327–40.

19. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. The Neurologist. 2007 Sep;13(5):261–71.

20. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nat Rev Neurol. 2012 Jun 19;8(7):380–90.

21. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. Ann N Y Acad Sci. 2015 Mar;1338:94–114.

22. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti–N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. JAMA Neurol. 2013;70(9):1133–9.

23. De Nayer AR, Myant N, Sindic CJM. A subacute behavioral disorder in a female adolescent. Autoimmune anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Biol Psychiatry. 2009 Sep

15;66(6):e13-14.

24. Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. Acta Psychiatr Scand. 2018 Jul 10;

25. Prüss H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger K-P. Anti-NMDA-receptor encephalitis. An interdisciplinary clinical picture. Nervenarzt. 2010 Apr;81(4):396, 398, 400, passim.

26. de Broucker T. Encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes: quand y penser, comment en faire le diagnostic. Réanimation. 2011;20:242–250.

27. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. Neurology. 2008 Feb 12;70(7):504–11.

28. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic Encephalitis, Psychiatric Symptoms, and Hypoventilation in Ovarian Teratoma. Ann Neurol. 2005 Oct;58(4):594–604.

29. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti–N‐methyl‐D‐aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. 2007;61(1):25–36.

30. Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men. Neurology. 2014 Feb 18;82(7):550–1.

31. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10(1):63–74.

32. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010 Dec;10(12):835–44.

33. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2016 Jun 1;3(4).

34. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. Neurology. 2010 Nov 9;75(19):1735–9.

35. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2012 Apr 1;54(7):899–904.

36. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2007 Jun;8(6):413–26.

37. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry. 2005 Feb;11(1):37–49.

38. Lamarque M, Psimaras D, Ducray F, Pelieu I, Sonneville R, Demeret S, et al. Encéphalites auto-immunes à anticorps antirécepteurs-NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation. Réanimation. 2011 Sep 1;20(5):397–407.

39. Lynch DR. Excitotoxicity: Perspectives Based on N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subtypes. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Mar 1;300(3):717–23.

40. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2014 Aug;121(8):1029–75.

41. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1091–8.

42. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. J Neurosci. 2010 Apr 28;30(17):5866–75.

43. Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. Orphanet J Rare Dis. 2010 Nov 26;5:31.

44. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12(2):157–65.

45. Kim T-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. Ann Neurol. 2017 Feb 1;81(2):183–92.

46. Jones HF, Mohammad SS, Reed PW, Dunn PPJ, Steele RH, Dale RC, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in Māori and Pacific Island children in New Zealand. Dev Med Child Neurol. 2017 Jul 1;59(7):719–24.

47. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. Curr Psychiatry Rev. 2011;7(3):189–93.

48. Tominaga N, Kanazawa N, Kaneko A, Kaneko J, Kitamura E, Nakagawa H, et al. Prodromal headache in anti-NMDAR encephalitis: An epiphenomenon of NMDAR autoimmunity. Brain Behav. 2018 Jul;8(7):e01012.

49. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol. 2009 Jul;66(1):11–8.

50. Shu Y, Chen C, Chen Y, Xu Y, Chang Y, Li R, et al. Serum complement levels in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):178–84.

51. Bacchi S, Franke K, Wewegama D, Needham E, Patel S, Menon D. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 2018 Jun;52:54–9.

52. Sonderen A van, Arends S, Tavy DLJ, Bastiaansen AEM, Bruijn MAAM de, Schreurs MWJ, et al. Predictive value of electroencephalography in anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Aug 22;jnnp-2018-318376.

53. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology. 2012 Sep 11;79(11):1094–100.

54. Mohammad SS, Dale RC. EEG background activity and extreme delta brush in children with anti-NMDAR encephalitis. Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. 2018;22(1):207–8.

55. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jan 1;jnnp-2011-301969.

56. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec). Évaluation de douze analyses pour la mise à jour du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale: avis. 2014.

57. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, Martinez-Hernandez E, Graus F, Balice-Gordon R, et al. Clinical Features, Treatment, and Outcome of 500 Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis (PL01.001). Neurology. 2012 Apr 22;78:PL01.001-PL01.001.

58. Tanguturi YC, Cundiff AW, Fuchs C. Anti-N-Methyl d-Aspartate Receptor Encephalitis and Electroconvulsive Therapy: Literature Review and Future Directions. Child Adolesc Psychiatr Clin. 2018 Aug 24;0(0).

59. Matsumoto T, Matsumoto K, Kobayashi T, Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis: Letters to the Editor. Psychiatry Clin Neurosci. 2012 Apr;66(3):242–3.

60. Tham S-L, Kong K-H. A case of anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) encephalitis: a rehabilitation perspective. NeuroRehabilitation. 2012;30(2):109–12.

61. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Feb;83(2):195–8.

62. Haute Autorité de santé (HAS). Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2016 Dec;174(10):862–70.

63. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011 Mar;68(3):241–51.

64. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neuropsychology. 2009 May;23(3):315–36.

65. Mann A, Lukas R, Grebenciucova E. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. Ther Clin Risk Manag. 2014 Jul;517.

66. Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. J Inherit Metab Dis. 2007 Oct;30(5):631–41.

67. Wang J, Wang K, Wu D, Liang H, Zheng X, Luo B. Extreme delta brush guides to the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. J Neurol Sci. 2015;353(1–2):81–3.

68. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 Apr 1;15(4):391–404.

69. Lejuste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. 2016 Oct 1;3(5).

70. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97–170.

71. Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. Gen Hosp Psychiatry. 2014 Aug;36(4):388–91.

72. Mohammad SS, Jones H, Hong M, Nosadini M, Sharpe C, Pillai SC, et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. Dev Med Child Neurol. 2016 Apr;58(4):376–84.

73. Mann A, Machado NM, Liu N, Mazin A-H, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(2):247–54.

74. Reeves RR, Pendarvis EJ, Kimble R. Unrecognized medical emergencies admitted to psychiatric units. Am J Emerg Med. 2000 Jul;18(4):390–3.

75. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the initial approach to patients presenting with altered mental status. Ann Emerg Med. 1999 Feb;33(2):251–81.

76. Tintinalli JE, Peacock FW, Wright MA. Emergency medical evaluation of psychiatric patients. Ann Emerg Med. 1994 Apr;23(4):859–62.

77. Lagace DC, Timothy O'Brien W, Gurvich N, Nachtigal MW, Klein PS. Valproic acid: how it works. Or not. Clin Neurosci Res. 2004 Dec;4(3–4):215–25.

78. Weickert CS, Fung SJ, Catts VS, Schofield PR, Allen KM, Moore LT, et al. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2013 Nov;18(11):1185–92.

VII - ANNEXES

VII.1 Article version originale

L'article (lettre à l'éditeur) est soumis dans la revue scientifique *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.*

L'article, accepté par le comité editorial, est actuellement en cours de modification à la demande du reviewer.

Australian and New Zealand Journal of Psychiatry

Valproate delays diagnosis of anti-NMDA-receptor encephalitis in a patient with psychiatric presentation

Journal:	*Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*
Manuscript ID	ANP-2018-00398
Manuscript Type:	Letter
Date Submitted by the Author:	09-Aug-2018
Complete List of Authors:	TORAL, DAMIEN; Centre Hospitalier Spécialisé Valvert; Assistance Publique Hopitaux de Marseille, PSYCHIATRY Belzeaux, Raoul; AP-HM, Psychiatry; Institut de Neurosciences de la Timone; Fondation FondaMental DUMAS, REMY; Centre Hospitalier Spécialisé Valvert, PSYCHIATRY

SCHOLARONE™
Manuscripts

VALPROATE DELAYS DIAGNOSIS OF ANTI-NMDA-RECEPTOR-ENCEPHALITIS IN A PATIENT WITH PSYCHIATRIC PRESENTATION.

Psychiatric presentations of anti-NMDA-receptor encephalitis (anti-NMDARe) can lead to diagnosis delay and ineffective treatment.

Unusually high level of side effects is described with antipsychotics. The use of antiepileptics is inconsistently reported, although acute mania and mixed mood state can be observed (Warren et al., 2018). However, the antiepileptic valproate is a first-line treatment to manage these symptoms. It is therefore important to report its effects on secondary psychiatric symptoms.

For this purpose, we present the case of a 26-years-old woman, whose diagnosis of anti-NMDARe was delayed by valproate.

She was hospitalized for a first fast-onset manic episode. Cranial computed tomography and usual blood tests were normal.

She failed to achieve clinical response with several antipsychotics at usual doses. Severe side effects including extra-pyramidal syndrome led to antipsychotic discontinuation.

Recovery was obtained after ten days with valproate 2000 mg/d. It is worth noting that she reported later she experienced brutal spatial disorientation few days before the hospitalization and had a total amnesia afterwards.

Several weeks later, she described minor acute episodes of dyspraxia and minor subjective memory impairment but did not experience any psychiatric symptoms for the next year.

As she planned her pregnancy, valproate was reduced. A major depressive episode occurred at 250mg/d, which worsened to catatonia, with stupor, agitation not influenced by external stimuli, negativism, mutism and catalepsy.

Examination found pyramidal syndrome with exaggerated deep tendon reflexes and bilateral Hoffman's reflex. Basic blood tests and brain magnetic resonance imaging were normal. Electroencephalography showed generalized slowing. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography was consistent with encephalitis showing striatal hypermetabolism and bilateral internal temporal cortex hypometabolism.

Anti-NMDAR antibodies were positive in cerebrospinal fluid.

Retrospectively, unusually high level of side effects with antipsychotics, dyspraxia, memory impairment and spatial disorientation, are arguments in favor of an undiagnosed anti-NMDARe (Warren et al., 2018). We thought valproate delayed this diagnosis.

NMDAR mediate excitatory neurotransmission involved in synaptic plasticity and excitotoxicity. Anti-NMDAR antibodies decrease surface NMDAR cluster density and synaptic localization, leading to disinhibition of glutamatergic neurons and to a hyperglutamatergic state (Manto et al., 2010).

Chronic administration of valproate attenuates NMDAR-evoked depolarization, increases gamma-amino-butyric acid (GABA) synthesis and potentiates GABAergic inhibitory transmission. This leads to increased inhibition of glutamatergic neurons (Lagace et al., 2004).

This explains interesting therapeutic and neuroprotective properties in anti-NMDARe which could delay the diagnosis.

This case demonstrates that valproate alleviates secondary psychiatric symptoms and slows down clinical evolution of anti-NMDARe, leading to misdiagnose it as bipolar disorder.

KEYWORDS

N-methyl-D-aspartate; autoimmune; encephalitis; valproate

FUNDING

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

RESEARCH ETHICS AND PATIENT CONSENT

Patient consent has been obtained for publication.

REFERENCES

Lagace DC, Timothy O'Brien W, Gurvich N, et al. (2004) Valproic acid: how it works. Or not. *Clinical Neuroscience Research* 4(3–4): 215–225. DOI: 10.1016/j.cnr.2004.09.013.

Manto M, Dalmau J, Didelot A, et al. (2010) In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5: 31. DOI: 10.1186/1750-1172-5-31.

Warren N, Siskind D and O'Gorman C (2018) Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. DOI: 10.1111/acps.12941.

AUTHORS

Damien TORAL[1, 2], Raoul BELZEAUX [2, 3, 4], Rémy DUMAS [1]

[1]Department of Psychiatry, Valvert Hospital, Marseille, France

[2] Department of Psychiatry, Sainte Marguerite Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

[3] Institut de Neuroscience de la Timone, Aix-Marseille University, France

[4] Fondation FondaMental Créteil, France

VII.2 Article version traduite

LE VALPROATE RETARDE LE DIAGNOSTIC D'ENCÉPHALITE ANTI-RÉCEPTEUR-NMDA CHEZ UNE PATIENTE AYANT UNE PRÉSENTATION PSYCHIATRIQUE.

Les présentations psychiatriques d'encéphalite anti-récepteurs-NMDA (anti-NMDARe) peuvent entraîner un retard de diagnostic et un traitement inefficace.

Un niveau anormalement élevé d'effets secondaires est décrit avec les antipsychotiques. L'utilisation d'antiépileptiques n'est pas signalée de façon uniforme, bien que l'on puisse observer une manie aiguë et un état d'humeur mixte dans la maladie (Warren et al., 2018). Cependant, l'antiépileptique valproate est un traitement de première intention pour gérer ces symptômes. Il est donc important de signaler ses effets sur les symptômes psychiatriques secondaires.

Pour ce faire, nous présentons le cas d'une femme de 26 ans dont le diagnostic d'anti-NMDARe a été retardé par le valproate.

Elle a été hospitalisée pour un premier épisode maniaque rapide. La tomodensitométrie crânienne et les analyses sanguines habituelles étaient normales.

Elle n'a pas obtenu de réponse clinique avec plusieurs antipsychotiques prescrits aux doses habituelles. Des effets secondaires graves, dont le syndrome extra-pyramidal, ont entraîné l'arrêt des traitements antipsychotiques.

La récupération a été obtenue après dix jours avec du valproate à raison de 2000 mg/j. Il est à noter qu'elle a rapporté plus tard avoir souffert d'une désorientation spatiale brutale quelques jours avant l'hospitalisation et d'une amnésie totale par la suite.

Quelques semaines plus tard, elle a décrit des épisodes mineurs aigus de dyspraxie et des troubles mineurs de la mémoire subjective, mais n'a présenté aucun symptôme psychiatrique l'année suivante.

Alors qu'elle planifiait sa grossesse, le valproate a été réduit. Un épisode dépressif majeur s'est produit à la dose de 250 mg/j, qui s'est aggravé jusqu'à une catatonie, avec stupeur, agitation non influencée par des stimuli externes, négativisme, mutisme et catalepsie.

L'examen a révélé un syndrome pyramidal avec des réflexes tendineux profonds exagérés et un réflexe de Hoffman bilatéral. Les analyses sanguines de base et l'imagerie cérébrale par résonance magnétique étaient normales. L'électroencéphalographie a montré un ralentissement généralisé. La tomographie par émission de positons au fluor-18-fluorodéoxyglucose a montré une encéphalite avec hypermétabolisme striatal et hypométabolisme bilatéral du cortex temporal interne.

Les anticorps anti-NMDAR étaient positifs dans le liquide céphalorachidien.

Rétrospectivement, un niveau anormalement élevé d'effets secondaires avec les antipsychotiques, dyspraxie, troubles de la mémoire et désorientation spatiale, sont des arguments en faveur d'un anti-NMDARe non diagnostiqué (Warren et al., 2018). On pense que le valproate a retardé le diagnostic.

Le NMDAR intervient dans la neurotransmission excitatrice impliquée dans la plasticité synaptique et l'excitotoxicité. Les anticorps anti-NMDAR diminuent la densité des amas NMDAR de surface et la localisation synaptique, entraînant la désinhibition des neurones glutamatergiques et un état hyperglutamatergique (Manto et al., 2010).

L'administration chronique de valproate atténue la dépolarisation provoquée par le NMDAR, augmente la synthèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et potentialise la transmission inhibitrice GABAergique. Cela entraîne une inhibition accrue des neurones glutamatergiques (Lagace et al., 2004).

Ceci explique des propriétés thérapeutiques et neuroprotectrices intéressantes dans l'anti-NMDARe mais qui pourraient retarder son diagnostic.

Ce cas démontre que le valproate soulage les symptômes psychiatriques secondaires et ralentit l'évolution clinique de l'anti-NMDARe, ce qui conduit à un diagnostic erroné de trouble bipolaire.

MOTS CLÉS

N-méthyl-D-aspartate ; auto-immune ; encéphalite ; valproate

FINANCEMENT

Le ou les auteurs n'ont reçu aucune aide financière pour la recherche, la paternité et/ou la publication de cet article.

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts potentiel en ce qui concerne la recherche, la qualité d'auteur et/ou la publication de cet article.

L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET LE CONSENTEMENT DU PATIENT

Le consentement du patient a été obtenu pour la publication.

REFERENCES

Lagace DC, Timothy O'Brien W, Gurvich N, et al. (2004) Valproic acid: how it works. Or not. *Clinical Neuroscience Research* 4(3–4): 215–225. DOI: 10.1016/j.cnr.2004.09.013.

Manto M, Dalmau J, Didelot A, et al. (2010) In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5: 31. DOI: 10.1186/1750-1172-5-31.

Warren N, Siskind D and O'Gorman C (2018) Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. DOI: 10.1111/acps.12941.

VII.3 Tableau 1

Encéphalite limbique - caractéristiques cliniques et réponse au traitement selon les anticorps et la localisation des antigènes

Iconographie issue de Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2008 Apr;7(4):327–40 (18)

	Classic antibodies: Hu, Ma2, CV2/CRMP5, amphiphysin (intracellular antigens)[17,93-95]	Antibodies to VGKC (cell-surface antigen)[14,96]	Antibodies to NR1/NR2 heteromers of NMDA receptor (cell-surface antigen)[18]	Antibodies to other cell-membrane antigens[82]
Predominant antibody reactivity with hippocampus	No; these antibodies react with all neurons of the neuraxis	Moderate; these antibodies also react with cerebellar and cerebral cortex	Yes, particularly when CSF is used	Yes, along with reactivity with the molecular layer of cerebellum
CSF inflammatory changes	Common	Rare or mild	Common	Common
Hyponatraemia	No, except for SCLC	Common	No	No
Symptoms different from classic limbic encephalitis	Several according to the type of antibody	Neuromyotonia, Morvan's syndrome, REM sleep disorders, epilepsy	Psychosis, seizures, decreased level of consciousness, autonomic instability, hypoventilation, dyskinesias	Rare; the clinical picture is typical of limbic encephalitis
Initial MRI findings	Common FLAIR hyperintensity in medial temporal lobes (typical findings)	Frequent typical findings	Normal or increased FLAIR signal in cerebral or cerebellar cortex, transient meningeal enhancement. In about 25% of cases: typical findings	Typical findings and/or increased FLAIR signal in focal cortical regions
Commonly associated tumours	Depends of antibody type (see text)	In 20% of cases: thymoma; less frequently SCLC	Teratoma of the ovary	Tumours of the thymus, Hodgkin's lymphoma, SCLC, no tumour
Expression of the target antigen by the associated tumour	Yes	Unknown	Yes	Unknown
Response to treatment (tumour removal or immunotherapy)	Rare, except 35% of patients with anti-Ma2 encephalitis	~80%; limited response if associated with SCLC	~70%	~60–70%; no response if other antibodies (eg, Hu) are present
Antibody titres	Detectable for months or years (poor clinical correlation)	Decrease with clinical improvement	Decrease and disappear with clinical improvement	Decrease with clinical improvement

VGKC=voltage-gated potassium channel. SCLC=small-cell lung cancer. FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery. Adapted with permission from Lippincott Williams and Wilkins.[97]

VII.4 Liste des abréviations

AC : Anticorps

AG : Antigène

AMPA : Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

AVP : Accident de la voie publique

BZD : Benzodiazépines

CRP : Protéine C-réactive

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

ECT : Thérapie Electroconvulsive

EDB : Extreme deltra brush

EDM : Episode dépressif majeur

EEG : Electroencéphalogramme

EL : Encéphalite limbique

EME : Etat de mal épileptique

EPP : Electrophorèse des protéines plasmatiques

FC : Fréquence cardiaque

18F-FDG : Fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18

G/L : Gramme par litre

GABA : Acide gamma aminobutyrique

Hz : Hertz

HSV : Herpès simplex virus

IG : Immunoglobuline

IgG : Immunoglobuline G

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

ISRS : Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

IV : Intraveineuse

LCR : Liquide céphalo rachidien

Mg/j : Milligrammes par jour

NC : Non connu

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NMDAR : Récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate

PL : Ponction lombaire

SAO2 : Saturation en oxygène

SNC : Système nerveux central

T° : Température

TA : Tension artérielle

TAP : Thoraco-abdomino-pelvien

TB : Trouble bipolaire

TDM : Tomodensitométrie

TEP scan : Tomographie par émission de positons

TS : Tentative de suicide

VGKC : Canaux potassiques voltage dépendants

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RÉSUMÉ

L'encéphalite limbique à anticorps anti-récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate a été décrite pour la première fois en 2007 et se trouve au croisement des spécialités de neurologie et de psychiatrie.

Elle se manifeste principalement par un tableau d'allure psychiatrique avec une symptomatologie floride et inégale selon les patients. Son diagnostic est difficile et l'un des défis réside dans l'obtention précoce des soins appropriés pour les patients.

La revue de la littérature et la présentation de cas cliniques illustrent les différents enjeux, notamment thérapeutiques, de la prise en charge. L'ensemble des données recueillies permet de discuter des facteurs contribuant au retard diagnostic dans la maladie.

Le médecin psychiatre semble alors avoir un rôle primordial dans la prévention de ce retard.

Ce travail a pour principal objectif d'apporter des précisions sur cette pathologie organique à expression psychiatrique afin de faciliter l'exercice des praticiens amenés à prendre en charge ces patients.

MOTS-CLÉS

Encéphalite anti-N-méthyl-D-aspartate, Trouble mental organique, Psychiatrie, Divalproate.