



HAL
open science

**L'encéphalite d'Hashimoto, une entité clinique à la
frontière entre la neurologie et la psychiatrie,
particularité de sa prise en charge en psychiatrie, étude
rétrospective d'une cohorte française**

Camille Berel

► **To cite this version:**

Camille Berel. L'encéphalite d'Hashimoto, une entité clinique à la frontière entre la neurologie et la psychiatrie, particularité de sa prise en charge en psychiatrie, étude rétrospective d'une cohorte française. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03473131

HAL Id: dumas-03473131

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03473131>

Submitted on 14 Mar 2022

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2021-2022

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

DES PSYCHIATRIE

PAR

BEREL CAMILLE

Née le 03 novembre 1993 à Rouen

L'encéphalite d'Hashimoto, une entité clinique à la frontière
entre la neurologie et la psychiatrie, particularité de sa prise
en charge en psychiatrie, étude rétrospective d'une cohorte
française.

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2021

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Vladimir FERRAFIAT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur David WALLON
Monsieur le Professeur Marc PALLARDY
Monsieur le Docteur Alexandre MORIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021 U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN Immunologie
Mr François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET gériatrie	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>sumombre</i>)	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN Anatomie et cytologie pathologiques

Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>sumombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN Les Herbiers		Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET** HCN Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR** HCN Gastroentérologie
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) HCN Virologie
Mr Gaël **NICOLAS** UFR Génétique
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr David **WALLON** HCN Neurologie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB économie de la santé	Législation pharmaceutique et

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**

Parasitologie

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) moléculaire (UMR 1079)	Biochimie et biologie
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

LEXIQUE.....	18
INTRODUCTION	19
Épidémiologie	19
Présentation clinique	19
Examen complémentaire	22
Diagnostics différentiels.....	29
Diagnostic	32
Hypothèses physiopathologiques.....	33
Traitements	39
Marqueurs de la maladie	43
Évolution.....	43
Objectif de l'étude	44
MATERIEL ET METHODES	45
Recueil de données de la littérature	45
Protocole d'étude et patients.....	45
RESULTATS.....	47
DISCUSSION	55
Controverse et limites de la nomenclature	55
Problématique des critères diagnostiques.....	56
Psychiatrie et immunologie : utopie ou réalité clinique ? Place des symptômes psychiatriques atypiques ?	58
Éthique	65
Limites et forces de l'étude	65
CONCLUSION	66
ANNEXES	67
BIBLIOGRAPHIE.....	69
SERMENT D'HIPPOCRATE	81
RESUME.....	82

LEXIQUE

AKRIAI : Aldéhyde réductase-I
ANCA : Anticorps anti-neurotrophilique
Anticorps antiTG : Anticorps anti-thyroglobuline
Anticorps antiTPO : Anticorps anti-thyropéroxydase
Anticorps antiTSH-R : Anticorps anti-récepteurs de la TSH
AVC : Accidents vasculaires cérébraux
BHE : Barrière hémato-encéphalique
CHR : Centres hospitaliers régionaux
CHU : Centres hospitaliers universitaires
CIC : Complexes immuns circulants
CIM-10 : Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement
DDAHI : Diméthylargininase-I
DSM-V : Diagnostic et statistique des troubles mentaux 5^{ème} édition
EDC : Épisode dépressif caractérisé
EEG : Électroencéphalogramme
EH : Encéphalite d'Hashimoto
EPC : Épilepsie partielle continue
Fab : Fragment variable
Fc : Fragment constant
FcγR : Récepteur au fragment Fc
FLAIR : « *Fluid Attenuated Inversion Recovery* »
FIRDA : Activité delta rythmique intermittente frontale
FSH : « *Follicle stimulating hormone* »
IgG : Immunoglobuline de type G
IgIV : Immunoglobulines intraveineuses
IA : Index d'auto-anticorps
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LH : « *Luteinizing Hormone* »
MCJ : Maladie de Creutzfeldt Jacob
NAE : Partie NH₂ de l'alpha-enolase
NAIM : « *Nonvasculitic Autoimmune Inflammatory Meningoencephalitis* »
NCSE : Épilepsie non convulsive
NFS : Numération de la formule sanguine
OMS : Organisation mondiale de la santé
PET-FDG : Tomographie par émission de positon au fluorodesoxyglucose
PO : Per os
SAPL : Syndrome des anti-phospholipide
SNC : Système nerveux central
SPECT : « *Single-photon emission computed tomography* »
SREAT : « *Steroid Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis* »
TDM : Tomodensitométrie
TEMP : Tomographie par émission monophotonique
TH : Thyroïdite d'Hashimoto
TG : Thyroglobuline
TOC : Trouble obsessionnel compulsif
TPO : Thyropéroxydase
TRH : « *Thyroid releasing hormone* »
TSH : « *Thyroid stimulating hormone* »

INTRODUCTION

L'encéphalite d'Hashimoto (EH) est une maladie rare et controversée, dont la physiopathologie est encore mal comprise, pouvant se présenter sous plusieurs formes. Elle est caractérisée par des symptômes neurologiques et / ou psychiatriques aspécifiques. Elle est associée à une augmentation des anticorps antithyroïdiens associant les anticorps anti-thyropéroxydase (antiTPO) et anti-thyroglobuline (antiTG), dans le sérum et parfois dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients atteints. On retrouve également une augmentation des protéines dans le LCR. Les anomalies de l'électroencéphalographie (EEG) sont aspécifiques, de même que celles retrouvées sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. Elle répond souvent mais pas toujours aux corticostéroïdes. Le mode d'entrée peut être brutal ou progressif. L'évolution est souvent sous forme de rechute / rémission. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination(1).

Épidémiologie

L'EH est une entité rare qui a été décrite pour la première fois en 1966 par Brain et al(2). La prévalence dans la population adulte est estimée à 2,1/100 000 habitant avec une prédominance féminine (ratio 4 :1)(3). L'EH peut atteindre des personnes de tous âges, le cas rapporté le plus jeune est une petite fille de 2 ans et 10 mois(4), le cas rapporté le plus vieux, est une femme de 86 ans(5). La moyenne d'âge chez les enfants est de 12 à 14 ans, et chez les adultes de 45 à 55 ans(1,6). Les facteurs de risques sont encore mal connus.

Présentation clinique

a. Mode d'entrée

Il existe deux modes d'entrée(1,6–8) :

- Apparition brutale type « *stroke-like* » épisodes, avec l'apparition brutale d'hémi-parésie, d'aphasie, d'ataxie associées à des troubles cognitifs(2,9,10).
- Apparition progressive avec un début insidieux de démence, des crises d'épilepsie, des hallucinations, des épisodes psychotiques ou une altération de la conscience.
- Les crises d'épilepsie, la stupeur, les tremblements et les myoclonies peuvent apparaître dans les deux formes.

b. Symptômes neurologiques

Les caractéristiques cliniques sont celle d'une encéphalopathie non spécifique comprenant une altération de la conscience (de la confusion au coma) associée à des troubles cognitifs. Les symptômes neurologiques les plus communs(1) sont les

tremblements, les céphalées, l'aphasie transitoire, les crises épileptique, l'altération de la conscience, le déficit focal, les troubles du sommeil, les myoclonies, les troubles cognitifs, l'ataxie, les symptômes pyramidaux, les syndromes extrapyramidaux, le syndrome cérébelleux(6,7,11–14). Un cas de névralgie du trijumeau a été décrit par Beckmann et al.(15) et plus récemment un cas de névrite optique(16). Des atteintes du système nerveux périphérique ont également été décrites avec des polyneuropathies(17), un cas de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique(18), un cas d'amyotrophie névralgique(19) et des myélopathies(20,21) ont également été décrites(1).

Environ 60 à 70 % des patients atteints d'EH souffrent de crise d'épilepsie(8,22–25). Il s'agit d'une des premières manifestations de la maladie. Les crises d'épilepsies sont présentes dans les deux types d'apparition de la maladie(22,23). Elles se présentent sous la forme de crises partielles ou généralisées, d'état de mal épileptique, de crise myoclonique ou d'épilepsie absence(7,8,22,23,25,26). On retrouve le plus fréquemment des crises épileptiques partielles avec généralisation secondaire. L'état de mal épileptique a été décrites chez 12 % des patients EH(8,22,25,27), incluant des cas d'épilepsie partielle continue (EPC) et d'épilepsie non convulsive (NCSE). L'EPC est une manifestation inhabituelle d'épilepsie, caractérisée par des crises récurrentes qui peuvent durer des heures voire des jours(8,28). La NCSE comprend l'épilepsie absence et les crises partielle complexe. La prise en charge des états de mal épileptique comprend le contrôle rapide des crises ainsi que le traitement de l'étiologie sous-jacente(24). L'étiologie des états de mal épileptique est inconnue dans 23% des cas. La mortalité due aux états de mal épileptique est encore considérable (5-10%). Il est donc important de rechercher une EH en cas d'état de mal épileptique d'étiologie inconnu(23). Les mécanismes physiopathologiques des troubles épileptiques chez les patients atteints d'EH ne sont pas encore entièrement compris. Les crises épileptiques accompagnées d'EH sont généralement réfractaires aux médicaments antiépileptiques, sauf si une immunothérapie a été utilisée. L'utilisation de l'immunothérapie dans la phase aiguë de l'EH peut non seulement contrôler efficacement les troubles convulsifs mais aussi aider au diagnostic de l'épilepsie auto-immune(8,22–25). Les crises et autres caractéristiques neurologiques peuvent également s'améliorer considérablement après un traitement par immunoglobuline intraveineuse (IgIV) et plasmaphérèse, seules ou en combinaison(8).

Les myoclonies, généralisées ou multifocales, et les tremblements sont les mouvements involontaires les plus fréquemment observés chez les patients atteints d'EH(7,29–31). Des mouvements hyperkinétiques tels que les myorhythmies (mouvements continus, synchrones, rythmés, d'amplitude modérée, d'environ 3 Hz, des deux membres supérieurs et de l'ensemble du visage, se produisant au repos, pendant le mouvement et avec une posture soutenue et cédant pendant le sommeil), des tremblements palatins (secousses rythmiques intéressant le muscle releveur du voile du palais, généralement à une fréquence de 2 Hz ou légèrement inférieure)(29) et des mouvements choréiformes(31,32)

ont également été observés chez des patients isolés. La présence de ces tremblements, ou d'autres mouvements involontaires, chez un patient souffrant de crises d'épilepsie ou d'encéphalopathie inexpliquées devrait suggérer le diagnostic d'EH.

c. Symptômes psychiatriques

Lors de l'entrée dans l'EH, des symptômes psychiatriques peuvent être associés aux symptômes neurologiques initiaux(33–39). Les symptômes psychiatriques sont variés et peuvent comprendre des troubles psychotiques, une accélération de la pensée, un retrait social, une dépression, une démence rapidement progressive avec des épisodes psychotiques, des tremblements, une rigidité et une fluctuation de la conscience(1). Dans tous ces scénarios, les hallucinations visuelles et auditives ont été rapportées(1). Nous avons vu qu'il existe deux modes d'entrées dans cette maladie : brutal ou rapidement progressif. Les symptômes psychiatriques sont communs à ces deux sous-types. Le sous-type d'apparition brutal est caractérisé par des épisodes psychotiques et d'agitation psychomotrice. Le sous-type plus insidieux est caractérisé par des traits dépressifs et des troubles cognitifs(40). Des formes d'EH à présentations psychiatriques pures ont également été décrites tel que des épisodes dépressifs caractérisés avec caractéristiques psychotiques(41–43), des épisodes psychotiques aigus(44,45) ou bien des épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques(46,47). Elles représenteraient 10% des cas(48). Menon et al. ont publié une revue de la littérature sur les cas d'EH à présentations psychiatriques(40). Ils ont étudié 40 articles décrivant 46 cas cliniques. Ils ont montré que la présentation psychiatrique la plus fréquente dans l'EH est l'épisode psychotique aiguë (26,1%) suivi par le trouble dépressif (23,9%) puis le trouble bipolaire (15,2%). Ils retrouvent également 10,9% de démence et 10,9% d'encéphalopathie aiguë. Dans leur étude, la plupart des patients (69,6%) répondaient favorablement après plusieurs semaines voir plusieurs mois de traitement par corticostéroïdes.

Des cas d'EH ont également été diagnostiqués chez des patients présentant des pathologies psychiatriques résistantes à plusieurs lignes de traitements, tel que la schizophrénie résistante(49,50), le trouble bipolaire résistant(51) ou bien une dépression résistante(48,52). Endres et al. ont décrit le cas d'une patiente âgée de 41 ans présentant une schizophrénie résistante à 7 lignes de traitements (dont la clozapine) évoluant depuis plus de 10 ans. Après un faisceau d'arguments biologiques et paracliniques un diagnostic d'EH a été posé. Un traitement par corticostéroïdes IV puis PO en association aux traitements antipsychotiques et thymorégulateurs a permis une amélioration des symptômes psychotiques. Après 6 mois de suivi, la patiente n'a pas présenté de rechute et les traitements antipsychotiques ont pu être diminués voir arrêtés(53). Mussig et al. ont décrit le cas d'une patiente âgée de 32 ans présentant un trouble bipolaire résistant à 9 lignes de traitements. Après un faisceau d'arguments biologiques et paracliniques un diagnostic d'EH a été posé. Un traitement par corticostéroïdes en association aux

traitements psychiatriques a permis une amélioration des symptômes. Cependant une rechute sous forme d'un épisode maniaque est survenu 6 mois plus tard à l'arrêt du lithium, s'amélioration une nouvelle fois avec les corticostéroïdes(51). Plus récemment, Ellul et al. ont rapporté le cas d'un patient âgé de 51 ans présentant une dépression résistante à 4 lignes de traitement bien conduite. Après un faisceau d'arguments biologiques et paracliniques, un diagnostic d'EH a été posé. Un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide en association avec la venlafaxine et la mirtazapine a permis une amélioration des symptômes(48).

d. Présentation clinique pédiatrique

A notre connaissance, il n'existe aucune étude empirique étudiant les EH dans la population pédiatrique, la littérature est restreinte aux cases report. La prévalence de l'EH est inconnue dans la population pédiatrique(54). La revue de littérature la plus récente sur cette population de patient a été réalisée par Boelen et al.(55). Les auteurs recensent 65 articles détaillant 100 enfants et adolescents atteints d'EH. L'âge moyen de présentation retrouvé est de 10,9 ans (2 ans 8 mois-19 ans) dont la majorité sont des filles (4F:1M)(9,56). Les symptômes neurologiques les plus fréquemment rencontrés sont les crises d'épilepsies (79%), le coma (18%), une confusion (17%), une dysarthrie (13%), une ataxie (11%) et une hémiparésie (9%). Les symptômes psychiatriques retrouvaient des hallucinations (21%), des troubles du comportement (36%), une agitation ou de l'agressivité (18%), de l'anxiété (4%) et des symptômes dépressifs (3%). Un déclin des performances scolaires a été observé dans 19% des cas(1,55,57). D'autres symptômes ont été décrits, tels que des troubles du sommeil, des mouvements anormaux, des changements d'humeur et une labilité émotionnelle(1,54,56,58). Récemment un cas d'EH pédiatrique se présentant par un mutisme sélectif a été décrit(59). Une autre revue de littérature effectuée par Garg et al. montre que la durée des symptômes avant le diagnostic variait de quelques jours à 9 ans. Vingt pourcent des cas ont une apparition aiguë des symptômes(56).

Examens complémentaires

a. Sur le plan plasmatique

Le statut thyroïdien chez les patients atteints d'EH est variable. La plupart des patients sont euthyroïdiens ou avec une hypothyroïdie et plus rarement une hyperthyroïdie(1). Menon et al. montrent que 60,9% de cas d'EH avec présentation psychiatrique, n'avait pas de dysthyroïdie(40). Garg et al. rapportent que dans la population pédiatrique, 47% sont euthyroïdiens, 50 % en hypothyroïdies et 3 % en hyperthyroïdies au moment du diagnostic d'EH(56). Environ 17 % des enfants présentent une hypothyroïdie préexistante(56).

Les anomalies sérologiques comprennent une élévation des anticorps antithyroïdiens dans le sang, principalement des anticorps antiTPO (86-100% des cas), mais aussi des anticorps antiTG (73% des cas) et anticorps anti-récepteurs de la TSH (antiTSH-R) (10-20% des cas)(1). Le dosage de ces anticorps antithyroïdiens devrait se faire indépendamment du bilan thyroïdien vu que la plupart des patients atteints d'EH sont euthyroïdiens au moment du diagnostic. Il n'existe pas de consensus concernant la corrélation entre la présentation clinique et les taux des anticorps antithyroïdiens. Certains auteurs ont montré que les taux sériques d'anticorps ne sont pas associés à la gravité de l'encéphalopathie(11,60), tandis que d'autres indiquent que les niveaux d'anticorps diminuent avec l'amélioration des symptômes et, dans certains cas, augmentent à nouveau au moment de la rechute(6,61,62).

Un auto-anticorps reconnaissant la partie NH2 de l'alpha-enolase (NAE) a été mis en évidence chez les patients atteints d'EH(63–65). L'alpha-enolase est une enzyme ubiquitaire, exprimée à la fois dans les cellules endothéliales de la glande thyroïde et du cerveau. Des auteurs ont montré que les anticorps anti-NAE des patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto (TH) étaient beaucoup moins réactifs que ceux présents chez les patients atteints d'EH. Ils suggèrent donc que les anticorps anti-NAE associés aux anticorps antithyroïdiens seraient spécifiques des patients atteints d'EH. Certains auteurs l'utilisent comme marqueur diagnostic(65,66) ce qui est contesté dans la littérature(67). Montagna et al. ont retrouvé la présence d'anti-NAE chez 65-68% des patients(1).

b. Sur le plan du LCR

L'analyse du LCR peut détecter une concentration élevée de protéines (60-85% des cas), la présence d'anticorps antithyroïdiens (62-75% des cas), de pléïocytose lymphocytaire c'est à dire un nombre de globule blanc dans le LCR supérieur à 5/mm³ (6-25% des cas), des bandes oligoclonales (8-33,3% des cas), une synthèse élevée d'immunoglobuline de type G (IgG) (14% des cas), alors que la glycorachie est généralement normale(1). Dans la population pédiatrique, l'analyse du LCR est normale chez près de la moitié des patients. Une augmentation des protéines du LCR est constatée chez 48 % des patients et une pléïocytose chez 4 % d'entre eux(56). Il n'est pas clair si les anticorps antithyroïdiens du LCR sont synthétisés de manière intrathécale ou bien s'ils passent la barrière hémato-encéphalique (BHE) de manière passive. Leur rôle pathogène n'est pas non plus bien compris. Certains auteurs suggèrent que les anticorps antithyroïdiens du LCR seraient un marqueur fiable pour distinguer l'EH des autres encéphalopathies d'origines inconnues(68) bien qu'ils ne soient pas présents de manière systématique dans le LCR de patients atteints d'EH.

La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR des patients atteints d'EH a été rapportée(69,70). Il s'agit d'une protéine largement utilisée dans le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt Jacob (MCJ). En effet celle-ci apparaît comme particulièrement sensible pour MCJ(71). Cependant, la positivité de cette protéine a aussi été retrouvée dans les accidents vasculaire cérébraux (AVC), les encéphalites, les méningites carcinomateuses, les scléroses,

les lésions cérébrales hypoxiques et les encéphalopathies métaboliques. Cette protéine reflète donc probablement davantage le degré de dommage du système nerveux central (SNC) que la pathologie sous-jacente(69,72,73). Sa positivité devrait être considérée comme un marqueur de cytolysse neuronale aiguë ou subaiguë(1).

c. Électro-encéphalogramme (EEG)

L'EEG est anormal chez 98% des patients adultes atteints d'EH (74) et chez 86 % des patients pédiatriques(56). Le plus fréquemment, on retrouve un ralentissement léger à sévère (85-98%)(1,40,75,76). Plus rarement, on peut observer des ondes tri phasiques typiques et atypiques, une activité delta rythmique intermittente frontale (FIRDA) et des rejets épileptiques(1,8,75,77). Chez les enfants, l'anomalie la plus courante est un ralentissement généralisé de l'activité de fond observée chez environ la moitié des patients(55,56). Le ralentissement focal et les décharges épileptiformes latéralisées périodiques ont rarement été décrits dans les cas pédiatriques(9).

Plusieurs études ont souligné la présence d'anomalies localisées sur l'EEG, sans correspondance neuro-anatomique à l'IRM cérébrale. Schauble et al. suggèrent que les anomalies retrouvées à l'EEG reflètent le degré de gravité de l'encéphalopathie sous-jacente(75). Certains auteurs suggèrent que l'EEG vidéo à long terme pourrait être utile chez les patients présentant une confusion afin de documenter une crise épileptique (25). Il permettrait également d'augmenter le taux d'examen positif(8).

L'EEG serait utile pour surveiller ou suivre l'évolution du patient, montrant une amélioration avec l'amélioration de l'état clinique et une aggravation avec la récurrence des symptômes(76,78). Cependant, il semblerait que l'amélioration clinique soit plus rapide que l'amélioration des anomalies EEG après traitement(76,77).

d. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale peut être normale au moment du diagnostic (50 % des cas)(12,79) ou, au contraire, montrer de nombreuses anomalies(80). Environ 50 % des patients présentent des lésions diffuses aspécifiques de la substance blanche en hypersignaux en séquence T2 « *Fluid Attenuated Inversion Recovery* » FLAIR(81) pouvant mimer une leucopathie. Ces lésions peuvent cependant s'améliorer après traitement(1,11,76,79). On retrouve également des lésions de la substance blanche pouvant mimer une tumeur cérébrale, un granulome, une infection, un accident ischémique cérébral ou même un processus dégénératif(82). Des lésions hippocampiques symétriques bitemporales avec œdème focal(83), un rehaussement de la dure mère(11) et une atrophie diffuse et symétrique ont également été décrits dans la littérature(83,84).

La plupart des patients pédiatriques (67%) ont une imagerie cérébrale normale au moment du diagnostic d'EH(9,55) , ce qui correspond à une proportion plus élevée par rapport aux adultes. L'anomalie la plus fréquente est une modification non spécifique de la

substance blanche notamment des hyper signaux T2 FLAIR de la substance blanche sous corticale, suggérant une inflammation ou une démyélinisation(85,86). Une hyper-intensité focale, une diminution du volume du noyau accumbens, des modifications de la substance blanche frontale, une atrophie cérébelleuse et des lésions hippocampiques et péri ventriculaires ont également été rapportées(58,85).

Les diverses anomalies aspécifiques retrouvées à l'IRM entraînent des difficultés à comprendre la genèse, le développement et le pronostic de cette maladie. Chen et al. ont établi plusieurs hypothèses permettant d'expliquer ces différences(79). (1) Les lésions retrouvées à l'IRM seraient différentes en fonction du stade évolutif de la maladie (2) il existerait deux types de processus pathologiques : un processus réversible (disparition des lésions après traitement) et un processus nécrotique. Le processus réversible pourrait s'expliquer par un processus ischémique transitoire entraînant un œdème cytotoxique réversible. Le processus nécrotique serait caractérisé par des hyposignaux T2 et hypersignaux T1 correspondants à la formation de microglioses et de lacunes (secondairement à l'hypoperfusion provoquant une ischémie puis une nécrose neuronale). Les lacunes se transformeraient ensuite en kystes irréguliers. (3) L'absence de lésions retrouvées à l'IRM pourrait également être expliquée par l'absence d'utilisation de séquence avancées en routine (T1WI, T2WI et FLAIR). En effet, des séquences d'IRM avancées telles que la diffusion DWI ou la DTI se sont révélées sensibles pour la détection précoce des changements microscopiques des structures cérébrales qui ne pouvaient pas être visualisées par l'IRM de routine. La séquence diffusion DWI est capable de détecter de petites lésions ischémiques actives non détectées par l'IRM classique. Ces modifications de la DWI sont également observées dans les vascularites du SNC et s'améliorent avec le traitement(81). Plusieurs auteurs ont montré la présence d'anomalies en DWI chez des patients EH avec amélioration après traitement, ce qui suggère une composante inflammatoire ou vasculaire dans la genèse de EH(79,81,87). Il semble donc important d'intégrer la DWI dans l'évaluation par IRM des patients atteints d'EH afin d'évaluer les éventuels changements vasculaires. Il semblerait également que l'IRM soit un bon outil pour suivre l'évolution de l'EH(79,81).

e. SPECT

La tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou « *single-photon emission computed tomography* » (SPECT) peut être normale (18 %)(1), ou montrer une hypoperfusion globale du cerveau dans 9% des cas(1,76,88) ou focale dans 73% des cas(1,28,89,90). L'hypoperfusion cérébrale serait expliquée par une vascularite(24). Dans leur étude, Muramatsu et al. ont montré que les patients atteints d'EH présentaient une diminution du flux de perfusion cérébrale dans le cortex préfrontal gauche (jouant un rôle dans les fonctions exécutives) et le cortex cingulaire antérieur bilatéral (jouant un rôle dans les fonctions émotionnelles et cognitives) par rapport au témoin(66). Ils démontrent également que la diminution de flux de perfusion cérébrale dans ces zones est plus marquée et étendue au cortex frontal droit chez les patient atteints d'EH présentant des troubles de

la conscience ou une psychose. Ces régions n'étaient ni atrophiées ni anormales sur l'IRM cérébrale.

Les auteurs suggèrent que la diminution du flux de perfusion cérébrale dans ces zones serait associée à la symptomatologie neuropsychiatrique aiguë des patients atteints d'EH. La présence d'une hypoperfusion cérébrale a également été retrouvée dans d'autres pathologies auto-immunes à caractéristiques neuro-psychiatriques tels que : le neuro-lupus(91,92), le syndrome de Sjögren avec manifestations neuro-psychiatriques(93), le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) avec manifestations neuro-psychiatriques(94) et le neuro-Behçet(95).

Plusieurs auteurs ont décrit des cas de normalisation de la perfusion cérébrale après traitement(76). Des hypoperfusions résolutive au SPECT après traitement par corticothérapie, ont également été mis en évidence par Maydell et al. chez deux enfants de 14 ans, ainsi que dans une revue de la littérature réalisée par Alink et al.(58,96). Chen et al. suggèrent que cette hypoperfusion réversible pourrait s'expliquer par un processus ischémique transitoire entraînant un œdème cytotoxique réversible(76).

Un cas d'hyperperfusion focale à la SPECT a été rapportée par Tsai et al.(24). Les régions atteintes à la SPECT étaient en corrélation avec celles de l'EEG suggérant que les activités électriques entraînées par la crise d'épilepsie (ondes delta rythmique) pourraient contribuer à l'hyperperfusion du cortex cérébral.

f. PET-FDG

Quelques cas d'hypométabolismes au PET-FDG ont été rapportés dans la littérature(1). Pari et al. ont rapporté le cas d'une jeune femme qui présentait des crises d'épilepsies répétées associées à une aphasie, une alexie, une agraphie, une agitation psychomotrice, des rires immotivés, ou encore une exaltation de l'humeur et de labilité émotionnelle(97). L'IRM cérébrale était normale mais le PET-FDG montrait un hypométabolisme profond dans le lobe temporal gauche, l'insula, la jonction temporo-occipitale et dans le lobe pariétal supérieur droit. Une normalisation complète a été observée après le traitement par plasmaphérèse(97). Un autre cas d'une femme de 51 ans atteinte d'EH montrant un hypométabolisme focale cérébrale résolutif après traitement par corticostéroïde a été décrit par Seo et al.(98). Maydelle et al. ont rapporté deux cas d'adolescents de 14 ans présentant des crises d'épilepsie récurrentes associées à des troubles cognitifs et des symptômes psychiatriques. Le PET-FDG a montré des zones hypométaboliques diffuses avant la thérapie et une normalisation après le traitement par corticostéroïdes(96). Endres et al. ont rapporté le cas d'une patiente de 59 ans présentant une démence rapidement progressive avec un syndrome frontal prédominant. Le PET-FDG retrouvait un hypométabolisme frontal dorsolatéral médian et supérieur résolutif après traitement par plasmaphérèse(33). Plus récemment, Lagstrom et al. ont présenté le cas d'une patiente de 66 ans atteinte d'EH, présentant un hypométabolisme cortical global au PET-FDG, résolutif après 2 mois de traitement(99).

Un diagnostic précoce de l'encéphalite auto-immune est souhaitable, et le PET-FDG pourrait être utile à cet effet. Il reste à déterminer à quel stade de l'encéphalite on observe des changements précoces sur le PET-FDG et combien de temps ils persistent après la disparition des symptômes(97).

g. Angiographie

L'angiographie cérébrale est souvent normale(30,87,100), mais des cas de vascularites focales ont été documentées(101). Al-Wafai et al. ont rapporté le cas d'une patiente de 53 ans présentant de manière brutale des troubles de l'élocution et une démarche instable puis dans un second temps des troubles de la conscience. Les zones d'infarctus retrouvées à l'IRM cérébrale par diffusion (DWI) n'expliquaient pas entièrement l'encéphalopathie grave de la patiente retrouvée à l'EEG, ce qui a conduit à des tests de laboratoire supplémentaires et à une angiographie cérébrale, qui ont permis de diagnostiquer l'EH et de mettre en évidence une vascularite. La patiente a présenté une amélioration majeure après traitement par corticostéroïde(102).

h. Biopsie cérébrale

La pathogénèse de l'EH est encore peu claire, principalement parce que des données neuropathologiques ne sont pas disponibles. Les quelques rapports neuropathologiques disponibles sur des patients adultes et pédiatriques atteints d'EH documentent une infiltration lymphocytaire des petits et moyens vaisseaux cérébraux.

Nolte et al. ont rapporté le cas d'une femme de 77 ans atteinte d'EH avec alternance de périodes de confusion et de stupeur. Elle a répondu aux corticostéroïdes, mais est décédée 11 semaines après son admission à l'hôpital d'une insuffisance cardiaque et d'une pneumonie. L'autopsie a révélé une infiltration lymphocytaire des cellules T dans les veines et les veinules des leptoméniges du tronc cérébral. Une légère gliose a été observée dans le tronc cérébral, sans aucune nécrose. Il n'y avait aucune atteinte parenchymateuse ou artérielle(103).

Duffey et al. ont documenté une infiltration lymphocytaire T autour des veinules et des artéioles cérébrale, y compris les leptoméniges, le cortex, la substance blanche, les ganglions de la base et le tronc cérébral. Il existait également une gliose diffuse de la substance grise, des ganglions basaux, du thalamus et des hippocampes, et dans une moindre mesure, de la substance blanche parenchymateuse(104).

Mahad et al. ont rapporté le cas d'une femme de 32 ans atteinte d'EH, présentant une démyélinisation du système nerveux central, confirmée par deux biopsies à 21 mois d'intervalle(105).

Doherty et al. ont rapporté le cas d'une patiente de 57 ans présentant une démence rapidement progressive dont la biopsie cérébrale a permis d'exclure le diagnostic de MCI malgré la présence de rares vacuoles contiguës aux neurones, suggérant un changement

spongiforme précoce. Il existait également une gliose modérée et la présence de cellules lymphoïdes périvasculaires avec des microglies dispersées dans tout le parenchyme, suggérant une inflammation en faveur du diagnostic d'EH(106).

Chong et al. ont rapporté le cas d'une patiente de 63 ans atteinte d'EH présentant une infiltration périvasculaire de cellules lymphocytaires à la biopsie cérébrale(74).

Une biopsie cérébrale pré-thérapeutique réalisée chez un garçon de 14 ans atteint d'EH a montré une infiltration périvasculaire (exclusivement des cellules T), la présence d'une activation microgliale et des signes d'inflammation chronique(24).

Ces résultats suggèrent qu'il existe une composante inflammatoire dans la physiopathologie de l'EH. Cependant, le matériel provenant de quelques cas seulement est insuffisant pour définir pleinement la pathologie d'une quelconque affection et que des études d'autopsies cérébrales supplémentaires de patients atteints d'EH sont nécessaires pour comprendre la physiopathologie de cette maladie.

i. Bilan neurocognitif

Si les troubles cognitifs sont souvent mentionnés dans les cas d'EH(107), avec des prévalences variables selon les études (36-100%) (1), et particulièrement dans les formes insidieuses, les manifestations neuropsychologiques spécifiques restent floues en raison d'une pathogénie peu claire mais aussi du peu de données publiées. Les troubles cognitifs peuvent également être séquellaires d'un épisode d'EH(33).

L'amélioration des symptômes cognitifs et la normalisation de l'EEG sont parfois utilisées pour guider la durée du traitement par corticostéroïdes, ce qui rend l'évaluation neuropsychologique importante dans la gestion de l'EH(108–111). Brooks et al. ont démontré l'utilité d'une évaluation neurocognitive répétée dans la gestion de l'EH chez une jeune femme de 14 ans(108). En effet, cette patiente qui présentait une dégradation globale des fonctions cognitives avant traitement, a présenté une amélioration progressive et durable après traitement par corticostéroïde. L'amélioration cognitive s'est maintenue pendant et après la diminution progressive du traitement (suivi de 15, 26 et 52 semaines). Sabbah-Talasazan et al. ont réalisé une revue de la littérature concernant les troubles cognitifs présentés par les patients atteints d'EH(112). Ils ont relevés 12 articles présentant les données neuropsychologiques de 26 cas d'EH. Sur les 26 cas avec des troubles cognitifs, 5 présentaient des troubles du langage, 6 des troubles de la mémoire à court terme/de travail, 16 des troubles de la mémoire à long terme, 8 des troubles de l'attention/de la concentration, 13 des troubles visuo-spatiaux, 2 avaient des déficits de raisonnement visuel, 12 avaient des déficits de fonction exécutive, 13 avaient des déficits de vitesse de traitement et 1 avait des déficits de motricité fine. Sur les 9 patients pour lesquels des données étaient disponibles après le traitement, 7 patients présentaient une amélioration des symptômes cognitifs, sans préciser si elle était partielle ou totale (57,108,109,111,113–116). Cependant,

l'interprétation systématique et statistique de ces données est limitée par le manque de reproductibilité des données neuropsychologiques (scores bruts, tests utilisés).

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux et comprennent tout processus pathologique pouvant entraîner une encéphalopathie, y compris les infections du SNC, les encéphalopathies métaboliques, les lésions structurelles, les vascularites du SNC, les toxiques, l'encéphalomyélite aiguë disséminée, les encéphalopathies auto-immunes et les troubles neurodégénératifs. L'EH est un diagnostic d'exclusion ; l'exclusion d'autres causes possibles d'encéphalopathie reste donc une pierre angulaire du diagnostic(1).

a- Encéphalite aiguë

L'encéphalite aiguë est un trouble neurologique qui se développe sous la forme d'une encéphalopathie à progression rapide (généralement en moins de 6 semaines) causée par une inflammation du cerveau. Les causes les plus fréquemment reconnues d'encéphalites sont infectieuses. Il existe également des formes d'encéphalites auto-immunes associées à des anticorps dirigés contre les protéines de la surface des cellules neuronales ou des synapses. Leur présentation clinique associe des symptômes neuropsychiatriques atypiques pouvant mimer ceux des encéphalites infectieuses. Il s'agit notamment des encéphalites limbiques auto-immunes à anticorps anti-neuronaux. Il existe des cibles intracellulaires (nucléaires ou cytoplasmiques) exprimées à la fois par les neurones mais aussi par certaines cellules cancéreuses motivant l'appellation d'anticorps onco-neuronaux (anticorps anti-Hu, anti-Ma2, anti-Ri ou anti-Yo). Ces patients sont presque toujours atteints de cancer et la réponse à l'immunothérapie est beaucoup moins élevée. Il existe également des cibles membranaire (récepteurs, canaux ioniques, protéine de surface) dont les anticorps (anti-NMDAr, anti-AMPAr, anti-GABAr, anti-canaux calcique et anti-canaux potassique voltage dépendant) entraînent des encéphalites de meilleurs pronostiques associés à une meilleure réponse aux traitements. Graus et al. ont publié une approche clinique diagnostic des encéphalites limbiques auto-immunes(117). Les critères décrit ci-dessous sont nécessaire pour établir le diagnostic d'encéphalite limbiques auto-immune.

Critères diagnostiques des encéphalites limbiques auto-immunes définies selon Graus et al. Présence des 4 critères suivants:
1. Apparition subaiguë (progression rapide de moins de 3 mois) de déficits de la mémoire de travail, de crises d'épilepsie ou de symptômes psychiatriques suggérant une implication du système limbique
2. Anomalies cérébrales bilatérales sur l'IRM pondéré en T2 FLAIR, limitée aux lobes temporaux médians
3. Au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Pléïocytose du LCR - EEG avec activité épileptique ou à ondes lentes des lobes temporaux
4. Exclusion des causes alternatives

b- Dysthyroïdies

Il est désormais bien connu que les dysthyroïdies peuvent être responsables de symptômes neuropsychiatriques. Les dysthyroïdies doivent d'ailleurs être recherchées de manière systématique devant l'apparition de symptômes psychiatriques.

Les symptômes psychiatriques en lien avec une hypothyroïdie seraient de type « dépressif »(118) associant une asthénie, un ralentissement psychomoteur, une labilité émotionnelle, des troubles attentionnels et des troubles de la mémoire. Des cas avec agitation psychomotrice, hallucination ou idées délirantes ont aussi été décrit. En effet, quelques cases report décrivent l'apparition de symptômes de manie associé à une hypothyroïdie surnommée le « *Myxoedème madness* » par Asher et al.(119). Les symptômes psychiatriques en lien avec une hyperthyroïdie seraient de type « accès maniaque » : accélération du cours de la pensée et du discours associé à des idées délirantes(118). Les mécanismes cérébraux impliqués sont encore mal compris(120,121).

Le traitement de la dysthyroïdie permet l'amendement de ces symptômes et un retour à l'état de base contrairement aux patients atteints d'EH avec présentation psychiatrique(118,120).

c- Démences

L'EH peut apparaître selon un mode insidieux associant des troubles neurocognitifs d'apparition rapidement progressifs et d'autres symptômes neuropsychiatriques(33,34,38). Dans ce contexte, le premier diagnostic à exclure est la Maladie de Creutzfeldt Jacob (MCJ). La MCJ est une autre cause de démence rapidement progressive et présente une symptomatologie proche de l'EH. C'est une maladie rare (avec une incidence d'environ 1 cas/100 000 habitants/an), qui touche généralement les personnes âgées de 60 à 70 ans. La

maladie de Creutzfeldt-Jakob est également plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Il n'existe pas de traitement pour cette maladie et dans la plupart des cas, le décès survient quelques mois après l'apparition des symptômes(122). Le diagnostic définitif de la MCJ nécessite une biopsie cérébrale mais un diagnostic probable peut être porté selon les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ils comprennent : l'apparition d'une démence rapidement progressive et au moins deux autres signes neurologiques (cérébelleux ou visuels, pyramidaux ou extrapyramidaux, myoclonies, mutisme akinésie). Outre un syndrome clinique typique, au moins un examen technique (IRM, LCR 14-3-3 ou EEG) doit montrer des résultats typiques de la MCJ(71,123). La présence de la protéine 14-3-3 dans le LCR est un marqueur utile pour le diagnostic in vivo de la MCJ(70,72). Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, la positivité de cette protéine a aussi été retrouvée dans de nombreuses pathologies(72,73). Il peut également exister des faux positifs en cas de présence de cellule sanguine dans le LCR ou de pléiocytose en lien avec un processus inflammatoire du SNC(124). La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR doit être considérée comme un marqueur caractéristique mais non spécifique de la MCJ, et doit toujours être interprétée dans le contexte du diagnostic clinique différentiel(73). Sa positivité devrait être considérée comme un marqueur de cytolysé neuronale aiguë ou subaiguë(1,71). Récemment, d'autres marqueurs dans le LCR (protéine Tau) ont été découverts permettant de mieux différencier la MCJ des diagnostics différentiels(71,125,126).

La symptomatologie clinique de l'encéphalite de Hashimoto et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob peut être très similaire. La démence, les myoclonies, l'ataxie et les symptômes psychiatriques tel qu'un changement de comportement, un épisode dépressif, une agitation psychomotrice ou des hallucinations sont des symptômes caractéristiques de ces deux maladies(122,127,128). JieLi et al. ont montré que 53% des patients initialement diagnostiqués avec la MCJ ont finalement été diagnostiqués avec une EH(8).

Selon certains auteurs, les encéphalites auto-immunes et infectieuses seraient les premières causes de démence de progression rapide. Des traitements efficaces sont disponibles pour traiter ces causes de démence. Un bilan approfondi devrait être systématique devant l'apparition d'une démence rapidement progressive(71). L'EH est une cause réversible de démence et devrait être prise en compte dans le diagnostic différentiel de tout patient atteint de démence d'apparition rapidement progressive(1).

d- Pathologies psychiatriques

Comme nous l'avons vu précédemment, des cas d'EH à présentation psychiatrique pure(41-47) ou se présentant sous la forme de pathologies psychiatriques chroniques et résistantes ont été décrits dans la littérature(48,51,53). Cependant, aucun phénotype psychiatrique spécifique de l'EH n'a été décrit pour le moment. Il s'agit donc d'un challenge diagnostique majeur pour les cliniciens.

Selon le DSM-V, il est primordial de définir si les symptômes psychiatriques présentés sont primaires ou secondaires. Les formes secondaires des pathologies psychiatriques sont basées sur des étiologies clairement identifiées tel qu'une dysthyroïdie par exemple. De ce fait, il est indispensable d'éliminer une cause organique avant de pouvoir poser un diagnostic psychiatrique primaire, ce qui est réalisé au travers d'explorations sériques et radiologiques en pratique clinique courante. Cependant, un bilan auto-immun exhaustif n'est pas systématiquement réalisé face à un patient présentant des symptômes psychiatriques. Les encéphalites auto-immunes et donc l'EH ne sont pas recherchées en pratique clinique courante. La présence de symptômes neurologiques permet d'aiguiller le clinicien et de compléter le bilan d'exclusion(129). Dans les cas d'EH à présentation psychiatrique pure ou bien lorsqu'une pathologie psychiatrique chronique a été diagnostiquée, une intolérance ou une résistance aux traitements peuvent également aiguiller le clinicien(130). La présence d'anomalies à l'EEG, à l'IRM cérébrale ou bien lors de l'étude du LCR permettront d'orienter le diagnostic vers une cause secondaires(129,130).

Diagnostic

Nous avons vu qu'il n'existe pas de marqueur consensuel spécifique de cette maladie. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion qui nécessite la réalisation d'un ensemble d'examen complémentaires permettant d'une part d'éliminer des pathologies connues, et d'autre part d'apporter des arguments supplémentaires non spécifique de l'EH. Différents critères diagnostic ont été proposés mais il n'existe pas de consensus(11,74,117,131). Les critères de Castillo sont les plus utilisés dans la littérature(11):

Critères diagnostic de l'encéphalite d'Hashimoto selon Castillo et al.
1. Encéphalopathie se manifestant par une altération cognitive et un ou plusieurs des éléments suivants : caractéristiques neuropsychiatriques (par exemple, hallucinations, délires, ou paranoïa), myoclonies, crises tonico-cloniques généralisées ou partielles, ou déficits neurologiques focaux
2. Présence d'anticorps antiTPO sérique
3. Euthyroïdie ou hypothyroïdie légère qui n'expliquerait pas l'encéphalopathie
4. Exclusion d'une maladie infectieuse, toxique, métabolique ou néoplasique dans le sang, les urines ou le LCR
5. Aucune preuve sérologique d'anticorps anti-canaux calcique voltage-dépendant, ou d'anticorps anti-canaux potassique voltage-dépendant ou d'autres auto-anticorps paranéoplasiques actuellement reconnus pour indiquer un autre diagnostic
6. Absence de pathologies vasculaires, néoplasiques ou autres lésions structurales permettant d'expliquer l'encéphalopathie retrouvée dans les études de neuro-imagerie
7. Retour complet ou presque complet à l'état neurologique de base du patient après un traitement aux corticostéroïdes

Plus récemment, Graus et al. ont défini la notion d'encéphalite auto-immune probable, dont fait partie l'EH(117). Ce diagnostic pourrait être porté après l'exclusion de tous les syndromes bien caractérisés d'encéphalite auto-immune (avec ou sans auto-anticorps) et d'autres syndromes accompagnés d'auto-anticorps bien définis. Les auteurs proposent un diagnostic d'EH si des critères ci-dessous sont remplis.

Critères diagnostic de l'encéphalite d'Hashimoto selon Graus et al.
1. Encéphalopathie avec crises d'épilepsie, myoclonies, hallucinations ou épisodes ressemblant à des accidents vasculaires cérébraux
2. Maladie sub-clinique ou bénigne déclarée de la thyroïde (généralement hypothyroïdie)
3. IRM cérébrale normale ou avec des anomalies non spécifiques
4. Présence d'anticorps thyroïdiens (peroxydase thyroïdienne, thyroglobuline) dans le sérum
5. Absence d'anticorps neuronaux bien caractérisés dans le sérum et le LCR
6. Exclusion des causes alternatives

Hypothèses physiopathologiques

La pathogenèse de l'EH est inconnue. Le rôle des anticorps antithyroïdiens fait toujours l'objet d'un débat. En effet, des études épidémiologiques montrent que les anticorps antiTPO ont une prévalence élevée chez les individus asymptomatiques. Dans la population caucasienne américaine générale, les anticorps antiTPO peuvent être trouvée chez 13 % des personnes âgées de 30 à 39 ans et chez un quart des sujets de 80 ans ou plus, présentant une augmentation progressive de la prévalence avec l'âge(132). Toutefois, la détection accidentelle d'anticorps antiTPO chez des personnes asymptomatiques n'exclut pas une implication causale des anticorps antiTPO dans certains processus pathologiques. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été décrits notamment une vascularite auto-immune du SNC avec ou sans dépôt de complexes immuns, une réaction auto-immune à un antigène partagé entre la thyroïde et le SNC ou encore un effet toxique de la « *thyroid releasing hormone* » (TRH) sur le SNC.

Comme les mêmes symptômes peuvent se produire chez des patients euthyroïdiens, hypothyroïdiens sub-cliniques, hypothyroïdiens et hyperthyroïdiens, ou lors d'un traitement hormonal, il ne semble pas y avoir d'effet de la fonction thyroïdienne dans l'EH. De ce fait, l'hypothèse pathogénique suggérée par Ishii et al. en 1995(133) concernant la TRH, un peptide connu pour ses effets épileptogènes et tremblants, est infirmée(7).

Brain et al. ont été les premiers à proposer une explication pathogénique : ils pensaient que l'œdème cérébral était responsable des symptômes focaux observés chez le

patient(2). L'œdème expliquerait également la réponse rapide aux corticostéroïdes. Cette hypothèse a trouvé de nombreux partisans qui ont suggéré que l'œdème vasogénique, similaire à celui de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), est à l'origine des symptômes aigus de l'EH. La cause de l'œdème cérébral serait une attaque auto-immune contre la protéine basique de la myéline déclenchant une vascularite cérébrale. Comme les infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires observés chez certains patients atteints d'EH sont identiques à ceux observés dans les cas d'ADEM, Chaudhurri et al. ont suggéré que l'EH devait être considérée comme une ADEM récurrente(134).

Par la suite, plusieurs auteurs ont tenté de démontrer le caractère auto-immun de l'EH avec l'hypothèse d'une maladie à complexes immuns, c'est-à-dire une vascularite cérébrale due à un dépôt de complexes immuns supporté par des études SPECT(66) mais aussi d'une réaction humorale anti-SNC. Dans ce contexte, nous allons tenter de comprendre si l'EH peut s'inscrire dans le cadre nosographique de maladie auto-immune.

Les maladies auto-immunes ont des expressions cliniques diverses. Elles peuvent concerner tous les organes en y provoquant des lésions secondaires à l'activation du système immunitaire adaptatif, notamment des lymphocytes B et T dirigés contre des antigènes du soi exprimé par ces organes. Selon l'auto-antigène de l'organe ciblé par la réponse immunitaire, la maladie peut être différente. Tel est le cas dans les maladies thyroïdienne (thyroïdite d'Hashimoto, Maladie de Basedow), neurologique (sclérose en plaque, encéphalite auto-immune) ou bien rénale (syndrome de Goodpasture, glomérulonéphrite extramembraneuse, néphropathie lupique). Les mécanismes immunologiques conduisant à l'auto-immunité impliquent une défaillance du système de tolérance soit au niveau central (thymus et moelle osseuse), soit au niveau périphérique (organes lymphoïdes secondaires). Cependant l'ensemble de ces processus sont encore mal compris rendant le diagnostic de ces maladies difficiles. Par exemple, il n'est pas possible de diagnostiquer une maladie auto-immune sur la seule présence d'auto-anticorps ou de lymphocytes T auto-réactifs puisqu'il a été démontré que de nombreux clones auto-réactifs peuvent être retrouvés au sein du répertoire des lymphocytes B et T d'un individu sans qu'il soit atteint d'aucune maladie auto-immune(135). E. Witebsky et al. ont établi un ensemble de critères permettant d'établir la nature auto-immune d'une maladie(136). Il élabore ainsi 5 critères, dont 2 au minimum doivent être réunis pour considérer qu'une maladie relève d'un processus d'auto-immunité :

Critères d'E. Witebsky permettant d'établir la nature auto-immune d'une maladie.
Présence d'au moins 2 critères parmi :
1. La réponse immunitaire spécifique est dirigée contre l'organe ou le tissu lésé
2. Des lymphocytes T auto-réactifs ou des auto-anticorps sont présents dans l'organe ou le tissu lésé
3. Des lymphocytes T auto-réactifs ou des auto-anticorps du malade peuvent transférer la maladie à un individu normal ou à l'animal
4. L'immunisation de l'animal avec l'autoantigène induit la maladie
5. La suppression de la réponse auto-immune prévient la progression de la maladie

On remarquera que 3 des 5 critères de Witebsky concernent l'auto-antigène et impliquent son identification. Cette définition assigne donc à l'auto-antigène un rôle majeur et décisif dans la survenue et le déclenchement d'une maladie auto-immune.

Il existe plusieurs antigènes connus dans l'EH tel que la thyroglobuline (TG), le récepteur de la TSH (TSH-R) et la thyropéroxydase (TPO), mais de nouveaux antigènes ont été mis en évidence comme potentiels outils diagnostic dans les années à venir.

La thyroglobuline est une protéine à partir de laquelle sont produites les hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine (T3) et thyroxine (T4). Le séquençage complet du gène de la thyroglobuline humaine a permis de mettre en évidence 40 épitopes antigéniques différents dont 4 à 6 épitopes supposés être reconnus par les lymphocytes B et impliqués dans la réponse immunitaire de la thyroïdite d'Hashimoto. Plusieurs polymorphismes de la thyroglobuline capables d'induire une réponse des lymphocytes T ont été décrits, et il a été suggéré que le mélange de ces polymorphismes avec l'iode, la TPO et le peroxyde d'hydrogène constitue le déclencheur de la réponse thyroïdienne auto-immune(137). Moodley et al. ont détecté la thyroglobuline au niveau cérébrale exclusivement dans les cellules musculaires lisses vasculaires par des études d'immunohistochimie(138). Cependant aucune immunoréactivité n'était présente dans les neurones(138). Naicker et al. ont également démontré l'expression de la TG dans le système vasculaire cérébral (muscle lisse vasculaire de la tunique moyenne et de la tunique adventice) de toutes les régions limbiques examinées (amygdale, gyrus cingulaire, cortex frontal, hippocampe, hypothalamus et thalamus)(139). Le gyrus cingulaire et l'amygdale présentaient la coloration la plus intense(139). Contrairement aux résultats de Moodley et al, une TG immuno-réactive intense a été mise en évidence dans la plupart des corps cellulaires neuronaux et des axones du gyrus cingulaire, tandis que le cortex frontal présentaient une coloration moindre(139). Aucune coloration n'a été observée dans les 4 autres régions limbiques.

Le TSH-R est une glycoprotéine apparentée aux récepteurs d'autres hormones (FSH/LH), comprenant deux sous-unité : la sous-unité A extracellulaire et la sous-unité B transmembranaire. Les anticorps anti-TSH- R provoquent une dysthyroïdie en se liant au

TSH-R et en stimulant ou en bloquant les cellules thyroïdiennes. Les patients peuvent présenter à la fois des anticorps stimulants et des anticorps bloquants(137).

Crisanti et al. ont démontré l'expression du TSH-R dans des cultures primaires d'astrocytes chez l'homme et dans des cryopsies de cerveau chez le rat et l'homme(140). L'expression de la TSH-R était prédominante dans le gyrus denté de l'hippocampe. Les plexus choroïdes, le cervelet et les méninges ont également exprimé le TSH-R. Sur des études d'immunohistochimie utilisant des anticorps polyclonaux de lapin contre le TSH-R humain, Moodley et al. ont démontré que les anticorps anti-TSH-R se sont immuno-localisés sur les corps cellulaires et les axones des neurones du cortex sensoriel primaire, du cortex moteur primaire, du lobe pariéto-occipito-temporal, du lobe occipital, du lobe frontal ainsi que du gyrus cingulaire, ainsi que dans les cellules endothéliales vasculaires du gyrus cingulaire(138). Ni les astrocytes ni les oligodendrocytes n'ont été marqués par le TSH-R. Naicker et al. ont démontré l'expression neuronale de la TSH-R dans toutes les régions limbiques examinées (l'amygdale, le gyrus cingulaire, le cortex frontal, les hippocampes, l'hypothalamus et le thalamus). Le cortex frontal et le gyrus cingulaire présentaient la coloration la plus intense. Il n'y avait aucune preuve d'immunomarquage du TSH-R dans la vascularisation cérébrale et les cellules de soutien neuronales telles que les oligodendrocytes, les astrocytes, la neuroglie et les cellules satellites(139).

La TPO, initialement décrit comme l'antigène microsomal thyroïdien, est une glycoprotéine présente sous forme de dimère à la surface apicale et dans le cytoplasme des cellules folliculaires thyroïdiennes. Elle permet l'iodation et le couplage intramoléculaire des résidus tyrosine de la TG pour former des hormones thyroïdiennes. On pense qu'elle représente l'antigène de surface cellulaire impliqué dans la cytotoxicité à médiation cellulaire des dysthyroïdies. Elle possède également de multiples épitopes réagissant avec les lymphocytes B(137). Bien qu'il n'y ait pas de démonstration de l'expression de la TPO dans le SNC similaire à celle fournie pour la TG et la TSH-R, l'expression cérébrale de la TPO a été déduite de la liaison observée de l'anticorps anti-TPO aux astrocytes. Blanchin et al. ont étudié les sérums et le LCR de 10 patients atteints d'EH et de 33 patients témoins (patients admis aux urgences pour une méningite (n= 15), des céphalées résistantes (n= 8), une neuropathie périphérique (n= 4), sclérose en plaques (n= 6))(62). Ils étaient exempts de pathologies thyroïdiennes sauf deux qui ont été diagnostiqués avec une TH. Les autres témoins étaient les sérums de 12 patients atteints de TH, et de 4 volontaires adultes sains sans dysthyroïdie ni maladie du SNC. L'immunoréactivité des sérums a été testée sur le cerveau et le cervelet de singes et sur des lamelles d'astrocytes humains normaux (dérivés du cerveau d'un fœtus de 18 semaines). Les études d'immunofluorescences indirectes ont montré que l'ensemble des sérums des patients atteints d'EH, contrairement aux patient TH et aux sujet sains, se sont liés aux cellules astrocytaires principalement situées dans la substance blanche cérébelleuse sous-corticale des primates. Les auteurs suggèrent que cela pourrait être expliqué par la différence de répertoire de l'antiTPO entre les patients EH et TH. D'autre part, les auteurs ont montré une élévation des taux d'anticorps antiTPO et

d'anticorps antiTG dans le LCR des patients atteints EH mais pas dans celui des patients atteints de TH ou les patients sains. Les auteurs suggèrent qu'ils pourraient permettre un diagnostic précoce de l'EH(11,68).

Ochi et al. ont identifié l'alpha-énolase (protéine de 48 kDa) comme un auto-antigène présent chez les patients atteints d'EH en utilisant une analyse protéomique du cerveau humain(63). Ils ont identifié des auto-anticorps contre l'alpha-enolase chez 3/5 patients atteints d'EH, 3/54 patients atteints de TH sans encéphalopathie, aucun des 20 patients atteints d'autres troubles neurologiques et aucun des 25 témoins sains. L'énolase est une enzyme glycolytique ubiquitaire hautement conservée au cours de l'évolution. Elle existe sous la forme de trois isoenzymes hautement homologues : alpha, beta et gamma ; l'isoenzyme alpha se trouve dans la plupart des tissus, elle est exprimée en abondance dans les cellules endothéliales vasculaires et sert de récepteur du plasminogène(141). Ainsi, l'alpha-enolase joue un rôle important dans les systèmes fibrinolytiques intravasculaires et péricellulaires. Malgré une homologie d'environ 83 % entre les acides aminés des trois isoenzymes, les anticorps de patients atteints d'EH n'ont réagi qu'avec l'alpha-enolase. Par la suite, Fujii et al. puis Yoneda et al. ont trouvé des auto-anticorps contre la région N-terminale de l'alpha-enolase chez 17/25 patients EH et 2/20 patients atteints de TH sans encéphalopathie(64,65). Quarante pourcent des patients examinés ne présentaient pas d'immunoréactivité à l'alpha-énolase, ce qui suggère l'existence possible d'autres anticorps dirigés contre certains composants du SNC. Les auteurs suggèrent qu'un des mécanismes possibles de l'EH pourrait être une vascularite cérébrale auto-immune(63). En effet, l'anticorps anti-alpha-énolase a été détectée dans diverses maladies vasculaires auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale, la vascularite associée aux anticorps anti-neurotrophilique (ANCA) et la polyarthrite rhumatoïde(141). L'anticorps anti-alpha-enolase pourrait induire des lésions endothéliales par la génération de complexes immuns et l'activation de la cascade du complément, inhiber la liaison du plasminogène à l'alpha-enolase avec des perturbations du système fibrinolytique intravasculaire et péricellulaire, et induire la mort cellulaire par un processus apoptotique(142). Dans le cadre de EH, ces lésions vasculaires pourraient induire une hypoperfusion cérébrale globale, entraînant une encéphalopathie par une perturbation de la microvascularisation cérébrale. Ces rôles hypothétiques doivent être étudiés dans des modèles animaux dans lesquels des anticorps anti-alpha-énolase ont été induits activement ou administrés passivement. Les auteurs suggèrent que la détection de l'anticorps anti-alpha-énolase, en conjonction avec les anticorps antithyroïdiens, peut aider au diagnostic d'EH ainsi qu'à prédire la réponse aux corticostéroïdes(63–65). Cependant, Terrier et al rapportent que compte tenu du large éventail de maladies associées aux anticorps anti-alpha-enolase , ces derniers ne peuvent pas aider au diagnostic d'une maladie auto-immune spécifique mais peuvent être utilisés comme marqueurs de pronostic(142). Dans leur étude, Gini et al. n'ont détecté aucune réactivité significative et spécifique à l'alpha-enolase à la fois dans le sérum et le LCR des patients atteints d'EH(143).

Deux nouveaux auto-antigènes impliqués dans l'EH, à savoir la diméthylargininase-I (DDAHI) et l'aldéhyde réductase-I (AKRIAI), ont été identifiés(143). En effet, les auteurs ont montré par spectrométrie de masse que les IgG du LCR de 6 patients atteints d'EH reconnaissaient spécifiquement au moins une des deux protéines.

La DDAHI est une enzyme d'environ 31 kDa localisée au niveau des cellules endothéliales des veinules cérébrales et sur des cellules gliales dans le SNC humain où elle est impliquée dans le métabolisme de l'oxyde nitrique. L'inhibition pharmacologique de la DDAH inhibe la relaxation des vaisseaux sanguins médiée par le NO et dépendante de l'endothélium.

L'AKRIAI est une enzyme cytoprotectrice d'environ 36 kDa localisée sur les cellules endothéliales et gliales de la substance blanche ainsi que sur la majorité des neurones de la substance grise corticale. Elle joue un rôle dans la détoxification des aldéhydes réactifs. L'un de ces composés cytotoxiques, l'aldéhyde réactif 4-hydroxy-2-nonéal (HNE), peut être responsable de la neurodégénérescence dans les cultures neuronales. Des niveaux élevés de protéines HNE ont été mis en évidence dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il est intéressant de noter que l'AKRIAI est une enzyme dont le poids moléculaire et la distribution cellulaire sont très similaires à l'auto-réactivité affichée par un patient atteint de EH décrite par Oide et al.(144). En effet, ces derniers ont identifié la présence d'un auto-anticorps anti-neuronal dans le sérum d'un patient atteint d'EH, qui marquait par immunohistochimie les neurones de cerveaux de souris et d'humains et réagissait avec une protéine de 36 kDa présente dans le cortex cérébral humain. L'immuno-réactivité de cette protéine de 36kDa a été détectée avec l'IgG du sérum du patient EH, mais pas avec celui du témoin ou du patient TH sans encéphalopathie.

Ceci suggère qu'une réponse auto-immune à ces enzymes peut entraîner des dommages vasculaires et/ou neuronaux. Gini et al. suggèrent que les antigènes DDAHI et AKRIAI pourraient être considérés comme des biomarqueurs de l'EH(143). Cependant aucune étude n'a montré le rôle pathogène des anticorps anti-DDAHI/ AKRIAI du LCR dans l'EH. Il est intéressant de noter que l'alpha-enolase, le DDAHI et l'AKRIAI sont exprimés non seulement dans le SNC, mais aussi dans la thyroïde. Par conséquent, un processus auto-immun impliquant des auto-antigènes communs au SNC et à la thyroïde a été proposé comme l'un des mécanismes pathogéniques de l'EH. Landmark et al. ont démontré qu'il existait des homologies de séquence d'acide aminé entre l'alpha-enolase, la DDAHI et l'AKRIAI avec les auto-antigènes thyroïdiens classiques la TG, la TPO et le TSH-R(145). Ils suggèrent que des réactions croisées pourraient survenir entre ces différents auto-antigène, expliquant le polymorphisme clinique de l'EH.

Les auto-anticorps sont-ils synthétisés de manière intrathécale ou bien franchissent-ils la BHE de manière passive ? La littérature est hétérogène et controversée. Ferracci et al. rapportent la découverte d'anticorps antithyroïdiens et de complexes immuns circulants (CIC) dans le LCR de 6 patients atteints d'EH suggérant une synthèse intrathécale(68). Les

auto-anticorps et des CIC ont été trouvés dans le LCR de tous les patients, mais pas dans un groupe témoin de 21 patients présentant différentes affections neurologiques, même en présence d'un dysfonctionnement de la BHE. Le quotient albumine LCR/sérum était normal, ce qui suggère l'intégrité de la BHE et donc une synthèse intrathécale des auto-anticorps. Cependant l'index normal des IgG n'indiquait aucune production brute d'IgG dans le SNC, et aucun signe d'inflammation n'avait été mis en évidence dans le LCR. Dans une deuxième étude menée par le groupe de Ferracci et al, ces derniers ont trouvé une augmentation des indices d'anticorps antithyroïdiens chez 9 patients atteints d'EH(3). Endres et al. ont utilisé des index d'auto-anticorps (IA) pour évaluer une synthèse intrathécale d'IgG(33). L'augmentation des IA permet une évaluation semi-quantitative de la réaction immunitaire humorale spécifique de l'antigène intrathécale. La synthèse intrathécale d'anticorps est la conséquence de l'activation de clones de plasmocytes dans le SNC. Une augmentation des IA peut être observée dans les états neurologiques inflammatoires (par exemple, herpès, neuroborréliose, encéphalite auto-immune à anticorps anti-neuronaux). Ils ont détecté une augmentation des IA pour les autoanticorps antiTPO et antiTG chez 13 patients atteints d'EH. Les IA étaient augmentés chez 68% des patients séropositifs. Ils suggèrent que la détection des anticorps antithyroïdiens intrathécaux pourrait être plus spécifique que l'analyse des seuls anticorps sériques.

Finalement, la présence des auto-anticorps antithyroïdiens dans le sérum et le LCR, la liaison des auto-anticorps sur les neurones et vaisseaux cérébraux, et l'amélioration des symptômes cliniques après traitement immunomodulateur répondent partiellement aux critères de démonstration de la pathogénicité des auto-anticorps. Des études expérimentales sur des animaux sont nécessaires pour déterminer si le transfert passif d'anticorps reproduit les principales caractéristiques de la maladie et si l'immunisation avec le ou les antigènes putatifs conduit à un modèle animal de la maladie fournissant des indices sur la façon dont les fonctions neurologiques sont altérées.

Traitements

Le traitement standard est l'utilisation de corticostéroïdes, le traitement d'une dysthyroïdie, l'utilisation d'antiépileptiques en cas de crises épileptique et d'antipsychotiques en cas de psychose.

Les corticostéroïdes sont le traitement de première intention de l'EH. Ils comprennent la méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV) (500-1000 mg/jour) pendant 5 jours et la prednisone par voie orale (1-2 mg/kg/jour puis diminution progressive), soit en monothérapie, soit en association (intraveineuse suivie de voie orale). Une amélioration clinique apparaît généralement au cours des 4 à 6 premières semaines de traitement(146). Le pourcentage de réponse aux corticostéroïdes est hétérogène : certains auteurs rapportent une efficacité supérieur à 90%(74,147), d'autre rapportent une de 30%(67,132).

Il n'existe pour le moment aucun critère pré-thérapeutique permettant de prédire la réponse aux corticostéroïdes(67). Comme il n'existe ni marqueur de la maladie ni d'essai clinique randomisé, la durée du traitement aux corticostéroïdes est empirique. Elle est guidée par la réponse clinique et la tolérance, généralement de 1 à 2 ans(1).

Dans la population pédiatrique, Alink et al. ont rapporté que 100% des patients traités avec des corticostéroïdes ont répondu dans les 10 premiers jours(58). La méthylprednisolone IV était la plus administrée, toujours suivie de la prednisolone orale. Il n'existe pas de protocole thérapeutique prouvé. Les doses de méthylprednisolone variaient de 2 mg/kg par jour à 100 mg/kg par jour. Les doses de prednisolone suggérées sont de 2 à 3 mg/kg par jour pendant le premier mois, suivies de 1 mg/kg par jour pendant 2 à 4 mois ou jusqu'à la guérison complète, puis d'une diminution progressive(58,148). Les corticostéroïdes ont été administrés pendant une durée allant de 6 semaines à quelques années. Après l'arrêt du traitement, 80 % des enfants étaient en rémission. A contrario, Mamoudjy et al. ont rapporté que seulement 50% des patients traités par corticostéroïdes ont répondu au traitement(149).

D'autres traitements de première ligne peuvent être utilisés tel que : les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et la plasmaphérèse(1). Ces traitements peuvent également être utilisés dans la population pédiatrique(9,148–151).

Les molécules d'IgG sont des glycoprotéines composées de différents domaines : le fragment constant (Fc) et le fragment variable (Fab), site de fixation à l'antigène. Le but de la région Fc est d'assurer la stabilité de l'anticorps et les fonctions effectrices cellulaires et humorales. Les cellules présentatrices d'antigènes (les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) expriment plusieurs récepteurs au fragment Fc (FcγR) sur leur surface cellulaire. La liaison du Fc avec son récepteur entraîne l'activation du système immunitaire inné. Les préparations d'IgIV contiennent des anticorps dirigés contre un large éventail d'agents pathogènes, ainsi que contre de nombreux antigènes étrangers et du soi. Il a été difficile d'identifier un mécanisme général pour l'efficacité anti-inflammatoire ou immunomodulatrice des IgIV. Les mécanismes potentiels identifiés jusqu'à présent ont été principalement attribués au domaine Fab (présence d'anticorps anti-idiotypes qui pourraient neutraliser les anticorps pathogènes) et au domaine Fc (blocage du FcγR, modulation de l'expression et de la signalisation du FcγR, modulation de l'activation des cellules présentatrices d'antigènes)(152). Dans des séries de cas, il a été démontré que les patients atteints d'encéphalite auto-immune pouvaient bénéficier d'un traitement par IgIV. Cependant, il n'existe pas d'études contrôlées randomisées. La dose thérapeutique d'IgIV est empiriquement fixée à 2 g/kg pendant 2 à 5 jours et suivie d'une dose d'entretien de 1 à 2 g/kg toutes les 3 à 4 semaines(152). Très peu de données sont disponibles dans la littérature quant à l'utilisation des IgIV chez des patients atteints d'EH. Certains auteurs rapportent une efficacité à court terme(153–155) et à long terme(156). A l'inverse, d'autres auteurs

rapportent une absence d'efficacité(77,157). Les effets secondaires sont généralement mineurs et surviennent chez 10 % des patients. Au cours de la perfusion les plus fréquents sont des céphalées, de la fièvre, des frissons, des myalgies et des douleurs thoraciques ou dorsales. Une fatigue, une fièvre ou des nausées peuvent survenir jusqu'à 24 heures après la perfusion. Parmi les réactions plus rares et plus graves, citons les accidents thromboemboliques, une méningite aseptique, des réactions cutanées, des réactions anaphylactiques ou une nécrose tubulaire rénale aiguë(158).

La plasmaphérèse permet d'éliminer directement les auto-anticorps pathogènes et d'autres facteurs plasmatiques (par exemple les cytokines) afin d'obtenir un bénéfice thérapeutique temporaire. En général, il s'agit d'une intervention d'urgence, qui n'est efficace que pendant quelques jours, à moins qu'un traitement parallèle de la maladie sous-jacente ne soit instauré. Les complications les plus fréquentes sont le pneumothorax, l'hémorragie interne (lié à la perte des facteurs de coagulation), les réactions d'hypersensibilité, les infections (lié à la perte des Ig normales) et l'hypocalcémie(159). Dans une revue de la littérature, Cook et al. rapportent une amélioration clinique de 90% des patients atteints d'EH traité par plasmaphérèse (97,150,157,160–163). Les fluides de remplacement utilisés, la fréquence du traitement et la quantité de plasma par procédure étaient variables(160). Cependant, ces mêmes auteurs ont rapporté le cas d'une patiente traitée par plasmaphérèse sans efficacité clinique. Dans la population pédiatrique ce traitement a également été décrit comme efficace(150,162).

Bien que certains auteurs rapportent des cas de guérison spontanée(7,149), l'évolution de l'EH est généralement marquée par des périodes de rémission et des périodes de rechute. Après l'arrêt du traitement, 80% des patients adultes restent en rémission (1). Les rechutes peuvent se produire pendant la diminution des corticostéroïdes ou après leur arrêt, définissant la cortico-dépendance. En cas de récurrence, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de corticostéroïdes ou de réaliser des cures par voie IV(100). Les patients peuvent également évoluer vers un état de résistance aux corticostéroïdes(1). Dans les cas de cortico-résistance, cortico-dépendance ou bien si une réduction de la dose de corticostéroïde est souhaitée pour éviter les effets secondaires, un traitement de seconde ligne par immunomodulateur ou immunosuppresseur peut être utilisé(11,12,100,115,146,164). Olmez et al. rapportent l'utilisation d'IgIV (dose initiale à 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours, suivie d'une dose d'entretien de 0,4 g/kg une fois toutes les 2 semaines ou tous les mois), de plasmaphérèse ainsi qu'une combinaison avec d'autres immunomodulateurs tels que l'azathioprine (150mg/j), le méthotrexate (10mg PO par semaine), le mycophénolate (1000mg) et le rituximab (1000mg IV à J1 et J14 puis une fois tous les 6 à 9 mois). Ils suggèrent l'utilisation du rituximab, un anti-CD20, pour réduire les événements indésirables chez les patients qui n'ont pas bien répondu aux autres agents. Une méta-analyse récente a démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi du rituximab

comme traitement de seconde ligne dans les encéphalites auto-immunes(165). D'autres auteurs ont proposé l'utilisation de cyclophosphamide(11,24,100,166).

Quelques cas d'enfants traités par immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, rituximab et méthotrexate) en cas de cortico-dépendance et à visée d'épargne cortisonique ont été décrit dans la littérature(9,148,149,167). Mamoudjy et al. suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur devrait être initié précocement afin d'éviter l'apparition de séquelles neurocognitives(149).

Cependant, les traitements immunomodulateurs à long terme ne sont pas sans risques, ils peuvent entraîner des effets secondaires graves et nécessitent une surveillance fréquente des paramètres cliniques et de laboratoire. La réponse au traitement d'entretien est variable, allant d'une rémission complète à une légère amélioration(164). La thérapie d'entretien est généralement interrompue après une période de 3 ans sans symptômes, mais des tentatives d'interruption du traitement peuvent être faites plus tôt en fonction de l'évolution de la maladie.

Les patients qui ont reçu une immunothérapie précoce ont généralement un meilleur pronostic. Une étude a montré que les patients recevant un traitement de seconde ligne avaient également un meilleur pronostic que ceux qui n'en recevaient pas lorsque le traitement de première ligne était inefficace(1). Récemment, un consensus international concernant l'évaluation et le traitement des encéphalites auto-immunes chez les enfants et les adolescents a été publié par Mooneyham et al.(168). Ils soulignent la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire. De plus, bien que les approches thérapeutiques soient différentes entre les centres, les auteurs mettent l'accent sur une intervention précoce. Ils suggèrent l'utilisation des IgIV, des corticostéroïdes IV et de la plasmaphérèse en première ligne thérapeutique, puis du cyclophosphamide, du mycophenolate mofetil, de l'azathioprine et du rituximab en deuxième ligne(168).

Les troubles convulsifs accompagnés d'EH sont généralement réfractaires aux médicaments antiépileptiques, sauf si une immunothérapie a été utilisée. L'utilisation de l'immunothérapie dans la phase aiguë de l'EH peut non seulement contrôler efficacement les troubles convulsifs mais aussi aider au diagnostic de l'épilepsie immunitaire(23,169–171). Les troubles convulsifs peuvent réapparaître, en particulier lorsque les corticostéroïdes ont été diminués ; chez certains patients, une immunothérapie d'entretien est nécessaire. Les IgIV et la plasmaphérèse, seules ou en combinaison, peuvent être utilisées(8,97,150,162). Pour les patients présentant des séquelles graves, notamment des troubles cognitifs et des convulsions réfractaires, l'immunothérapie et les médicaments antiépileptiques doivent être utilisés plus longtemps(8).

De la même manière, les patients atteints d'EH présentant des symptômes psychiatriques sont généralement réfractaires aux traitements antipsychotiques ou thymorégulateurs. En effet, dans les cas à présentation psychiatrique, plusieurs lignes de

traitements ont souvent été essayés, sans efficacité clinique. Au vu des risques de majoration des symptômes psychotiques ou maniaques sous corticothérapie, l'utilisation des corticostéroïdes en psychiatrie reste exceptionnelle. Cependant, Menon et al. rapportent une efficacité de la corticothérapie en moins d'une semaine chez 10.9% et en quelque semaine à quelque mois chez 69.6% des cas d'EH à présentation psychiatrique. En cas de résistance aux corticostéroïdes, l'utilisation de traitement de seconde ligne a également été décrite(77,97,153,157,160,161). La poursuite au long cours des traitements antipsychotiques et thymorégulateurs n'est pas clairement établie.

En cas de dysthyroïdie, sa prise en charge et son traitement sont indispensables mais généralement insuffisants pour traiter la symptomatologie neuropsychiatrique de EH.

Marqueurs de la maladie

Comme nous l'avons vu précédemment, la durée des traitements n'est pas clairement définie dans l'EH. Nous ne disposons pas de marqueur biologique permettant de guider la prise en charge de l'EH. La pathogénicité des anticorps antithyroïdiens et leur rôle dans l'EH n'est pas encore établie. Certaines études rapportent une corrélation entre le taux d'anticorps antithyroïdiens sériques et l'activité de la maladie ; les taux diminuent parallèlement à l'amélioration clinique après traitement et augmentent à l'arrêt des traitements(6,61,62). Olmez et al. suggèrent que ces anticorps pourraient être un bon marqueur de l'évolution de la maladie(164). D'autres auteurs, rapportent que le taux d'anticorps sériques ou dans le LCR n'est pas corrélé à la sévérité des manifestations cliniques de l'EH ou à son évolution(1,3,11,12,160). La normalisation du LCR, de l'IRM, de l'EEG et des tests neuropsychologiques seraient de bons indicateurs de l'efficacité du traitement(75,81,100,112,149).

Évolution

L'EH a un pronostic à long terme globalement favorable avec le traitement. Laurent et al. rapportent une réponse neurologique complète ou partielle au traitement dans 93% des cas au cours des 3 premiers mois et dans 91% des cas à 1 an de suivi(147). Au cours d'un suivi médian de 12 mois, 16 % ont connu au moins une rechute. L'évolution de type rémission-rechute serait plus fréquente chez les patients jeunes, répondrait mieux aux corticostéroïdes et aurait un meilleur pronostic que le type progressif(1). Castillo et al. rapportent la persistance de symptômes résiduels dans 25% des cas (tremblements, troubles de la marche, perte de mémoire)(11).

Les rechutes se produisent dans environ un tiers des patients pédiatriques(9). Bien que l'EH soit rare et de bon pronostic lorsqu'il est traité chez les enfants, il peut néanmoins entraîner de graves séquelles s'il n'est pas reconnu et traité. Ces séquelles sont plus

fréquentes chez les enfants (20%)(56) que chez les adultes et peuvent inclure un déclin cognitif et des crises d'épilepsies récurrentes(57,58,149,172).

Les séquelles neurocognitives(112) induite par l'EH sont les principales sources de handicap et de limitation du fonctionnement. Il est donc indispensable de pouvoir les reconnaître et de les prendre en charge. Ceci souligne l'importance d'un diagnostic et d'un traitement rapide, mais également d'évaluations neurocognitives approfondies, répétées, initialement et lors du suivi. Plus précisément, l'évaluation neurocognitive peut être utilisée comme un outil pour aider à confirmer le diagnostic, évaluer la réponse au traitement, traiter les déficits cognitifs et améliorer leur impact sur le fonctionnement. Les séquelles neurocognitives entraînant une chute des performances scolaires sont la principale source d'altération du fonctionnement chez les enfants. Des crises d'épilepsie et des troubles du comportement séquellaire ont également été décrits(56,58).

Objectif de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif principal de cette étude rétrospective multicentrique est de mieux définir et phénotyper la symptomatologie neuro-psychiatrique, les examens nécessaires au diagnostic, les différentes stratégies thérapeutiques utilisées, et l'évolution clinique des patients atteints d'EH et dans un second temps essayer d'extraire des données un phénotype psychiatrique de l'EH et de discuter l'implication des psychiatres dans la prise en charge de ces patients.

MATERIEL ET METHODES

Recueil de données de la littérature

Une recherche a été effectuée dans PubMed et Medline jusqu'en septembre 2021. Des termes de recherche incluant « Hashimoto encephalopathy », "Hashimoto's encephalopathy », « steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis », « SREAT », « Nonvasculitic Autoimmune Inflammatory Meningoencephalitis », « NAIM », « autoimmune encephalitis », « autoimmune psychosis », « psychiatric », « paediatric » « neurology » ont été utilisés comme mots clés isolés et croisés. Aucune limite n'a été imposée à la recherche. Après examen des titres, résumé ou textes complet nous avons inclus 185 articles comprenant des rapports de cas et des séries, des revues, des articles d'opinion et des lettres à l'éditeur, en anglais et en français.

Protocole d'étude et patients

Cette étude rétrospective, non interventionnelle sur des données existantes, a été réalisée auprès différents centres hospitaliers universitaires (CHU) et centres hospitaliers régionaux (CHR) de France, de janvier 2020 à septembre 2021. Pour ce faire, les différents médecins responsables des services d'endocrinologie, de neurologie, de médecine interne, d'immunologie, de psychiatrie adulte, de pédopsychiatrie, de pédiatrie des CHU de France (Paris, Lyon, Bordeaux, Nantes, Poitiers, Lille, Angers, Caen, Amiens, Besançon, Brest, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Limoges, Rouen, Le Havre) ainsi que les différents responsables des centres de maladies rares à expression psychiatrique et des centres de références des maladies auto-immunes systémique rares de l'enfant et de l'adulte de France, ont été contactés afin de leur demander l'accès aux dossiers de leurs patients atteint d'encéphalite d'Hashimoto pour recueillir les informations nécessaires.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique sur la recherche des données existante hors loi Jardé du CHU de Rouen (E2021-42).

Chaque patient ayant un diagnostic d'encéphalite d'Hashimoto confirmé par un médecin sénior spécialisé en charge du patient, était inclus dans cette étude. Les données recueillies ont été les suivantes : âge et sexe du patient, antécédents personnels et familiaux, statut thyroïdien, présentation clinique initiale, bilan sanguin standard (NFS, CRP, CPK, EPP, C3, C4, CH50, C1q), bilan thyroïdien (TSH, T4, T3), bilan infectieux (HSV-1, HSV-2, HHV6, CMV, EBC, VZV, VIH, VHB, VHC, Syphilis, Lyme), bilan métabolique (Ammoniémie, Lactate, pyruvate, homocystéine, chromatographie des acides aminés, cholestanol, oxystérol, bilan du cuivre, hexosaminidase, porphyries), bilan toxicologique (tabac, THC, cocaïne, héroïne), bilan auto-immun (anticorps antiTPO, antiTG, anti récepteur de la TSH, anticorps anti alpha enolase, facteur anti-nucléaire, anticorps anti-ADN, anti-Sm, anti-Ro, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-histone, anti-ribosome, anti-nucléosome, pANCA, cANCA,

anticorps anti-B2GP1, anti-phospholipide, anti-cardiolipine, anticoagulant circulant, onco-neuronaux, anti-NMDAR), résultats de la ponction lombaire (nombre d'élément, protéinorrhachie, glycorrachie, index gamma, bande oligoclonale, protéine 14-3-3, HSV1, HSV2, VZV, entérovirus, EBV, CMV, HHV6, Lyme, Syphilis, anticorps antiTPO, antiTG, onco-neuronaux, anti-NMDAR). Les résultats des examens complémentaires ont également été recueillis comprenant : échographie thyroïdienne, EEG, IRM cérébrale, PET FDG, SPECT, angiographie, biopsie cérébrale. Les différents traitements utilisés ont également été recueillis.

RESULTATS

Au total, 23 patients ont été inclus dans cette étude. Le **tableau 1** résume l'ensemble des caractéristiques des 23 patients atteints d'encéphalite d'Hashimoto. L'âge moyen était de 36,1 ans, le patient le plus jeune était âgé de 8 ans et le plus âgé de 74 ans. L'âge moyen des adultes (n=14) était de 51,2 ans et celui des enfants (n=9) était de 12 ans. Il y avait 20 femmes (87%) et 3 hommes (13%). Le service d'hospitalisation le plus courant était la neurologie (78,3%) suivi de la réanimation (34,8%) puis de la psychiatrie (21,7%), de la médecine interne (13%) et de l'endocrinologie (9%).

Sur le plan des antécédents personnels de dysthyroïdie, il y avait 9 patients (39,1%) atteints de thyroïdite d'Hashimoto et 2 patients (8,7%) atteints de maladie de Basedow.

Sur le plan des antécédents personnels de pathologies psychiatriques, 10 patients (43,5 %) avaient les pathologies psychiatriques suivantes : 1 patient avait un antécédent de schizophrénie, 1 patient avait un antécédent d'épisode psychotique aigu, 6 patients avaient des antécédents d'épisodes dépressifs caractérisés, 1 patient avait un antécédent de trouble obsessionnel compulsif et 1 patient avait un antécédent de trouble avec déficit attentionnel sans hyperactivité.

Sur le plan des antécédents familiaux, 12 patients (52,2%) avaient des antécédents familiaux de maladie auto-immune suivantes : 4 patients avaient des antécédents familiaux de thyroïdite d'Hashimoto, 2 patients avaient des antécédents familiaux de diabète de type 1, 1 patient avait des antécédents familiaux de maladie de Crohn, 3 patients avaient des antécédents familiaux de maladie de Basedow et 1 patient avait des antécédents familiaux de thrombocytopenie auto-immune.

L'épisode d'EH est apparu de manière brutale chez 17 patients (74%), et de manière progressive chez 6 patients (26%).

Les symptômes neurologiques initiaux comprenaient : une altération de la conscience chez 9 patients (39%) dont 7 patients dans le coma (77,8%), 1 patient présentant une confusion et 1 patient présentant un malaise avec perte de connaissance suivi d'une confusion ; des crises d'épilepsies chez 8 patients (34,8%) dont 6 patients présentant des crises généralisées tonico-clonique suivi d'un état de mal épileptique, 1 patient présentant une crise généralisée tonico-clonique et 1 patient présentant une épilepsie partielle temporale ; des mouvements anormaux non épileptogènes chez 10 patients (43,5%) dont 6 patients présentant des tremblements, 2 patients présentant des myoclonies, 1 patient présentant des spasmes intermittents douloureux des 4 membres et 3 patients présentant des mouvements anormaux non spécifiés ; des troubles neurocognitifs chez 11 patients (47,8%) dont 6 patients présentant des troubles mnésiques, 2 patients présentant une désorientation temporo-spatiale, 1 patient présentant des troubles visuo-spatiaux associés aux troubles mnésiques et 3 patients présentant des troubles neurocognitifs non spécifiés ;

une ataxie chez 8 patients (34,8%) ; un syndrome cérébelleux chez 6 patients (26%) ; un déficit moteur focal transitoire chez 3 patients (13%), une irritation pyramidale chez 2 patients (8,7%) ; une aphasie chez 2 patients (8,7%), une atteinte des paires crâniennes chez 6 patients (26%) dont 4 patients présentant une atteinte des nerfs oculomoteurs, 1 patient présentant une atteinte du nerf facial et 1 patient présentant une atteinte des nerfs glosso-pharyngien, vague et spinal ; des céphalées chez 10 patients (43,5%) et des vertiges chez 6 patients (26%). Aucun patient n'a présenté des neuropathies périphériques et un seul patient (4,3%) n'avait aucun symptôme neurologique.

Un diagnostic de pathologie psychiatrique a été posé chez 6 patients (26%) au cours de l'épisode d'EH : un épisode psychotique aigu chez 2 patients (8,7%) ; un épisode maniaque avec caractéristique psychotique chez 1 patient (4,3%) ; une catatonie stuporeuse chez 1 patient (4,3%) ; et un épisode dépressif caractérisé (EDC) avec caractéristique psychotique chez 2 patients (8,7%), dont 1 patient présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC) comorbide, et 1 patient présentant une persistance des symptômes psychotiques malgré l'amélioration thymique. Parmi ces patients, des hallucinations ont été retrouvées chez 3 patients dont 1 patients présentant des hallucinations visuelles et auditives dans le cadre d'un épisode psychotique aigu, 1 patient présentant des hallucinations visuelles et auditives dans le cadre d'un EDC avec caractéristique psychotique et 1 patient présentant des hallucinations auditives dans le cadre d'un EDC mais persistantes malgré l'amélioration thymique.

Parmi les patients qui ne présentaient pas de diagnostic psychiatrique défini (n=17), des symptômes psychiatriques ne s'inscrivant pas dans des cadres nosographiques précis ont été retrouvés chez 9 patients (53%). Ils associaient les symptômes suivant : une agitation psychomotrice chez 3 patients (17,6%) ; une bizarrerie du comportement chez 2 patients (11,8%) ; une désinhibition comportementale isolée chez 2 patients (11,8%) ; une irritabilité isolée chez 1 patient (5,9%) ; une tristesse de l'humeur isolée chez 1 patient (5,9%) ; et des troubles psychiatriques non spécifiés chez 1 patient (5,9%).

Par ailleurs, concernant les signes généraux, 9 patients (39,1%) ont présenté une asthénie, 3 patients (13%) ont présenté une dysautonomie et 4 patients (17,4%) ont présenté de la fièvre.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des 23 patients présentant une EH

Caractéristiques générales	
Age moyen	36,1 ans (8 – 74 ans)
Sexe féminin	87% (n=20/23)
Antécédent dysthyroïdie	47,8% (n=11/23)
Antécédent psychiatrique	43,5% (n=10/23)
Symptômes neurologiques	
Altération de la conscience	39% (n=9/23)
Coma	77,8% (n=7/9)
Mouvement anormaux non épileptique	43,5% (n=10/23)
Crises d'épilepsie	34,8% (n=8/23)
Troubles neurocognitifs	47,8% (n=11/23)
Ataxie	34,8% (n=8/23)
Syndrome cérébelleux	26% (n=6/23)
Déficit moteur focal transitoire	13% (n=3/23)
Irritation pyramidale	8,7% (n=2/23)
Aphasie	8,7% (n=2/23)
Atteinte des paires crâniennes	26% (n=6/23)
Céphalées	43,5% (n=10/23)
Vertiges	26% (n=6/23)
Diagnostic psychiatrique	
Épisode psychotique aigu	8,7% (n=2/23)
Manie délirante	4,3% (n=1/23)
EDC avec caractéristique psychotique	8,7% (n=2/23)
Catatonie	4,3% (n=1/23)
Symptômes psychiatriques isolés	
Agitation psychomotrice	17,6% (n=3/17)
Bizarrie du comportement	11,8% (n=2/17)
Désinhibition isolée	11,8% (n=2/17)
Irritabilité isolée	5,9% (n=1/17)
Tristesse de l'humeur	5,9% (n=1/17)
Symptômes généraux	
Asthénie	39,1% (n=9)
Dysautonomie	13% (n=3)
Fièvre	17,4% (n=4)

Le tableau 2 résume l'ensemble des résultats aux examens complémentaires des 23 patients présentant une EH.

Sur le plan de la fonction thyroïdienne, 16 patients (69,6%) étaient en euthyroïdie pendant l'épisode (dont 7 patients sous supplémentation thyroïdienne et 2 patients sous antithyroïdien de synthèse), 4 patients (17,4%) étaient en hypothyroïdie pendant l'épisode et 3 patients (13%) étaient en hyperthyroïdie pendant l'épisode (absence d'antécédent de dysthyroïdie chez les 3 patients).

Les anticorps antithyroïdiens sériques étaient positifs chez tous les patients. Les anticorps antiTPO étaient positifs (norme <35 UI/mL ; 157 UI/mL à 6422 UI/mL) chez 21 patients (91,3%). Les anticorps antiTG (norme < 60 UI/mL ; 62 UI/mL à 2740 UI/mL) étaient positifs chez 10 patients (43,5%). La positivité à la fois des anticorps antiTPO et antiTG était présente chez 8 patients (34,8%). Les anticorps anti-récepteur de la TSH étaient positifs chez 2 patients (8,7%). Les anticorps anti-NAE ont été recherché chez un patient et étaient négatifs. Les anticorps anti-neuronaux ont été recherché chez 16 patients (70%) et étaient négatifs sauf pour un patient qui avait des anticorps anti-Hu sérique positif. Le facteur anti-nucléaire était positif chez 8 patients (34,8%). Cependant la recherche des anticorps anti-ADN, anti-Sm, anti-Ro, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP et anti-histone était négative chez ces patients. Le reste de bilan auto-immun était négatif chez l'ensemble des patients (ANCA, anticorps anti-cardiolipine, anti-B2GP1, anti-phospholipide). L'exclusion d'une infection sérique par un bilan complet ou partiel comprenant la recherche de HSV1, HSV2, VZV, HHV6, EBV, CMV, VHB, VHC, VIH, Syphilis et Lyme a été réalisée chez 20 patients (87%). L'exclusion d'une anomalie métabolique par un bilan complet ou partiel comprenant le dosage de l'ammoniémie, du lactate, du pyruvate, de l'homocystéinémie, de la chromatographie des acides aminés sanguin et urinaire (CAA, CAO), du cholestanol, de l'oxystérol, des mucopolysacharrides, du bilan du cuivre, de l'hexoaminidase et des porphyries a été réalisée chez 8 patients (34,8%).

L'étude du LCR a montré des anomalies chez 16 patients (70%). Les anomalies retrouvées comprenaient une hyperprotéinorachie (norme < 0,5 g/L ; 0,54 à 1,8 g/L) chez 11 patients (47,8%), une pléiocytose (norme < 6 éléments/mm³ ; 6 à 30 éléments/mm³) chez 5 patients (21,7%), un index gamma augmenté (norme < 0,65) chez 4 patients (17,4%) et la présence de bandes oligoclonales chez 4 patients (17,4%). Les anticorps antiTPO ont été recherchés chez 13 patients et étaient positifs chez 3 patients (23%). Les anticorps antiTG ont été recherchés chez 11 patients et étaient positifs chez 3 patients (27,3%). La positivité à la fois des anticorps antiTPO et des antiTG était présente chez 1 seul patient (4,3%). L'exclusion des autres encéphalites auto-immunes dans le LCR (anticorps anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GABA, anti-Hu, anti-Yo, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-mglur5, anti-NMO et anti-VGKC) a été réalisée chez 15 patients (65,2%). La protéine 14-3-3 a été recherchée chez 2

patients et était absente. L'exclusion d'une infection dans le LCR par un bilan complet ou partiel comprenant HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, Listeria, Lyme, Syphilis a été réalisée chez 18 patients (78,3%).

L'EEG a été réalisé chez 19 patients (82,6%) et retrouvait des anomalies chez 16 patients (84,2%). L'anomalie la plus fréquente était un ralentissement généralisé chez 10 patients (52,6%). Des bouffées d'ondes thêta diffuses, des ondes delta diffuses, une épilepsie temporale partielle et un ralentissement focal ont également été observés. L'IRM cérébrale a été réalisé chez 21 patients et était normal chez 14 patients (66,7%). Elle n'a pas été réalisée chez un patient et n'a pas pu être interprétée à la suite d'une agitation pour un autre patient. Lorsqu'elle était anormale elle retrouvait des hyper signaux T2 FLAIR aspécifique de la substance blanche dans 33,4% (n=7/21) de localisation péri-ventriculaire (n=4), sous cortical (n=4), centre semi-ovale (n=2), temporal interne (n=1), thalamique (n=1), noyaux caudé (n=1), et du tronc cérébral (n=1). Le PET-FDG a été réalisé chez 2 patients, il était normal pour l'un et montrait un hypométabolisme de la face interne du lobe temporal droit pour l'autre. Une scintigraphie à l'HMPAO a été réalisée chez un patient montrant une hypofixation cortico-sous-corticale diffuse associé à des focalisations non systématisées.

Tableau 2 : Résultats des examens complémentaires des 23 patients présentant une EH.

Statut thyroïdien pendant l'épisode d'EH	
Euthyroïdie	69,5% (n=16/23)
Hypothyroïdie	17,4% (n=4/23)
Hyperthyroïdie	13% (n=3/23)
Anticorps antithyroïdiens sérique	
Anticorps antiTPO positifs	91,3% (n=21/23 ; 157 – 6422 UI/mL)
Anticorps antiTG positifs	43,5% (n=10/23 ; 62 – 2740 UI/mL)
Anticorps anti-récepteur de la TSH positifs	8,7% (n=2/23)
Étude du LCR	
Hyperprotéinorachie	47,8% (n=11/23 ; 0,54 – 1,8 g/L)
Pléiocytose	21,7% (n=5/23 ; 6 – 30 éléments/mm ³)
Index gamma élevé	17,4% (n=4/23)
Bandes oligoclonales	17,4% (n=4/23)
Anticorps antiTPO positifs	23% (n=3/13)
Anticorps antiTG positifs	27% (n=3/11)
Imagerie	
Anomalies à l'EEG	84,2% (n=16/19)
Anomalies à l'IRM cérébrale	33,3% (n=7/21)
Anomalies au PET-FDG	50% (n=1/2)
Anomalies scintigraphie HMPAO	100% (n=1/1)

Le **tableau 3** résume les thérapeutiques utilisées pendant l'épisode d'EH et l'évolution clinique des 23 patients.

Tous les patients ont reçu un traitement de première ligne comprenant l'utilisation de corticostéroïdes ou d'IgIV. Aucun patient n'a reçu d'échange plasmatique. Lors du traitement d'attaque, la corticothérapie par voie intraveineuse (IV) a été utilisée chez 12 patients (52,2%), la corticothérapie per os (PO) chez 9 patients (39,1%), les IgIV chez 1 patient (4,3%) et la corticothérapie IV en association aux IgIV chez 1 patient (4,3%). Lors du traitement d'entretien, la corticothérapie per os a été utilisée chez 18 patients (78,3%) allant de 3 semaines à 10 ans ; des bolus de corticoïdes IV seul ont été utilisés chez 1 patients (4,3%) ; des bolus de corticoïdes IV suivi d'une corticothérapie PO a été utilisés chez 2 patients (8,7%); et les IgIV ont été utilisées chez 1 patients (4,3%). Un patient n'a reçu aucun traitement d'entretien. Les traitements de seconde ligne ont été utilisés chez 8 patients (34,8%). Ils comprenaient les immunosuppresseurs suivant : azathioprine (30,4% ; n=7), cyclophosphamide (13% ; n=3), mycophenolate mofetil (8,7% ; n=2) et rituximab (8,7% ; n=2).

Au total, 22 patients (95,7%) ont reçu une corticothérapie. Parmi ces 22 patients, 19 patients (86,4%) ont répondu de manière partielle ou complète à la corticothérapie et 3 patients (13,6%) ont résisté à la corticothérapie. Parmi les patients qui ont répondu à la corticothérapie, 11 patients (58%) ont développé une cortico-dépendance.

Concernant la réponse aux IgIV, 4 patients en ont bénéficié. Un patient n'a reçu que des cures d'IgIV pendant 5 jours permettant une amélioration partielle des symptômes. Un patient a reçu des cures d'IgIV en association à des bolus de corticoïdes IV à raison de 3 jours par mois pendant 3 mois suivi d'une corticothérapie PO permettant une amélioration partielle des symptômes. Un patient a reçu 2 cures de 5 jours d'IgIV après une rechute ne permettant pas d'amélioration des symptômes. Un patient a reçu des IgIV en association à des bolus de corticoïdes IV après l'échec de traitement immunosuppresseur de deuxième ligne ne permettant pas d'amélioration des symptômes.

Une réponse favorable a été constatée chez les patients ayant reçu un traitement de seconde ligne (n=8). Les cures de cyclophosphamide (n=3) ont permis une amélioration des symptômes chez 1 patient en association à des bolus de corticoïdes IV. Les 2 autres patients ayant bénéficiés de ce traitement n'ont pas répondu. L'azathioprine (n=7) a permis une amélioration des symptômes chez 6 patients (données manquante pour 1 patient) mais a dû être arrêté chez 3 patients devant la présence d'effets secondaires (pancytopenie, thrombopénie, cytolyse hépatique, infection à Parvovirus B19 et réactivation du CMV). Le mycophenolate mofetil (n=2) a permis la stabilisation de l'EH chez 1 patient traité pendant 3 ans et demi et il a dû être arrêté après quelques mois devant la présence d'effets secondaires digestifs chez 1 patient. Le rituximab (n=2) a permis la stabilisation de l'EH chez 1 patient traité pendant 3 ans et la rémission pendant 5 ans de suivi chez 1 patient.

Parmi les autres traitements utilisés au cours de l'épisode d'EH on retrouvait une supplémentation thyroïdienne chez 14 patients (60,9%), le traitement d'une hyperthyroïdie chez 4 patients (17,4%), l'utilisation d'antiépileptique chez 10 patients (43,5%), l'utilisation d'anxiolytique chez 7 patients (30,4%), l'utilisation d'antidépresseur chez 6 patients (26,1%), l'utilisation d'antipsychotique chez 5 patients (21,7%), et l'utilisation de thymorégulateur chez 2 patients (8,7%).

Treize patients (56,5%) ont présenté au moins une rechute. Des séquelles étaient présentes chez 13 patients (56,5%). Elles comprenaient des séquelles neurologiques chez 10 patients (43,5%) avec la persistance de symptômes neurologiques résiduels (dystonie, dysmétrie, épilepsie, tremblement des extrémités, syndrome cérébelleux, trouble de l'équilibre) ; des séquelles cognitives chez 7 patients (30,4%) à type de trouble mnésique, trouble de la mémoire de travail, diminution de la vitesse de traitement, trouble de l'attention ; et des séquelles psychiatriques chez 2 patients (8,7%) à type de trouble du comportement non spécifié au domicile parental chez 1 patient et d'anxiété et de trouble du sommeil résiduels chez 1 patient.

Parmi les 12 patients qui n'avaient pas d'antécédent de dysthyroïdie, 5 patients (41,7%) ont développé une thyroïdite d'Hashimoto suivant l'épisode d'EH, 3 patients (25%) ont développé une hyperthyroïdie et 4 patients (33,3%) n'ont pas développé de dysthyroïdie. Le suivi des anticorps antithyroïdiens a été effectué chez 15 patients (65,2%) et retrouvait une élévation des taux sériques chez 14 patients (93,3%). Une IRM cérébrale de contrôle a été effectuée chez 14 patients. Il persistait des anomalies sur l'IRM cérébrale chez 7 patients (50%). Un EEG de contrôle a été effectué chez 16 patients. Il persistait des anomalies à l'EEG chez 4 patients (25%).

Tableau 3 : Traitements utilisés et évolution des 23 patients présentant une EH.

Traitements d'attaque de première ligne	
Corticothérapie IV	52,2% (n=12/23)
Corticothérapie PO	39,1% (n=9/23)
Immunoglobuline IV	4,3% (n=1/23)
Corticothérapie IV + IgIV	4,3% (n=1/23)
Traitements d'entretien de première ligne	
Corticothérapie PO	78,3% (n=18/23)
Corticothérapie IV	4,3% (n=1/23)
Corticoïdes IV + PO	8,7% (n=2/23)
Immunoglobuline IV	4,3% (n=1/23)
Corticothérapie IV + IgIV	4,3% (n=1/23)
Traitements d'entretien de seconde ligne	
Azathioprine	30,4% (n=7/23)
Cyclophosphamide	13% (n=3/23)
Mycophenolate Mofetil	8,7% (n=2/23)
Rituximab	8,7% (n=2/23)
Autres traitements utilisés	
Supplémentation thyroïdienne	60,9% (n=14/23)
Antithyroïdien de synthèse	17,4% (n=4/23)
Antiépileptique	43,5% (n=10/23)
Anxiolytique	30,4% (n=7/23)
Antidépresseur	26,1% (n=6/23)
Antipsychotique	21,7% (n=5/23)
Thymorégulateur	8,7% (n=2/23)
Évolution	
Réponse à la corticothérapie	86,4% (n=19/22)
Cortico-résistance	13,6% (n=3/22)
Cortico-dépendance	58% (n=11/19)
Rechutes	56,5% (n=13/23)
Séquelles	56,5% (n=13/23)
Élévation anticorps antithyroïdiens sérique	93,3% (n= 14/15)
Persistance d'anomalie à l'IRM cérébrale	50% (n= 7/14)
Persistance d'anomalie à l'EEG	25% (n= 4/16)
Dysthyroïdie secondaire à l'épisode d'EH	
Thyroïdite d'Hashimoto	41,7 % (n=5/12)
Hyperthyroïdie	25% (n=3/12)
Absence de dysthyroïdie	17,4% (n=4/12)

DISCUSSION

Controverse et limites de la nomenclature

La nomenclature de cette encéphalopathie reste confuse. Les termes « d'encéphalite d'Hashimoto » ou « encéphalopathie associée à une thyroïdite auto-immune » sont les plus utilisés dans la littérature. Bien qu'utile en pratique, ces termes peuvent conduire à une fausse hypothèse de causalité. En effet, la relation entre EH et TH n'est pas clairement établie. Il a été démontré que l'EH survient de manière indépendante du statut thyroïdien. Les symptômes d'EH peuvent apparaître des années avant l'apparition d'une maladie thyroïdienne. D'autres patients ayant des antécédents de TH traitées sont euthyroïdiens au moment du diagnostic de l'EH. La majorité des patients EH présentent une hypothyroïdie sub-clinique qui est insuffisante pour expliquer les troubles neurologiques ou psychiatriques(1). Des cas d'EH associées à la maladie de Basedow ont été décrits dans la littérature(131). Les troubles neurologiques ou psychiatriques observés dans l'EH ne sont pas résolus après traitement de la dysthyroïdie seule. Les endocrinologues contestent cette terminologie en raison des caractéristiques cliniques aspécifiques chez ces patients et de la forte prévalence des anticorps antithyroïdiens dans la population générale(1,173,174).

Compte tenu du fait que les patients atteints d'EH répondaient aux corticostéroïdes, certains auteurs ont proposé le terme « *Steroid Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis* » (SREAT)(30). Cette terminologie peut sous-entendre que la réponse aux corticostéroïdes serait un critère nécessaire au diagnostic. Cependant, la réponse à ce traitement est loin d'être pathognomonique et systématique. Par conséquent, l'utilisation de cette définition peut entraîner une certaine confusion, l'exclusion et la sous-estimation du diagnostic d'EH(1,97).

Un acronyme plus général tel que NAIM « *Nonvasculitic Autoimmune Inflammatory Meningoencephalitis* » a également été proposé. NAIM comprend différentes formes de méningo-encéphalite auto-immune telles que celles associées au syndrome de Sjögren, au lupus érythémateux disséminé et au syndrome d'hyperéosinophilie qui sont toutes associées à une encéphalopathie. Ce terme a été suggéré pour faciliter la reconnaissance et le traitement des encéphalopathies auto-immunes présentant des caractéristiques cliniques similaires(11). Les critères de diagnostic proposés par Caselli et al. sont les suivants : encéphalopathie, ataxie, indice d'IgG du LCR et réactivité aux corticostéroïdes(175).

Une approche intéressante serait de baser la nomenclature sur le mécanisme physiopathologique impliqué ou mis en avant, ce qui n'a pas été élucidé pour le moment.

Problématique des critères diagnostiques

L'encéphalite d'Hashimoto est une entité clinique controversée car son diagnostic présente d'importantes limites. Premièrement, il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques de la maladie. En effet, 13 % des personnes en bonne santé sont porteuses d'anticorps antiTPO(132). Mattozzi et al. ont constaté que le groupe témoin (comprenant des patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-neuronaux, sclérose en plaque, neuromyérite optique) présentait également une élévation des anticorps antiTPO sérique, bien que le seuil de positivité des anticorps antiTPO soit 10 fois plus élevé que celui utilisé dans les laboratoires clinique(67). Valencia-sanchez et al rapportent que le diagnostic d'EH est souvent posé chez des patients présentant des symptômes cognitifs ou neurologiques aspécifiques associés à des anticorps thyroïdiens sérique élevés (176). Hors, la spécificité de ces anticorps est faible et ils ne peuvent pas être utilisés comme biomarqueur fiable de l'EH(67,177). Dans notre étude, tous les patients ont été diagnostiqués avec une EH suite à un faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et paracliniques. Ceci a permis de limiter que le diagnostic d'EH ne soit porté que par la présence d'anticorps antithyroïdiens sérique isolé, comme il a été évoqué dans l'étude de Valencia-sanchez et al(176). Bien qu'aucun marqueur diagnostique n'ai été clairement établi, des nouvelles pistes ont été envisagées tels que la diméthylargininase-I (DDAHI) et l'aldéhyde réductase-I (AKRIAI)(143,144).

La détection des anticorps antithyroïdiens dans le LCR ne fait pas partie des critères diagnostics, ni de la pratique clinique courante, bien qu'il pourrait s'agir d'un marqueur diagnostique selon certain auteurs(68). D'après Montagna et al. 62 à 75% des patients EH ont des anticorps antithyroïdiens dans leur LCR(1). Ces résultats pourraient être faussés par l'utilisation des tests de détection différents entre les centres et l'absence de seuil de positivité clairement établi. Des nouvelles techniques de détection des anticorps antithyroïdiens dans le LCR sont en cours d'étude(178). Dans notre étude, la détection des anticorps antithyroïdiens dans le LCR a été effectuée dans 56,5% (n=13). Ils étaient augmentés dans le LCR de nos patients dans 38,5% (n=5/13). Cependant, la détection de ces anticorps dans le LCR est encore réservée à la recherche et n'est pas réalisée en pratique courante.

D'autre part, il est nécessaire d'éliminer la présence d'anticorps anti-neuronaux avant de porter le diagnostic d'EH. La découverte de ces auto-anticorps est beaucoup plus récente que les premières description de l'EH qui remonte à 1966(2). Dans la littérature, la plupart des patients déclarés comme présentant une EH n'ont pas été systématiquement examinés pour la recherche d'anticorps anti-neuronaux(147). Dans notre étude, 34,8% (n=8) n'ont pas eu de recherche d'anticorps anti-neuronaux avant de porter le diagnostic d'EH. Cependant, du fait de la faible disponibilité de laboratoires spécialisés en France, les résultats sont souvent différés ce qui peut entrainer un retard diagnostique important.

Nous avons vu que le statut thyroïdien est variable au moment du diagnostic bien qu'une maladie thyroïdienne avérée ou sub-clinique fasse partie des critères diagnostiques de Graus et al(117). Ceci peut entraîner un sous diagnostic majeur. Dans notre étude, 47,8% (n=11) des cas avaient des antécédents de dysthyroïdie, 69,5% (n=16) était euthyroïdien au moment du diagnostic, 17,4% (n=4) en hypothyroïdie et 13% (n=3) en hyperthyroïdie. Parmi les patients qui ne présentaient pas d'antécédent de dysthyroïdies, 66,7% (n=8/12) ont développé une dysthyroïdie après le diagnostic d'EH.

Les critères de Castillo et certains auteurs considèrent la réponse aux corticostéroïdes comme un critère diagnostique (SREAT)(11). L'utilisation de la réponse à l'immunothérapie dans le cadre des critères de diagnostics n'est pas pratique car cette information n'est pas disponible au moment de l'apparition des symptômes ou de l'évaluation clinique précoce(117). Plusieurs études ont montré que les EH ne répondant pas aux corticostéroïdes, pouvait répondre aux échanges plasmatiques, aux IgIV voir à une deuxième ligne de traitement par immunosuppresseurs(1). Par conséquent, des diagnostics d'EH ont pu être exclus à tort du fait de la résistance aux corticostéroïdes. C'est pourquoi Graus et al. ont pris la position de supprimer la réponse aux corticoïdes des critères diagnostiques(117).

Dans notre étude, 13,6% des patients (n=3/22) ont été résistants aux corticostéroïdes, 50% ont répondu au IgIV (n=2/4) et 100% ont répondu à au moins un traitement immunosuppresseur de seconde ligne (n=8/8). Cependant, il est important de souligner que plusieurs traitements immunosuppresseurs ont dû être arrêtés devant la présence d'effets indésirables (cytopénies, infections, cytolysse hépatique). Parmi les 3 patients cortico-résistants, 1 patiente âgée de 17 ans présentait une épilepsie partielle temporale pharmaco-résistante dont le délai avant traitement par corticostéroïdes était de 2 ans et 7 mois. Après 5 mois de traitement par corticostéroïdes en association aux traitements antiépileptiques, la patiente a continué de présenter des crises d'épilepsie partielles. Une patiente âgée de 50 ans présentait un syndrome cérébelleux associé à une diplopie binoculaire dont le délai avant traitement par corticostéroïdes était de 2 ans. Les symptômes ont persisté malgré la mise en place de bolus de corticostéroïdes IV suivi de corticostéroïdes PO pendant 3 mois. ; Une patiente âgée de 35 ans présentait des troubles mnésiques antérogrades, des tremblements et des troubles de l'équilibre associé à une tristesse de l'humeur déjà traité par corticostéroïdes PO et hydroxychloroquine depuis 10 mois dans le cadre d'une polyarthrite. Elle a par la suite été traité par cyclophosphamide mais n'a pas répondu, puis par mycofenolate mofetil pendant 3 ans et demi permettant une stabilisation à l'arrêt des traitements.

D'autre part, il est intéressant de souligner que les anomalies retrouvées dans le LCR et sur l'EEG ne sont pas prises en compte dans les critères diagnostiques de l'EH selon Graus et al., comme c'est le cas pour les autres encéphalites limbiques(117). Plusieurs auteurs ont

rapporté la présence d'anomalies aspécifiques du LCR chez les patients atteints d'EH(1,11,147). Dans notre étude 70% (n=16) des cas avaient des anomalies du LCR tel qu'une hyperprotéinorachie dans 47,8% (n=11) des cas, une pléiocytose dans 21,7% (n=5) des cas, l'élévation de l'indice gamma dans 17,4% (n=4) des cas ou bien la présence de bandes oligoclonales dans 17,4% (n=4) des cas. Des anomalies à l'EEG sont décrites dans 98% des cas adultes(74) et dans 86% des cas pédiatriques(56) d'après certains auteurs. Dans notre étude, l'EEG était anormal dans 84,2% (n=16/19) des cas.

Parmi les 23 patients, 9 (39,1%) remplissaient l'ensemble des critères de Graus et al. permettant de poser le diagnostic d'EH(117). Trois patients auraient été exclus car ils n'avaient pas de maladie thyroïdienne avérée ou sub-clinique, bien qu'ils remplissaient l'ensemble des autres critères. Huit patients auraient été exclus car la recherche des anticorps anti-neuronaux sérique et dans le LCR n'avait pas été effectuée. Un patient aurait été exclu car il présentait des anticorps anti-Hu sérique. Il s'agissait d'une adolescente de 17 ans présentant une épilepsie partielle temporale pharmaco-résistante depuis 3 ans associés à un changement de comportement. Au cours du bilan étiologique, les anticorps anti-Hu étaient positifs dans le sérum mais pas dans le LCR. Elle présentait des hypersignaux T2 FLAIR hippocampique sur l'IRM cérébrale. A la suite de la normalité du bilan d'extension à la recherche d'une cause paranéoplasique (PET scanner et TDM thoraco-abdomino-pelvien) et face à la présentation clinico-biologique le diagnostic d'encéphalite auto-immune à anticorps anti-Hu a été exclu. Un autre patient aurait été exclu car l'IRM cérébrale n'a pas pu être interprétée à la suite d'une agitation psychomotrice. Un patient aurait été exclu car sa symptomatologie ne présentait ni encéphalopathie, ni crise d'épilepsie, ni myoclonies, ni hallucination, ni épisode ressemblant à des AVC.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour étudier le rôle physiopathologique des anticorps antithyroïdiens, la place de la recherche de ces anticorps dans le LCR et rechercher de nouveaux marqueurs diagnostiques, afin de pouvoir inclure l'EH comme une encéphalite auto-immune propre et non plus un diagnostic d'exclusion.

Psychiatrie et immunologie : utopie ou réalité clinique ? Place des symptômes psychiatriques atypiques ?

Bien que de nombreuses études existent dans la littérature, les mécanismes physiopathologiques des différents troubles psychiatriques ne sont pas clairement établis. Il n'existe aucun biomarqueur permettant de poser des diagnostics précis. De ce fait, les classifications internationales des maladies mentales (DSM-V et CIM-10) s'appuient sur un ensemble de critères cliniques recueillis par des procédures subjectives influencées par la perception individuelle du médecin, et un diagnostic d'exclusion(179). Le diagnostic d'exclusion des causes organiques est basé sur un examen physique et neurologique, ainsi que sur des tests sanguins de routine (NFS, ionogramme, bilan hépatique, CRP, TSH,

calcémie), des tests urinaires de dépistage de drogues, et une imagerie cérébrale. Dans des contextes d'urgences, lors d'un premier épisode psychotique, le scanner (TDM) cérébrale est plus rapidement accessible que l'IRM. Il permet d'éliminer rapidement une pathologie tumorale ou vasculaire. L'IRM cérébrale devra être réalisée dans un second temps. Après exclusion de toute cause vasculaire, infectieuse, néoplasique, toxique ou métabolique, un diagnostic purement psychiatrique peut être retenu. En cas d'atypicité clinique, certains auteurs recommandent de compléter ce bilan initial avec une ponction lombaire et un EEG(179–181).

La schizophrénie est un trouble psychiatrique hétérogène et complexe qui touche jusqu'à 1% de la population mondiale. Bien que la physiopathologie de la schizophrénie ne soit pas encore totalement comprise, il est admis qu'elle est sous tendue par le chevauchement de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Parmi les patients schizophrènes, on suppose qu'au moins 30 % ne répondront pas aux antipsychotiques classiques. Ceci souligne la nécessité d'identifier des sous-groupes de patients afin qu'ils bénéficient de traitements ciblant les voies biologiques spécifiques. En psychiatrie, le lien entre les troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, et les dérégulations du système immunitaire est source de débat dans la littérature(129).

Ces dernières années, un intérêt majeur a été porté aux encéphalites auto-immunes avec caractéristiques psychotiques notamment avec la découverte des encéphalites aux récepteurs NMDA. Les encéphalites auto-immunes sont des diagnostics différentiels importants de la phase aiguë des troubles psychotiques car elles sont potentiellement traitables et représentent un enjeu thérapeutique en terme de délai pour l'introduction des immunosuppresseurs(179). Des séquelles neuropsychiatriques sévères peuvent survenir si ces traitements spécifiques et agressifs ne sont pas appliqués rapidement. Un traitement antipsychotique est uniquement symptomatique dans les cas d'encéphalites auto-immunes certaines(117) pouvant conduire au développement de symptômes résiduels et de séquelles graves. Cependant, il n'existe pas de phénotype psychiatrique spécifique aux encéphalites auto-immunes(117). Il existe un chevauchement entre la psychose secondaire aux encéphalites auto-immunes et les troubles psychotiques(130,179). Ceci a incité certains auteurs à adopter le terme de « psychose auto-immune »(129) comme forme incomplète d'encéphalite auto-immune avec caractéristique psychotique dominantes. Il existe encore un débat sur cette terminologie mais Pollak et al. ont publié les critères diagnostiques de la psychose auto-immune possible, probable ou définie(182).

Pour un diagnostic de psychose auto-immune possible :

Épisode psychotique aigu d'apparition brutal (ou rapidement progressif < 3 mois) avec au moins 1 des critères suivant :
- Diagnostic de tumeur récent ou actuel
- Mouvements anormaux (catatonie ou dyskinésie)
- Mauvaise tolérance aux antipsychotiques, suspicion de syndrome malin des neuroleptiques
- Troubles neurocognitifs sévères ou disproportionnés
- Altération de la conscience
- Crise d'épilepsie non expliquée par une maladie épileptique connue
- Dysautonomie

Si le patient présente une psychose auto-immune possible, un EEG, une IRM cérébrale, la recherche d'auto-anticorps sérique et dans le LCR et l'étude du LCR doivent être pratiqués. Les résultats de ces examens doivent permettre de diagnostiquer une psychose non auto-immune ou bien une psychose auto-immune probable ou définie. Si seul le sérum est disponible, les conclusions tirées doivent être prudentes, et si le patient ne présente pas d'anticorps dans le LCR, des preuves provenant d'autres étapes sont nécessaires pour poser un diagnostic de psychose auto-immune. La séropositivité des anticorps thyroïdiens n'est pas suffisante pour diagnostiquer une psychose auto-immune, mais elle permettrait d'étayer le diagnostic de psychose auto-immune chez les patients qui répondent aux critères de psychose auto-immune probable(182).

Pour un diagnostic de psychose auto-immune probable :

Épisode psychotique aigu d'apparition brutal (ou rapidement progressif < 3 mois) avec au moins 1 des 7 critères listés au-dessus pour une psychose auto-immune possible, et au moins 1 des critères suivant :
- Pléiocytose (> 5 globules blanc/uL)
- Anomalies cérébrales bilatérales à l'IRM T2 FLAIR restreintes aux lobes temporaux médian
Ou 2 des critères suivants :
- Encéphalopathie à l'EEG (pointes, pointes-ondes, ralentissement du rythme, activité intermittente d'onde theta ou delta, activité extrême delta brush)
- Bande oligoclonales ou élévation de l'index d'IgG
- Présence d'anticorps anti-neuronaux sérique après exclusion des causes alternatives

Pour un diagnostic de psychose auto-immune définie :

Le patient doit remplir les critères d'une psychose auto-immune probable avec des anticorps anti-neuronaux de classe IgG dans le LCR

Cependant, le terme de « psychose auto-immune » est critiqué dans la littérature et certains auteurs rapportent une absence de valeur clinique significative(183). En effet, les critères de psychose auto-immune nécessitent la présence de symptômes neurologiques, hors la présence de ces symptômes en pratique clinique courante facilite la réalisation d'explorations complémentaire de la part des cliniciens. Cependant, dans les cas présentant des symptômes psychiatrique purs, les critères pour diagnostiquer une psychose auto-immune échoues, là où les cliniciens en auraient l'utilité.

Herken et al. ont proposé des marqueurs d'alerte « *yellow flags* » et « *red flags* » qui devraient faire suspecter une auto-immunité du SNC chez les patients présentant une psychose(180).

« *Yellow flags* » :

- Altération de la conscience
- Mouvements anormaux (oro-faciaux, dyskinésies) ou posture anormale
- Dysautonomie
- Déficits neurologiques focaux
- Aphasie ou dysarthrie
- Psychose d'apparition rapidement progressive (malgré les traitements)
- Hyponatrémie
- Catatonie
- Céphalées
- Présence d'une autre maladie auto-immune

« *Red flags* » :

- Pléïocytose ou bandes oligoclonales dans le LCR en dehors d'une infection
- Crise d'épilepsie
- Dystonie facio-brachiale
- Suspicion d'un syndrome malin des neuroleptiques
- Anomalies à l'IRM cérébrale (hyperintensité méso-temporal ou atrophie cérébrale)
- Anomalies à l'EEG (ralentissement, activité épileptique ou extrême delta brush)

Cliniquement, la reconnaissance de ces « *yellow flags* » pourrait faire suspecter une étiologie auto-immune, et la présence de ces « *red flags* » pourrait inciter à une recherche précoce d'anticorps anti-neuronaux chez les patients présentant une psychose, évitant

potentiellement la morbidité associée à une maladie auto-immune active du SNC non traitée ou à la progression de la maladie. L'utilisation de ces « *red flags* » en psychiatrie permettrait une réduction du délai diagnostique d'encéphalite auto-immune(180) et d'éviter la recherche d'auto-anticorps chez tous les patients présentant une psychose aiguë(182).

Dans le cadre de l'EH, il n'existe pas de phénotype psychiatrique spécifique et les tableaux cliniques sont souvent incomplets ne permettant pas de diagnostiquer une encéphalite auto-immune. La présence de symptômes psychiatriques atypiques et de « *red flags* » doivent donc alerter le clinicien.

L'âge moyen d'apparition de l'EH serait d'environ 45-55 ans(1). Hors la période d'entrée dans les maladies psychiatriques se fait pour la majorité des cas chez les adultes jeunes (entre 15 et 25 ans pour le trouble bipolaire et la schizophrénie, entre 35 et 45 ans pour un trouble anxieux généralisé, à tout âge mais le plus souvent avant 30 ans pour un premier épisode dépressif caractérisé selon le DSM-V). Il est donc important de suspecter une cause secondaire chez un patient ayant l'apparition de symptômes psychotiques à un âge atypique, particulièrement après 40 ans ou à un âge précoce.

Nous avons vu qu'il existe deux modes d'entrées dans cette maladie : brutal ou rapidement progressif. Les symptômes psychiatriques sont communs à ces deux sous-types. Le sous-type d'apparition brutal est caractérisé par des épisodes psychotiques et d'agitation psychomotrice, alors que le sous-type plus indolent est caractérisé par des traits dépressifs et des troubles cognitifs(40). Les symptômes psychiatriques peuvent être initiaux et isolés lors de l'entrée dans l'EH. Les symptômes psychiatriques de l'EH sont dominés par les épisodes psychotiques aigus et hallucinations, suivi de près par les troubles dépressifs. Ensemble, ils constituent la moitié des présentations psychiatriques de l'EH(40). Dans notre étude 26 % (n=6) des cas ont eu une présentation psychiatrique initiale (2 patients présentant un épisode psychotique aigu, 1 patient présentant une manie délirante, 1 patient présentant une catatonie, 2 patients présentant un EDC avec caractéristique psychotique dont 1 patient avec la persistance de symptômes psychotiques malgré amélioration thymique). Parmi les autres patients (n=17), 9 (53%) présentaient des symptômes aspécifiques ne rentrant pas dans des cadres nosographiques de maladie psychiatrique chronique. Chez l'ensemble de ces patients, la présence de « *red flags* », d'anomalies biologiques et paracliniques ont permis de diagnostiquer l'EH. Les cliniciens doivent donc être conscients de la variété et la non spécificité des présentations psychiatriques initiales de l'EH afin de faciliter son diagnostic précoce.

Dans la pratique courante en psychiatrie, les tests sanguins comprennent la TSH pour éliminer une dysthyroïdie pouvant expliquer la symptomatologie psychiatrique, mais les cliniciens devraient être attentifs au fait que la plupart des patients atteints d'EH sont euthyroïdiens au moment du diagnostic(1). La TDM cérébrale doit être pratiquée en urgence

devant tout premier épisode psychotique aigu mais ne retrouvera aucune anomalie en cas d'EH, et une IRM cérébrale normale n'est pas suffisante pour exclure une EH. En cas d'atypicité clinique, l'étude du LCR et la pratique d'un EEG est recommandé par certains auteurs(179–181). Cependant, chez les patients à présentation psychiatrique les études du LCR sont rares(182). D'après Menon et al., seulement 28/46 patients atteints d'EH avec présentation psychiatrique ont eu une analyse du LCR et la recherche des anticorps antithyroïdiens dans le LCR n'a été effectuée dans seulement 6 cas(40). Dans les autres encéphalites auto-immunes, notamment dans l'encéphalite au récepteur NMDA qui est celle qui présente la plus forte association avec les caractéristiques psychotiques, la même constatation a été faite, les études du LCR sont très rares chez les patients atteints de psychose(181,182). Les faibles risques associés à la ponction lombaire doivent être mis en balance avec la valeur diagnostique ajoutée chez ces patients gravement malades. D'autre part, des difficultés sont fréquemment rencontrées en psychiatrie pour interpréter les EEG chez des patients traités par psychotropes. En effet, il est désormais bien connu que les différents types d'agents psychotropes affectent l'EEG. Cependant, une activité anormale telle qu'une répétitivité régulièrement espacée, un rythme anormal ou une augmentation progressive de l'amplitude et de la fréquence suivie d'une diminution graduelle devraient justifier une évaluation par un neurologue(184).

Des indices cliniques subtils, tels qu'un âge atypique de début de la maladie, une présentation clinique atypique, une réponse partielle ou nulle à un traitement antipsychotique ou antidépresseur, associés à des arguments biologiques, électriques et radiologiques, devraient orienter le clinicien vers une cause secondaire(1,97).

Finalement, ce travail de thèse souligne la difficulté diagnostic face à un patient présentant des symptômes psychiatriques atypiques et donc sa prise en charge en pratique clinique courante. L'EH semble être à la frontière entre la psychose auto-immune probable selon Pollak et al. et l'encéphalite auto-immune probable selon Graus et al. Il existe un fossé entre le positionnement de Graus et al. qui est peut-être trop radical et celui de Pollak et al. qui est peut-être trop large et pas assez spécifique. Ces deux papiers sont le reflet de la scission qu'il existe entre la psychiatrie et la neurologie. Ne faudrait-il pas trouver un juste milieu ? Faut-il rester enclaver dans une approche nosographique stricte ? Chaque patient est unique et devrait bénéficier d'une prise en charge personnalisée. Ce travail initialement centré sur l'encéphalite d'Hashimoto m'a demandé d'avoir une vision plus globale. L'encéphalite d'Hashimoto est le reflet de ce questionnement car les patients ne présentent pas de tableaux cliniques bien spécifiques, ne possèdent pas de marqueurs diagnostiques spécifiques mais répondent à des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs qui améliorent leurs pronostics. En effet, aucun marqueur diagnostic d'EH n'a pour le moment été mis en évidence. Le rôle physiopathologique des anticorps antithyroïdiens n'a pas encore été élucidé. L'EH n'engloberait-elle pas plusieurs pathologies auto-immunes distinctes dont la spécificité n'a pas encore été découverte ? La présence des anticorps

antithyroïdiens ne devrait-elle pas être considérée comme un marqueur d'inflammation immunitaire plutôt qu'un marqueur d'une pathologie bien précise ? L'important est de rechercher un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et paracliniques permettant d'orienter au mieux la prise en charge d'un patient et ne pas se limiter à la catégorisation.

Le traitement de l'encéphalite auto-immune et des symptômes psychiatriques associés de confusion, de psychose ou d'agitation peut s'avérer difficile à gérer pour des équipes n'ayant pas l'expertise appropriée en santé mentale mais aussi pour des équipes de psychiatrie n'ayant pas l'expertise appropriée pour la gestion des traitements immunosuppresseurs. La prise en charge de ces patients ne peut se faire que par une approche pluridisciplinaire, en impliquant les neurologues et les psychiatres mais aussi les neuroradiologues et les immunologues, pour permettre une prise en charge optimale du patient(129,182)

Sur le plan pharmacologique, les patients présentant une psychose aiguë sont traités par antipsychotiques. Cependant, leur utilisation dans les psychoses secondaires au encéphalite auto-immune peut entraîner une dysautonomie ou un syndrome malin des neuroleptiques(180,182). Ils doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients suspects de psychose auto-immune (*« start slow, go slow »*). Les antipsychotiques de deuxième génération sont à privilégier devant la meilleure tolérance clinique. En cas de catatonie, les benzodiazépines à forte dose sont recommandées. Ils peuvent également être utilisés en cas d'agressivité. L'électroconvulsivothérapie a été utilisée dans certains cas pour un contrôle rapide des symptômes, avec une efficacité significative rapportée(168,182).

En raison du risque d'exacerbation des symptômes psychotiques ou de manies induites par les corticostéroïdes, il devrait y avoir une indication claire pour une corticothérapie, particulièrement chez les patients présentant une psychose(185).

Bien qu'aucune étude contrôlée contre placebo n'ait été réalisée, l'utilisation des immunothérapies dans les encéphalites auto-immunes est soutenue par une expérience clinique considérable. Pollak et al. suggèrent que l'immunothérapie peut être considérée dans les psychoses auto-immune probable et définie(182). Chez les patients présentant une psychose ne satisfaisant pas les critères permettant un diagnostic de psychose auto-immune, la présence d'inflammation dans le LCR, d'anomalie caractéristique à l'EEG ou à l'IRM peut permettre d'envisager l'immunothérapie. Les antipsychotiques peuvent être diminués progressivement et avec précaution après le traitement par immunothérapie(182). Il n'existe aucune preuve qu'un traitement continu par antipsychotiques puisse prévenir une rechute de la psychose auto-immune(182).

Éthique

Des questions éthiques se posent concernant les patients atteints de psychose auto-immune qui refusent les traitements par immunothérapie. En effet, pour le moment il n'existe pas de preuve suffisante dans la littérature permettant d'affirmer avec certitude leurs utilisations chez les patients dont le diagnostic est incertain ou probable. Dans les cas de diagnostic de psychose auto-immune probable ou définie, aucune étude contrôlée contre placebo n'a été faite. Dans ce contexte, en cas de refus du patient il ne semblerait pas éthique de rendre ce traitement obligatoire(182). Des études portant sur l'analyse clinique et éthique des bénéfices et des risques de l'utilisation de l'immunothérapie versus traitement habituel par antipsychotiques doivent être effectuées.

Limites et forces de l'étude

Cette étude comporte de nombreuses limites : i) il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle ; ii) le nombre de patient inclus dans cette étude est faible et donc il n'est pas possible d'extrapoler les résultats à la population générale ; iii) il existe un biais de sélection car les patients ont été inclus dans des centres spécialisés ; iv) il existe un biais de classement devant l'absence de critères diagnostiques bien défini pour l'EH ; v) il existe un biais d'information notamment de mémorisation de la part des médecins contactés ; et vi) il existe de nombreuses données manquantes en particulier concernant le suivi des patients inclus.

La force de cette étude est qu'il s'agit, à notre connaissance, de la première étude multicentrique en France s'intéressant aux phénotypes psychiatrique et aux critères diagnostics de l'EH. Seul les patients ayant un diagnostic avéré par un médecin senior ont été inclus dans cette étude. Tous les patients sont issus de centres spécialisés dont le diagnostic a été porté par des spécialistes. Les patients ayant une suspicion d'EH sans diagnostic avéré n'ont pas été inclus. Elle permet également d'ajouter 23 nouveaux cas à la littérature médicale. Un important recueil de données de la littérature a été effectué.

CONCLUSION

L'EH est un syndrome rare aux présentations cliniques variées qui doit être envisagé chez tout patient présentant une encéphalopathie aiguë ou subaiguë, avec des troubles cognitifs progressifs et des signes psychiatriques sans étiologie évidente. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion qui doit respecter une démarche minutieuse et systématique. Les cliniciens ont besoin d'être sensibilisés aux repérages des symptômes psychiatriques atypiques et neurologiques ubiquitaires afin d'effectuer ce diagnostic d'exclusion complet. Les patients présentant des symptômes à la frontière entre la psychiatrie et la neurologie doivent être pris en charge rapidement afin d'éviter une chronicité voire l'apparition de séquelles cognitives.

L'EH est controversée, de part une physiopathologie encore confuse, une nomenclature débattue et l'absence de critères diagnostiques bien définis. Bien que les anticorps antithyroïdiens manquent de spécificité, et que leur pathogénicité n'est pas démontrée, leur association avec des symptômes neuropsychiatrique grave ne semble pas être du seulement au hasard. L'encéphalopathie actuellement considérée comme une EH pourrait très bien représenter non pas une entité unique mais un groupe hétérogène de troubles dont les mécanismes pathogéniques sont encore inconnus(67,177).

Un consensus international et multidisciplinaire entre les psychiatres, pédopsychiatres, neurologues, endocrinologues, immunologues, radiologues et pédiatres serait intéressant et nécessaire pour affiner les critères diagnostiques. Des recherches supplémentaires concernant la physiopathologie et les marqueurs biologiques spécifiques sont nécessaires pour aborder les challenges diagnostiques, thérapeutiques et éthiques dans l'évaluation de l'EH au sein de la pratique clinique.

ANNEXES

Panel 1: Proposed diagnostic criteria for autoimmune psychosis

For a diagnosis of possible autoimmune psychosis:

The patient must have current psychotic symptoms of abrupt onset (rapid progression of <3 months) with at least one of the following:

- Currently or recently diagnosed with a tumour
- Movement disorder (catatonia or dyskinesia)
- Adverse response to antipsychotics, raising suspicion of neuroleptic malignant syndrome (rigidity, hyperthermia, or raised creatine kinase)
- Severe or disproportionate cognitive dysfunction
- A decreased level of consciousness
- The occurrence of seizures that are not explained by a previously known seizure disorder
- A clinically significant autonomic dysfunction (abnormal or unexpectedly fluctuant blood pressure, temperature, or heart rate)

If a patient has possible autoimmune psychosis, they should be investigated as per section 5 ("Consensus multimodal approach to the systematic investigation of patients with suspected autoimmune psychosis"), including electroencephalography, MRI, serum autoantibodies, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis (including CSF autoantibodies).

The results should lead to a diagnosis of non-autoimmune psychosis or probable/definite autoimmune psychosis.

For a diagnosis of probable autoimmune psychosis:

The patient must have current psychotic symptoms of abrupt onset (rapid progression of <3 months) with at least one of the seven clinical criteria listed above for possible autoimmune psychosis and at least one of the following:

- CSF pleocytosis of >5 white blood cells per μL
- Bilateral brain abnormalities on T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery MRI highly restricted to the medial temporal lobes

Or two of the following:

- Electroencephalogram encephalopathic changes (ie, spikes, spike-wave activity, or rhythmic slowing [intermittent rhythmic delta or theta activity] focal changes, or extreme delta brush)
- CSF oligoclonal bands or increased IgG index
- The presence of a serum anti-neuronal antibody detected by cell-based assay after exclusion of alternative diagnoses.

For a diagnosis of definite autoimmune psychosis:

The patient must meet the criteria for probable autoimmune psychosis with IgG class anti-neuronal antibodies in CSF.

Note that these criteria do not exclude a diagnosis being made in a patient with an acute onset (<3 months) of psychosis, even if that patient has had a previous psychotic, other psychiatric, or encephalopathic episode that resolved.

(Pollak et al. 2020)

TABLE 4 | Warning signs pointing to an autoimmune etiology in new-onset psychosis.

Yellow flags



- Decreased levels of consciousness
- Abnormal postures or movements (orofacial, limb dyskinesia)
- Autonomic instability
- Focal neurological deficits
- Aphasia or dysarthria
- Rapid progression of psychosis (despite therapy)
- Hyponatremia
- Catatonia
- Headache
- Other autoimmune diseases (e.g., thyroiditis)

Red flags



- Cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytic pleocytosis or CSF-specific oligoclonal bands without evidence for infection
- Epileptic seizures
- Faciobrachial dystonic seizures
- Suspected malignant neuroleptic syndrome
- MRI abnormalities (mesiotemporal hyperintensities, atrophy pattern)
- EEG abnormalities (slowing, epileptic activity or extreme delta brush)

"Red flag" criteria should always prompt determination of anti-neuronal autoantibodies in psychiatric patients. "Yellow flag" criteria should raise suspicion of an autoimmune etiology and include autoimmune encephalitis in the differential diagnoses, in either case if several findings are present.

(Herken et al. 2017)

BIBLIOGRAPHIE

1. Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, Giovanella L. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev* (2016) 15:466–476. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.014
2. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* (1966) 2:512–514. doi:10.1016/s0140-6736(66)92876-5
3. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* (2004) 217:165–168. doi:10.1016/j.jns.2003.09.007
4. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Maneiro-Freire M, Eiris-Puñal J, Bravo-Mata M. Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr Neurol* (2010) 42:143–146. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.09.011
5. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff B, Wilhelm-Gossling C, Bamberg C, Janzen R, Berlit P, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1999) 66:172–176.
6. Hilberath JM, Schmidt H, Wolf GK. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature. *Eur J Pediatr* (2014) 173:1263–1273. doi:10.1007/s00431-014-2391-6
7. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol* (2006) 253:975–984. doi:10.1007/s00415-006-0170-7
8. Li J, Li F. Hashimoto's Encephalopathy and Seizure Disorders. *Front Neurol* (2019) 10:440. doi:10.3389/fneur.2019.00440
9. Graham BR, Shiff N, Nour M, Hasal S, Huntsman R, Almubarak S. Hashimoto Encephalopathy Presenting With Stroke-Like Episodes in an Adolescent Female: A Case Report and Literature Review. *Pediatr Neurol* (2016) 59:62–70. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.003
10. Alazzeah A, Jaroudi S, Gooch M, Peiris AN. Focal neurological presentation in Hashimoto's encephalopathy mimicking a vascular occlusion of the middle cerebral artery. *BMJ Case Rep* (2017) 2017:bcr-2017-219933. doi:10.1136/bcr-2017-219933
11. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* (2006) 63:197–202. doi:10.1001/archneur.63.2.197
12. de Holanda NCP, de Lima DD, Cavalcanti TB, Lucena CS, Bandeira F. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2011) 23:384–390. doi:10.1176/jnp.23.4.jnp384
13. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, Kinomoto K, Kuriyama M. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007) 78:196–197. doi:10.1136/jnnp.2006.093005
14. Selim M, Drachman DA. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001) 71:81–87. doi:10.1136/jnnp.71.1.81
15. Beckmann YY, Top D, Yiğit T. Unusual presentations of Hashimoto's encephalopathy: trigeminal neuralgiaform headache, skew deviation, hypomania. *Endocrine* (2011) 40:495–496. doi:10.1007/s12020-011-9506-x
16. Chung KH, Park JY, Choi J. Optic Neuritis Presenting in Hashimoto's Encephalopathy: a case report. *Korean J Ophthalmol* (2021) doi:10.3341/kjo.2021.0051
17. Salpietro V, Mankad K, Polizzi A, Sugawara Y, Granata F, David E, Ferraù V,

- Gallizzi R, Tortorella G, Ruggieri M. Pediatric Hashimoto's encephalopathy with peripheral nervous system involvement. *Pediatr Int* (2014) 56:413–416. doi:10.1111/ped.12262
18. Sheng B, Lau KK, Li HL, Cheng LF. A case of Hashimoto's encephalopathy with demyelinating peripheral neuropathy. *Eur Neurol* (2005) 53:84–85. doi:10.1159/000085501
19. Kastrop O, Maschke M, Schlamann K, Diener HC. Hashimoto encephalopathy and neuralgic amyotrophy--causal link or chance association? *Eur Neurol* (2005) 53:98–99. doi:10.1159/000085508
20. Amine MM, Ilyas EK, Ahmed B. Acute Myelopathy Associated with Hashimoto's Disease. *Thyroid Disorders Ther* (2018) 07: doi:10.4172/2167-7948.1000229
21. Azuma T, Uemichi T, Funauchi M, Doi S, Matsubara T. Myelopathy associated with Hashimoto's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2000) 68:681–682. doi:10.1136/jnnp.68.5.681
22. Visée H, Mabilia C, Vanderaspolden V, Gazagnes M-D, Glibert G. Recurrent status epilepticus associated with Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav Case Rep* (2013) 1:113–117. doi:10.1016/j.ebcr.2013.06.003
23. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* (2006) 8:328–330. doi:10.1016/j.yebeh.2005.11.005
24. Tsai M-H, Lee L-H, Chen S-D, Lu C-H, Chen M-T, Chuang Y-C. Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Seizure* (2007) 16:713–716. doi:10.1016/j.seizure.2007.05.018
25. Monti G, Pugnaghi M, Ariatti A, Mirandola L, Giovannini G, Scacchetti S, Nichelli P, Meletti S. Non-convulsive status epilepticus of frontal origin as the first manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Epileptic Disord* (2011) 13:253–258. doi:10.1684/epd.2011.0457
26. McKeon A, McNamara B, Sweeney B. Hashimoto's encephalopathy presenting with psychosis and generalized absence status. *J Neurol* (2004) 251:1025–1027. doi:10.1007/s00415-004-0490-4
27. Aydin-Ozemir Z, Tüzün E, Baykan B, Akman-Demir G, Ozbey N, Gürses C, Christadoss P, Gökyiğit A. Autoimmune thyroid encephalopathy presenting with epilepsy partialis continua. *Clin EEG Neurosci* (2006) 37:204–209. doi:10.1177/155005940603700308
28. Casciato S, Di Bonaventura C, Lapenta L, Fattouch J, Ferrazzano G, Fanella M, Di Fabio F, Pasquini M, Amendolea MA, Manfredi M, et al. Recurrent partial seizures with ictal yawning as atypical presentation of Hashimoto's encephalopathy (steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis). *Epilepsy Behav* (2011) 22:799–803. doi:10.1016/j.yebeh.2011.09.023
29. Erickson JC, Carrasco H, Grimes JB, Jabbari B, Cannard KR. Palatal tremor and myorhythmia in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* (2002) 58:504–505. doi:10.1212/wnl.58.3.504
30. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers--report of 5 cases. *Neurology* (1991) 41:228–233. doi:10.1212/wnl.41.2_part_1.228
31. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Dworak N, Bogousslavsky J, Städler C, Portmann L, Despland PA. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* (1996) 11:555–562. doi:10.1002/mds.870110511
32. Taurin G, Golfier V, Pinel J-F, Deburghgraeve V, Poirier J-Y, Edan G, Vérin M. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Mov Disord* (2002) 17:1091–1092. doi:10.1002/mds.10230
33. Endres D, Vry MS, Dykieriek P, Riering AN, Lungen E, Stich O, Dersch R, Venhoff N, Erny D, Mader I, et al. Plasmapheresis Responsive Rapid Onset Dementia with

- Predominantly Frontal Dysfunction in the Context of Hashimoto's Encephalopathy. *Front Psychiatry* (2017) 8:212. doi:10.3389/fpsy.2017.00212
34. Normann C, Frase L, Berger M, Nissen C. Steroid-responsive depression. *BMJ Case Rep* (2013) 2013:bcr2013009101. doi:10.1136/bcr-2013-009101
 35. Wilcox RA, To T, Koukourou A, Frasca J. Hashimoto's encephalopathy masquerading as acute psychosis. *J Clin Neurosci* (2008) 15:1301–1304. doi:10.1016/j.jocn.2006.10.019
 36. Guirgis H, Amar C. A Case of Hashimoto's Encephalopathy Presenting With Acute Psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2014) 26:E1-2. doi:10.1176/appi.neuropsych.13070160
 37. Kisabay A, Balikci K, Sari S, Selcuki D. Psikotik bulgularla seyreden Hashimoto ensefalopatisi: Olgu sunumu. *Dusunen Adam* (2016)85–90. doi:10.5350/DAJPN2016290110
 38. Ogbemor O, Patel K. Hashimoto's encephalopathy: a rare cause of delirium. *BMJ Case Rep* (2019) 12: doi:10.1136/bcr-2019-230118
 39. Bonnet U, Selle C, Kuhlmann R. Delirious Mania Associated with Autoimmune Gastrothyroidal Syndrome of a Mid-Life Female: The Role of Hashimoto Encephalopathy and a 3-Year Follow-Up including Serum Autoantibody Levels. *Case Rep Psychiatry* (2016) 2016:4168050. doi:10.1155/2016/4168050
 40. Menon V, Subramanian K, Thamizh JS. Psychiatric Presentations Herald Hashimoto's Encephalopathy: A Systematic Review and Analysis of Cases Reported in Literature. *J Neurosci Rural Pract* (2017) 8:261–267. doi:10.4103/jnrp.jnrp_440_16
 41. Lalanne L, Meriot M-E, Ruppert E, Zimmermann M-A, Danion J-M, Vidailhet P. Attempted infanticide and suicide inaugurating catatonia associated with Hashimoto's encephalopathy: a case report. *BMC Psychiatry* (2016) 16: doi:10.1186/s12888-016-0719-7
 42. Amamou B, Ben Saida I, Ben Haouala A, Mhalla A, Zaafrane F, Gaha L. Hashimoto's Encephalopathy Revealed by Hypochondriacal Delusion: A Case Report Involving a Male Patient. *Am J Mens Health* (2020) 14:1557988320955080. doi:10.1177/1557988320955080
 43. Liu C-Y, Tseng M-CM, Lin P-H. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (Hashimoto's thyroiditis) presenting as depression: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* (2011) 33:641.e7–9. doi:10.1016/j.genhosppsy.2011.05.019
 44. Arrojo M, Perez-Rodriguez MM, Mota M, Moreira R, Azevedo A, Oliveira A, Abreu P, Marques P, Silva A, Pereira JG, et al. Psychiatric presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Psychosom Med* (2007) 69:200–201. doi:10.1097/PSY.0b013e31803174c0
 45. Savarimuthu MK, Tsheringla S, Mammen P. Psychotic Symptoms of Hashimoto's Encephalopathy: A Diagnostic Challenge. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak* (2019) 30:42–44. doi:10.5765/jkacap.180022
 46. Carlone C, Todini L, Marini I, Majorana M, Casciato S, Giallonardo AT, Pallagrosi M, Salviati M, Biondi M. Acute psychiatric presentation of steroid-responsive encephalopathy: the under recognized side of autoimmune thyroiditis. *Riv Psichiatr* (2013) 48:169–173. doi:10.1708/1272.14042
 47. Lin S-T, Chen C-S, Yang P, Chen C-C. Manic symptoms associated with Hashimoto's encephalopathy: response to corticosteroid treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2011) 23:E20-21. doi:10.1176/jnp.23.1.jnpe20
 48. Ellul P, Gasnier M, Trebossen V, Gaillard R. Immune Activation and Deficit in Neurotransmitters Synthesis in Treatment Resistant Depression: About a Case of Hashimoto Encephalopathy. *Clin Psychopharmacol Neurosci* (2020) 18:463–466. doi:10.9758/cpn.2020.18.3.463
 49. Prat S, Jouan Y, Magnant J, Graux J, El-Hage W. Hashimoto encephalopathy diagnosis after 40 years of a schizophrenia-like disorder. *Schizophr Res* (2012) 139:269–270. doi:10.1016/j.schres.2012.03.034

50. Haider AS, Alam M, Adetutu E, Thakur R, Gottlich C, DeBacker DL, Marks L. Autoimmune Schizophrenia? Psychiatric Manifestations of Hashimoto's Encephalitis. *Cureus* 8: doi:10.7759/cureus.672
51. Müssig K, Bartels M, Gallwitz B, Leube D, Häring H-U, Kircher T. Hashimoto's encephalopathy presenting with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* (2005) 7:292–297. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00196.x
52. Endres D, Perlov E, Stich O, Tebartz van Elst L. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) presenting as major depression. *BMC Psychiatry* (2016) 16:184. doi:10.1186/s12888-016-0897-3
53. Endres D, Perlov E, Riering AN, Maier V, Stich O, Dersch R, Venhoff N, Erny D, Mader I, Tebartz van Elst L. Steroid-Responsive Chronic Schizophreniform Syndrome in the Context of Mildly Increased Antithyroid Peroxidase Antibodies. *Frontiers in Psychiatry* (2017) 8:64. doi:10.3389/fpsy.2017.00064
54. Lee J, Yu HJ, Lee J. Hashimoto encephalopathy in pediatric patients: Homogeneity in clinical presentation and heterogeneity in antibody titers. *Brain Dev* (2018) 40:42–48. doi:10.1016/j.braindev.2017.07.008
55. Boelen R, de Vries T. Clinical characteristics of paediatric Hashimoto's encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* (2021) 32:122–127. doi:10.1016/j.ejpn.2021.04.006
56. Garg M, Sharma SD, Hajela A, Gupta P. Hashimoto Encephalopathy in Children. *Ann Indian Acad Neurol* (2019) 22:357–359. doi:10.4103/aian.AIAN_18_19
57. Vasconcellos E, Piña-Garza JE, Fakhoury T, Fenichel GM. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* (1999) 20:394–398. doi:10.1016/s0887-8994(99)00006-5
58. Alink J, de Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr* (2008) 97:451–453. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00686.x
59. Das S, Reddy B. Hashimoto's encephalopathy presented with mutism: a case report. *Gen Psychiatr* (2021) 34:e100502. doi:10.1136/gpsych-2021-100502
60. Ilias I, Karagiorga V, Paraskevas G, Bougea A, Bourbouli M, Pappa A, Nikopoulou S, Kapaki E. Thyroid Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of Subjects with and without Thyroid Disease: Implications for Hashimoto's Encephalopathy. *J Thyroid Res* (2015) 2015:819072. doi:10.1155/2015/819072
61. Weiss D, Wozniak D, Kluge M. Serum anti-thyroid antibody titers correlate with severity of illness in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Aust N Z J Psychiatry* (2021) 55:925–926. doi:10.1177/0004867420969808
62. Blanchin S, Coffin C, Viader F, Ruf J, Carayon P, Potier F, Portier E, Comby E, Allouche S, Ollivier Y, et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* (2007) 192:13–20. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.08.012
63. Ochi H, Horiuchi I, Araki N, Toda T, Araki T, Sato K, Murai H, Osoegawa M, Yamada T, Okamura K, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* (2002) 528:197–202. doi:10.1016/s0014-5793(02)03307-0
64. Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* (2005) 162:130–136. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.02.004
65. Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, Kuriyama M. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* (2007) 185:195–200. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.01.018

66. Muramatsu T, Ikawa M, Yoneda M, Sugimoto K, Matsunaga A, Yamamura O, Hamano T, Okazawa H, Nakamoto Y. Pathophysiological decrease in the regional cerebral blood flow in Hashimoto's encephalopathy: a multiple-case SPECT study. *Eur Neurol* (2014) 72:13–19. doi:10.1159/000358220
67. Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, Ariño H, Armangue T, Simabukuro M, Iizuka T, Hara M, Saiz A, Sotgiu S, et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology* (2020) 94:e217–e224. doi:10.1212/WNL.00000000000008785
68. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, Papa N, Carnevale A. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* (2003) 60:712–714. doi:10.1212/01.wnl.0000048660.71390.c6
69. Vander T, Hallevy C, Alsaed I, Valdman S, Ifergane G, Wirguin I. 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol* (2004) 251:1273–1274. doi:10.1007/s00415-004-0515-z
70. Hernández Echebarría LE, Saiz A, Graus F, Tejada J, García JM, Clavera B, Fernández F. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* (2000) 54:1539–1540. doi:10.1212/wnl.54.7.1539
71. Zerr I, Hermann P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. *Expert Rev Neurother* (2018) 18:761–772. doi:10.1080/14737175.2018.1519397
72. Sánchez-Valle R, Saiz A, Graus F. 14-3-3 Protein isoforms and atypical patterns of the 14-3-3 assay in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* (2002) 320:69–72. doi:10.1016/s0304-3940(02)00045-9
73. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretschmar HA, Weber T. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* (1998) 43:32–40. doi:10.1002/ana.410430109
74. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* (2003) 60:164–171. doi:10.1001/archneur.60.2.164
75. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* (2003) 114:32–37. doi:10.1016/s1388-2457(02)00343-7
76. Chen P-L, Wang P-Y, Hsu H-Y. Reversible electroencephalographic and single photon emission computed tomography abnormalities in Hashimoto's encephalopathy. *J Chin Med Assoc* (2005) 68:77–81. doi:10.1016/S1726-4901(09)70139-X
77. Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore RL. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* (1995) 45:977–981. doi:10.1212/wnl.45.5.977
78. Pedrosa JL, Knobel M, Barsottini OG, Caboclo LO, Knobel E. The relevance of electroencephalogram as a follow-up test in Hashimoto encephalopathy course after corticosteroids therapy. *Acta Neurol Belg* (2012) 112:409–411. doi:10.1007/s13760-012-0089-y
79. Chen N, Qin W, Wei C, Wang X, Li K. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci* (2011) 300:169–172. doi:10.1016/j.jns.2010.09.019
80. Jegatheeswaran V, Chan M, Chen YA. MRI Findings of Two Patients With Hashimoto Encephalopathy. *Cureus* (2021) 13:e15697. doi:10.7759/cureus.15697
81. Grommes C, Griffin C, Downes KA, Lerner AJ. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis presenting with diffusion MR imaging changes. *AJNR Am J Neuroradiol* (2008) 29:1550–1551. doi:10.3174/ajnr.A1113
82. Song YM, Seo DW, Chang GY. MR findings in Hashimoto encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* (2004) 25:807–808.
83. McCabe DJ, Burke T, Connolly S, Hutchinson M. Amnesic syndrome with bilateral

- mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* (2000) 54:737–739. doi:10.1212/wnl.54.3.737
84. Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* (1997) 49:246–247. doi:10.1212/wnl.49.1.246
85. Zimmermann P, Stranzinger E. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis. *Pediatr Radiol* (2012) 42:891–893. doi:10.1007/s00247-011-2309-7
86. Watemberg N, Greenstein D, Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol* (2006) 21:1–5. doi:10.1177/08830738060210010201
87. Bonmann E, Prumbaum M, Stippich C, Ringleb P, Sliwka U. Hashimoto encephalopathy: rare cause of stroke in young patient. *Neurologist* (2009) 15:342–344. doi:10.1097/NRL.0b013e3181921aef
88. Forchetti CM, Katsamakakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* (1997) 49:623–626. doi:10.1212/wnl.49.2.623
89. Kalita J, Misra UK, Rathore C, Pradhan PK, Das BK. Hashimoto's encephalopathy: clinical, SPECT and neurophysiological data. *QJM* (2003) 96:455–457. doi:10.1093/qjmed/hcg075
90. Bertoni M, Falcini M, Sestini S, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: an additional case. *Eur J Intern Med* (2003) 14:434–437. doi:10.1016/j.ejim.2003.06.002
91. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, Ahmed A, Cauli A, Montaldo C, Passiu G, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* (2000) 9:573–583. doi:10.1191/096120300678828695
92. Chen JJ-H, Yen R-F, Kao A, Lin C-C, Lee C-C. Abnormal regional cerebral blood flow found by technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus patients with normal brain MRI findings. *Clin Rheumatol* (2002) 21:516–519. doi:10.1007/s100670200126
93. Chang CP, Shiau YC, Wang JJ, Ho ST, Kao A. Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* (2002) 61:774–778. doi:10.1136/ard.61.9.774
94. Chen JJH, Shiau YC, Wang JJ, Ho ST, Kao A. Abnormal regional cerebral blood flow in primary antiphospholipid antibody syndrome patients with normal magnetic resonance imaging findings. A preliminary report. *Scand J Rheumatol* (2002) 31:89–93. doi:10.1080/03009740252937603
95. Pupi A, Sestini S, De Cristofaro MT, Emmi L, Marchione T, Salvati G, Gobbi FL, Massacesi L, Meldolesi U. Use of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime SPET for the study of cerebral blood flow reactivity after acetazolamide infusion in patients with Behçet's disease. *Eur J Nucl Med* (2000) 27:700–706. doi:10.1007/s002590050565
96. v Maydell B, Kopp M, v Komorowski G, Joe A, Juengling FD, Korinthenberg R. Hashimoto encephalopathy - is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* (2002) 33:86–89. doi:10.1055/s-2002-32364
97. Pari E, Rinaldi F, Premi E, Codella M, Rao R, Paghera B, Panarotto MB, De Maria G, Padovani A. A follow-up ¹⁸F-FDG brain PET study in a case of Hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *J Neurol* (2014) 261:663–667. doi:10.1007/s00415-013-7228-0
98. Seo SW, Lee BI, Lee JD, Park SA, Kim KS, Kim SH, Yun MJ. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry* (2003) 74:504–506. doi:10.1136/jnnp.74.4.504
99. Lagström RMB, Østerbye NN, Henriksen OM, Høgh P. Hashimoto's encephalopathy: Follow-up data from neuropsychology, lumbar puncture, and FDG-PET. *Clin Case Rep* (2019) 7:1750–1753. doi:10.1002/ccr3.2367
100. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2006) 18:14–20. doi:10.1176/jnp.18.1.14
101. Gregory TA, Jones GN, Loh Y. Hemiencephalitis: a hyperaemic presentation of Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep* (2019) 12: doi:10.1136/bcr-2019-230011
102. Al-Wafai A, Wahba M, Doss VT, Elijovich L. Hashimoto encephalopathy with angiographic CNS vasculitis. *Neurol Clin Pract* (2014) 4:519–521. doi:10.1212/CPJ.0000000000000071
103. Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* (2000) 54:769–770. doi:10.1212/wnl.54.3.769
104. Duffey P, Yee S, Reid IN, Bridges LR. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* (2003) 61:1124–1126. doi:10.1212/01.wnl.0000090462.62087.a1
105. Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, Parisi J, Kleinschmidt-Demasters BK, Lassmann H, Ransohoff RM. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* (2005) 228:3–5. doi:10.1016/j.jns.2004.08.015
106. Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N, Bromfield E, Samuels MA, Folkerth R. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2002) 73:601–602. doi:10.1136/jnnp.73.5.601-a
107. Vermeersch G, Maes J. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease: a rare but frequently missed neuropsychiatric syndrome. *Acta Neurol Belg* (2021) 121:821–822. doi:10.1007/s13760-021-01682-6
108. Brooks BL, Barlow KM. A methodology for assessing treatment response in Hashimoto's encephalopathy: a case study demonstrating repeated computerized neuropsychological testing. *J Child Neurol* (2011) 26:786–791. doi:10.1177/0883073810391532
109. Cummings RR, Bagley SC, Syed S, Dong N, Lin A. Hashimoto's encephalopathy: a case report with neuropsychological testing. *Gen Hosp Psychiatry* (2007) 29:267–269. doi:10.1016/j.genhosppsych.2007.01.003
110. Gayatri NA, Whitehouse WP. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* (2005) 47:556–558. doi:10.1017/s0012162205001088
111. Mazzù I, Mosti S, Caltagirone C, Carlesimo GA. Hashimoto's encephalopathy: neuropsychological findings. *Neurol Sci* (2012) 33:653–656. doi:10.1007/s10072-011-0813-z
112. Sabbah-Talasazan L, Piryatinsky I. Neuropsychological impairment in Hashimoto's encephalopathy: A case report and literature review. *Appl Neuropsychol Adult* (2018) 25:572–580. doi:10.1080/23279095.2017.1326048
113. Galluzzi S, Geroldi C, Zanetti O, Frisoni GB. Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2002) 15:175–179. doi:10.1177/089198870201500309
114. Gayatri NA, Whitehouse WP. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* (2005) 47:556–558. doi:10.1017/s0012162205001088
115. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* (2010) 288:194–196. doi:10.1016/j.jns.2009.09.030
116. Robles-Cedeño R, Gich J, Genís Batlle D, Ramió-Torrentà L. Rapidly progressive dementia with false-positive PCR *Tropheryma whipplei* in CSF. A case of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* (2015) 355:213–215. doi:10.1016/j.jns.2015.05.043

117. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* (2016) 15:391–404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
118. Kontoangelos K, Economou M, Kandaraki A, Mylona V, Makrygiannis I, Papadimitriou GN. Psychotic Symptoms in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis. (2013) doi:10.5281/zenodo.7869
119. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J* (1949) 2:555–562. doi:10.1136/bmj.2.4627.555
120. Morgado P, Mendonça-Gonçalves M. Acute Mania Induced by Hypothyroidism in a Male Patient After Thyroidectomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2016) 28:e21-22. doi:10.1176/appi.neuropsych.15090219
121. Khemka D, Ali JA, Koch CA. Primary hypothyroidism associated with acute mania: case series and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2011) 119:513–517. doi:10.1055/s-0031-1277137
122. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, Wilhelm-Gössling C, Bamberg C, Janzen RW, Berlit P, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1999) 66:172–176. doi:10.1136/jnnp.66.2.172
123. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Vargas D, Meissner B, Ladogana A, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* (2009) 132:2659–2668. doi:10.1093/brain/awp191
124. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche J-L, Golanska E, Baldeiras I, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. *Mol Neurobiol* (2016) 53:2189–2199. doi:10.1007/s12035-015-9167-5
125. Llorens F, Villar-Piqué A, Hermann P, Schmitz M, Goebel S, Waniek K, Lachmann I, Zerr I. Cerebrospinal fluid non-phosphorylated tau in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative prospective study with 14-3-3. *J Neurol* (2020) 267:543–550. doi:10.1007/s00415-019-09610-8
126. Li Q-X, Varghese S, Sarros S, Stehmann C, Doecke JD, Fowler CJ, Masters CL, Collins SJ. CSF Tau supplements 14-3-3 protein detection for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis while transitioning to next generation diagnostics. *J Clin Neurosci* (2018) 50:292–293. doi:10.1016/j.jocn.2018.01.064
127. Gauthier AC, Baehring JM. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci* (2017) 35:72–73. doi:10.1016/j.jocn.2016.09.019
128. Santoro D, Colombo I, Ghione I, Peverelli L, Bresolin N, Sciacco M, Prella A. Steroid-responsive Hashimoto encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Sci* (2011) 32:719–722. doi:10.1007/s10072-011-0610-8
129. Ellul P, Groc L, Tamouza R, Leboyer M. The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis: Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. *Frontiers in Psychiatry* (2017) 8:54. doi:10.3389/fpsy.2017.00054
130. Endres D, Leyboldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, Wandinger K-P, Falkai P, Arolt V, Stich O, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2020) 270:803–818. doi:10.1007/s00406-020-01113-2
131. Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med* (2006) 1:15–23. doi:10.1007/BF02934715
132. Litmeier S, Prüss H, Witsch E, Witsch J. Initial serum thyroid peroxidase antibodies

- and long-term outcomes in SREAT. *Acta Neurol Scand* (2016) 134:452–457. doi:10.1111/ane.12556
133. Ishii K, Hayashi A, Tamaoka A, Mizusawa H, Shoji S, Usuki S. Thyrotropin-Releasing Hormone-Induced Myoclonus and Tremor in a Patient With Hashimoto's Encephalopathy. *The American Journal of the Medical Sciences* (1995) 310:202–205. doi:10.1097/00000441-199511000-00005
134. Chaudhuri A, Behan PO. moodl. *J Neurol Sci* (2005) 235:75–76; author reply 77. doi:10.1016/j.jns.2005.04.007
135. Boyer O, Tron F, Boyer PO. Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ?5.
136. Autoimmunity: experimental and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* (1986) 475:1–427.
137. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem* (2006) 43:173–183. doi:10.1258/000456306776865043
138. Moodley K, Botha J, Raidoo DM, Naidoo S. Immuno-localisation of anti-thyroid antibodies in adult human cerebral cortex. *J Neurol Sci* (2011) 302:114–117. doi:10.1016/j.jns.2010.11.027
139. Naicker M, Naidoo S. Expression of thyroid-stimulating hormone receptors and thyroglobulin in limbic regions in the adult human brain. *Metab Brain Dis* (2018) 33:481–489. doi:10.1007/s11011-017-0076-3
140. Crisanti P, Omri B, Hughes E, Meduri G, Hery C, Clauser E, Jacquemin C, Saunier B. The expression of thyrotropin receptor in the brain. *Endocrinology* (2001) 142:812–822. doi:10.1210/endo.142.2.7943
141. Pancholi V. Multifunctional alpha-enolase: its role in diseases. *Cell Mol Life Sci* (2001) 58:902–920. doi:10.1007/pl00000910
142. Terrier B, Degand N, Guilpain P, Servettaz A, Guillevin L, Mouthon L. Alpha-enolase: a target of antibodies in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* (2007) 6:176–182. doi:10.1016/j.autrev.2006.10.004
143. Gini B, Lovato L, Laura L, Cianti R, Riccardo C, Cecotti L, Laura C, Marconi S, Anghileri E, Armini A, et al. Novel autoantigens recognized by CSF IgG from Hashimoto's encephalitis revealed by a proteomic approach. *J Neuroimmunol* (2008) 196:153–158. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.02.015
144. Oide T, Tokuda T, Yazaki M, Watarai M, Mitsuhashi S, Kaneko K, Hashimoto T, Ohara S, Ikeda S. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* (2004) 217:7–12. doi:10.1016/j.jns.2003.08.005
145. Benvenga S, Guarneri F. Homology between TSH-R/Tg/TPO and Hashimoto's encephalopathy autoantigens. *Front Biosci (Landmark Ed)* (2020) 25:229–241. doi:10.2741/4804
146. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* (2007) 21:799–811. doi:10.2165/00023210-200721100-00002
147. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, Alamowitch S, Fain O, Mekinian A. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* (2016) 15:1129–1133. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.008
148. Kutluk MG, Haznedar P, Bektas O, Kadem N, Tuncer GO, Albayrak P, Teber S. Hashimoto's encephalopathy in children: different manifestations of five cases. *Acta Neurol Belg* (2019) 119:595–599. doi:10.1007/s13760-019-01191-7
149. Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, Blanchard G, Steshenko D, Loiseau-Corvez M-N, Husson B, Brauner R, Tardieu M, Deiva K. Hashimoto's encephalopathy: identification and

- long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol* (2013) 17:280–287.
doi:10.1016/j.ejpn.2012.11.003
150. Bektas Ö, Yılmaz A, Kendirli T, Siklar Z, Deda G. Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* (2012) 46:132–135. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.009
151. Berger I, Castiel Y, Dor T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment - unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr* (2010) 99:1903–1905. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01967.x
152. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* (2016) 13:34–46. doi:10.1007/s13311-015-0391-5
153. Jacobs J, Schwartz A, McDougale CJ, Skotko BG. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet* (2016) 170:1899–1902.
doi:10.1002/ajmg.a.37674
154. Cornejo R, Venegas P, Goñi D, Salas A, Romero C. Successful response to intravenous immunoglobulin as rescue therapy in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep* (2010) 2010:bcr0920103332. doi:10.1136/bcr.09.2010.3332
155. Wirkowski E, Libman RB, Batash M. Hashimoto's encephalopathy-response to intravenous immunoglobulin. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (1998) 7:265–266.
doi:10.1016/s1052-3057(98)80038-4
156. Drulović J, Andrejević S, Bonaci-Nikolić B, Mijailović V. Hashimoto's encephalopathy: a long-lasting remission induced by intravenous immunoglobulins. *Vojnosanit Pregl* (2011) 68:452–454. doi:10.2298/vsp1105452d
157. Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001) 70:132. doi:10.1136/jnnp.70.1.132
158. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics* (2016) 13:34–46. doi:10.1007/s13311-015-0391-5
159. El-Ghariani K, Unsworth DJ. Therapeutic apheresis--plasmapheresis. *Clin Med (Lond)* (2006) 6:343–347. doi:10.7861/clinmedicine.6-4-343
160. Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: A case report and review of the literature. *J Clin Apher* (2015) 30:188–192.
doi:10.1002/jca.21353
161. Nieuwenhuis L, Santens P, Vanwalleghem P, Boon P. Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. *Acta Neurol Belg* (2004) 104:80–83.
162. Gul Mert G, Horoz OO, Herguner MO, Incecik F, Yildizdas RD, Onenli Mungan N, Yuksel B, Altunbasak S. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature. *Int J Neurosci* (2014) 124:302–306. doi:10.3109/00207454.2013.836706
163. Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* (2005) 64:165–166. doi:10.1212/01.WNL.0000148580.98997.C5
164. Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* (2013) 331:67–71.
doi:10.1016/j.jns.2013.05.009
165. Nepal G, Shing YK, Yadav JK, Rehrig JH, Ojha R, Huang DY, Gajurel BP. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand* (2020) 142:449–459. doi:10.1111/ane.13291
166. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* (1999) 41:79–84.
doi:10.1159/000008007
167. Maas A, Braun KPJ, Geleijns K, Jansen FE, van Royen-Kerkhof A. Risks and Benefits of Rituximab in the Treatment of Hashimoto Encephalopathy in Children: Two Case

- Reports and a Mini Review. *Pediatr Neurol* (2017) 66:28–31. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.002
168. Mooneyham GC, Ferrafiat V, Stolte E, Fuchs DC, Cohen D. Developing Consensus in the Assessment and Treatment Pathways for Autoimmune Encephalitis in Child and Adolescent Psychiatry. *Frontiers in Psychiatry* (2021) 12:268. doi:10.3389/fpsy.2021.638901
169. Osman H, Panicker A, Nguyen P, Mitry M. Hashimoto's Encephalopathy: A Rare Cause of Seizure-like Activity. *Cureus* (2021) 13:e14626. doi:10.7759/cureus.14626
170. Varrasi C, Vecchio D, Magistrelli L, Strigaro G, Tassi L, Cantello R. Auditory seizures in autoimmune epilepsy: a case with anti-thyroid antibodies. *Epileptic Disorders* (2017) 19:99–103. doi:https://doi.org/10.1684/epd.2017.0904
171. Lee M-J, Lee H-S, Hwang J-S, Jung D-E. A case of Hashimoto's encephalopathy presenting with seizures and psychosis. *Korean J Pediatr* (2012) 55:111–113. doi:10.3345/kjp.2012.55.3.111
172. Erol I, Saygi S, Alehan F. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* (2011) 45:420–422. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.010
173. Fatourech V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2005) 19:53–66. doi:10.1016/j.beem.2004.11.006
174. Lee SW, Donlon S, Caplan JP. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's encephalopathy: a case and review. *Psychosomatics* (2011) 52:99–108. doi:10.1016/j.psym.2010.12.010
175. Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Hunder GG. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy. *Neurology* (1999) 53:1579–1581. doi:10.1212/wnl.53.7.1579
176. Valencia-Sanchez C, Pittock SJ, Mead-Harvey C, Dubey D, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga S, Trenerry MR, Zalewski NL, Zekeridou A, McKeon A. Brain dysfunction and thyroid antibodies: autoimmune diagnosis and misdiagnosis. *Brain Commun* (2021) 3:fcaa233. doi:10.1093/braincomms/fcaa233
177. Tyler KL, Rüegg S. The neuromythology of Hashimoto encephalopathy: The emperor has no clothes. *Neurology* (2020) 94:55–56. doi:10.1212/WNL.0000000000008776
178. Serrier J, Branger P, Gondolf C, Khoy K, Derache N, Le Mauff B, Comby E, Mariotte D. [The detection of antithyroid antibodies in cerebrospinal fluid using fluorescent enzyme immuno assay (FEIA) is suitable for biological diagnosis of Hashimoto's encephalopathy]. *Ann Biol Clin (Paris)* (2021) 79:159–167. doi:10.1684/abc.2021.1636
179. Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodl T, Hasan A, Falkai P. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry* (2020) 21:241–254. doi:10.1080/15622975.2018.1555376
180. Herken J, Prüss H. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients. *Front Psychiatry* (2017) 8:25. doi:10.3389/fpsy.2017.00025
181. Mané-Damas M, Vinke A, Hoffmann C, Zong S, Losen M, Molenaar PC, Damoiseaux J, Koudijs S, Rouhl RPW, Martinez-Martinez P. Unidentified Neuronal Surface IgG Autoantibodies in a Case of Hashimoto's Encephalopathy. *Front Immunol* (2020) 11:1358. doi:10.3389/fimmu.2020.01358
182. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, Klein H, Steiner J, Frodl T, Bogerts B, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry* (2020) 7:93–108. doi:10.1016/S2215-0366(19)30290-1
183. Graus F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis or autoimmune psychosis? *Eur Neuropsychopharmacol* (2021) 50:112–114. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.05.004

184. Aiyer R, Novakovic V, Barkin RL. A systematic review on the impact of psychotropic drugs on electroencephalogram waveforms in psychiatry. *Postgrad Med* (2016) 128:656–664. doi:10.1080/00325481.2016.1218261
185. Gable M, Depry D. Sustained corticosteroid- induced mania and psychosis despite cessation: A case study and brief literature review. *Int J Psychiatry Med* (2015) 50:398–404. doi:10.1177/0091217415612735

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

RESUME

Introduction : L'encéphalite d'Hashimoto (EH) est une entité rare et controversée dans la littérature, associant des symptômes neurologiques et psychiatriques atypiques, dont le diagnostic ne peut être porté qu'après réalisation d'un bilan d'exclusion exhaustif. Des anomalies non spécifiques sont retrouvées lors de l'étude du LCR, de l'EEG et de l'IRM cérébrale. La physiopathologie n'a pas encore été élucidée. Des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs permettent d'améliorer le pronostic de ces patients.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique, a été réalisée sur les données des patients atteints d'EH, recueillies de janvier 2020 à septembre 2021. Les données anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et relatives à la prise en charge du patient ont été recueillies. Les objectifs de l'étude étaient de phénotyper la présentation clinique et biologique de ces patients et de discuter l'implication des psychiatres dans leurs prise en charge.

Résultats : Vingt-trois patients ont été inclus dans cette étude. Les symptômes neurologiques les plus fréquemment retrouvés étaient des troubles neurocognitifs (n=11), des mouvements anormaux (n=10), des céphalées (n=10), une altération de la conscience (n=9), des crises d'épilepsies (n=8) et une ataxie (n=8). Six patients avaient une présentation psychiatrique initiale qui comprenait un épisode psychotique aigu (n=2), un épisode maniaque avec caractéristique psychotique (n=1), une catatonie (n=1) et un EDC avec caractéristique psychotique (n=2). D'autres symptômes psychiatriques isolés ont également été retrouvés. Dans le sérum, l'ensemble des patients avaient une augmentation des anticorps antithyroïdiens. Des anomalies aspécifiques du LCR ont été retrouvées chez 16 patients. L'EEG était anormal chez 16 patients. L'IRM cérébrale était anormale chez 7 patients. Les corticostéroïdes ont été utilisés chez 22 patients, les IgIV chez 4 patients et les immunosuppresseurs chez 8 patients. Treize patients ont présenté une rechute au cours de l'évolution. Treize patients ont développé des séquelles secondaires à l'épisode d'EH.

Discussion : La nomenclature et les critères diagnostiques de l'EH sont débattus dans la littérature. Il s'agit d'une entité à la frontière entre la « psychose auto-immune » et « l'encéphalite auto-immune ».

Conclusion : Le diagnostic d'EH est un véritable challenge pour les cliniciens. Il doit être évoqué lors de la présence de symptômes neuro-psychiatriques atypiques associés à des arguments biologiques et radiologiques, afin d'adapter au mieux la prise en charge du patient.

Mots clés : Encéphalite d'Hashimoto, encéphalite auto-immune, psychose auto-immune