



HAL
open science

Analyse d'une démarche diagnostique d'une pathologie neuropsychiatrique : l'encéphalite limbique auto-immune à présentation psychiatrique

Charlotte Coquillas

► To cite this version:

Charlotte Coquillas. Analyse d'une démarche diagnostique d'une pathologie neuropsychiatrique : l'encéphalite limbique auto-immune à présentation psychiatrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-03999038>

HAL Id: dumas-03999038

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03999038v1>

Submitted on 21 Feb 2023

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.



HAL Authorization

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 2022 par

Charlotte COQUILLAS

Née le 14 Février 1995 à Bordeaux (33)

**Analyse d'une démarche diagnostique d'une pathologie neuropsychiatrique :
l'encéphalite limbique auto-immune à présentation psychiatrique**

Directeurs de thèse

Madame le Docteur Julie BERNARD

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE, Co-directeur

Jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX, Présidente

Monsieur le Professeur Dominique GUEHL, Juge

Madame le Docteur Cécile MARCHAL, Juge

Madame le Docteur Clélia QUILES, Juge

Monsieur le Docteur Frédéric VILLEGA, Rapporteur

Remerciements personnels

Mes remerciements vont à ceux qui m'ont toujours soutenue. A Lucas dans un premier temps, toujours le premier, merci d'être là, de m'écouter et d'arriver à me comprendre.

A mes meilleurs amis : les « K-Asso's » comme on a l'habitude de se nommer ; qui me permettent de m'évader de la médecine le temps d'un soir, d'un instant. Merci pour les moments de rires et de joies mais aussi pour les moments plus difficiles où se resserre notre soutien sans faille. Quoi vous dire de plus que vous ne sachiez déjà ? Un merci de plus à ceux qui ont apporté beaucoup à cette thèse par une petite action : merci à Dadoo et Mimi pour votre relecture au bord de la piscine sous 35°, merci à Guillaume pour avoir sauvé ma mise en page.

A Clémence, Jessica et Adélaïde : malgré l'éloignement géographique, vous restez toujours aussi précieuses pour moi.

A Elise et Brume sans qui mes années d'internat en psychiatrie n'auraient pas été les mêmes. De même merci à Joanna sur qui je peux toujours compter depuis ce fameux stage à Carreire. Merci à Luca d'avoir toujours les mots justes.

A Alice et Amélie qui ont toujours su être là, malgré les distances et les emplois du temps chargés.

A Océane pour tous ces moments de partage sans jugement.

Un merci particulier à mes co-internes rencontrés lors de mon stage en neurologie ainsi qu'à nos deux super chefs de clinique. En plus de l'expérience médicale, j'ai trouvé une expérience humaine auprès de vous.

A tous les médecins qui ont su m'encadrer et me transmettre leur savoir avec justesse, particulièrement aux Dr Cazenave, Dr Karine Martin, Dr Wagner, Dr Tandonnet, aux Pr Meissner et Tison, Dr Laurens, Dr Daubigney, Dr Le Bihan, Dr Legigan, Dr Guiresse, Dr Leblond. J'ai apprécié travailler avec chacun d'entre vous. Merci pour vos encouragements, vos conseils et d'avoir fait de moi la psychiatre que je suis aujourd'hui. Une pensée pour les équipes soignantes de Carreire 4, du service des ECT de Charles Perrens, de l'HDJ des adolescents à Agen, du CADS, du 10^{ème} aile 1 de Pellegrin, de Minkowski et de l'USIP.

Enfin à mes six grands-parents : vous avez toujours été à mes côtés.

Au Rapporteur

Monsieur le Docteur Frédéric VILLEGA

Neuropédiatre,

Praticien Hospitalier,

Docteur en Neurosciences,

Hôpital des Enfants sur le site de l'hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

J'ai l'honneur que vous ayez accepté d'être le rapporteur de cette présentation et je vous en remercie sincèrement. J'ai eu la chance de me former un temps à vos côtés lors d'un stage d'externat au cours duquel j'ai beaucoup appris. J'avais pu y constater votre bienveillance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Dominique GUEHL

Neurologue,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Docteur en Neurosciences,

Chef de service de neurophysiologie clinique de l'enfant et de l'adulte,

Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être membre du jury lors de ma soutenance de thèse. Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés. J'ai pu bénéficier de votre expérience en neuropsychiatrie que pendant un court instant, ce qui fut tout de même très enrichissant. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Cécile MARCHAL

Neurologue,

Praticien Hospitalier,

Chef de service des Epilepsies et Mouvements Anormaux,

Hôpital Pellegrin, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. J'ai eu la chance de pouvoir travailler à vos côtés. Je vous remercie pour toute l'expérience partagée ainsi que de la précieuse confiance que vous m'avez accordée pour la gestion des symptômes psychiatriques des patients de votre service. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Clélia QUILES

Psychiatre,

Praticien Hospitalier,

Docteur en Sciences Cognitives,

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA),

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être membre du jury pour ma soutenance de thèse. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier de votre savoir et de votre expérience. Le stage à vos côtés a été particulièrement enrichissant tant sur le plan humain que scientifique. Votre bienveillance envers tous est source d'inspiration. La confiance et le soutien que vous avez pu m'accorder, ont été très précieux. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux directeurs de thèse

Madame le Docteur Julie BERNARD

Psychiatre,

Chef de Clinique,

Docteur en Neurosciences,

Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire (PGU),

Centre Hospitalier Charles Perrens.

Je tiens particulièrement à vous remercier pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Je vous remercie de plus de votre soutien et de m'avoir accompagnée jusqu'au bout. Vous avez su me guider face à un sujet de thèse qui n'était pas des moindres. Je tiens à vous assurer toute ma gratitude et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Psychiatre,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Docteur en Neurosciences,

Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire (PGU),

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je suis honorée que vous ayez accepté d'être un des directeurs de cette thèse. Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés, mais j'ai pu bénéficier de votre précieux enseignement. Je vous prie d'accepter ces mots de reconnaissance et de profond respect.

A la Présidente du jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Psychiatre,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Docteur en Epidémiologie,

Coordnatrice du DES de Psychiatrie à l'Université de Bordeaux,

Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte (UNIVA),

Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être Présidente du jury pour la soutenance de ma thèse. Je tiens particulièrement à vous remercier de votre bienveillance envers les internes et de la confiance que vous m'avez accordée lors des différents stages dans votre pôle. Travailler à vos côtés est extrêmement enrichissant. Vos enseignements et votre soutien sont précieux. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Table des matières

Abréviations	12
Introduction.....	14
1 Etat des connaissances.....	15
1.1 Encéphalites limbiques auto-immunes	15
1.1.1 Historique du concept	15
1.1.2 Atteinte limbique dans l'encéphalite limbique auto-immune	17
1.1.2.1 Atteinte anatomique	17
1.1.2.2 Immunité du système nerveux central.....	18
1.1.2.2.1 Données immunohistochimiques.....	18
1.1.2.2.2 Actions des anticorps	19
1.1.2.3 Altération de la barrière hémato-encéphalique	20
1.1.3 Caractéristiques des encéphalites limbiques auto-immunes à anticorps contre le neuropile à symptomatologie psychiatrique	21
1.1.3.1 Encéphalites auto-immunes anti-NMDAR (Tableaux 1 et 2).....	21
1.1.3.1.1 Fonctionnement des récepteurs neuronaux NMDA	21
1.1.3.1.2 Physiopathologie	21
1.1.3.1.3 Données socio-démographiques.....	22
1.1.3.1.4 Facteurs favorisants	22
1.1.3.1.5 Symptômes cliniques.....	23
1.1.3.1.6 Pronostic.....	25
1.1.3.2 Autres encéphalites limbiques avec une symptomatologie psychiatrique.....	27
1.1.3.2.1 Encéphalites pouvant induire des tableaux psychiatriques isolés (Tableaux 1 et 2, Annexes 1 et 2)	27
1.1.3.2.2 Encéphalites ayant des symptômes psychiatriques associés aux symptômes neurologiques.....	28
1.1.3.3 Examens complémentaires dans les encéphalites limbiques auto-immunes.....	28
1.1.3.3.1 Recherche des anticorps	28
1.1.3.3.2 Sur le plan biologique.....	29
1.1.3.3.3 Ponction lombaire	29
1.1.3.3.4 Imagerie cérébrale	30
1.1.3.3.5 EEG.....	30
1.1.3.4 Recommandations internationales pour le diagnostic des encéphalites limbiques.	34
1.1.3.5 Traitements des encéphalites limbiques auto-immunes	34
1.1.3.5.1 Traitements symptomatiques psychiatriques et neurologiques.....	34

1.1.3.5.2	Traitement immunomodulateur	37
1.1.3.5.3	Traitement tumoral.....	37
1.1.3.5.4	Traitement de rééducation	38
1.2	Etat des connaissances en psychiatrie	38
1.2.1	Parcours de soin actuel en psychiatrie du patient atteint d'encéphalite limbique auto-immune	38
1.2.2	Recommandations internationales pour les psychiatres pour la prise en charge des encéphalites limbiques.....	39
1.2.3	Pathologies neuropsychiatriques : l'exemple de l'encéphalite limbique auto-immune	41
2	Rapport de cas.....	44
2.1	Méthodologie	44
2.2	Cas clinique.....	45
2.2.1	Présentation initiale	45
2.2.2	Aggravation clinique de la pathologie.....	47
2.2.3	Phase séquellaire.....	49
3	Discussion.....	49
3.1	Coordonner les soins neuropsychiatriques, deux spécialités du même organe.....	50
3.1.1	Traquer les signes neurologiques mineurs en psychiatrie	50
3.1.1.1	Symptômes psychiatriques dans l'encéphalite limbique auto-immune, signes trompeurs à ne pas omettre	50
3.1.1.2	Place des examens complémentaires en psychiatrie.....	51
3.1.1.2.1	Recommandations de prescription des examens complémentaires en psychiatrie en France	51
3.1.1.2.2	Accessibilité des examens complémentaires en psychiatrie : un frein à la prise en charge	52
3.1.1.3	Place des signes neurologiques en psychiatrie	53
3.1.2	Symptômes psychiatriques chez les patients ayant une pathologie neurologique	54
3.1.3	Intérêt de la création d'une équipe de neuropsychiatrie	55
3.2	Psychotropes dans l'encéphalite limbique auto-immune : nécessité d'une utilisation modérée et prudente.....	57
3.2.1	Utilisation des psychotropes	57
3.2.1.1	Favorisation de l'errance diagnostique	57
3.2.1.2	Résistance au traitement : signal d'alerte pour les psychiatres.....	58
3.2.2	Cas particuliers de la catatonie et du SMN	59
3.2.2.1	SMN ou la nécessité d'une remise en question diagnostique	59
3.2.2.2	Catatonie, syndrome neuropsychiatrique commun	60
3.3	Immuno-psychiatrie : une discipline en plein essor.....	61

3.3.1	Pathologies psychiatriques et auto-immunes : pathologies aux frontières communes ?	61
3.3.2	Vers une nouvelle classification des patients ayant des symptômes psychotiques ? ..	62
3.3.3	La psychose auto-immune : nouvelle entité ?.....	63
3.3.3.1	Caractéristiques de la psychose auto-immune	63
3.3.3.2	Vers l'utilisation de traitements immunologiques en psychiatrie ?.....	65
	Conclusion	67
	Annexes	68
	Bibliographie.....	73

Abréviations

AMPA Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Receptor

BAV3 Bloc Atrio-Ventriculaire de type 3

BHE Barrière Hémato-Encéphalique

CA1 et 3 Collatérales de Schaffer 1 et 3

CASPR2 Contactin-Associated Protein-like 2

CBA Cell Based Assay

CHU Centre Hospitalo-Universitaire

CNEP Crise Psychogène Non Epileptique

CPK Créatine Phosphokinase

D1R Dopamine 1 Receptor

D2R Dopamine 2 Receptor

DPPX Dipeptidyl Peptidase-like Protein-6

DSM Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux

ECT Electroconvulsivothérapie

EEG Electroencéphalogramme

EphB2 Ephédrine B2 (récepteur à l')

FLAIR Fluid-Attenuated Inversion Recovery

GABA_b Gamma-Amino-Butyric-Acid b Receptor

GAD65 Glutamate Acid Decarboxylase 65

GB Globules Blancs

GlyR Glycine Receptor

HAS Haute Autorité de Santé

HSV Herpes Simplex Virus

Ig Immunoglobuline

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IV Intraveineux

LCR Liquide Céphalo-Rachidien

LGI1 Leucine-rich Glioma Inactivated 1

mGluR5 metabotropic Glutamate Receptor 5

mRS Modified Rankin Scale

NEOS anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status

NMDAR N-Méthyl-D-Aspartate-Receptor

PANDAS Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections

PANSS Positive And Negative Syndrome Scale

PCR Polymerase Chain Reaction

PL Ponction Lominaire

SIADH Syndrome Inapproprié de sécrétion de l'Hormone Anti-Diurétique

SMN Syndrome Malin des Neuroleptiques

SSR Soins de Suite et de Réadaptation

TDM-TAP Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne

TEP-FDG Tomographie par Emission de Positons au Fluorodésoxyglucose

TOC Trouble Obsessionnel Compulsif

UHR Ultra Haut Risque

VGKCC Voltage-Gated Calcium Channel Complex

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

VZV Virus Varicelle-Zona

Introduction

C'est au début du XIX^{ème} siècle que Antoine Laurent Bayle, psychiatre français, évoque pour la première fois la corrélation entre symptômes psychiatriques et atteintes du système nerveux central dans sa thèse sur la *paralyse générale*, qui correspond à ce que l'on appelle de nos jours la *neurosyphilis*. A la même époque, Etienne Georget, également psychiatre français, fait l'hypothèse de la folie en tant qu'affection cérébrale idiopathique par opposition aux autres pathologies organiques induisant des symptômes psychiatriques dont les symptômes psychotiques. Ils étaient les défenseurs d'une psychiatrie scientifique et objectivable qui devait déjà faire face à ses détracteurs (1).

De nos jours, cette distinction entre *organique* et *non organique* existe toujours. Il s'agirait de ne plus opposer les pathologies *organiques* et *mentales*, qui constituent plutôt l'ensemble des maladies de l'univers médical (2). Spitzer, psychiatre américain à l'origine de la publication du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux-III (DSM-III) (1980), parlait des troubles psychiatriques comme d'un « sous-ensemble de troubles médicaux ». Ces définitions évoluent à travers le DSM-IV (1994) et le DSM-V (2013). Le DSM-V explique ainsi que pour poser un diagnostic en psychiatrie, « les symptômes ne doivent pas être imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale ». Cette définition correspond à certaines pathologies neurologiques, qui peuvent présenter une symptomatologie psychiatrique typique rendant le diagnostic difficile. Les encéphalites limbiques en sont un exemple. Au début du XXI^{ème} siècle, 85% des encéphalites au sens large étaient de causes inconnues au Royaume-Uni (3). Ce taux diminue aux alentours de 60% dans les années 2010, dans un contexte de découvertes de nouveaux virus et de nouvelles encéphalites dysimmunitaires. La découverte des encéphalites limbiques auto-immunes et surtout l'amélioration de leurs connaissances au fil des années, ont permis de remettre en lumière cette dualité neuropsychiatrique et les frontières fines entre les deux spécialités.

Les encéphalites limbiques auto-immunes sont classiquement définies par des symptômes psychiatriques, cognitifs, et neurologiques tels que des crises d'épilepsie ou des mouvements anormaux. La présentation clinique initiale est fréquemment un tableau psychiatrique floride sans qu'une clinique psychiatrique précise n'ait pu à ce jour être identifiée (4). Certains patients ne présenteront jamais de symptôme neurologique (5). De nombreux patients sont ainsi examinés en premier lieu par des psychiatres. Or, les encéphalites limbiques auto-immunes restent un diagnostic mal connu des spécialistes, notamment des psychiatres (6). La question d'encéphalite limbique passée inaperçue chez certains patients présentant des troubles psychiatriques chroniques se pose alors. De plus, les encéphalites limbiques sont potentiellement traitables au contraire des pathologies

psychiatriques bien souvent chroniques. Un traitement délivré rapidement permet de réduire la morbi-mortalité chez ces patients (6). Malgré une amélioration dans la prise en charge des patients présentant une encéphalite limbique, le délai de prise en charge reste un enjeu majeur.

Dans la première partie, nous détaillerons l'état actuel des connaissances sur les encéphalites limbiques auto-immunes. Nous décrirons le concept d'encéphalite limbique auto-immune ainsi que les différents types d'anticorps pouvant intéresser les psychiatres. Nous évoquerons les modalités actuelles de prises en charge de ces patients en psychiatrie. Enfin, nous nous arrêterons sur l'histoire de la relation neuropsychiatrique, dualité se devant d'être au centre de cette prise en charge.

Dans la seconde partie, nous rapporterons le cas clinique d'une patiente ayant une encéphalite auto-immune à anticorps contre les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) avec des symptômes psychiatriques prédominants.

Dans la troisième partie, nous discuterons des différentes limites de ces recommandations internationales pour les psychiatres, ce qui permettra de démontrer la nécessité de travailler une relation privilégiée entre neurologues et psychiatres. La place des psychotropes sera aussi questionnée dans la prise en charge de ces encéphalites. Enfin, sera évoqué le devenir de l'immuno-psychiatrie, discipline en plein essor.

1 Etat des connaissances

1.1 Encéphalites limbiques auto-immunes

1.1.1 Historique du concept

L'équipe britannique de Brierley, neuro-pathologiste, décrit dès 1960 des cas d'encéphalites aiguës et subaiguës sans identification virale. Après étude post-mortem, les réactions inflammatoires semblaient plus importantes au niveau des lobes temporaux médians et du système limbique, tant sur le plan macroscopique qu'histologique (7). Dans cette étude, il est précisé que le terme "limbique" impliquait l'uncus, l'amygdale, l'hippocampe et gyrus dentés, les gyrus hippocampiques et cingulaires. Les auteurs n'ont retrouvé aucun germe ni d'inclusion intranucléaire ni de nécrose du lobe temporal, éliminant ainsi le diagnostic d'encéphalite virale.

En 1968, Corsellis *et al.* théorisent l'encéphalite limbique (8). Ils caractérisèrent les atteintes anatomopathologiques (macroscopiques et histologiques) de la substance grise en mettant en évidence une dégénérescence et une inflammation des tissus principalement au niveau du cortex insulaire, de l'hippocampe, de l'amygdale et des corps mamillaires. L'atteinte était bilatérale mais asymétrique. L'hypothalamus, le thalamus et les noyaux gris centraux étaient bien moins atteints. Sur le plan histologique, ils notaient une fibrose gliale avec une prolifération d'astrocytes, ainsi qu'une perte neuronale et de myéline importante. De la nécrose cérébrale pouvait être présente, très localisée, et principalement dans la substance grise, au niveau de l'amygdale. L'inflammation était marquée par des nodules gliaux diffus au niveau de différentes structures du lobe temporal interne, de nombreux phagocytes ainsi que des infiltrations périvasculaires.

Ainsi, les caractéristiques inflammatoires décrites par Corsellis *et al.* étaient identiques à celles des encéphalites virales. Cependant lors d'une cause virale, la nécrose semble être nettement plus importante à l'examen macroscopique du cerveau, et l'atteinte semble toucher certaines zones en dehors du cortex limbique. De plus, elles seraient d'évolution plus aiguë, et la composante inflammatoire plus importante comparée aux autres formes d'encéphalites où la perte neuronale semblerait plus importante. Corsellis *et al.* ont mis en évidence dans cette même étude, le lien entre encéphalite et cancer. Dans les trois rapports de cas décrits, tous les patients avaient un carcinome bronchique. Cela donna naissance au concept d'*encéphalite limbique paranéoplasique*, dont on sait aujourd'hui qu'elle est principalement caractérisée par des anticorps ayant pour cibles des antigènes intracellulaires, les anticorps anti-(onco)neuronaux. Ils sont toujours associés à une tumeur maligne (9,10).

Par la suite, certains auteurs décrivent des cas d'encéphalite sans tumeur maligne associée (9). Ce n'est qu'en 2005, après la découverte d'antigènes de surface chez une japonaise de 59 ans, que la définition de l'encéphalite limbique se précise. Cette patiente était décédée suite à des crises généralisées tonico-cloniques résistantes aux traitements. L'IRM montrait des hypersignaux bilatéraux des lobes temporaux médians et le long des putamens, faisant suspecter une encéphalite herpétique sans virus retrouvé (11). Des anticorps contre les NMDAR avaient été retrouvés dans le sérum en post-mortem, permettant à l'équipe de Dalmau *et al.* de théoriser l'encéphalite limbique à anticorps anti-neuropile en 2006 (12).

Ainsi, les différentes descriptions faites depuis le XXème siècle ont permis de différencier deux formes d'encéphalites :

- Les encéphalites limbiques paranéoplasiques à anticorps anti-neuronaux, non pathogènes,
- Les encéphalites limbiques auto-immunes à anticorps contre le neuropile, pathogènes.

Ces dernières peuvent atteindre d'autres structures cérébrales en dehors du système limbique mais le terme *limbique* persiste.

Les encéphalites limbiques auto-immunes sont donc caractérisées depuis 2005 et la découverte d'anticorps contre des antigènes de surface synaptique. Le concept est cependant connu depuis les années soixante à travers le concept d'*encéphalite limbique* de Corsellis *et al.*.

1.1.2 Atteinte limbique dans l'encéphalite limbique auto-immune

1.1.2.1 Atteinte anatomique

Le système limbique, dont on doit l'apparition du concept à Paul Broca dès le XIX^{ème} siècle, est le système de régulation du comportement, des émotions et de la peur. Il est composé en partie de l'hippocampe et de l'amygdale, structures principales, ainsi que du noyau antérieur du thalamus, des corps mamillaires, du fornix, du gyrus cingulaire et parahippocampique, de l'hypothalamus (13). L'hippocampe est composé de connexions tri-synaptiques partant du gyrus denté, allant vers les collatérales de Schaffer 3 (CA3) et 1 (CA1), puis vers le subiculum. Il présente de nombreuses connexions avec l'amygdale - qui est impliquée dans l'expression de la peur et des comportements en lien avec les émotions - en partie via les cortex cingulaire et orbitofrontal (14).

Les données radiologiques indiquent que l'hippocampe et l'amygdale sont les structures principalement touchées dans les encéphalites dysimmunitaires (15,16). Les conséquences peuvent être des altérations macroscopiques, possiblement à type d'augmentation du volume au début de la maladie puis régulièrement d'atrophie en phase séquellaire. Les études portant sur l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) fonctionnelle de repos chez les sujets atteints d'encéphalite limbique montraient une diminution de la connectivité entre certaines structures limbiques (l'hippocampe, l'amygdale) et des structures corticales dont le gyrus frontal inférieur (F3 ou aire de Broca dans l'hémisphère gauche), le lobe temporal supérieur et les cortex cingulaires antérieur et postérieur impliqués dans le stockage, la restitution mnésique et la gestion des émotions (17). La plupart de ces structures anatomiques participent au circuit de Papez, circuit de la mémoire au long cours, épisodique ou sémantique (13).

Les auto-anticorps visent des antigènes au niveau du neuropile du système limbique principalement, tout en pouvant avoir des conséquences au niveau d'autres structures anatomiques telles que le cortex frontal. Le neuropile est le tissu où se trouvent les connexions (synapses) entre les axones neuronaux et les dendrites de la substance grise. Ces anticorps peuvent viser des récepteurs de surface ou des protéines synaptiques altérant les transmissions des potentiels d'action, empêchant

la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe, autrement dit le renforcement de l'efficacité synaptique (18). Cette potentialisation offre une meilleure plasticité neuronale et joue un rôle dans l'apprentissage, la mémoire et le traitement de la peur (19).

Nous savons aujourd'hui que le terme « d'encéphalites limbiques auto-immunes » regroupe les encéphalites limbiques ainsi que les encéphalites anti-NMDAR qui sont, régulièrement localisées au niveau des systèmes limbique et extra-limbique (4). Les résultats d'IRM de patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR confirment des atteintes possibles en dehors du cortex limbique avec des hypersignaux dans le cortex frontal, le cortex pariétal, les noyaux gris centraux ou le tronc cérébral (20). L'aire tegmentale ventrale d'où partent la voie mésolimbique et mésocorticale dopaminergiques, se situe au niveau du tronc cérébral et projette des connexions vers le cortex préfrontal. Ces deux voies sont respectivement impliquées dans les symptômes positifs et négatifs des troubles schizophréniques (21). Le cortex préfrontal, est lui-même impliqué dans certaines fonctions cognitives telles que les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information. Ainsi, la connaissance des atteintes anatomiques des encéphalites limbiques auto-immunes permet de mieux appréhender les symptômes les plus fréquemment retrouvés.

1.1.2.2 Immunité du système nerveux central

L'altération du signal électrique excitateur ou inhibiteur, peut donc être due à un dysfonctionnement synaptique. Certaines structures synaptiques, telles que les récepteurs, peuvent être prises pour cibles du fait d'une dysrégulation du système immunitaire de manière globale (activation de l'immunité innée et adaptative) et au niveau cérébral (altération de la barrière hémato-encéphalique) (19).

Ce ne sont cependant que des hypothèses, tous les patients ayant une encéphalite dysimmunitaire, y compris pour un même anticorps, ne possèdent pas tous les mêmes altérations.

1.1.2.2.1 Données immunohistochimiques

Les données immunohistochimiques dans le cadre des encéphalites limbiques auto-immunes, montrent principalement des lymphocytes B (marqueur CD20+) très présents autour des vaisseaux cérébraux, associés à des plasmocytes. Au contraire, les macrophages (marqueur CD68+) et des lymphocytes T (marqueurs CD3+, CD4+, CD8+) sont retrouvés de manière homogène dans tout le

parenchyme, suggérant des interactions entre ces cellules de l'immunité innée et adaptative. On retrouve aussi une activation des cellules microgliales et une prolifération astrocytaire (22).

Le tissu microglial est composé en majorité des macrophages parenchymateux cérébraux. Il a pour fonction de préserver l'intégrité synaptique avec des actions pro ou anti-inflammatoires. L'activation microgliale au niveau de l'hippocampe augmenterait le risque de crises épileptiques (19). Associées à la microglie, les cellules astrocytaires aident aussi à la régulation synaptique. L'activation astrocytaire peut déclencher une cascade d'activation astrocytes-neurones pouvant induire des modifications fonctionnelles persistantes au niveau des synapses excitatrices (19).

Dans certaines encéphalites, des lymphocytes T CD8+ sont retrouvés au contact des neurones, suggérant un rôle pathogène (23). Cependant, les études sur l'immunophénotypage des lymphocytes ne sont pas toutes en concordance. En effet, certains auteurs ont montré un rapport lymphocytes CD4+/CD8+ plasmatique en faveur d'une hyperactivation des CD4+, dont le taux dépendrait du délai d'apparition des crises épileptiques (24). D'autres ont noté un rapport CD4+/CD8+ diminué dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et ce quel que soit le type d'anticorps (19). Chez certains patients, les taux de lymphocytes B, T et des plasmocytes γ sont plus élevés (23). En revanche, il n'y aurait pas d'augmentation du taux de lymphocytes B CD19+ dans le sérum des encéphalites ayant des anticorps identifiés (25).

Plus précisément, il semble exister des infiltrats inflammatoires importants de cellules sécrétant des anticorps dans les espaces périvasculaires : des plasmoblastes ou des plasmocytes qui disposent du même marqueur cellulaire CD138+, et qui sécrètent les immunoglobulines (26). L'hypothèse principale correspond donc à une synthèse intrathécale d'anticorps (27). Celle-ci serait médiée par les lymphocytes B localisés au niveau cérébral, γ compris lorsque la barrière hémato-encéphalique n'est pas altérée (20). Les résultats des études sur le rôle des lymphocytes T et B dans les encéphalites limbiques auto-immunes pourraient permettre de trouver des approches diagnostiques et thérapeutiques plus spécifiques.

1.1.2.2.2 Actions des anticorps

Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps, les plus souvent retrouvées dans les encéphalites sont des IgG 1 et 3 qui sont connues pour activer le complément, qui n'est cependant pas l'activité principale dans cette pathologie. Il existe une possible activation de la cascade du complément seulement dans les cas d'encéphalites avec tumeur (26).

Les Ig vont plutôt être amenées à être directement pathogènes, en étant spécifiques d'un épitope antigénique (partie de l'antigène reconnue spécifiquement par l'anticorps), au contraire des encéphalites paranéoplasiques à anticorps anti-neuronaux qui sont seulement un marqueur oncologique (19). Les anticorps vont former des complexes immuns par action directe sur les récepteurs synaptiques. Ils peuvent être agonistes ou antagonistes de ces récepteurs bloquant ainsi le signal synaptique. Ils peuvent aussi se lier aux récepteurs et entraîner leur internalisation diminuant leur densité au niveau de la synapse (18). Il est possible que l'action des anticorps sur les récepteurs soit due à une production d'anticorps contre le récepteur lui-même, ou par mimétisme moléculaire. Ces anticorps seraient alors produits lors d'une réaction de protection contre une infection (18). Les lymphocytes B via la production des auto-anticorps ont ainsi un rôle à jouer dans les mécanismes d'action mis en jeu dans ces maladies auto-immunes, en étant directement pathogènes au niveau synaptique.

1.1.2.3 Altération de la barrière hémato-encéphalique

Le système nerveux central est normalement protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Dans les pathologies auto-immunes touchant le système nerveux central, il existe possiblement des altérations de cette BHE permettant le passage dans le LCR des auto-anticorps (28). Sans altération de la BHE, les souris de l'étude de Diamond *et al.* en 2009 ayant un sérum enrichi en auto-anticorps ne présentaient aucun symptôme (18). Cependant, les dysfonctionnements mis en jeu lors d'encéphalites dysimmunitaires ne sont pas encore parfaitement compris, les patients ne possédant pas tous les mêmes altérations.

En fonction des mécanismes d'altération mis en jeu, les anticorps pathogènes peuvent être produits dans le sérum et transportés dans le LCR via des mécanismes d'altération de la BHE (18). Celle-ci peut être due à une activation de cellules endothéliales au niveau des jonctions entre la circulation sanguine et le LCR qui peut survenir lors d'épisodes infectieux, inflammatoires, ou lors de situations de stress, d'activité intense, du fait d'une augmentation importante et brutale du taux sanguin d'adrénaline. Les anticorps peuvent aussi être transportés à travers la BHE par d'autres molécules immunitaires. Les anticorps spécifiques des NMDAR peuvent aussi la traverser seuls à travers le récepteur NMDA. Ainsi, lors de moments de stress physiologique et biologique, la BHE peut être altérée permettant le passage dans le LCR de certains auto-anticorps expliquant l'absence de synthèse intrathécale dans de nombreuses encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3 Caractéristiques des encéphalites limbiques auto-immunes à anticorps contre le neuropile à symptomatologie psychiatrique

Il existe de nombreuses cibles antigéniques. En fonction de l'antigène cible, les symptômes peuvent être différents. Tous les patients présentant une encéphalite limbique auto-immune, n'ont pas de symptôme psychiatrique. La principale est l'encéphalite anti-NMDAR (29). Elle est l'encéphalite limbique auto-immune la plus fréquente et par conséquent la plus étudiée. C'est aussi celle qui présente le plus de symptômes psychiatriques isolés avec presque 60% d'anticorps NMDAR positifs chez les patients ayant des tableaux essentiellement psychiatriques (30).

1.1.3.1 Encéphalites auto-immunes anti-NMDAR (Tableaux 1 et 2)

1.1.3.1.1 Fonctionnement des récepteurs neuronaux NMDA

Les récepteurs NMDA sont le plus souvent formés de deux sous-unités NR1 et de deux sous-unités NR2. La glycine, co-agoniste du glutamate, se fixe sur les unités NR1, le glutamate sur les unités NR2 (19). La présence des NMDAR à la surface membranaire post-synaptique est régulée par le récepteur à l'éphédrine (EphB2) (récepteur tyrosine kinase). Les récepteurs neuronaux sont en effet en perpétuel mouvement. Pour que les NMDAR se stabilisent dans la synapse, il est nécessaire que EphB2 se fixe à leur sous-unité NR1. Il y a ainsi un recrutement des récepteurs au niveau de la surface post-synaptique (19). Les NMDAR sont ainsi stabilisés à l'intérieur de la synapse par leurs interactions avec EphB2.

1.1.3.1.2 Physiopathologie

Les auto-anticorps NMDAR visent les sous-unités NR1 et empêchent ainsi l'interaction entre NR1 et EphB2. Malgré une répartition ubiquitaire de la sous-unité NR1, les réactions se feraient principalement au niveau de l'hippocampe, suggérant des différences de conformation de l'épitope (31). Les anticorps NMDAR ne se fixent donc pas sur tous les NMDAR mais principalement sur ceux exprimés dans l'hippocampe, formés en partie par les sous-unités NR2B (12). Le recrutement des récepteurs en intra-synaptique ne se fait alors pas. Les récepteurs vont rester sur la membrane

neuronale hors de la synapse ou seront internalisés, entraînant une altération de la transmission du signal électrique (32). Cet hypofonctionnement des NMDAR altère la potentialisation à long terme impliquée dans la mémoire et diminue la plasticité cérébrale. De manière réactionnelle, on observe une baisse des récepteurs synaptiques dopaminergiques D1 parallèlement à la présence des anticorps NMDAR (33). L'hypofonctionnement glutamatergique par internalisation des NMDAR va ainsi conduire aux symptômes de l'encéphalite anti-NMDAR.

1.1.3.1.3 Données socio-démographiques

Les encéphalites anti-NMDAR sont les plus fréquentes, même si elles restent rares avec une incidence qui augmente et qui est sensiblement identique à celle de l'encéphalite herpétique, soit environ un à cinq patients par million d'habitants (34). Selon Sarkis *et al.*, 37% des patients avaient moins de 18 ans (35). Ce sont d'ailleurs les encéphalites les plus retrouvées chez les mineurs, devant les encéphalites virales, notamment herpétiques (36). L'âge moyen était de 21 ans dans les études qui prenaient en compte les mineurs, et de 27 ans chez celles qui excluaient les moins de 18 ans (37). Il existe moins de cas chez les patients ayant plus de 40 ans, cela représente seulement 15,5% des cas. L'encéphalite anti-NMDAR concerne le plus souvent les femmes avec un sex ratio de 8 : 1 (37). Les femmes enceintes ou en post-partum peuvent être touchées et représentent environ 5% de toutes les encéphalites anti-NMDAR. Tous les nouveau-nés sont nés en bonne santé (32). Les encéphalites anti-NMDAR touchent donc plus fréquemment les femmes jeunes en âges de procréer.

1.1.3.1.4 Facteurs favorisants

Plusieurs formes d'encéphalites anti-NMDAR ont été décrites : celles associées à une tumeur, celles post-infection herpétique, et les autres. Environ 30 à 40% des patients ont une tumeur associée, parmi eux 5% sont des hommes. La tumeur le plus souvent associée est le tératome ovarien retrouvé dans 96% des cas (37,38). L'hypothèse formulée est celle d'une expression tumorale des NMDAR par les différents tissus du tératome, induisant ainsi une immunité croisée. Il est possible que les symptômes d'encéphalite s'expriment alors même que la tumeur a été réséquée (39).

Il est régulièrement décrit des encéphalites auto-immunes post-infection virale à Herpes Simplex Virus (HSV) (36). Cependant cela ne semble concerner que 7 à 12,5% de toutes les encéphalites anti-NMDAR (40). L'infection herpétique se manifeste fréquemment par une méningo-encéphalite

herpétique qui touche de manière caractéristique le cortex temporal médian. Les symptômes cliniques peuvent être identiques. Ainsi dans les trois mois après un épisode d'encéphalite infectieuse, lors de rechute clinique ou lors d'apparition d'un tableau psychiatrique, il est important de doser en systématique les auto-anticorps contre le neuropile (36).

A ce jour, il n'a pas été mis en évidence de lien entre certains facteurs génétiques et l'apparition de l'encéphalite anti-NMDAR. Ces recherches sont rendues difficiles par la rareté de la pathologie mais des études internationales à ce sujet sont en cours. Les infections comme celles post-HSV ainsi que les cancers tels que les tératomes ovariens peuvent donc être des facteurs de risque au développement d'une auto-immunité contre NMDAR.

1.1.3.1.5 Symptômes cliniques

Les encéphalites anti-NMDAR sont celles qui sont le plus à risque de présenter des symptômes psychiatriques. Presque 100% des patients auront des symptômes psychiatriques (20). Ces symptômes psychiatriques surviennent majoritairement chez les adultes ou les adolescents, alors que les enfants ont plutôt des formes majoritairement neurologiques avec troubles du comportement. L'équipe de Dalmau a classiquement décrit trois phases cliniques : une phase prodromale, une phase psychiatrique et une phase neurologique (34).

1.1.3.1.5.1 Phase prodromale

Tout d'abord une phase prodromale avec des symptômes viraux aspécifiques tels qu'un syndrome grippal à type de céphalées, douleurs musculaires et articulaires, fièvre (à partir de 38°), nausées, diarrhées durant environ une à deux semaines.

1.1.3.1.5.2 Symptômes psychiatriques

Les premiers symptômes psychiatriques viendraient 15 jours après le syndrome pseudo-grippal (37). Plus de 80% des encéphalites anti-NMDAR présentent en premier lieu des symptômes psychiatriques. Les plus fréquents sont les troubles du comportement et les symptômes psychotiques rapportés chez 68% des patients: agitation (jusqu'à 70% des patients dans certaines études) (41), auto- ou hétéro-agressivité, bizarreries, désorganisation du comportement, de la pensée ou des émotions, soliloque, impulsivité, apragmatisme. Chez 67 à 73% des patients, il est retrouvé des symptômes positifs avec des hallucinations principalement auditives, visuelles, et/ou des idées délirantes, particulièrement de persécution ou moins fréquemment de grandeur (37,41).

Fréquemment, les auteurs citent « un changement de personnalité » pour désigner ce cortège de symptômes aspécifiques.

Les symptômes thymiques sont aussi très présents, retrouvés chez 47% des patients, Des tableaux maniaques ou hypomaniaques sont décrits, s'illustrant par une agitation psychomotrice, une labilité émotionnelle, une irritabilité, et une désinhibition (37). Il est également décrit des cas de « tableaux dépressifs » sans précision (4,35). Il est possible de trouver des symptômes anxieux pouvant être liés aux idées délirantes, aux symptômes d'humeur ou prenant l'allure de symptômes obsessionnels compulsifs (37). Enfin 7% des patients ont des idées suicidaires ou font une tentative de suicide (37). Les fonctions instinctuelles sont régulièrement perturbées avec des modifications des conduites alimentaires (6% des patients) ainsi que des troubles du sommeil (21% des patients) comme une insomnie, une hypersomnie, des cauchemars ou une inversion du rythme nyctéméral (37). Ainsi, les symptômes psychiatriques sont les premiers signes cliniques à apparaître chez les patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR. Ils sont aspécifiques mais florides et peuvent parfois être isolés.

1.1.3.1.5.3 Symptômes neurologiques

Les symptômes neurologiques apparaissent généralement dans un troisième temps, durant la phase dite hyperkinétique. Leur évolution s'écoule sur plusieurs semaines à plusieurs mois. Les symptômes neurologiques le plus souvent décrits sont les mouvements anormaux. Ils sont divers et sont retrouvés chez 75% des patients, principalement à type de dyskinésies faciales (pouvant être confondues avec des dyskinésies secondaires aux neuroleptiques). Un blépharospasme ou une crise oculogyre peuvent être aussi visibles. L'atteinte des membres se manifestent généralement par des mouvements choréathétosiques (notamment en post-herpétique) ou dystoniques (34).

L'autre symptôme neurologique classique est la crise d'épilepsie, pouvant être décrite comme un malaise dans un premier temps. Elle est retrouvée dans plus de 57% des cas. Dans 19,3% des cas la crise est unique, dans 30,7% elle est répétée. Il est également retrouvé des états de mal épileptiques non réfractaires (25%) ou réfractaires (25%) (38). Chez l'adulte, plus d'un patient sur deux a des symptômes de dysautonomie comme des variations de la température, des troubles digestifs, une incontinence urinaire, des sueurs nocturnes, une tachycardie, des variations de la pression artérielle sans adaptation de la fréquence cardiaque, des dysfonctionnements érectiles et une hypersalivation (20,41).

Environ 40% des patients auront des troubles de la vigilance (41). Parmi eux, il n'est pas rare que certains patients nécessitent une prise en charge en soins intensifs du fait d'une hypoventilation d'origine centrale, possiblement mortelle. L'aide ventilatoire peut aller de plusieurs semaines à plusieurs mois (20,42). D'autres patients se retrouveront en réanimation du fait des symptômes dysautonomiques. En résumé, les symptômes neurologiques de l'encéphalite NMDAR sont

principalement représentés par les mouvements anormaux, les épilepsies et les symptômes dysautonomiques.

1.1.3.1.5.4 Symptômes neuropsychiatriques

En parallèle des trois phases, des symptômes neuropsychiatriques peuvent être présents. Le terme « neuropsychiatrique » peut être utilisé par certains auteurs devant l'incapacité à classer ces symptômes à la frontière entre les deux disciplines. C'est le cas des symptômes de la catatonie et cognitifs. Dans les revues de la littérature, environ 30% des patients avaient des symptômes de catatonie (37). Ce syndrome neuropsychiatrique se définit par des symptômes principaux, que sont : le mutisme, le négativisme, la stupeur, des expressions grimaçantes, la catalepsie, les prises de posture, la flexibilité cireuse, l'écholalie, l'échopraxie, l'agitation, les stéréotypies et le maniérisme. L'échelle de Bush-Francis permet de la caractériser (43). Dans une étude prospective de 2019, Espinola-Nadurille *et al.*, ont étudié l'incidence chez 58 patients ayant un diagnostic d'encéphalite anti-NMDAR. Ils ont retrouvé un taux supérieur à 70% de diagnostic de catatonie selon l'échelle de Bush-Francis. Ils avaient de manière significative plus de symptômes positifs associés (75,6% des patients catatoniques avaient des idées délirantes, $p=0,012$; 65,9% des hallucinations visuelles, $p=0,032$; et 56,1% des hallucinations auditives, $p=0,024$) ou de troubles de l'attention (87,8% des patients, $p=0,019$) (44). Environ la moitié des patients de l'étude avaient des symptômes de catatonie maligne se définissant, entre-autre, par la présence de symptômes neurovégétatifs.

Une atteinte cognitive est retrouvée dans la plupart des cas d'encéphalites anti-NMDAR. L'atteinte est principalement une amnésie antérograde, ce qui peut engendrer des errances diagnostiques notamment chez les personnes âgées. De manière plus inconstante, on peut retrouver un syndrome dysexécutif, une altération de la vitesse de traitement et des troubles phasiques. D'après certaines publications, on peut évoquer une quatrième phase, qui correspond à la phase séquellaire évoluant de quelques mois à plusieurs années, où les symptômes cognitifs et les troubles du comportement sont ceux que l'on retrouve le plus fréquemment (20). Des symptômes psychiatriques peuvent aussi persister tels que des symptômes psychotiques ou de dépression (41).

Les symptômes de l'encéphalite anti-NMDAR se distinguent par des symptômes psychiatriques et neurologiques inconstants, sans tableau clinique spécifique.

1.1.3.1.6 *Pronostic*

L'encéphalite NMDA peut être de bon pronostic après traitement. Après un suivi de deux ans, 81% des patients auront une bonne évolution avec un score sur l'échelle fonctionnelle de Rankin entre 0 (pas de symptôme) et 2 (handicap faible) (43). Environ la moitié des patients répondent

favorablement à des traitements de première ligne dans les quatre premières semaines du traitement (45). Les patients répondant aux traitements de première ligne auront un faible score de Rankin à 24 mois. L'amélioration clinique semble significativement liée à la baisse du taux d'anticorps dans le sérum (20).

La mortalité de l'encéphalite anti-NMDAR est d'environ 5 à 11% (46). Les patients décèdent des complications liées à des prises en charge en unité de soins intensifs (sepsis, arrêts cardio-respiratoires, complications thromboemboliques) ou du fait d'un état de mal épileptique réfractaire (27). Les facteurs de mauvais pronostic vital sont la prise en charge en unité de soins intensifs avec notamment la nécessité d'intuber sur des défaillances respiratoires sévères, les troubles de la conscience, le retard au traitement, l'âge (supérieur ou égal à 25 ans), des électroencéphalogrammes (EEG) montrant plus de 50% d'ondes lentes (46).

Les patientes ayant une tumeur ovarienne auraient un meilleur pronostic du fait d'une meilleure réponse au traitement (retrait chirurgical de la tumeur en plus du traitement immunomodulateur) (20). Leur taux d'anticorps avant traitement est significativement plus élevé que chez les patientes sans tumeur ovarienne. Elles feront par la suite moins de rechute que le groupe de patients sans tumeur associée (45). Il est démontré que plus le traitement (immunothérapie avec traitement tumoral) est délivré tôt moins il y a de risque de séquelles neuropsychiatriques. En effet, Dalmau *et al.* ont constaté un meilleur pronostic chez les patients pris en charge dans les quatre premiers mois du développement de la maladie (20).

En 2019, l'équipe de Balu *et al.* a défini un score prédictif de l'état fonctionnel neurologique du patient à un an après le diagnostic d'encéphalite anti-NMDAR (NEOS : anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status) (47). Il comportait le retard au traitement (plus de quatre semaines après le début de la maladie), la mauvaise réponse au traitement (pas de réponse dans les quatre semaines du début du traitement), la nécessité d'une prise en charge en unité de soins intensifs, la présence d'anomalies à l'IRM cérébrale, la présence de plus de 20 cellules leucocytaires dans le LCR. Plus le score NEOS était élevé plus le patient avait un mauvais statut fonctionnel neurologique.

Le risque de rechute est d'environ 12% dans les deux ans après le traitement ; les symptômes seraient moins sévères (45). Il semblerait que les patients sans tumeur, recevant une seconde ligne de traitement soient moins à risque de faire une rechute à 24 mois, par rapport à ceux recevant seulement une première ligne de traitement (45). Ainsi, le pronostic des encéphalites NMDAR repose principalement sur la rapidité de l'instauration du traitement immunomodulateur et sur sa bonne réponse individuelle.

1.1.3.2 Autres encéphalites limbiques avec une symptomatologie psychiatrique

1.1.3.2.1 Encéphalites pouvant induire des tableaux psychiatriques isolés (Tableaux 1 et 2, Annexes 1 et 2)

Les encéphalites limbiques présentant aussi des symptômes psychiatriques fréquents et possiblement isolés, sont celles ayant des anticorps anti-LGI1 (Leucine-rich Glioma Inactivated 1), anti-CASPR2 (Contactin-Associated Protein-like 2), anti-AMPA (Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Receptor), anti-GABA_BR (Gamma-Amino-Butyric-Acid b Receptor) (29). Les encéphalites LGI1 et CASPR2 faisaient anciennement parties du groupe des encéphalites VGKCC (Voltage-Gated Calcium Channel Complex) qui sont désormais scindées en plusieurs entités : anticorps anti-LGI1, anti-CASPR2, celles « doubles négatives », et celles qui ont des anticorps anti-VGKCC positifs sans réelle corrélation clinique (5% des témoins sains) (48). Malgré une positivité des anticorps CASPR2 ou LGI1, 15% des encéphalites ne sont pas identifiées par dosage radio-immunologique des anticorps anti-VGKCC. Il est donc désormais établi qu'il n'est plus nécessaire de doser les anticorps VGKCC (48).

Ces quatre types d'encéphalite sont moins fréquentes que l'encéphalite anti-NMDAR et par conséquent moins bien étudiées. Leurs mécanismes d'action sont détaillés en annexe. Leurs caractéristiques cliniques et paracliniques sont détaillées dans des tableaux récapitulatifs ci-dessous. L'ordre d'apparition des symptômes n'est pas aussi bien défini que pour les encéphalites anti-NMDAR. Pour les encéphalites anti-LGI1, il semblerait néanmoins que certains symptômes neurologiques (crises d'épilepsie focales) précèdent les atteintes cognitives (49). D'après les études récentes, parmi les patients ayant un tableau psychiatrique isolé, 23% des patients avaient des anticorps LGI1 et 15% des anticorps AMPAR (30).

Les symptômes psychiatriques peuvent être retrouvés chez environ 78% des patients (50). Ils restent aspécifiques, comme dans les encéphalites anti-NMDAR. Des séquelles psychiatriques à type de troubles thymiques, du comportement ou la persistance d'idées délirantes, peuvent aussi être retrouvées.

1.1.3.2.2 Encéphalites ayant des symptômes psychiatriques associés aux symptômes neurologiques

Il est possible de retrouver des symptômes psychiatriques (troubles du comportement, symptômes psychotiques, instabilité de l'humeur) avec d'autres anticorps notamment les anticorps anti-récepteurs mGluR5 (metabotropic Glutamate Receptor 5), anti-DPPX (Dipeptidyl Peptidase-like Protein-6) une sous-unité régulatrice des canaux potassiques (30). Les encéphalites limbiques paranéoplasiques sont caractérisées par des anticorps anti-(onco)neuronaux, à cible intra-cellulaire, qui présentent rarement des symptômes psychiatriques (par exemple: anti-Hu, anti-Ma2, anti-SOX1,...) (9,10). L'encéphalite anti-GAD65 (glutamate décarboxylase) n'a pas été développée dans cette présentation car certains auteurs doutent de la réelle implication pathogène des anticorps, et font plutôt l'hypothèse d'un marqueur d'auto-immunité (29).

Il a de plus été caractérisé un groupe d'encéphalites limbiques considérées séronégatives, qui représenteraient environ 7% des encéphalites limbiques. Elles peuvent être dues à des anticorps non identifiés à ce jour, ou encore car les normes des laboratoires ne sont pas assez sensibles. La caractéristique principale est une amnésie antérograde (51).

Les symptômes neurologiques et cognitifs sont donc au premier plan des encéphalites séronégatives et des autres types d'anticorps, dont les anticorps anti-neuronaux, laissant peu de doute diagnostique. Il n'est donc pas conseillé de rechercher ces anticorps en première intention (30).

1.1.3.3 Examens complémentaires dans les encéphalites limbiques auto-immunes

1.1.3.3.1 Recherche des anticorps

La positivité des anticorps dans le sérum ou le LCR, est en faveur du diagnostic d'encéphalite auto-immune, mais n'est pas obligatoire. En fonction des anticorps, la positivité est plus élevée soit dans le sérum soit dans le LCR (29). Le risque de faux négatifs et de faux positifs est moindre avec les tests sur le LCR. Les recommandations internationales proposent néanmoins de rechercher les anticorps à la fois dans le LCR et dans le sérum (52).

1.1.3.3.2 *Sur le plan biologique*

Sur le bilan biologique, une hyponatrémie peut être un argument en faveur d'une encéphalite anti-LGI1, principalement si celle-ci est sévère et résistante à la restriction hydrique (49). Cette hyponatrémie est probablement due à l'atteinte du noyau paraventriculaire hypothalamique induisant une baisse de sécrétion de l'hormone antidiurétique par Syndrome Inapproprié de sécrétion de l'Hormone Anti-Diurétique (SIADH) (53). Il est possible, mais moins fréquent, de retrouver une hyponatrémie dans les encéphalites anti-AMPA. Elle peut provoquer une confusion, source d'erreur diagnostique (54). L'hyponatrémie peut aussi être due à un SIADH réactionnel à la présence d'une tumeur pulmonaire associée. De principe, le bilan biologique est donc utile pour éliminer un diagnostic différentiel tel que l'encéphalite d'Hashimoto due à des désordres thyroïdiens, un neurolypus, une neurosyphilis, ou encore une infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (55). Le bilan biologique reste indispensable dans la démarche diagnostique des encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3.3.3 *Ponction lombaire*

Tout comme le bilan biologique, la ponction lombaire (PL) permet d'éliminer un des diagnostics différentiels principaux : l'encéphalite herpétique via des PCR (Polymerase Chain Reaction) virales (40). Pour ce qui est des encéphalites auto-immunes, les anomalies du liquide céphalo-rachidien sont aussi inconstantes qu'aspécifiques. Il est possible de retrouver de manière isolée : une pléiocytose (> 5 Globules Blancs (GB)/ mm³), une protéinorachie, une synthèse intrathécale avec des bandes oligoclonales. Les encéphalites anti-NMDAR, -AMPA, -GABA_BR ont principalement des pléiocytoses ; contrairement aux anti-LGI1 et -CASPR2 qui ont une légère prédominance de protéinorachie et moins fréquemment de marqueurs inflammatoires.

L'encéphalite anti-NMDAR suit deux phases inflammatoires : une première phase de trois mois environ (apparition des symptômes psychiatriques et neurologiques correspondant aux phases cliniques 1, 2 et 3) où les preuves d'une inflammation pourront être visibles avec des anomalies transitoires en imagerie cérébrale et dans le LCR ; une deuxième phase de plus de six mois (correspondant à la phase clinique séquellaire) où il est rare de trouver des signes inflammatoires (34). Lors de la première phase, il est possible de retrouver une pléiocytose dans le LCR qui diminue

progressivement au fur et à mesure des semaines alors que les symptômes persistent. Dans une étude, la plupart des patients testés (91%) n'avaient pas d'atteinte de l'intégrité de leur BHE (20).

Les analyses du LCR peuvent donc permettre de suspecter un diagnostic d'origine auto-immune. Cependant l'absence d'anomalie n'écarte pas le diagnostic d'encéphalite limbique auto-immune.

1.1.3.3.4 Imagerie cérébrale

En phase aigüe, l'IRM cérébrale peut montrer des hypersignaux transitoires aspécifiques uni- ou bilatéraux, au niveau des hippocampes et/ou des lobes temporaux en séquence T2 FLAIR, et ce quel que soit l'anticorps impliqué (45,49,54,56,57). En phase séquellaire, une atrophie des hippocampes en IRM cérébrale n'est pas rare (15,58). Les résultats concernant la tomographie par émission de positons-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) seraient spécifiques en fonction de l'évolution de la maladie. Lors de la phase de récupération tardive, la TEP-FDG de l'encéphalite NMDAR est souvent sans anomalie (34). En réponse à Morbelli *et al.*, Graus et Dalmau rappellent que la TEP-FDG peut être un outil utile si la suspicion clinique est forte sans autre argument paraclinique, qu'on ne peut néanmoins la recommander en première intention (59).

L'IRM cérébrale reste donc l'examen d'imagerie de référence dans la démarche diagnostique des encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3.3.5 EEG

Seule l'encéphalite anti-NMDAR présente un signe spécifique à l'EEG que l'on nomme « extrem delta-brush ». C'est un rythme delta (< 4 Hz) associé à une activité de pointes rapides. Il peut être diffus ou localisé. Selon les études, 13 à 58% de patients présentaient ce signe spécifique (34). Il est possible de retrouver d'autres marqueurs d'une activité épileptique avec ou sans corrélation clinique, tels que des pointes-ondes diffuses ou localisées. L'autre anomalie aspécifique fréquente est un ralentissement global ou focal de l'activité électrique (45,49,54,56,57). De plus, il semblerait que les patients ayant une catatonie puissent avoir des anomalies diffuses sur l'EEG (44).

L'EEG peut donc être un examen complémentaire discriminant lorsque le professionnel est formé à la recherche des « extrem delta-brush ».

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques principales des encéphalites auto-immunes à présentation psychiatrique

Cible antigénique	NMDAR	LGI1	CASPR2	AMPAR	GABA_BR
Atteinte anatomique	Panencéphalite	Encéphalite limbique	Encéphalite limbique	Encéphalite limbique	Encéphalite limbique
Incidence	1 à 5 patients par million d'habitants par an	0,83 patient par million habitants par an (49) ; 30% de toutes les encéphalites (50)	3% des encéphalites auto-immunes (50)	<i>Pas de donnée</i>	5% des encéphalites limbiques (50)
Sexe et âge	- F/H 8 :1 - 27 ans	- 66% d'hommes - 54 à 64 ans (49,50)	- 67% d'hommes - 47 à 54 ans (60)	- 69% de femmes - 56 à 61 ans (16,58)	- F/H 1 :2 - 55 à 59 ans (50,61)
Facteurs favorisants	- Tumeurs : 30 à 40% (tumeurs ovariennes principalement) - Infection à HSV	- Tumeurs : 5% (50) - Génétique : HLA-DRB1*07:01 surreprésenté chez plus de 90% des cas (48)	- Tumeurs : 10% ((60) - Génétique : HLA-DRB1*11:01 retrouvé dans 50% des cas (48)	- Tumeurs : 48 à 64% (cancers du thymus principalement) (58) - Infection à HSV (62)	- Tumeurs : 50% (cancers pulmonaires à petites cellules principalement) (16,61)
Phase prodromale	Oui	Oui (63)	Oui (63)	Oui (16)	Oui (64)
Symptômes psychiatriques principaux	- 70% d'hallucinations et d'idées délirantes - 68% d'agitation et de troubles du comportement - 47% de symptômes thymiques - 21% de troubles du sommeil	- 90% de troubles du comportement (« changement de personnalité ») (49) - 62% de perturbation émotionnelle (53), symptômes maniaques (65,66) - 50% d'hallucinations auditives et visuelles (53) - 33 à 50% de troubles du sommeil (50,53)	- 45 à 64% de troubles du comportement (« changement de personnalité ») (60) - 33 à 42% d'hallucinations (56,60) - 19% d'idées délirantes de persécution (56) - 68% de troubles du sommeil (56,60)	- Troubles du comportement (agressivité, « changement de personnalité », tentatives de suicides) (16,67) - Fluctuations d'humeur (67) - Hypersomnie (67) - Hallucinations (67)	- Troubles du comportement (agitation, « changement de personnalité ») - Symptômes maniaques - Symptômes positifs - 24% d'hypersomnie (16,64)

Tableau 1 (suite) : Récapitulatif des caractéristiques principales des encéphalites auto-immunes à présentation psychiatrique

Cible antigénique	NMDAR	LGI1	CASPR2	AMPA	GABA_BR
Symptômes neurologiques principaux	<ul style="list-style-type: none"> - 75% de mouvements anormaux - 57% d'épilepsie - 53% de dysautonomie - 40% de trouble de la vigilance 	<ul style="list-style-type: none"> - 66% de crises d'épilepsie focales ou 63% de généralisées (49) - 55,6% de troubles de la vigilance (50) - 47% de dystonie facio-brachiale spécifique (50) - 47% de dysautonomie (49) 	<ul style="list-style-type: none"> - 53 à 89% d'épilepsie - 55% de syndrome frontal - 33% d'ataxie cérébelleuse - 50% d'atteinte dysautonomique (56,68) 	<ul style="list-style-type: none"> - 33% d'épilepsie - Moins de symptômes neurologiques que dans les autres formes (54,58) 	<ul style="list-style-type: none"> - 88% d'épilepsie avec des crises généralisées tonico-cloniques le plus fréquemment (57) - Dyskinésies oro-faciales (64)
Symptômes neuropsychiatriques principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Catatonie (30%) - Amnésie antérograde 	<ul style="list-style-type: none"> - 80% de symptômes cognitifs dont amnésie antérograde (53) - 50% de confusion avec désorientation spatiale (49) 	<ul style="list-style-type: none"> - 94% d'atteinte cognitive dont amnésie antérograde et autobiographique (56) 	<ul style="list-style-type: none"> - 72% de confusion avec désorientation temporelle (58,67) - 100% de symptômes cognitifs dont 80% d'amnésie antérograde (16,67) 	<ul style="list-style-type: none"> - 76% de confusion (57) - 75% de symptômes cognitifs (57)
Signe clinique discriminant		<ul style="list-style-type: none"> - Dystonies facio-brachiales : brèves (moins de trois secondes), stéréotypées et répétées (69) 	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de l'état général avec perte de poids (56) - Fréquence des atteintes dysautonomiques neuro-cardiaques (70) 		
Séquelles	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes cognitifs - Troubles psychiatriques 	<ul style="list-style-type: none"> - 86% d'amnésie (49,71) - Symptômes psychiatriques (72) - 28% d'épilepsie réfractaire (49) 	<ul style="list-style-type: none"> - Amnésie surtout - Syndrome dépressif, troubles du sommeil (68) 	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes cognitifs dont une amnésie principalement (58) 	<ul style="list-style-type: none"> - 50% de symptômes cognitifs (16)
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> - Bon pronostic, surtout si tumeur ovarienne associée - 6 à 11% de décès - 12% de rechute 	<ul style="list-style-type: none"> - Bon pronostic - 24% de décès - 35% de rechute (49) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bon pronostic - 12% de décès - 20% de rechute, 25% si une tumeur est associée (56) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bon pronostic - Peu de décès - Peu de rechute (16) 	<ul style="list-style-type: none"> - 42% de mauvais pronostic du fait du mauvais pronostic des cancers pulmonaires à petites cellules (73) - 23 à 37% de décès (50,73) - 19% de rechute (50)

Tableau 2 : Caractéristiques paracliniques des encéphalites limbiques auto-immunes à présentation psychiatrique

Encéphalite	Encéphalite NMDAR (20,34)	Encéphalite LGI1 (49)	Encéphalite CASPR2 (56)	Encéphalite AMPAR (54)	Encéphalite GABAbR (57)
Bilan biologique	Pas d'anomalie	- 65% d'hyponatrémie	Pas d'anomalie	- Possible hyponatrémie	Pas d'anomalie
Ponction lombaire	80% avec anomalies	25% avec anomalies	35% avec anomalies	55% avec anomalies	70% avec anomalies
Imageries	- <u>IRM</u> : 70% sans anomalie - <u>TEP-FDG</u> : possible hypométabolisme des lobes occipitaux et hypermétabolisme du lobe frontal en phase aiguë de la maladie	- <u>IRM</u> : 35% sans anomalie, atrophie hippocampique séquellaire - <u>TEP-FDG</u> : possible hypermétabolisme des ganglions de la base et/ou du lobe temporal médian	- <u>IRM</u> : 70% sans anomalie	- <u>IRM</u> : 10% sans anomalie, atrophie hippocampique séquellaire	- <u>IRM</u> : 50% sans anomalie
EEG	90% sans anomalie	45% sans anomalie	30% sans anomalie	60% sans anomalie	40% sans anomalie
Signe paraclinique discriminant	- 13 à 58% d'extrem delta-brush spécifiques sur l'EEG	- Hyponatrémie par SIADH		- Signaux à l'IRM quasi constants	

Anomalies IRM cérébrale : hypersignal mésiotemporal uni- ou bilatéral le plus fréquemment

Anomalies PL : protéinorachie ou pléiocytose ou bandes oligoclonales

Anomalies EEG : ralentissement ou activité électrique, diffus ou focal

1.1.3.4 Recommandations internationales pour le diagnostic des encéphalites limbiques

En 2016, Graus *et al.* ont établi des critères diagnostiques internationaux pratiques pour tous les praticiens, dans le but de réduire le délai de prise en charge. Ainsi le groupe de travail définit trois niveaux de preuves cliniques où les anticorps ne sont pas obligatoirement nécessaires pour le diagnostic : encéphalite limbique *possible, probable et certaine* (voir annexe 3) (52). Ces critères sont à appliquer avec précautions chez les enfants. Les « symptômes psychiatriques ou l'altération de l'état mental (changement de personnalité) » sont considérés comme un critère majeur pour établir le diagnostic d'encéphalite limbique auto-immune, et pourtant ils ne sont pas détaillés avec précision (52).

Les critères de Graus ont permis d'uniformiser les pratiques au niveau international et de donner une conduite à tenir pour le diagnostic des encéphalites limbiques auto-immunes. Cependant, plusieurs études ont démontré certaines limites. A l'application rétrospective de ces critères, parmi les patients ayant été traités efficacement pour une encéphalite limbique auto-immune, bon nombre d'entre eux répondaient aux critères *possible* ou *probable*, mais peu aux critères *certaines*. La nécessité de respecter une atteinte bilatérale à l'IRM cérébrale, était le facteur limitant principal (74).

Au contraire, de nombreux patients qui répondaient aux critères *certaines*, ne répondaient ni aux critères *possible* ni *probable*, particulièrement pour l'encéphalite anti-NMDAR (75). Le nombre important de symptômes requis paraissait être le facteur limitant dans ces cas-là (74). Devant des tableaux initiaux atypiques et fréquents, ces auteurs ont ainsi demandé une révision des critères de Graus avec notamment une place plus importante pour l'EEG ou pour les crises convulsives. Ils ont également recommandé la recherche d'anticorps antineuropiles dès lors qu'un tableau psychiatrique atypique et/ou d'évolution rapide se présentait (75). Les critères de Graus parus en 2016 ont permis d'uniformiser les pratiques et de mieux appréhender le diagnostic d'encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3.5 Traitements des encéphalites limbiques auto-immunes

1.1.3.5.1 Traitements symptomatiques psychiatriques et neurologiques

Les symptômes neurologiques et psychiatriques des encéphalites auto-immunes sont la plupart du temps, résistants aux traitements. Les patients ne sont pas améliorés, voire ils sont aggravés

avec l'évolution de la maladie ou de manière indépendante. Il est bien souvent nécessaire d'utiliser de fortes doses ou des associations de traitements (41,76).

1.1.3.5.1.1 Les antipsychotiques

Les neuroleptiques sont les premières molécules classiquement utilisées lors de la phase psychiatrique de l'encéphalite limbique. En effet, le tableau délirant ainsi que les troubles du comportement peuvent forcer les soignants à utiliser de fortes doses d'antipsychotiques. Or, les antipsychotiques ne sont efficaces que sur les troubles du comportement, quelle que soit la dose utilisée (41). Leur efficacité sur les symptômes psychotiques, thymiques, ou anxieux est connue pour être mauvaise, dans cette population (77,78).

La tolérance peut sembler mauvaise mais il a été démontré dans certaines études qu'il n'y avait aucune différence significative entre des patients ayant une encéphalite auto-immune non traités par antipsychotique, et ceux traités par antipsychotiques (41). Les deux groupes présentaient autant de symptômes neurologiques : crises d'épilepsie, symptômes dysautonomiques, ou syndromes extra-pyramidaux. Or, ces symptômes sont des effets secondaires possibles des antipsychotiques mais sont aussi présents chez les patients atteints d'encéphalites limbiques auto-immunes. Les symptômes de la maladie et les effets secondaires semblaient donc se mélanger entre eux. Il n'était pas non plus relevé de différence significative entre les antipsychotiques de première ou de deuxième génération (79).

Plusieurs auteurs ont relevé une plus forte prévalence de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) (suspicion chez 46,6% des patients) (54,79,80). Le SMN est caractérisé par un syndrome extra-pyramidal, une augmentation de la température corporelle, un possible trouble de la vigilance, des troubles digestifs aspécifiques. Sur le plan biologique, il existe une augmentation des Créatines Phosphokinases (CPK) avec une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle secondaire à cette augmentation, une possible augmentation des globules blancs par démarginalisation. Il est possible que le SMN dans l'encéphalite, ne soit pas amélioré par l'arrêt du traitement (78,81).

Les antipsychotiques les plus fréquemment utilisés par ordre décroissant, sont: l'OLANZAPINE (dose moyenne de 11,5mg), la RISPERIDONE, la QUETIAPINE, l'ARIPRAZOLE, l'HALOPERIDOL, le ZUCLOPENTHIXOL (41). Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant l'efficacité d'un antipsychotique par rapport à un autre (41). Il est recommandé d'éviter les neuroleptiques favorisant la baisse du seuil épiléptogène (CLOZAPINE et OLANZAPINE) ainsi que ceux augmentant le plus le QTc sans électrocardiogramme déjà effectué (CYAMEMAZINE) (82). L'utilisation des antipsychotiques questionne de par leur faible efficacité. Ainsi, ils doivent être prescrits avec prudence devant le risque de SMN.

1.1.3.5.1.2 Les autres traitements psychotropes

Les benzodiazépines sont recommandées en première ligne pour le traitement de l'agitation dans les encéphalites limbiques à cause du risque de SMN (82). Elles peuvent aussi être utilisées comme myorelaxants si le patient présente d'importants mouvements anormaux (82). Cependant il n'y aurait pas d'efficacité sur les symptômes anxieux ni les troubles du sommeil (78,83). De plus, elles sont à risque de dépendance et peuvent favoriser les détresses respiratoires (35).

Avant que le diagnostic ne soit posé, on peut noter que certains patients sont mis sous antidépresseurs de type d'inhibiteurs de la Recapture de Sérotonine (ISRS) ou tricycliques sans que les symptômes dépressifs ne s'améliorent (84,85). Pour les troubles de l'humeur, les thymorégulateurs peuvent être prescrits mais ils n'ont que peu d'efficacité eux aussi. Il est possible qu'ils soient mal tolérés (86). Le LITHIUM pourrait être efficace pour diminuer les idées suicidaires et l'impulsivité (87). Le VALPROATE DE SODIUM pourrait être utilisé pour ses actions antiépileptique et anti-impulsive (77). Ainsi, peu de psychotropes semblent avoir une réelle efficacité dans le traitement symptomatique des encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3.5.1.3 Les traitements anti-épileptiques

Les résistances aperçues avec les traitements psychotropes sont aussi remarquées avec les traitements anti-épileptiques, avant le début du traitement immunomodulateur. Il est possible d'avoir une amélioration de la fréquences des crises, rarement un arrêt pour les encéphalites anti-LGI1, -NMDAR et -GABA_BR (76). Il est souvent nécessaire d'associer plusieurs anti-épileptiques. Le VALPROATE DE SODIUM est régulièrement choisi du fait aussi de son action thymorégulatrice théorique (41). Il est à noter l'apparition secondaire de symptômes psychotiques avec idées suicidaires sous LEVETIRACETAM bien que ce soit la molécule la plus prescrite (76).

Comme cela a pu être démontré pour d'autres étiologies, la KETAMINE a été utilisée avec succès dans les états de mal réfractaires chez quelques patients atteints d'encéphalite anti-NMDAR. La crise clinique et/ou électroencéphalographique était amendée en moins de 48h alors que l'immunothérapie avait déjà été débutée (88). Le mécanisme d'action n'est pas élucidé et pose question puisque la KETAMINE est un antagoniste des NMDAR. Il n'a pas été relevé dans l'étude d'aggravation des symptômes psychiatriques, notamment psychotiques (76). Les anti-épileptiques semblent être peu à avoir de possibles impacts sur les symptômes des encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3.5.1.4 L'électroconvulsivothérapie

Plus d'une trentaine de cas d'utilisation d'électroconvulsivothérapie (ECT) sont rapportés dans la littérature (89). La plupart du temps, les ECT étaient utilisés pour traiter la catatonie dans des

encéphalites anti-NMDAR. Pour les formes malignes, le traitement reste celui des ECT (43). Il existe quelques cas rapportés où les ECT ont été utilisés pour d'autres symptômes qu'une catatonie dans les encéphalites anti-NMDAR dont des épisodes dépressifs psychotiques ou des troubles du comportement (90). De plus amples études sont nécessaires pour définir l'impact d'un traitement par ECT dans les encéphalites limbiques auto-immunes.

1.1.3.5.2 Traitement immunomodulateur

Une fois que le diagnostic est posé, le traitement repose sur des thérapies immunomodulatrices. Aucune étude randomisée n'a été réalisée, mais les recommandations reposent sur des Ig intraveineuses (IV), des échanges plasmatiques ou des corticoïdes fortes doses en première intention (19). Il est à noter que les corticoïdes peuvent favoriser les décompensations psychiatriques en dehors même de toute pathologie préexistante (41). Le traitement de seconde ligne (si échec de la première ligne, ou sévérité, ou rechute) repose sur des traitements ayant possiblement plus de complications tels que le RITUXIMAB ou le CYCLOPHOSPHAMIDE. Les traitements de maintien reposent sur des répétitions mensuelles de cures d'immunoglobulines intraveineuses, de corticoïdes, ou une répétition d'une cure de RITUXIMAB (19). L'immunothérapie reste le traitement de première intention dans les encéphalites limbiques auto-immunes, et le plus efficace pour diminuer les symptômes neurologique ou psychiatrique (41,76).

1.1.3.5.3 Traitement tumoral

Il est recommandé de toujours rechercher un possible cancer associé. Il est ainsi nécessaire de réaliser un bilan complet au moment du diagnostic d'encéphalite limbique auto-immunes, avec un bilan d'imageries corps entier, une échographie pelvienne chez les femmes pour rechercher un tératome ovarien. Si ce bilan est négatif, il convient d'être répété tous les six mois à un an pendant quatre ans (82). Le traitement tumoral se fera en fonction du cancer trouvé. Il permettra d'améliorer le pronostic de l'encéphalite. Il est important dans les encéphalites limbiques auto-immunes de toujours rechercher et traiter un cancer le cas échéant.

1.1.3.5.4 Traitement de rééducation

Les symptômes cognitifs étant souvent séquellaires, la réhabilitation cognitive est régulièrement proposée aux patients (41). Au vu des profils cognitifs hétérogènes, Abboud *et al.* recommandent la mise en place de programmes de réhabilitation individualisés (82). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise depuis 2021, une rééducation motrice et cognitive précoce « une fois l'état neurologique stabilisée et les risques de poussées dysautonomiques écartées », basée sur l'évaluation des limitations d'activités initiales dans le quotidien (91). La prise en charge des séquelles psychiatriques n'est pas encore définie (87). La rééducation motrice et cognitive est nécessaire pour limiter les séquelles des encéphalites limbiques auto-immunes.

1.2 Etat des connaissances en psychiatrie

1.2.1 Parcours de soin actuel en psychiatrie du patient atteint d'encéphalite limbique auto-immune

En 2016 en France, presque 10% des patients ayant une encéphalite auto-immune ne présentaient aucun symptôme neurologique que ce soit lors de primo-inflammation ou lors de rechutes de l'encéphalite (79). L'atteinte psychiatrique isolée semble toucher plus les femmes avec un sexe ratio de 3:2 (30). Les diagnostics initiaux sont la plupart du temps des psychoses schizophréniformes, possiblement induites par des substances toxiques telles que le cannabis (92). Moins fréquemment il est retrouvé un diagnostic de pathologies neurodégénératives/syndromes amnésiques, de troubles de l'humeur ou de trouble du spectre de l'autisme chez les jeunes enfants (30).

Baumgartner *et al.* ont démontré que 60 à 80% des encéphalites, en fonction du type d'anticorps, se présentaient en premier lieu avec des symptômes psychiatriques (75). Parmi eux, 60% étaient d'abord orientées vers la psychiatrie. La moitié d'entre eux nécessitait une hospitalisation en soins sans consentement (41). La durée de séjour en psychiatrie durait jusqu'à 239 jours (79). A notre connaissance, aucune étude n'a déterminé la prévalence des sujets atteints d'encéphalite limbique auto-immune dans les services psychiatriques d'admission et de réhabilitation. Ce chiffre serait sans doute sous-évalué puisque Herken *et al.* précisaient dans leur article que certains patients étaient aussi pris en charge en ambulatoire (6).

Depuis la psychiatrie, les patients sont transférés vers d'autres spécialités pour plusieurs raisons : le développement de symptômes dysautonomiques, cognitifs ou neurologiques, la nécessité d'une surveillance en soins continus, ou pour de plus amples explorations (41). La plupart développent les symptômes neurologiques sous antipsychotiques, ce sont le cas des mouvements anormaux et des hypo- ou hyperthermies. Ils sont rarement transférés du fait d'anomalies paracliniques (79). Près de la moitié des patients sont transférés devant une suspicion clinique et/ou biologique d'un SMN (79). S'ils ne sont pas orientés directement vers la psychiatrie, de nombreux patients reçoivent d'abord un diagnostic de pathologie « psychosomatique » (6). Il est possible de retrouver des patients d'abord pris en charge en dehors de la psychiatrie, qui y sont transférés secondairement pour épisode psychotique ou crise épileptique considérée comme psychogène (CNEP) (79).

Devant des symptômes psychiatriques aspécifiques, certains auteurs ont essayé de déterminer une corrélation entre un tableau psychiatrique précis et un auto-anticorps spécifique ou un sous-groupe d'anticorps (4). Bien que le tableau clinique avec symptômes thymiques et psychotiques associés soit le plus fréquent, aucune spécificité n'a été retrouvée (37). Il est à relever que la catatonie est un syndrome neuropsychiatrique fréquemment retrouvée dans l'encéphalite anti-NMDAR (30% des patients) (37). De rares cas ont été aussi décrits pour les encéphalites anti-GABA_BR et -AMPA (16,54).

Les psychiatres ont de forte chance de rencontrer une encéphalite limbique auto-immune parmi leurs patients. Il semble important de définir des recommandations applicables en psychiatrie. De plus, aucune étude n'a évalué l'état des connaissances des psychiatres au sujet des pathologies neuropsychiatriques, et particulièrement de l'encéphalite limbique auto-immune. Il est donc difficile de savoir si les psychiatres seraient à même de diagnostiquer une encéphalite limbique auto-immune. En effet, ils sont formés à rechercher de signes atypiques mais d'autres facteurs viennent complexifier le tableau clinique. Les comorbidités, la iatrogénie (notamment avec les antipsychotiques), les troubles cognitivo-comportementaux favorisent la présentation atypique et compliquent l'évaluation psychiatrique.

1.2.2 Recommandations internationales pour les psychiatres pour la prise en charge des encéphalites limbiques

Dans plusieurs types d'encéphalite, le traitement doit être délivré le plus tôt possible pour améliorer le pronostic et limiter les séquelles (46,58,73). Les avancées scientifiques ont permis au fur et à mesure des années de mieux connaître les encéphalites et de passer de 483 jours de retard

diagnostic avant 2012 à 74 jours en 2016 (6). Cependant le délai reste toujours long, à cause de l'absence de clinique psychiatrique précise et devant la présence de limites aux critères de Graus. Pour exemple, les encéphalites anti-LGI1 et -CASPR2 ont un retard diagnostique de quatre à huit mois (69)

Dans l'objectif d'améliorer la prise en charge des patients, de nouvelles recommandations ont été faites spécifiquement pour les psychiatres (6). Il est important de s'adresser aux psychiatres puisque statistiquement, ces derniers ont une forte probabilité de rencontrer, au moins une fois dans leur carrière, un patient avec une encéphalite limbique. L'équipe de Bost *et al.* a recommandé de réaliser systématiquement un examen neurologique complet à l'admission d'un patient en portant une attention particulière aux signes neurologiques discrets et en notant les effets secondaires neurologiques des psychotropes (29). Elle a aussi recommandé de réaliser une IRM cérébrale, un EEG et une ponction lombaire dès lors que le patient ne présente pas d'antécédent psychiatrique, particulièrement s'il est jeune.

Les auto-anticorps doivent être dosés devant l'apparition de drapeaux rouges qui ont été déterminés par Herken et Prüss en 2017 (6) :

- Pléiocytose ou bandes oligoclonales sans preuve d'infection, à l'analyse du LCR,
- Crise d'épilepsie
- Dystonie brachio-faciale
- Suspicion d'un SMN
- Anomalies à l'IRM cérébrale (hypersignaux mésiotemporaux, atrophie,...)
- Anomalies sur l'EEG (ralentissement, paroxysme épileptique, « extrem delta brush »,...)

Ils recommandent aussi de toujours inclure l'encéphalite limbique en tant que diagnostic différentiel des maladies psychiatriques devant la présence d'au moins un drapeau jaune (6) :

- Troubles de la vigilance
- Postures anormales ou mouvements anormaux (des membres, de la sphère orofaciale)
- Instabilité du système nerveux autonome
- Déficit neurologique focal
- Dysarthrie ou aphasie
- Aggravation de la pathologie malgré les thérapeutiques
- Hyponatrémie
- Catatonie
- Céphalées
- Présence dans les antécédents du patient d'autres pathologies auto-immunes

Dans leur étude, Herken et Prüss ont modélisé une réduction du délai diagnostique avec l'application rétrospective de leurs drapeaux rouges et jaunes à leur cohorte de patients (6). Une nouvelle analyse a ainsi permis de démontrer une réduction de 58% (de 74 à 31 jours) du temps de délai diagnostique pour le groupe de patients diagnostiqués entre 2013 et 2016. Les auteurs recommandent aussi devant toute suspicion d'encéphalite, de rechercher le panel d'auto-anticorps les plus fréquents, particulièrement les anticorps visant la surface synaptique puisqu'ils interfèrent directement sur la neurotransmission (4). Cependant, l'accès aux examens complémentaires des patients pris en charge en psychiatrie est un facteur limitant le diagnostic d'encéphalite limbique. Au vu de ces résultats, il est aisé de comprendre l'intérêt de réaliser un examen neurologique systématique en psychiatrie.

1.2.3 Pathologies neuropsychiatriques : l'exemple de l'encéphalite limbique auto-immune

Ce n'est qu'à la fin du XIX^{ème} siècle qu'Etienne Georget et Laurent Bayle théorisent le fondement organique des maladies psychiatriques (1). En Allemagne à la même époque Griesinger, professeur de neuropsychiatrie, enseigne que les *maladies mentales* sont des maladies du cerveau, et qu'elles ne doivent plus être considérées comme des « pêchés religieux » (93). De leurs théories vont

découler de nombreuses recherches anatomiques et histologiques pour essayer de démontrer l'origine des pathologies psychiatriques (93). A cette époque les épilepsies, la neurosyphilis et les encéphalites étaient traitées par les psychiatres jusqu'à ce que les deux spécialités commencent à prendre des voies différentes (94). En effet, au début du XXème siècle, les théories psychanalytiques ont été priorisées par rapport aux recherches scientifiques. La psychiatrie et les *maladies mentales* se sont alors détachées de celle de la neurologie. Après la Seconde Guerre Mondiale, les deux spécialités sont définitivement séparées et traitent de pathologies différentes avec des traitements spécifiques à chaque discipline. Les formations sont alors remises à jour et les cours de psychiatrie sont supprimés des cursus de neurologie. Avec la découverte des neuroleptiques dans les années 1950, la psychiatrie basée sur les progrès de la recherche, est de nouveau mise en avant contribuant paradoxalement à une scissure encore plus grande entre les deux spécialités (93). La discipline neuropsychiatrique disparaît en 1968. Dans les années 1980, des découvertes américaines autour du syndrome de Gilles de La Tourette ont permis à nouveau de revenir au concept de *neuropsychiatrie*.

Or, de nos jours, il n'existe pas de définition consensuelle de la neuropsychiatrie et encore moins des symptômes neuropsychiatriques qui sont souvent réduits aux troubles psycho-comportementaux. Une première définition minimaliste consisterait à caractériser la neuropsychiatrie comme les pathologies neurologiques et psychiatriques « aux frontières », c'est-à-dire ayant des symptômes de la spécialité secondaire (93). Une autre définition plus large selon laquelle la *neuropsychiatrie* concernerait toutes les pathologies du système nerveux central au-dessus du foramen magnum (93). Cela peut aussi être considérée comme la recherche des fondements neurologiques des pathologies psychiatriques. Dès la fin des années 80, il est créé des centres de neuropsychiatrie au Royaume-Uni (93). Aujourd'hui en France, ces centres n'existent pas ou sont exceptionnels et mal connus. Avec les avancées en génétique, neuro-imagerie, neuro-immunologie, la recherche en neuropsychiatrie devrait permettre de réduire l'écart entre les deux spécialités (93). Le champ thérapeutique en psychiatrie via la neurostimulation électrique ou magnétique montre déjà la nécessité de cette dualité (94).

Aujourd'hui, la prévalence des symptômes psychiatriques dans les maladies neurologiques est estimée de 24 à 51% (95). Parmi les troubles psychiatriques associés aux maladies neurologiques qui sont à la frontière entre les deux spécialités, on peut citer : les pathologies des mouvements anormaux dont la maladie de Parkinson est le chef de file, les épilepsies, les pathologies neurodégénératives, les maladies auto-immunes, les séquelles neurologiques post-tentative de suicide, les séquelles cognitives et/ou psychiatriques après traumatismes crâniens, les pathologies du neurodéveloppement. Les symptômes psychiatriques possibles sont nombreux et polymorphes. Les plus fréquents sont les symptômes d'humeur et d'anxiété (95).

Ces pathologies sont des défis particuliers de prise en charge et nécessitent un travail conjoint entre les psychiatres et les neurologues si l'on souhaite apporter une prise en charge optimale à ces patients (95). La mise en place d'équipe de liaison de psychiatrie a pu permettre de réduire le fossé entre les deux spécialités, sans que cela ne le fasse disparaître complètement. Un des freins à cette disparition est la difficulté à parler un langage commun entre nos deux disciplines. La sémiologie utilisée reste différente ainsi que les démarches diagnostiques et thérapeutiques. Pour un même symptôme, des termes comme « aboulie », « anhédonie », « apragmatisme », « apathie », seront employés ; limitant ainsi la démarche diagnostique. De plus, la bonne compréhension de ces symptômes psychiatriques nécessite la connaissance de la maladie neurologique tant sur le plan clinique que biologique. Inversement, si les symptômes psychiatriques sont négligés dans les pathologies neurologiques, il est évident que cela impactera le fonctionnement social de l'individu et l'observance thérapeutique et majorera le risque de morbi-mortalité. En effet, ce sont des patients à risque suicidaire qu'il ne faut pas négliger (95).

Il en est de même pour les traitements et leurs effets secondaires. Certains traitements neurologiques peuvent avoir des effets secondaires psychiatriques (symptômes dépressifs sous LEVETIRACETAM par exemple), et inversement les psychotropes peuvent avoir des effets secondaires neurologiques (effets secondaires extra-pyramidaux des neuroleptiques par exemple). La coordination entre les deux spécialités permettrait aussi de mieux gérer ces effets indésirables (95).

Enfin, une étude récente a aussi mis en lumière le fait que quatre patients sur cinq souffrant de symptômes dépressifs et/ou anxieux, souhaitaient être pris en charge pour leurs problèmes psychiatriques par les neurologues (96). Dans cette étude, l'option « absence de traitement » était même préférée à « prescription par un psychiatre ». Il semble donc nécessaire là aussi de renforcer la coopération entre les équipes pour limiter les jugements sociétaux et la stigmatisation de la psychiatrie, pour favoriser l'accès au traitement et au suivi adéquat. La mise en place de la psychiatrie de liaison a sans doute permis de réduire cet écart. En venant au chevet du patient, le psychiatre va au-delà des réticences du patient ce qui permet de limiter les préjugés et de favoriser la motivation du patient à entreprendre un suivi psychiatrique à la sortie de l'hôpital.

Ce n'est qu'en 2021 que des recommandations sont publiées pour permettre d'améliorer la coordination entre les deux spécialités (95). L'équipe de Medeiros et. al. a développé quatre principes importants pour améliorer la coordination entre les équipes. Ils recommandent :

- Aux neurologues de poser des questions précises à l'équipe de psychiatrie et si possible de détailler le plus possible la demande pour obtenir une réponse plus détaillée elle-même en retour,
- D'établir les rôles de chacun évitant ainsi les décisions conflictuelles, de définir aussi qui communique les informations aux patients, en privilégiant si possible que les spécialistes les transmettent ensemble,
- De suivre et d'appliquer les recommandations pour ne pas nuire à la qualité du soin mais aussi à l'alliance entre les spécialités,
- D'établir de bons moyens de communication en favorisant la communication orale, de limiter les conflits, de favoriser une approche collaborative, notamment d'exprimer son désaccord de manière constructive.

Ainsi la neurologie et la psychiatrie scindées en deux spécialités au cours du XXème siècle, ont tendance de nos jours à être mises en parallèle du fait des progrès scientifiques récents. L'application pratique en clinique est cependant encore aujourd'hui compliquée. Il semble opportun de réfléchir à une meilleure coordination pour une meilleure prise en charge des patients. Dans le cas des encéphalites limbiques auto-immunes, cela permettrait d'améliorer les délais diagnostiques et thérapeutiques, et donc d'en limiter les séquelles.

2 Rapport de cas

2.1 Méthodologie

Pour illustrer les propos de cette thèse, nous allons présenter sur un cas clinique rencontré durant mon stage en neurologie (Service des Epilepsies et Mouvements Anormaux au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux, service du Dr Marchal) dont la présentation clinique est classique des encéphalites auto-immunes anti-NMDAR, et dont le parcours de soins illustre la nécessité

d'une coordination neuropsychiatrique. Le consentement éclairé et signé par la patiente a été recueilli lors de la phase séquentielle. Sur le plan cognitif, la patiente était apte à signer.

2.2 Cas clinique

Madame A. est une patiente de 19 ans originaire de Bulgarie, résidant en France depuis ses 10 ans. Elle parle et comprend bien le Français. La barrière de la langue n'a cependant pas facilité les échanges avec sa famille. Elle a un niveau bac. Elle a travaillé en tant que secrétaire en 2019/2020. Au moment des faits, elle travaillait en tant qu'animatrice en centre aéré. Elle est décrite comme parfaitement autonome au domicile. Elle vit avec son mari. Elle ne présente aucun antécédent psychiatrique ni neurologique. Sur le plan général, il est rapporté une entorse de cheville et une chirurgie pour la myopie. Il n'est pas rapporté de consommation de toxique y compris de tabac ou d'alcool.

2.2.1 Présentation initiale

Madame A. présente des vomissements depuis le 28/01/21 avec notion de céphalées. Elle se rend initialement aux urgences générales le 31/01 pour anxiété. La prise en charge n'a pas pu être terminée, la patiente a présenté un état d'agitation et a fugué avant la réalisation du bilan sanguin. Un diagnostic de phobie du sang est posé. Aucun compte-rendu n'est réalisé à ce moment-là attestant de son état clinique.

Sa famille l'amène de nouveau aux urgences plusieurs jours plus tard, les vomissements persistent. Sur le plan clinique, il n'y a aucun retentissement des vomissements et la patiente est apyrétique. Le bilan biologique standard (y compris les béta-HCG) ne retrouve aucune anomalie et les toxiques urinaires et l'alcoolémie reviennent négatifs. Il est conclu à une attaque de panique et elle reçoit de l'HYDROXYZINE en IV au début de la prise en charge puis per os avec deux comprimés trois heures plus tard.

Alors qu'elle rejoignait sa famille pour une sortie définitive, Madame A. présente un malaise avec perte d'urine, sans convulsion. Un scanner cérébral sans injection est réalisé ne retrouvant pas d'anomalie. La patiente sort par la suite contre avis médical avant la finalisation des examens

complémentaires, avec une ordonnance de PARACETAMOL et TRIMEBUTINE et conseil de consulter en psychiatrie.

Le soir même, elle est ramenée aux urgences après appel du SAMU par sa famille devant une agitation extrême et poursuite des épisodes de vomissements. Aux urgences, il est nécessaire de la maintenir par contentions aux quatre membres et une contention ventrale. Deux ampoules de LOXAPINE 50mg et une ampoule de DIAZEPAM 10mg en intra-musculaire sont nécessaires pour que l'examen clinique puisse être réalisé. Il est néanmoins nécessaire de garder les contentions devant l'agitation, les hurlements et les gestes hétéro-agressifs envers les soignants, alternant avec des phases de somnolence. La patiente est opposée aux soins. La patiente est décrite comme confuse. Elle présente une désorientation temporo-spatiale. Il est noté une tachycardie jusqu'à 160bpm. La patiente est apyrétique à son arrivée, recontrôlée à 38,4°C dans un second temps. Le reste de l'examen clinique est sans anomalie, notamment, elle ne présente pas de syndrome méningé.

Sur le plan psychiatrique, le contact est bizarre avec « des sourires immotivés ». Madame A. tient des propos délirants non systématisés à thématique sexuelle et de persécution, pouvant évoquer des hallucinations tactiles. Elle présente de probables hallucinations visuelles (peut se croire à certains moments à Pole Emploi). Sur le plan émotionnel, une labilité émotionnelle (épisodes de désinhibition et de pleurs) est décrite. Les fonctions instinctuelles sont perturbées. L'hypothèse d'une agression sexuelle, facteur déclenchant de troubles psychiatriques de novo est évoquée. Les urgences psychiatriques sont contactées pour un transfert. Il est confirmé que la patiente n'est pas connue de l'hôpital psychiatrique.

Devant l'apparition secondaire d'une fièvre et d'un syndrome infectieux, il est décidé de réaliser une PL sous sédation. La PL retrouve un liquide eau de roche avec une pléiocytose avec 99 éléments/mm³ dont 96% de lymphocytes sans protéinorachie, sans anomalie de la glycorachie. L'examen direct bactériologique est négatif. L'hypothèse d'une méningo-encéphalite herpétique est posée et un traitement par ACICLOVIR en intra-veineux est débuté. La patiente est transférée en infectiologie.

Malgré le traitement, la patiente présente toujours une agitation importante avec nécessité de garder les contentions et du DIAZEPAM en systématique. Son matelas est installé au sol pour éviter les chutes. L'interrogatoire est impossible, elle reste dans l'opposition des soins avec des alternances de somnolence. Des injections intra-musculaires de LOXAPINE et de CYAMEMAZINE sont régulièrement réalisées. Les idées délirantes sont toujours exprimées à thème de persécution. Les vomissements persistent aussi. Elle reste tachycarde et la fièvre fluctuante se poursuit.

Les sérologies pour le VIH et les hépatites B et C, ainsi que des PCR virales (HSV, le virus varicelle-zona (VZV), Entérovirus) dans le LCR reviennent négatives. Un nouveau bilan sanguin est effectué montrant une augmentation des CPK sans atteinte hépatique par rapport au bilan initial, et un syndrome infectieux (16G/L de leucocytes) sans syndrome inflammatoire. L'hospitalisation se complique d'une insuffisance rénale aigüe secondaire à un globe urinaire nécessitant un sondage. Il est décidé de réaliser une deuxième ponction lombaire deux jours après la première. La pléiocytose est toujours présente avec une baisse significative du nombre d'éléments à 43/mm³ dont 67% de lymphocytes. Il n'y a pas d'autre anomalie. Les PCR virales sont de nouveau négatives ainsi que la recherche d'une syphilis et d'un neuro-Lyme. Les anticorps NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABA_BR sont recherchés dans le LCR, pas dans le sérum. Un EEG est réalisé ne montrant pas d'activité épileptique mais un tracé ralenti aspécifique ainsi que des stéréotypies des membres, supposant une souffrance sous-corticale. Un nouveau scanner cérébral est réalisé sans anomalie. L'IRM cérébrale est sans particularité en dehors d'un doute sur une sténose carotidienne n'expliquant pas la symptomatologie actuelle. Après trois jours d'hospitalisation, la patiente est transférée en réanimation du fait d'un coma (Glasgow 6).

2.2.2 Aggravation clinique de la pathologie

A son arrivée en réanimation, Madame A. est trachéotomisée. Les auto-anticorps NMDAR reviennent positifs dans le LCR de la deuxième PL le 10/02. Il est décidé un traitement par bolus de corticoïdes et IgIV sur trois jours, avec poursuite des corticoïdes à 1mg/kg/jour. Une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM-TAP) est réalisée, retrouvant un kyste dermoïde sur l'ovaire droit, opéré par coelioscopie le 10/02. L'anatomopathologie retrouve un tératome mature sans signe de malignité. Des cures de RITUXIMAB sont débutées le 22/02 jusqu'en Avril (quatre cures). Le traitement est intensifié par des échanges plasmatiques (six en tout, tous les deux jours) sur avis spécialisé du Pr Honorat du CHU de Lyon devant une non réponse aux précédentes thérapeutiques.

Sur le plan clinique, Madame A. reste hypovigilante. Les phases d'agitation et de somnolence persistent, associées à des signes neurovégétatifs (sueurs, tachycardie, hypertension artérielle). L'hospitalisation se complique notamment de plusieurs coma hypotendus de résolution spontanée sans autre étiologie retrouvée qu'une complication neuro-végétative. Un test thérapeutique aux anti-épileptiques par ESLICARBAZEPINE est essayé au mois de Mai 2021 devant l'hypothèse de crises épileptiques profondes non détectables à l'EEG de surface, arrêté devant une inefficacité. Elle présente

des mouvements anormaux à type de dyskinésies/dystonies de la face (mâchonnements) et des membres, avec tremblements et hypertonie spastique. Il est nécessaire de lui retirer les quatre incisives supérieures suite à une dévitalisation secondaire aux mouvements de mâchonnement et de bruxisme. Une gastrostomie est mise en place devant l'impossibilité de s'alimenter et de s'hydrater par la bouche. Un traitement par PROPRANOLOL est débuté pour limiter les tremblements, mal toléré avec apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire de type 3 (BAV3), et donc une contre-indication aux bêtabloquants. Par la suite, sur avis neurologique et des rééducateurs, elle est traitée par OXAZEPAM 200mg par jour et BACLOFENE 30mg par jour sans efficacité. De l'ALPRAZOLAM 1,5mg par jour et du DIAZEPAM jusqu'à 30mg par jour en IV sont aussi essayés sans plus d'efficacité. L'hospitalisation se complique aussi d'une anémie carencielle nécessitant une transfusion de culots globulaires et de plusieurs épisodes infectieux dont plusieurs bactériémies.

Les EEG et imageries réalisés au fur et à mesure de l'hospitalisation ne montrent pas d'argument pour un autre diagnostic associé, ni récurrence tumorale. Une PL est réalisée en Mai 2021 devant un nouveau coma hypotensif pour éliminer une méningo-encéphalite infectieuse. Les recherches de germes sont négatives. Aucune anomalie n'est décelée, Madame A. ne présente plus de pléiocytose ($1/\text{mm}^3$). Lors d'une nouvelle réunion clinique pluridisciplinaire nationale le 31/05, le Pr Honnorat recommande de débiter des cures de CYCLOPHOSPHAMIDE devant l'absence de modification clinique. La première cure est réalisée le 15/06 avec poursuite des cures d'IgIV mensuelles. L'état clinique de la patiente s'améliore avec disparition des symptômes dysautonomiques. Les corticoïdes sont définitivement arrêtés, la posologie du BACLOFENE est diminuée. Elle répond aux ordres simples mais n'ouvre pas les yeux spontanément durant plusieurs semaines. Sur le plan respiratoire, la trachéotomie est enlevée avec bonne tolérance. Elle est capable de se mobiliser debout avec aide dès la fin du mois de Juin. Cependant son niveau d'autonomie est très faible notamment pour les soins d'hygiène avec nécessité d'une aide complète. Elle est incontinente, reste dans l'opposition de certains soins, continue de ne pas ouvrir les yeux spontanément. Elle présente des troubles mnésiques difficilement évaluables car la patiente est quasi mutique. L'alimentation lui est délivrée par voie entérale. Elle est par la suite prise en charge par le service de neurologie pour réalisation de cures mensuelles de CYCLOPHOSPHAMIDE, et en Service de Soins de suite et de Rééducation (SSR) pour poursuite de sa rééducation motrice et cognitive. Aucun suivi psychiatrique n'est débuté.

2.2.3 Phase séquellaire

Par la suite, Madame A. vient en service de neurologie tous les mois pour des cures de CYCLOPHOSPHAMIDE. Les premiers mois de traitement, il persiste des épisodes moins fréquents d'agitation psychomotrice et de dyskinésies. Il n'y a plus d'épisode d'hypovigilance. Le discours est adapté mais peu fluide. Elle reste méfiante notamment autour de la nourriture et ne consomme que des aliments operculés. On note un ralentissement psychomoteur la plupart du temps avec une apathie et des persévérations. Elle reste asthénique, avec dépendance pour les gestes du quotidien, et présentent des troubles cognitifs. Les benzodiazépines sont rapidement arrêtées. Le BACLOFENE est poursuivi. Une troisième cure de RITUXIMAB est réalisée en Octobre 2021. L'examen neurologique retrouve des réflexes ostéo-tendineux vifs et polycinétiques jusqu'à la 6^{ème} cure, sans autre anomalie associée.

Sur le plan cognitif, elle bénéficie d'évaluations précises et régulières au SSR montrant une atteinte de la mémoire antérograde, avec mémoire rétrograde avant le déclenchement de la maladie conservée. Elle présente aussi une atteinte dysexécutive, une asthénie et des troubles attentionnels. Une mesure de protection juridique est mise en place. Au cours du suivi, la thymie de Madame A. fléchit avec majoration de l'apathie, de l'opposition, et régression des progrès réalisés en rééducation. Cela apparaît dans un contexte de divorce avec son mari. La thymie se normalise spontanément au bout de plusieurs semaines, sans prise en charge psychiatrique.

Une nouvelle amélioration franche est notée à partir de la 7^{ème} cure de CYCLOPHOSPHAMIDE avec amélioration du ralentissement idéo-moteur, de l'apathie et de la bizarrerie. Elle devient plus communicante, spontanée. Elle ne présente plus de méfiance envers la nourriture ou les soins et devient de plus en plus autonome au quotidien.

3 Discussion

Le cas clinique précédent rapporte le cas d'une jeune patiente correspondant aux données socio-démographiques de l'encéphalite NMDAR. Dans tous les services d'urgences générales où elle se rend, la première hypothèse privilégiée est psychiatrique, alors même qu'aucune évaluation psychiatrique n'est réalisée. Un premier diagnostic de phobie est posé, puis d'attaque de panique sans respect des critères diagnostics. Lors du troisième passage aux urgences, l'état clinique semble

correspondre à un premier épisode psychotique avec symptomatologie thymique associée. A ce moment-là, la prise en charge est celle d'une agitation simple, avec prescription rapide de neuroleptiques et de benzodiazépines. Le transfert en psychiatrie a été interrompu devant l'apparition d'une fièvre. La patiente n'avait bénéficié d'aucun examen complémentaire à visée diagnostique. L'histoire de Madame A. suit les trois phases classiques de l'encéphalite limbique. En revanche, les symptômes (neuro)psychiatriques sont peu détaillés dans les observations médicales initiales et disparaissent complètement des observations lorsque la piste neurologique est privilégiée. Il en est de même pour la phase séquellaire où les symptômes (neuro)psychiatriques et cognitifs sont au premier plan. Concernant Madame A, les informations psychiatriques et cognitives ont été essentiellement recueillies grâce aux observations infirmières.

3.1 Coordonner les soins neuropsychiatriques, deux spécialités du même organe

3.1.1 Traquer les signes neurologiques mineurs en psychiatrie

3.1.1.1 Symptômes psychiatriques dans l'encéphalite limbique auto-immune, signes trompeurs à ne pas omettre

Cela fait désormais plusieurs décennies que des maladies neurologiques auto-immunes telles que le lupus, sont connues pour être des diagnostics différentiels des troubles du spectre de la schizophrénie (97). La découverte des encéphalites limbiques auto-immunes au début des années 2000 a permis d'ajouter cette pathologie à la liste des possibilités différentielles. L'encéphalite limbique auto-immune reste un diagnostic clinique rare et difficile, pour les praticiens d'autant plus s'ils ne sont pas formés à la neuropsychiatrie (6).

Les pathologies neuropsychiatriques, dont les encéphalites limbiques auto-immunes d'abord prises en charge en psychiatrie reçoivent la plupart du temps un diagnostic erroné (92). La période du post-partum illustre clairement cette difficulté diagnostique. En effet, l'apparition rapide de symptômes psychotiques poussent le spécialiste à poser rapidement le diagnostic de psychose du post-partum, à plus forte raison lorsque les symptômes sont bruyants. Plusieurs cas d'encéphalites anti-NMDAR, -LGI1, -CASPR2, ont été rapportés alors que les patientes développaient des bizarreries comportementales, des idées délirantes avec hallucinations, agitation psychomotrice, sans anomalie

neurologique, dans les mois suivant l'accouchement (98,99). Durant la grossesse, l'activité immunitaire est modifiée. Tout symptôme psychiatrique inhabituel qui apparaît durant cette période devrait être évalué par un psychiatre à la recherche des signes atypiques.

Concernant la clinique psychiatrique de l'encéphalite limbique auto-immune, aucune étude n'a pour le moment trouvé de tableau typique que ce soit pour les encéphalites limbiques dans l'ensemble ou les encéphalites NMDAR (4). Le tableau psychiatrique qui revient le plus fréquemment est un tableau mixte psychotique et thymique avec d'importants troubles du comportement, tout comme dans notre cas clinique (37). Les études sont limitées car bien souvent les articles rapportent les symptômes neurologiques et les examens complémentaires de manière détaillée, ils n'évoquent pas ou très peu les symptômes psychiatriques. La clinique psychiatrique est sous-évaluée (4). Dans leur revue de la littérature, Al-Diwani *et al.* qui cherchaient à définir une symptomatologie psychiatrique précise de l'encéphalite NMDAR, n'ont pu inclure que 600 patients sur 1100 du fait d'une absence de détails cliniques (37).

On peut penser qu'une définition plus précise pourrait permettre de faciliter le diagnostic et réduire le délai de prise en charge. Cette perspective placerait les psychiatres en première ligne pour le diagnostic des encéphalites limbiques auto-immunes.

3.1.1.2 Place des examens complémentaires en psychiatrie

3.1.1.2.1 *Recommandations de prescription des examens complémentaires en psychiatrie en France*

Les pathologies psychiatriques restent des diagnostics d'élimination. En France, les sociétés savantes recommandent de réaliser le bilan suivant en première intention : un examen clinique y compris neurologique, un bilan sanguin de routine, une recherche de toxiques urinaires (100). L'IRM cérébrale (TDM cérébrale seulement s'il existe des contre-indications à l'IRM), est recommandée en cas de premier épisode psychiatrique. L'EEG n'est pas recommandé par les sociétés savantes. En France, l'IRM cérébrale n'est pas systématiquement effectuée en première intention. Malgré les recommandations, entre 2017 et 2019 seuls 30% des patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale lors d'un premier épisode psychotique. Tous avaient eu une TDM cérébrale (101).

Lors de suspicion d'encéphalite limbique auto-immune, la PL reste indispensable du fait d'une mauvaise valeur prédictive négative des auto-anticorps dans le sérum : dans 50% des cas suggérés par des arguments cliniques et paracliniques, les anticorps sériques sont négatifs (97). La PL n'est pas

utilisée en routine psychiatrique en France contrairement en Allemagne où celle-ci est recommandée depuis 2005 en deuxième ligne dans la prise en charge des troubles psychotiques par l'Association Allemande de Psychiatrie, de Psychothérapie et de Psychosomatique (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) (97). Ce n'est qu'en Janvier 2021 que l'HAS publie des recommandations d'experts sur la prise en charge de la seule encéphalite anti-NMDAR, sans indication pour les psychiatres (91).

Aucune société savante française de psychiatrie ne recommande la réalisation d'une PL au sein services de psychiatrie, alors même que les effets indésirables sont rares (100).

3.1.1.2.2 Accessibilité des examens complémentaires en psychiatrie : un frein à la prise en charge

Sur le plan clinique, seul un tiers des patients ont une suspicion diagnostique d'encéphalite à leur entrée à l'hôpital (75). Il est donc nécessaire de savoir repérer un ensemble d'indices cliniques en faveur pour orienter le patient au plus vite. Alors que Graus *et al.* avaient dressé des critères diagnostiques pour tous les praticiens, ces critères semblent plutôt s'adresser aux services somatiques, ayant plus facilement accès aux examens complémentaires (52). De la même façon, la place des examens paracliniques relatifs aux critères de Herken et Prüss ne semble pas correspondre à la réalité du terrain (6). En effet, en psychiatrie, l'accessibilité aux examens complémentaires reste un frein diagnostique. Les délais pour la réalisation d'un examen complémentaire sont souvent longs de plusieurs semaines. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons, notamment par des difficultés à juger du caractère urgent de la demande. L'individualisation des hôpitaux psychiatriques par rapport aux hôpitaux somatiques, participe aussi à mettre en difficulté les psychiatres lorsqu'ils ont besoin d'un avis spécialisé et renforcent les préjugés inconditionnels à la psychiatrie. De plus, les agitations et les menaces de passages à l'acte auto- ou hétéro-agressif peuvent limiter la réalisation d'examens complémentaires lorsque le patient est hospitalisé en psychiatrie. Ce sont des patients souvent en soins sous contrainte, qui nécessitent d'être accompagnés par un soignant psychiatrique lors des sorties de l'hôpital, dans un contexte de pénurie nationale de soignants.

La réalité du terrain psychiatrique illustre les difficultés d'accès aux examens complémentaires, pouvant être un frein à la recherche de diagnostics différentiels, dont l'encéphalite limbique auto-immune.

3.1.1.3 Place des signes neurologiques en psychiatrie

Parmi les critères de Herken et Prüss, deux drapeaux rouges et six drapeaux jaunes sont des symptômes cliniques neurologiques. Cela met en lumière le fait que malgré certains événements neurologiques, le diagnostic différentiel en psychiatrie n'est pas toujours questionné (6). La moitié des patients d'abord pris en charge en psychiatrie présente des signes neurologiques discrets lors de l'évaluation initiale. Ces symptômes ne sont pas systématiquement recherchés et l'état comportemental du patient peut limiter leur évaluation (79). L'agitation et les menaces hétéro-agressives peuvent aussi limiter la possibilité de réaliser un examen clinique neurologique complet. Dans notre cas clinique, sur le plan neurologique, la description des mouvements anormaux arrive tardivement dans la prise en charge. Ils correspondent pourtant aux symptômes neurologiques les plus fréquents parmi les symptômes neurologiques de l'encéphalite anti-NMDAR (34). Cela corrobore avec les critères de Graus *et al.* qui ne comportent pas l'épilepsie comme une condition nécessaire au diagnostic des encéphalites limbiques et des encéphalites anti-NMDAR et son absence ne doit pas faire éliminer le diagnostic (52). Le diagnostic qui doit être le plus rapide possible, ne doit donc pas être éliminé si les symptômes neurologiques sont absents ou peu bruyants. Tout comme l'absence d'anticorps ne doit pas retarder la délivrance du traitement immunomodulateur.

A côté des signes neurologiques, le terrain et l'anamnèse permettent d'aider au diagnostic d'encéphalite limbique auto-immune, même si la prudence reste de mise. Il est recommandé de suspecter une pathologie non psychiatrique comme une encéphalite limbique lorsque les patients ne sont pas connus de la psychiatrie. Néanmoins, le fait d'avoir des antécédents psychiatriques personnels ou familiaux n'élimine pas le diagnostic mais peut favoriser l'errance diagnostique (102). Tout comme les antécédents de pathologie auto-immune ne doivent pas toujours favoriser le diagnostic puisqu'un lien entre pathologies psychiatriques et pathologies auto-immunes a été démontré (103). Les patients psychiatriques avaient plus de risques de développer des pathologies auto-immunes et inversement, suggérant des fragilités communes et non pas forcément des liens de causes à effet.

De plus, il est important de rechercher la présence de prodromes à type de symptômes grippaux dans les jours précédents le début de l'épisode ou suite à un épisode infectieux. En effet, il est nécessaire d'être particulièrement vigilant dans les trois mois suivant un épisode de méningo-encéphalite herpétique. Certes, les épisodes dépressifs post-encéphalite herpétique semblent de plus en plus reconnus mais ils ne doivent pas faire éliminer le diagnostic d'encéphalite sans recherche d'anticorps au préalable (104). Le contexte tumoral doit aussi alerter, même après la résection

tumorale. Des cas d'encéphalite limbique auto-immune ont été découverts alors même que le tératome avait été retiré plusieurs mois auparavant (39).

Pour finir, l'âge et le sexe ne doivent pas être des arguments d'élimination diagnostic car même si l'encéphalite NMDAR concerne principalement les femmes jeunes en âge de procréer, il existe d'autres anticorps qui concerneront d'autres populations. En effet, Il est fréquent de retrouver des patients hospitalisés en psychiatrie pour des troubles du comportement dans le cadre d'un possible syndrome démentiel d'évolution rapide sans même évoquer la piste d'encéphalite limbique (105). Tout épisode psychiatrique quel que soit l'âge, le sexe et les antécédents du patients peut donc potentiellement être dû à une encéphalite limbique. L'ensemble de ces critères permet de guider le psychiatre dans sa démarche diagnostique. Elle doit être systématique chez tout patient présentant un premier épisode psychiatrique.

Favoriser l'intérêt des psychiatres pour la neuropsychiatrie permettrait de mieux prendre en charge ces pathologies en organisant plus rapidement les soins en collaboration avec les équipes de neurologie.

3.1.2 Symptômes psychiatriques chez les patients ayant une pathologie neurologique

Il est largement admis que les comorbidités psychiatriques chez les patients atteints d'une pathologie neurologiques sont nombreuses. Par exemple, 25 à 74%, des patients épileptiques présentent un trouble thymique et 10 à 25% un trouble anxieux (106). Les psychiatres sont fréquemment amenés à prendre en charge ces patients. Cependant l'évaluation des symptômes psychiatriques au sein d'une pathologie neurologique demande une appétence particulière. Les patients atteints de pathologies neurologiques présentent 24 à 51% de symptômes psychiatriques (95). Pour une même pathologie, le patient peut avoir une symptomatologie neurologique ou psychiatrique pure ou un tableau neuropsychiatrique plus complexe. L'épilepsie, symptôme fréquent dans les pathologies neuropsychiatriques, en est l'illustration. Il existe des symptômes psychotiques et des troubles du comportement qui sont directement en lien avec la crise épileptique. La prévalence de la psychose inter-critique est de 5,2%, celle de la psychose post-critique de 2% (107). Elles s'expriment par des idées délirantes, des hallucinations, des troubles du comportement, potentiellement des symptômes d'humeur (106). Il en est de même pour les encéphalites anti-NMDAR, les symptômes

psychiatriques ne doivent pas aveugler le praticien. Il doit garder à l'esprit que ces symptômes peuvent faire partie d'une pathologie neuropsychiatrique.

Ainsi, il est indispensable de bien définir la symptomatologie psychiatrique au sein d'une pathologie ou d'un épisode neurologique afin d'éviter tout diagnostic erroné. Plusieurs auteurs ont démontré que la gestion des symptômes psychiatriques dans les maladies neurologiques permettait un diagnostic plus précis, une meilleure prise en charge, un meilleur pronostic ainsi qu'une réduction de la durée d'hospitalisation. Plus la consultation psychiatrique est effectuée tôt, plus la prise en charge est optimale (95). Les deux spécialités doivent collaborer dans la prise en charge des pathologies neuropsychiatriques comme l'encéphalite limbique auto-immune. Pourtant, la bibliographie de cette présentation montre que la plupart des études sont publiées par des neurologues ou des chercheurs en neurologie. Dans un récent article turque, les symptômes psychiatriques sont rapportés par des psychiatres alors même que la prise en charge est coordonnée par les neuropédiatres. La description clinique est ainsi plus précise ce qui donne aussi lieu à des essais de traitements psychotropes plus adaptés (108). Dans notre cas clinique, il a nécessité dix-huit mois de traitements immunosuppresseurs et plus de douze mois de prise en charge en centre de rééducation. A l'édition de cette thèse, Madame A. n'a toujours pas repris le travail, corroborant avec certaines études montrant que la moitié des patients ayant une encéphalite limbique ne reprendront pas leur emploi (109). Il serait donc judicieux d'améliorer cette coopération pour limiter les séquelles et l'impact fonctionnel des patients.

Se pose ainsi la question de la nécessité d'un accompagnement psychiatrique plus important, particulièrement dans le cadre de pathologies neuropsychiatriques. Les symptômes psychiatriques dans les pathologies neurologiques ne sont donc pas à négliger. Ils permettent de questionner la nécessité d'une équipe dédiée aux pathologies neuropsychiatriques.

3.1.3 Intérêt de la création d'une équipe de neuropsychiatrie

Il est important de rappeler que les maladies psychiatriques suivent un ensemble de critères diagnostiques définis dans le DSM-5. Il ne suffit pas d'avoir des symptômes psychiatriques pour en faire une maladie. Pour exemple, Kleyensteuber *et al.* ont rapporté le cas d'une patiente atteinte d'encéphalite limbique, pourtant transférée en psychiatrie pour un trouble somatoforme, psychotique, dissociatif associé non spécifié, sans qu'aucune évaluation psychiatrique n'ait été faite auparavant (39).

De même, pour rédiger ce rapport de cas, les données cliniques psychiatriques ont été recueillies dans les observations médicales et infirmières. Il est à noter que certains symptômes comme les hallucinations, les troubles du sommeil ou la labilité émotionnelle n'ont pas été relevés par les médecins. L'unique symptôme noté dans les observations médicales était les « idées délirantes » sans en préciser le thème, le mécanisme, ni la présence d'éléments thymiques. Ce sont les transmissions infirmières qui ont permis de préciser cette symptomatologie. Il est intéressant de questionner ce manque de précision : les symptômes psychiatriques sont-ils jugés inutiles pour la prise en charge aux urgences ou bien existe-t-il un défaut d'enseignement psychiatrique dans leur formation afin de les reconnaître en tant que tels? Quoi qu'il en soit, cela peut contribuer à des errances diagnostiques.

Cette description psychiatrique est aussi limitée par une hétérogénéité dans l'utilisation des termes sémiologiques. En effet, l'apathie dans certaines études est synonyme d'aboulie pour d'autres, l'apragmatisme peut aussi y être confondu (83,110). La dépression avec caractéristiques mixtes peut aussi être un facteur confondant d'un syndrome dépressif unipolaire. La plupart des études sur les encéphalites limbiques auto-immunes sont réalisées par des neurologues, peu impliquent des psychiatres, ce qui peut expliquer ces différences sémiologiques. Les limites sémiologiques peuvent aussi se retrouver dans l'analyse des symptômes cognitifs. Certaines études vont les classer parmi les symptômes neurologiques, d'autres parmi les symptômes psychiatriques. Une étude rétrospective a essayé de définir un profil neuropsychologique spécifique des encéphalites limbiques auto-immunes qui pourrait aider au diagnostic, alors même qu'il est difficile de faire passer des tests neuropsychologiques en conditions réelles à cause de l'atteinte de la vitesse ou de la possible désorganisation de la pensée (111).

Une réflexion peut être faite sur le lien et les formations des deux spécialités : se questionnent les connaissances des neurologues pour les symptômes psychiatriques, et inversement. En France il y a encore quelques années, les neurologues devaient faire un stage en psychiatrie au moment de l'internat ce qui n'est plus obligatoire actuellement. Cela pose question dans une période où les neurosciences tendent à démontrer les frontières floues de certains troubles neuropsychiatriques, encourageant à se tourner de nouveau vers des réflexions et des prises en charge conjointes (94). La psychiatrie de liaison ne consultant pas seulement en neurologie, les deux spécialités restent encore fragmentées, sans réelle dynamique neuropsychiatrique pure (95). Il serait intéressant de développer des équipes de neuropsychiatrie spécialisées, formées à reconnaître et prendre en charge à la fois les symptômes neurologiques et psychiatriques. On observe désormais une inversion et un début de retour vers la neuropsychiatrie. Ainsi, aux Etats-Unis il existe désormais des programmes de formation dédiée à la neuropsychiatrie accessibles par les psychiatres ou les neurologues (94).

Il semblerait que de nombreux arguments soient en faveur d'une sur-spécialisation de certains neurologues ou psychiatres en neuropsychiatrie toujours dans l'objectif d'obtenir la meilleure prise en charge possible pour le patient.

3.2 Psychotropes dans l'encéphalite limbique auto-immune : nécessité d'une utilisation modérée et prudente

3.2.1 Utilisation des psychotropes

3.2.1.1 Favorisation de l'errance diagnostique

L'utilisation des psychotropes dans l'encéphalite limbique auto-immune doit être prudente car ils modifient le tableau clinique et favorisent l'errance diagnostique. Les praticiens peuvent mettre certains symptômes neurologiques sur le compte d'effets secondaires des psychotropes. Pour exemple, les neuroleptiques peuvent abaisser le seuil épiléptogène, induire une dysarthrie, des mouvements anormaux avec syndrome extra-pyramidal et des dyskinésies aiguës. Les patients jeunes sont plus à risque de développer ces symptômes alors même qu'ils sont la population cible de l'encéphalite NMDAR (79). Les dyskinésies aiguës concernent principalement la sphère orale et les membres supérieurs tout comme les mouvements anormaux de l'encéphalite NMDAR (34). La dystonie brachio-faciale spécifique de l'encéphalite LGI1 concerne les mêmes zones anatomiques (69). Les neuroleptiques peuvent aussi induire des symptômes de dysautonomie tels qu'une tachycardie, des hypotensions orthostatiques, et cacher une dysrégulation du système nerveux autonome, présents aussi dans la pathologie neuropsychiatrique. Dans notre cas clinique, des variations de température et une tachycardie étaient présentes dès le début de l'histoire clinique. La patiente a dû être sondée devant un globe urinaire. Les symptômes dysautonomiques ne doivent donc pas être banalisés sous traitement neuroleptiques et doivent être considérés comme un drapeau jaune (6).

Il n'y a pas que les antipsychotiques qui compliquent le tableau neurologique. Les antidépresseurs induisent aussi fréquemment une hyponatrémie par SIADH, le même mécanisme retrouvé dans les encéphalites LGI1 ou lors d'un cancer pulmonaire associé à l'encéphalite limbique. De plus, l'hyponatrémie est connue pour être une comorbidité fréquente dans les troubles schizophréniques et peut donc être amenée à être banalisée (112). Il est important d'en tenir compte surtout si elle est résistante à la restriction hydrique. Elle peut induire un syndrome confusionnel et

une hypovigilance masquant les symptômes de l'encéphalite particulièrement chez les sujets âgés, population cible de l'encéphalite LGI1. Les hypovigilances peuvent être sévères jusqu'au coma (Glasgow inférieur à 7) mais transitoires, ce qui a particulièrement été illustré dans le cas clinique.

Ainsi, les psychotropes peuvent induire en erreur le praticien mais ils peuvent aussi majorer certains symptômes et aggraver le tableau de l'encéphalite. A travers des symptômes identiques, les effets secondaires des antipsychotiques et les symptômes neurologiques des encéphalites limbiques auto-immunes, peuvent contribuer à retarder la mise en place d'une immunothérapie.

3.2.1.2 Résistance au traitement : signal d'alerte pour les psychiatres

L'utilisation des psychotropes doit rester raisonnée malgré la résistance fréquente des traitements obligeant le praticien à majorer les posologies (41). Les traitements médicamenteux symptomatiques utilisés chez Madame A. ne montrent que peu d'efficacité et les urgentistes ont dû recourir aux contentions. Dans notre cas clinique, l'utilisation de la CYAMEMAZINE et de la LOXAPINE questionne puisque ce ne sont pas des traitements recommandés en première intention dans le traitement de l'agitation. La LOXAPINE n'a pas démontré d'efficacité et est connue pour favoriser les dyskinésies aiguës surtout chez les patients jeunes. La CYAMEMAZINE est à risque de mauvaise tolérance cardiaque surtout à forte dose (risque d'allongement du QT corrigé) (82). La QUETIAPINE pourrait avoir un intérêt car connue pour induire peu de mouvements anormaux (82). Dans une autre étude, les auteurs préconisaient plutôt l'utilisation de l'OLANZAPINE puisqu'il a été démontré une possible supériorité de l'OLANZAPINE sur l'agitation dans les modèles animaux, sans que cela ait pu être aussi démontré chez l'Homme (41). Ainsi une fois que le diagnostic est posé, il est plutôt recommandé d'utiliser des benzodiazépines pour l'agitation tout en surveillant le risque respiratoire (82).

Les symptômes positifs sont aussi résistants voire aggravés par les neuroleptiques. En effet, il existe un hypofonctionnement glutamatergique quel que soit le type de neuroleptique prescrit (113). Krzystanek *et al.* ont démontré que l'usage au long cours des neuroleptiques de première ou de deuxième génération, dont la CLOZAPINE, diminuaient le nombre de récepteurs NMDA à la surface des neurones hippocampiques de rats au niveau de CA1 et CA2, en altérant la sous-unité NR1 (113). Cette étude permet d'apporter une hypothèse physiopathologique de l'aggravation des symptômes d'encéphalite limbique sous neuroleptiques. Le mécanisme est le même que dans les encéphalites à anticorps anti-NMDAR qui visent aussi la sous-unité NR1. La même équipe a démontré une diminution identique des récepteurs NMDA au niveau thalamique par les antipsychotiques, pouvant induire des anomalies de transmission neuronale au niveau de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (114).

Les auteurs font ainsi un lien possible avec l'amélioration seulement partielle des symptômes cognitifs dans les troubles schizophréniques, symptômes fréquemment séquellaires des encéphalites limbiques.

Cette résistance - ou absence d'efficacité - se voit aussi pour d'autres psychotropes tels que les antidépresseurs ou les thymorégulateurs. Les anti-épileptiques sont souvent inefficaces et il est régulièrement nécessaire d'effectuer des modifications et/ou des polymédications pour stabiliser le patient (76). Les études démontrent donc au mieux une inefficacité, au pire une aggravation du tableau clinique.

La place des psychotropes est donc à redéfinir une fois que le diagnostic est posé. La question de la seule poursuite des benzodiazépines se pose pour ne pas aggraver les symptômes de l'encéphalite et diminuer le risque vital lié au SMN et à la catatonie, qui sont de plus favorisés par les neuroleptiques.

3.2.2 Cas particuliers de la catatonie et du SMN

3.2.2.1 SMN ou la nécessité d'une remise en question diagnostique

Le SMN semble être l'effet secondaire sous antipsychotiques le plus discriminant du fait de sa surreprésentation dans les encéphalites limbiques auto-immunes. Lejuste *et al.* ont décrit que 47% des patients d'une cohorte française ayant une encéphalite NMDA présentaient des symptômes de SMN alors même que cet effet secondaire n'est présent que chez 0,1% des patients hospitalisés en psychiatrie (79). Cela a pu être aussi constaté pour d'autres encéphalites notamment à anticorps anti-AMPA (54). Une suspicion ou un tableau tronqué suffisent à le classer parmi les drapeaux rouges de Herken et Prüss (6).

Dans notre cas clinique, le premier épisode d'hypovigilance nécessite un questionnement sur un possible SMN. Sur le plan biologique, Madame A. présentait une augmentation des CPK avec atteinte hépatique. La fièvre est toujours présente, fluctuante. Aucune hypothèse étiologique n'est gardée pour expliquer ce premier épisode d'hypovigilance. Il est néanmoins difficile de faire la différence entre un SMN ou une élévation des CPK conséquence de l'utilisation des contentions, associée aux autres symptômes des encéphalites limbiques. Le SMN n'a jamais été évoqué alors que Madame A. était sous antipsychotiques. Il est possible que les effets secondaires des psychotropes

soient peu connus des autres spécialistes. Cela renforcerait l'idée que les psychiatres devraient contribuer à la prise en charge des encéphalites limbiques.

La fréquence élevée de SMN est une preuve de plus que les psychiatres, qui sont particulièrement vigilants à leur survenue, pourraient apporter leur aide dans la prise en charge des encéphalites limbiques auto-immunes.

3.2.2.2 Catatonie, syndrome neuropsychiatrique commun

La catatonie est retrouvée dans de nombreuses pathologies neurologiques comme les troubles neurodégénératifs ou les encéphalites. Ce syndrome neuropsychiatrique peut être aggravé par les antipsychotiques. A la lecture du dossier de Madame A., on peut penser que la mauvaise réponse aux traitements immunomodulateurs ait pu être favorisée par un syndrome catatonique. En effet, si on utilise l'échelle de Bush-Francis., Madame A. présenterait assez de signes en faveur du diagnostic de catatonie: l'agitation fluctuante, le mutisme, la stupeur, le négativisme, des stéréotypies des membres. Certains symptômes tels que la catalepsie n'ont pas été évalués. De plus, les symptômes dysautonomiques sont en faveur d'une catatonie maligne nécessitant un traitement par ECT (43). Les neurologues semblent moins sensibilisés à ce syndrome et à sa prise en charge alors que sa prévalence en population neuropsychiatrique est estimée à 9,2% (115).

Selon différentes études, 70% des soins par ECT ont été débutés avant le diagnostic d'encéphalite auto-immune. Aucune étude n'a pour le moment montré d'efficacité directe sur cette pathologie (90). Néanmoins on peut noter des améliorations cliniques majoritairement psychiatriques et neuropsychiatriques comme la catatonie, dans plus de 65% cas rapportés dans une cohorte de 30 patients. Dans 39% des cas, cette amélioration est notée avant le début de l'immunothérapie, dans 17,4% il n'est pas nécessaire de débiter une immunothérapie. Dans les autres cas les ECT ont été débutées du fait d'une réponse partielle à l'immunothérapie. Certains ont arrêté prématurément après une ou deux séances pour crise épileptique. Plus d'études sont nécessaires pour évaluer les modalités de prise en charge, l'efficacité et la tolérance chez les patients présentant une encéphalite limbique auto-immune.

Dans notre cas clinique, les benzodiazépines sont plusieurs fois arrêtées en réanimation, suspectées de favoriser les comas hypovigilants. Elles ont été reprises devant des épisodes d'agitation. Cependant le LORAZEPAM à forte dose (20-30mg), molécule de référence pour la catatonie, n'est jamais prescrite chez Madame A.. Le ZOLPIDEM 10mg aurait aussi permis de poser le diagnostic avec une amélioration des symptômes quasi immédiate mais de durée brève du fait de sa demi-vie courte

(81). Dans le contexte d'une maladie neurologique, amener l'hypothèse d'une catatonie, gérer les benzodiazépines, et poser l'indication de séances d'ECT sont des exemples démontrant l'intérêt de faire participer les psychiatres à la prise en charge sans qu'ils en soient les seuls investigateurs et de favoriser une collaboration neuropsychiatrique.

En plus des symptômes neurologiques, la chronologie suivante doit ainsi faire questionner le diagnostic psychiatrique : présence de symptômes prodromaux, un épisode avec symptômes psychotiques avec ou sans symptômes d'humeur, une absence de réponse aux traitements voire une aggravation, une phase hyperkinétique pouvant passer pour un épisode catatonique ou un SMN, une récupération progressive avec probables séquelles cognitives, voir comportementales ou psychiatriques (116).

3.3 Immuno-psychiatrie : une discipline en plein essor

3.3.1 Pathologies psychiatriques et auto-immunes : pathologies aux frontières communes ?

L'hypothèse d'un mécanisme commun entre certains syndromes psychiatriques et des pathologies auto-immunes a déjà été émise. En effet, la catatonie, le SNM tout comme l'encéphalite limbique présenteraient des dysfonctionnements de neurotransmission communs, principalement un hypofonctionnement dopaminergique, GABAergique et glutamatergique des NMDAR. La voie sérotoninergique semblerait également impliquée (117).

On retrouve alors un parallèle avec les symptômes de la schizophrénie pour qui le rôle de la dopamine des réseaux mésocorticaux, mésolimbiques et striataux, est maintenant bien connu. D'autres voies semblent aussi impactées : c'est le cas de la voie glutamatergique des NMDAR (21). Son hypofonctionnement serait dû à une internalisation des récepteurs post-synaptiques de la même façon que pour l'encéphalite NMDAR. Cette internalisation entraînerait aussi une baisse de la dynamique des récepteurs dopaminergiques D1 chez les patients ayant un trouble du spectre de la schizophrénie (33). Au contraire, les anticorps NMDAR retrouvés chez des porteurs sains n'entraînent pas d'internalisation des récepteurs et n'altèrent donc pas la voie dopaminergique. Des études récentes tendent à émettre l'hypothèse que cette atteinte glutamatergique serait due à un hypofonctionnement GABAergique de neurones corticaux et hippocampiques (118). Par ailleurs, les patients ayant des troubles de l'humeur semblent aussi avoir une dysrégulation des voies glutamatergiques par rapport à des témoins sains (116).

Il est connu que les séquelles des encéphalites auto-immunes sont d'ordre psychiatrique, cognitif et/ou comportemental. A partir de ce postulat, et devant des bases physiopathologiques communes, il est justifié de se questionner sur les symptômes résiduels des patients psychiatriques dits *chroniques* et/ou *résistants* : ne pourraient-ils pas être des séquelles d'encéphalites auto-immunes passées inaperçues (6) ? La prise en charge des séquelles psychiatriques a été peu étudiée. Il n'y a pour le moment aucune ligne directrice et de nombreux patients ne sont pas stabilisés malgré de multiples essais de traitements (87). Il est aussi tout à fait possible que ce qui a été diagnostiqué comme un premier épisode psychiatrique quelques mois ou années auparavant, n'était en réalité que la première expression de l'encéphalite ou l'expression d'une psychose auto-immune (79,119).

Il serait intéressant de reprendre l'anamnèse des patients hospitalisés au long cours pour relever les possibles signes prodromaux, neurologiques mineurs, la notion d'un SMN ou encore une catatonie, qui peuvent être en faveur d'une encéphalite limbique auto-immune.

3.3.2 Vers une nouvelle classification des patients ayant des symptômes psychotiques ?

Il semble ainsi indispensable pour les psychiatres de savoir si tous les patients psychiatriques *chroniques* et/ou *résistants* sans anomalie neurologique, nécessitent une PL systématique à la recherche d'anticorps. La réponse est rendue complexe par l'existence d'un certain pourcentage (3%) d'anticorps contre le neuropile retrouvé chez des sujets sains (120). Il a été démontré par des techniques de recherche de pointe non applicables en pratique quotidienne, que ces anticorps n'avaient aucune conséquence sur l'organisation de la synapse. De plus, l'équipe de Jézequel *et al.* a démontré que les techniques de dosage des auto-anticorps différaient entre les centres, y compris entre les centres de référence, ayant pour conséquences des résultats variables (121). Il est donc nécessaire de pouvoir définir quels sont les patients porteurs sains et ceux ayant des anticorps pathogènes, autrement dit quels sont les patients éligibles à une immunothérapie.

De nombreux auteurs ont alors étudié la prévalence de la séropositivité des anticorps du neuropile dans le sérum et le LCR des patients comparativement à des groupes témoins. La plupart des études avait inclus des patients suite à un premier épisode psychotique, ou à ultra haut risque de schizophrénie (UHR), d'autres des patients ayant un trouble du spectre de la schizophrénie chronique (122,123). Une seule étude a recherché les anticorps chez tous les patients ayant une décompensation psychiatrique aiguë (124). Les résultats sont hétérogènes d'une étude à une autre. En effet, certains ne retrouvaient aucun anticorps quel qu'il soit, sans anomalie paraclinique (123). D'autres au contraire

relevaient environ 5% de positivité des anticorps, chez des patients pouvant avoir des anomalies inflammatoires du LCR (92). Un plus fort taux de séropositivité (9%, principalement des anticorps NMDAR et du groupe VGKCC) est rapporté dans une étude incluant des patients suivis en psychiatrie que ce soit en hospitalisation ou en consultation ambulatoire (125).

Les conclusions des auteurs étudiant les anticorps chez les patients psychiatriques ne sont pas concordantes. Les tests n'ont pas été réalisés dans les mêmes conditions. Certains auteurs ont notamment recherché les anticorps dans le sérum, d'autres dans le LCR, certains dans les deux (125). La question se pose également sur le délai entre la déclaration des symptômes et la réalisation de la PL. Il est possible que les encéphalites limbiques en phase séquellaire miment toujours des pathologies psychiatriques sans qu'aucun anticorps ne soit détectable (92).

Les populations ciblées peuvent être aussi variables d'une étude à une autre. Les auteurs soulevaient aussi la problématique du consentement. Certains ont inclus les patients les plus graves en faisant signer le consentement par un tiers, d'autres n'ont accepté de ne faire signer que les patients. Or, lors d'épisode psychotique sévère, le patient n'est fréquemment pas apte à donner son consentement (92). Certains auteurs pensent donc que la seule recherche des anticorps ne suffit pas à conclure au diagnostic d'encéphalite limbique (126). D'autres, soulignent au contraire l'importance de réaliser une ponction lombaire dès le début de la pathologie schizophrénique ou bipolaire (92). Cette recherche est particulièrement suggérée chez tous les patients ayant un premier épisode psychotique (125).

Cependant, il est nécessaire de poursuivre les investigations permettant de définir des groupes de patients chez qui la ponction lombaire et la recherche des anticorps, sont indispensables.

3.3.3 La psychose auto-immune : nouvelle entité ?

3.3.3.1 Caractéristiques de la psychose auto-immune

A travers ces recherches, émerge l'hypothèse d'une nouvelle entité clinique, développée par les experts internationaux des encéphalites limbiques : l'existence d'un groupe de patients ayant une *psychose auto-immune* parmi les patients ayant un trouble psychotique (127). Cette hypothèse est basée sur une meilleure compréhension des liens entre auto-immunité et symptômes psychiatriques grâce aux recherches réalisées sur l'encéphalite anti-NMDAR. Elles se basent aussi sur les différents liens connus entre la schizophrénie et l'auto-immunité (103). Elle soutiendrait le fait que plus de 30% des patients ayant un trouble schizophrénique sont résistants aux antipsychotiques, y compris à la CLOZAPINE. Il a de plus été démontré que des marqueurs d'inflammation étaient présents chez ces

patients résistants (127). Certains auteurs affirmeraient que la psychose auto-immune serait une forme incomplète ou frustrée de l'encéphalite limbique auto-immune. Des auto-anticorps NMDAR trouvés dans le sérum de patients ayant des symptômes psychotiques ne se fixent pas au même endroit que ceux retrouvés chez les témoins sains. De plus, ils entraînent une désorganisation synaptique des récepteurs et de l'EphB2 de manière identique au mécanisme physiopathologique des encéphalites anti-NMDAR. Le nombre de récepteurs dans la synapse diminue, altérant ainsi la potentialisation à long terme, suggérant un effet pathogène au contraire des anticorps retrouvés chez les témoins sains (120). Cependant, le taux d'anticorps semble inférieur à celui qui a été défini pour le diagnostic de l'encéphalite anti-NMDAR, et pour certains patients aucun anticorps n'a été retrouvé dans le LCR. Ainsi, la psychose auto-immune ne répondrait pas à tous les critères diagnostics paracliniques ou cliniques d'une encéphalite limbique auto-immune classique : symptômes psychiatriques, cognitifs et neurologiques majeurs tels que des mouvements anormaux ou des crises épileptiques (128).

Elle serait définie par des symptômes psychotiques chez des patients ayant des signes neurologiques discrets, sans événement neurologique majeur, une résistance aux traitements psychiatriques, une mauvaise tolérance aux neuroleptiques (SMN particulièrement), la présence d'au moins un auto-anticorps positif, dans un contexte de présence de marqueurs inflammatoires diverses dans le sérum ou le LCR (127). La présence d'un syndrome catatonique serait aussi en faveur. Une histoire d'antécédent personnel ou familial de facteur de stress sévère, précoce dès la grossesse, d'événement infectieux et/ou auto-immun pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte pourraient aussi être en faveur. Ainsi les experts mondiaux sur le sujet ont réalisé des recommandations pour le diagnostic de la psychose auto-immune (128).

Un patient a une psychose auto-immune possible devant la présence de symptômes psychiatriques d'apparition rapide en trois mois avec au moins un des symptômes suivants :

- Mouvements anormaux (dyskinésies ou catatonie),
- Découverte récente d'une tumeur,
- Mauvaise réponse aux antipsychotiques, suspicion d'un syndrome malin des neuroleptiques,
- Symptômes cognitifs sévères,
- Troubles de la conscience,
- Présence de crise d'épilepsie non expliquée par un trouble connu,
- Symptômes dysautonomiques.

Si le patient a un diagnostic possible alors il est nécessaire de réaliser une IRM cérébrale, un EEG, une ponction lombaire, la recherche des anticorps y compris dans le sérum dans le but de définir une psychose auto-immune probable ou définie. Une psychose auto-immune probable est définie par une psychose auto-immune possible associée à au moins un des critères suivants :

- Pléiocytose dans le LCR,
- Hypersignal bilatéral en T2 FLAIR à l'IRM cérébrale strictement limités aux lobes temporaux médians.

Ou associée à au moins deux critères suivants :

- Anomalies à l'EEG (extrem delta brush, ralentissement, activité épileptique,...),
- Bandes oligoclonales dans le LCR ou un rapport d'IgG augmenté,
- Détection dans le sérum d'anticorps par CBA après exclusion de tout diagnostic différentiel.

Pour une psychose auto-immune définie, il est nécessaire d'avoir des anticorps (IgG) positifs dans le LCR. Des antécédents psychiatriques ou d'épisode d'encéphalite auto-immune résolutif, ne doivent pas faire éliminer le diagnostic. L'émergence du nouveau concept de psychose auto-immune permet une fois de plus d'effacer la frontière entre la psychiatrie et la neurologie.

3.3.3.2 Vers l'utilisation de traitements immunologiques en psychiatrie ?

Se questionne ainsi la nécessité de traiter les patients séropositifs en psychiatrie. Dans certaines études, les patients séropositifs étaient traités par immunothérapie avec des schémas de traitement différents. Quarante pourcent d'entre eux y auraient répondu (92). D'autres auteurs pensent que la présence des anticorps ne suffit pas à prouver la nécessité d'une immunothérapie dans les premiers épisodes psychotiques (126).

Des études sont actuellement en cours pour répondre à ces problématiques. L'étude de phase 2, SINNAPS-2, réalisée en double aveugle teste l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines et du RITUXIMAB par rapport au placebo chez les patients ayant un épisode psychotique aigu et ayant des auto-anticorps contre le neuropile positifs, sans symptôme neurologique associé. Les groupes sont réalisés par randomisation. Le traitement par psychotropes est prescrit à l'identique dans le groupe recevant le placebo et dans le groupe recevant l'immunothérapie. L'objectif principal est le temps de rétablissement symptomatique défini comme étant une rémission, et maintenue au moins six mois

après. Elle est évaluée selon huit items positifs et négatifs de la PANSS (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9) (129). Les résultats permettront d'apporter des preuves sur l'implication des auto-anticorps dans les troubles psychotiques. Ils permettront de confirmer les résultats de deux précédentes études, non randomisées et qui n'avaient pas été réalisées en aveugle. Les deux étaient en faveur d'une amélioration des symptômes sous immunothérapie de patients ayant un épisode psychotique avec des anticorps positifs sans symptôme neurologique (130,131).

Une autre étude nationale française nommée TiM DePisT, est en cours depuis l'automne 2021, dirigée par le Dr Villéga du CHU de Bordeaux. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase trois ouverte, randomisée, évaluant le bénéfice de l'immunothérapie dans les troubles psychiatriques. L'objectif est d'identifier spécifiquement quels groupes de patients ayant des symptômes psychiatriques, devraient bénéficier d'une immunothérapie (132).

Les perspectives de recherche en immuno-psychiatrie semblent questionner les classifications actuelles des maladies psychiatriques et permettent d'espérer des traitements possibles pour des patients décrits actuellement comme « résistants » ou « chroniques ».

Conclusion

Malgré des progrès ces dernières années pour améliorer la prise en charge diagnostique, thérapeutique des patients ayant une encéphalite limbique auto-immune, certaines problématiques persistent. Elles restent des maladies rares, peu connues, à la frontière avec les troubles psychiatriques. Ce sont des maladies qui peuvent engager le pronostic vital et qui sont pourtant de bonne évolution lorsque le traitement est instauré rapidement. Les recommandations internationales étant peu applicables à la psychiatrie française, il est important de pouvoir définir une conduite à tenir pour suspecter cette pathologie. Un tableau de SMN, la résistance aux traitements ou l'aggravation clinique sous psychotropes, semblent être les plus discriminants dans la démarche diagnostique clinique actuelle. Cependant une importante coordination neuropsychiatrique est à développer devant le manque d'accès aux examens complémentaires en psychiatrie et l'absence de tableau psychiatrique spécifique. Cette coordination permettrait aussi de diminuer le risque d'altérations fonctionnelles et la morbidité liés aux symptômes psychiatriques dans les pathologies neurologiques. Ces problématiques peuvent se transposer dans la prise en charge de la psychose auto-immune, nouvelle entité clinique correspondant à une encéphalite limbique auto-immune frustrée. Elle questionne la fiabilité et la sensibilité des tests actuellement développés pour la recherche des auto-anticorps. Elle met aussi en avant le lien entre auto-immunité et psychiatrie, et pourrait permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques en psychiatrie. De plus amples études sont nécessaires à la définition des patients psychotiques nécessitant un traitement par immunothérapie. Pour appliquer ces nouveaux concepts en clinique, ces études devront, dans la mesure du possible, avoir un meilleur niveau de preuves que des consensus d'experts internationaux.

Annexes

Annexe 1 : La transmission neuronale physiologique

Les récepteurs neuronaux glutamatergiques pouvant être impliqués dans les encéphalites limbiques

De manière physiologique, le glutamate est libéré dans la fente synaptique par exocytose suite à un potentiel d'action. Les récepteurs NMDA et AMPA transmembranaires post-synaptiques sont activés par liaison directe du glutamate de la fente synaptique aux récepteurs. Cela permet la transmission du potentiel d'action excitateur. Ils sont classiquement localisés ensemble sur les neurones excitateurs, et se trouvent principalement au niveau de l'hippocampe notamment au niveau des collatérales de Schaffer CA1 et CA3 ainsi qu'au niveau du subiculum, des ganglions de la base, du cervelet et du cortex cérébral (12,19).

Les AMPAR sont composés de quatre sous-unités sur lesquelles se fixe le glutamate. Ils sont également perméables au sodium et au potassium et peuvent donc être activés indirectement via VGKCC transmembranaire présynaptique. Ce complexe est composé de sous-unités Kv1, dont l'expression est induite par l'association de la contactine 2 et de la protéine CASPR2 (19). CASPR2 est une protéine transmembranaire présynaptique localisée principalement au niveau des neurones proches des nœuds de Ranvier dans le système neurologique central et périphérique (19). VGKCC permet ensuite de connecter la métalloprotéase présynaptique ADAM23 (a disintegrin and metalloproteinase 23) à la métalloprotéase post-synaptique ADAM22 via LGI1. La protéine LGI1 se situe aussi principalement au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal médian (19). ADAM22 se lie ensuite aux AMPAR post-synaptiques, permettant une potentialisation à long terme (19).

Les mGluR5 post-synaptiques, sont aussi activés via la liaison avec le glutamate. Ils sont couplés à la protéine G. La libération de la protéine G permet la transmission du potentiel d'action excitateur (19). mGluR5 est impliqué dans la régulation du signal d'action du glutamate dépendant des NMDAR.

Les récepteurs neuronaux gabaergiques pouvant être impliqués dans les encéphalites limbiques

Suite à un potentiel d'action arrivant dans l'axone, le GABA est libéré dans la fente synaptique par exocytose. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui régule l'excitabilité neuronale. L'enzyme présynaptique GAD65 a pour rôle de limiter la formation du glutamate dans les neurones inhibiteurs, et favorise la formation du GABA (19).

Les récepteurs principaux sont les récepteurs transmembranaires GABA_A ionotropes (composés en parti par des canaux ioniques) et GABA_B métabotropes (couplés à la protéine G qui en se détachant déclenche un signal neuronal via une cascade de signalisation intracellulaire). Ils sont activés directement via la liaison du GABA. Les récepteurs GABA_B présynaptiques régulent l'exocytose du GABA (19).

Un autre neurotransmetteur inhibiteur existe : la glycine. Elle est aussi libérée par exocytose dans la synapse des neurones inhibiteurs et permet d'activer le récepteur Gly post-synaptique pour transmettre le potentiel d'action inhibiteur (19).

Annexe 2 : Mécanismes d'action des encéphalites limbiques pouvant avoir une présentation psychiatrique

Tableau 3 : Mécanismes d'action des encéphalites limbiques pouvant avoir une présentation psychiatrique

Anticorps	LGI1	CASPR2	AMPA	GABA _B R
Atteinte anatomique	<ul style="list-style-type: none"> - Système limbique - LGI1 située principalement au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal médian (133) 	<ul style="list-style-type: none"> - Système limbique - CASPR2 ubiquitaires : au niveau des système nerveux périphérique et central (19) 	<ul style="list-style-type: none"> - Système limbique (16) 	<ul style="list-style-type: none"> - Système limbique (16)
Types d'anticorps	<ul style="list-style-type: none"> - IgG4 (moins de signes inflammatoires) (19) 	<ul style="list-style-type: none"> - IgG4 (moins de signes inflammatoires) (19) 	<ul style="list-style-type: none"> - IgG1 et 3 (19) 	<ul style="list-style-type: none"> - IgG1 et 3 (19) - Possible action cytotoxique des lymphocytes CD8+ (23)
Physiopathologie	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage de l'interaction entre les deux métalloprotéases ADAM23 et ADAM22 - Action indirecte sur les récepteurs AMPA post-synaptiques : hypofonctionnement et internalisation (19) - Diminution de l'expression des canaux potassiques Kv1 (134) - Hyperexcitabilité neuronale via une libération excessive d'ions calciques Ca²⁺ favorisant l'apoptose (135,136) 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de l'interaction CASPR2/contactine 2, ne permettant pas la formation du complexe VGKC (19) - Action indirecte sur les récepteurs AMPA post-synaptiques (hypofonctionnement) 	<ul style="list-style-type: none"> - Internalisation des récepteurs AMPA post-synaptiques (19) - Augmentation excitabilité neuronale en diminuant sa régulation, avec une sécrétion excessive de glutamate (137) 	<ul style="list-style-type: none"> - Inactivation du fonctionnement des récepteurs (19)
Conséquences	<ul style="list-style-type: none"> - Rupture de la transmission synaptique et altération de la plasticité cérébrale à long terme (134) - Hypertrophie en phase aigüe (15) - Atrophie hippocampique séquellaire (15) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rupture de la transmission synaptique et altération de la plasticité cérébrale à long terme (19) 	<ul style="list-style-type: none"> - Altération des circuits d'apprentissage (137) - Sclérose hippocampique et amygdalienne (16) - Possible atrophie séquellaire (58) 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte d'homéostasie neuronale en diminuant la plasticité synaptique (138) - Sclérose hippocampique et amygdalienne (16)

Annexe 3 : Critères de Graus 2016

L'encéphalite auto-immune est possible si le tableau clinique répond aux trois critères suivants (52) :

- Apparition subaigüe (en moins de trois mois) d'altération de la mémoire de travail, de symptômes psychiatriques, d'altération de l'état mental (altération de la vigilance ou changement de personnalité)
- Au moins un des éléments suivants : apparitions d'altérations focales du système nerveux autonome, ou crises épileptiques non expliquées par un trouble épileptique connu, ou pléiocytose à l'analyse du LCR, ou signes à l'IRM (séquence T2-FLAIR) cérébrale en faveur d'une encéphalite
- Exclusion raisonnable de tous les diagnostics différentiels.

Le diagnostic d'encéphalite auto-immune est certain si tous les critères suivants sont remplis :

- Apparition subaigüe (en moins de trois mois) de symptômes psychiatriques, de crise épileptique, ou d'un déficit de la mémoire de travail, suggérant une involution du système limbique
- Anomalies bilatérales limitées aux lobes temporaux médians en T2-FLAIR sur l'IRM cérébrale (le TEP-FDG peut être utilisé pour remplir les critères)
- Pléiocytose à l'analyse du LCR, ou une activité épileptique sur l'EEG ou un ralentissement sur l'EEG impliquant le lobe temporal
- Exclusion raisonnable de tous les diagnostics différentiels.

Si un des trois premiers critères n'est pas rempli, le diagnostic d'encéphalite auto-immune peut se faire si les auto-anticorps sont positifs.

Pour la définition d'une encéphalite NMDA probable, Graus *et al.* ont proposé des critères plus précis. Il est nécessaire d'avoir les trois critères remplis ci-dessous :

- Apparition subaigüe (en moins de trois mois) d'au moins quatre des six groupes principaux de symptômes suivants :
 - Dysfonctionnement cognitive ou trouble du comportement,
 - Trouble de la communication,
 - Crise d'épilepsie
 - Mouvements anormaux, dyskinésies, ou postures anormales/rigides
 - Trouble de la vigilance
 - Dysfonctionnement du système nerveux autonome ou hypoventilation centrale
- Au moins un des résultats d'études en laboratoire suivants :
 - Anomalies focales ou généralisées à l'EEG (activité désorganisée, ralentissement, activité épileptique ou extrem delta-brush)
 - Pléiocytose ou bandes oligoclonales à l'analyse du LCR
- Exclusion raisonnable de tous les diagnostics différentiels

Le diagnostic peut aussi se faire avec la présence de seulement trois groupes de symptômes sur six, si un tératome ovarien est associé.

Bibliographie

1. Hochmann J. Histoire de la Psychiatrie. 5ème. Paris: Que sais-je?; 2018. 7-26 p.
2. Micoulaud-Franchi JA, Quiles C, Masson M. Keep calm and carry on: Mental disorder is not more “organic” than any other medical condition. *L'Encéphale*. oct 2017;43(5):491-4.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. déc 2010;10(12):835-44.
4. Hansen N, Timäus C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge. *J Neural Transm*. janv 2021;128(1):1-14.
5. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti- *N*-Methyl- *D*-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol*. 1 sept 2013;70(9):1133.
6. Herken J, Prüss H. Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients. *Front Psychiatry*. 16 févr 2017;8.
7. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. SUBACUTE ENCEPHALITIS OF LATER ADULT LIFE. MAINLY AFFECTING THE LIMBIC AREAS. *Brain*. 1960;83(3):357-68.
8. Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. “LIMBIC ENCEPHALITIS” AND ITS ASSOCIATION WITH CARCINOMA. *Brain*. 1968;91(3):481-96.
9. Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 2004;75(8):1135-40.
10. Gultekin SH. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 1 juill 2000;123(7):1481-94.
11. Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y. Acute limbic encephalitis: A new entity? *Neurosci Lett*. févr 2006;394(1):5-8.
12. Dalmau J, Tüzün E, Wu H yan, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti- *N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. janv 2007;61(1):25-36.
13. Lövblad KO, Schaller K, Isabel Vargas M. The Fornix and Limbic System. *Semin Ultrasound CT MRI*. oct 2014;35(5):459-73.
14. Pape HC, Pare D. Plastic Synaptic Networks of the Amygdala for the Acquisition, Expression, and Extinction of Conditioned Fear. *Physiol Rev*. avr 2010;90(2):419-63.
15. Wagner J, Witt JA, Helmstaedter C, Malter MP, Weber B, Elger CE. Automated volumetry of the mesiotemporal structures in antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2015;86(7):735-42.

16. Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, Hagedorn HJ, Halve S, Isenmann S, et al. Limbic encephalitis due to GABA_B and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2015;86(9):965-72.
17. Qiao J, Zhao X, Wang S, Li A, Wang Z, Cao C, et al. Functional and Structural Brain Alterations in Encephalitis With LGI1 Antibodies. *Front Neurosci*. 3 avr 2020;14:304.
18. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol*. juin 2009;9(6):449-56.
19. Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric Disorders Due to Limbic Encephalitis: Immunologic Aspect. *Int J Mol Sci*. 2021;21.
20. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. déc 2008;7(12):1091-8.
21. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4ème. Paris: Lavoisier Médecine; 2015. 111-114 p.
22. Camdessanché JP, Streichenberger N, Cavillon G, Rogemond V, Jousserand G, Honnorat J, et al. Brain immunohistopathological study in a patient with anti-NMDAR encephalitis: Brain immunohistopathological study. *Eur J Neurol*. juin 2011;18(6):929-31.
23. Golombek KS, Bönte K, Mönig C, van Loo KM, Hartwig M, Schwindt W, et al. Evidence of a pathogenic role for CD8⁺ T cells in anti-GABA_B receptor limbic encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. juin 2016;3(3):e232.
24. Hansen N, Schwing K, Önder D, Widman G, Leelaarporn P, Prusseit I, et al. Low CSF CD4/CD8 + T-cell proportions are associated with blood–CSF barrier dysfunction in limbic encephalitis. *Epilepsy Behav*. janv 2020;102:106682.
25. Hansen N, Önder D, Schwing K, Widman G, Leelaarporn P, Prusseit I, et al. CD19 + B-cells in autoantibody-negative limbic encephalitis. *Epilepsy Behav*. mai 2020;106:107016.
26. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 9 août 2011;77(6):589-93.
27. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. janv 2011;10(1):63-74.
28. Mané-Damas M, Hoffmann C, Zong S, Tan A, Molenaar PC, Losen M, et al. Autoimmunity in psychotic disorders. Where we stand, challenges and opportunities. *Autoimmun Rev*. sept 2019;18(9):102348.
29. Bost C, Pascual O, Honnorat J. Autoimmune encephalitis in psychiatric institutions: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. oct 2016;Volume 12:2775-87.
30. Endres D, Maier V, Leypoldt F, Wandinger KP, Lennox B, Pollak TA, et al. Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases. *Psychol Med*. avr 2022;52(6):1135-46.

31. Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, Armangué T, Spatola M, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor. *Neurology*. 17 avr 2018;90(16):e1386-94.
32. van Coevorden-Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevs Smitt PAE. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. mars 2014;13(3):299-312.
33. Gréa H, Bouchet D, Rogemond V, Hamdani N, Le Guen E, Tamouza R, et al. Human Autoantibodies Against N-Methyl-D-Aspartate Receptor Modestly Alter Dopamine D1 Receptor Surface Dynamics. *Front Psychiatry*. 13 sept 2019;10:670.
34. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. nov 2019;18(11):1045-57.
35. Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ, Hassan I, Lennox B. Anti- N -Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. avr 2019;31(2):137-42.
36. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, et al. Herpes simplex virus-induced anti- N -methyl- D -aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol*. août 2017;59(8):796-805.
37. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. mars 2019;6(3):235-46.
38. Lin KL, Lin JJ. Neurocritical care for Anti-NMDA receptor encephalitis. *Biomed J*. juin 2020;43(3):251-8.
39. Kleyensteuber B, Ruterbusch V, Bennett J, Llewellyn D, Loeffler G. Limbic Encephalitis Presenting With Seizures, Anterograde Amnesia, and Psychosis in a Patient Seven Weeks Status Post Immature Ovarian Teratoma Removal. *Mil Med*. août 2010;175(8):616-8.
40. Armangué T, Spatola M, Vlaga A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. sept 2018;17(9):760-72.
41. Warren N, O’Gorman C, McKeon G, Swayne A, Blum S, Siskind D. Psychiatric management of anti-NMDAR encephalitis: a cohort analysis. *Psychol Med*. févr 2021;51(3):435-40.
42. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 12 févr 2008;70(7):504-11.
43. AESP. Sémiologie de la catatonie [Internet]. 2016 [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/semiologie/videos-3eme-cycle/video-catatonie/>
44. Espinola-Nadurille M, Flores-Rivera J, Rivas-Alonso V, Vargas-Cañas S, Fricchione GL, Bayliss L, et al. Catatonia in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci*. sept 2019;73(9):574-80.

45. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* févr 2013;12(2):157-65.
46. Mo Y, Wang L, Zhu L, Li F, Yu G, Luo Y, et al. Analysis of Risk Factors for a Poor Prognosis in Patients with Anti- N -Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Construction of a Prognostic Composite Score. *J Clin Neurol.* 2020;16(3):438.
47. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 15 janv 2019;92(3):e244-52.
48. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol.* oct 2020;20(5):377-84.
49. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 4 oct 2016;87(14):1449-56.
50. Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, Karn R, Rajbhandari R, Paudel S, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitides in Asia: A systematic review. *Brain Behav.* oct 2020;10(10).
51. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol.* août 2018;25(8):1011-6.
52. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* avr 2016;15(4):391-404.
53. Li W, Wu S, Meng Q, Zhang X, Guo Y, Cong L, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurol.* déc 2018;18(1):96.
54. Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 16 juin 2015;84(24):2403-12.
55. Endres D, Leypoldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2020;270(7):803-18.
56. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger KP, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2 août 2016;87(5):521-8.
57. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology.* 22 oct 2013;81(17):1500-6.
58. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois MO, et al. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol.* 1 oct 2015;72(10):1163.

59. Morbelli S, Djekidel M, Hesse S, Pagani M, Barthel H. Role of 18F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* sept 2016;15(10):1009-10.
60. Boyko M, Au KLK, Casault C, de Robles P, Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol.* avr 2020;267(4):1137-46.
61. McKay JH, Dimberg EL, Chiriboga ASL. A systematic review of Gamma-aminobutyric Acid Receptor Type B autoimmunity. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(1):7.
62. Linnoila JJ, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ, McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* août 2016;3(4):e245.
63. Tang C, Tan K, Lim G, Tan L, Tay KY, Kandiah N, et al. N-Methyl-D-Aspartate(NMDA) Receptor and Voltage-Gated Potassium Channel (VGKC) Antibody-Associated Encephalitides Presenting as First Episode Acute Psychosis. *Front Psychiatry.* 13 déc 2019;10:913.
64. Cui J, Bu H, He J, Zhao Z, Han W, Gao R, et al. The gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB) encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *Int J Neurosci.* 3 juill 2018;128(7):627-33.
65. Tu TH, Chan YLE, Bai YM. Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis with manic symptoms as the initial manifestation. *Aust N Z J Psychiatry.* juill 2018;52(7):714-5.
66. Wang D, Hao Q, He L, Wang Q. LGI1 antibody encephalitis and psychosis. *Australas Psychiatry.* déc 2018;26(6):612-4.
67. Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, Martinez B, Sevilla T, Blasco R, et al. REVERSIBLE PARANEOPLASTIC LIMBIC ENCEPHALITIS ASSOCIATED WITH ANTIBODIES TO THE AMPA RECEPTOR. *Neurology.* 19 janv 2010;74(3):265-7.
68. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, et al. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol.* 1 sept 2016;73(9):1115.
69. Gao L, Liu A, Zhan S, Wang L, Li L, Guan L, et al. Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* mars 2016;56:165-9.
70. Liu Q, Ma J, Huang Y, Ren HT, Lu Q, Zhang JY, et al. High prevalence of electrocardiac abnormalities in anti-CASPR2 antibody-associated disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2019;90(1):117-8.
71. Zangrandi A, Gasparini F, Marti A, Bhalla R, Napoli M, Angelini D, et al. A 9-year neuropsychological report of a patient with LGI1-associated limbic encephalitis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 9 août 2019;41(7):749-59.
72. Pollak TA, Moran N. Emergence of new-onset psychotic disorder following recovery from LGI1 antibody-associated limbic encephalitis. *BMJ Case Rep.* 31 mars 2017;bcr2016218328.
73. Zhang X, Lang Y, Sun L, Zhang W, Lin W, Cui L. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China. *BMC Neurol.* déc 2020;20(1):1.

74. Giordano A, Fazio R, Gelibter S, Minicucci F, Vabanesi M, Anzalone N, et al. Diagnosing autoimmune encephalitis in a real-world single-centre setting. *J Neurol.* févr 2020;267(2):449-60.
75. Baumgartner A, Rauer S, Hottenrott T, Leypoldt F, Ufer F, Hegen H, et al. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis. *J Neurol.* janv 2019;266(1):124-32.
76. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA_B R encephalitis. *Neurology.* 7 mai 2019;92(19):e2185-96.
77. Choe C un, Karamatskos E, Schattling B, Leypoldt F, Liuzzi G, Gerloff C, et al. A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Res.* juill 2013;208(2):194-6.
78. Punja M, Pomerleau AC, Devlin JJ, Morgan BW, Schier JG, Schwartz MD. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: an etiology worth considering in the differential diagnosis of delirium. *Clin Toxicol.* sept 2013;51(8):794-7.
79. Lejuste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* oct 2016;3(5):e280.
80. Iyer A, Mc Tague A, Curran A, Inbasagan A, Vincent A, Kneen R. VGKC-complex antibody mediated encephalitis presenting with psychiatric features and neuroleptic malignant syndrome - further expanding the phenotype. *Dev Med Child Neurol.* juin 2012;54(6):575-6.
81. Fink M. Expanding the Catatonia Tent: Recognizing Electroconvulsive Therapy Responsive Syndromes. *J ECT* [Internet]. 27 oct 2020 [cité 7 nov 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/YCT.0000000000000729>
82. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2021;92(8):897-907.
83. Endres D, Prüss H, Dressing A, Schneider J, Feige B, Schweizer T, et al. Psychiatric Manifestation of Anti-LGI1 Encephalitis. *Brain Sci.* 16 juin 2020;10(6):375.
84. Somers KJ, Lennon VA, Rundell JR, Pittock SJ, Drubach DA, Trenerry MR, et al. Psychiatric Manifestations of Voltage- Gated Potassium-Channel Complex Autoimmunity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;9.
85. Saladini O, Gelin V, Bidault E, Remy C, Antoine JC, Luauté JP. Syndrome dépressif et encéphalite limbique : à propos d'un cas. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2011;169(5):312-4.
86. Quaranta G, Maremmanni AGI, Perugi G. Anti-AMPA-Receptor Encephalitis Presenting as a Rapid-Cycling Bipolar Disorder in a Young Woman with Turner Syndrome. *Case Rep Psychiatry.* 2015;2015:1-5.
87. Fusar-Poli L, Gabbiadini A, Battaglia G, Signorelli MS, Aguglia E. The Management of Long-Term Psychiatric Sequelae in a Young Woman Who Suffered From Suspected Autoimmune Limbic Encephalitis. *Clin Med Insights Psychiatry.* janv 2020;11:117955732096252.

88. Santoro JD, Filippakis A, Chitnis T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 2019;12:100326.
89. Coffey MJ, Cooper JJ. Electroconvulsive Therapy in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Review of the Literature. *J ECT.* déc 2016;32(4):225-9.
90. Warren N, Grote V, O’Gorman C, Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: A systematic review of cases. *Brain Stimulat.* mars 2019;12(2):329-34.
91. HAS. Encéphalites à anticorps anti-NMDAR [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310384/fr/encephalites-a-anticorps-anti-nmdar
92. Scott JG, Gillis D, Ryan AE, Hargovan H, Gundarpi N, McKeon G, et al. The prevalence and treatment outcomes of antineuronal antibody-positive patients admitted with first episode of psychosis. *BJPsych Open.* mars 2018;4(2):69-74.
93. Arzy S, Danziger S. The Science of Neuropsychiatry: Past, Present, and Future. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;4.
94. Trapp NT, Martyna MR, Siddiqi SH, Bajestan SN. The Neuropsychiatric Approach to the Assessment of Patients in Neurology. *Semin Neurol.* avr 2022;42(02):088-106.
95. Medeiros GC, Turkel S, Brownlowe K, Cummings T, Quinn D, Roy D. When Mind Meets the Brain: Essentials of Well-Coordinated Management of Psychiatric Disorders in Neurological Diseases. *J Acad Consult-Liaison Psychiatry.* mai 2021;62(3):270-84.
96. Munger Clary HM, Croxton RD, Snively BM, Brenes GA, Lovato J, Sadeghifar F, et al. Neurologist prescribing versus psychiatry referral: Examining patient preferences for anxiety and depression management in a symptomatic epilepsy clinic sample. *Epilepsy Behav.* janv 2021;114:107543.
97. 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.* 20 avr 2020;21(4):241-54.
98. Warren N, Theodoros T, Gunawardana R, Gillinder L. CASPR2 encephalitis presenting as postpartum psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* févr 2019;53(2):174-5.
99. Koksal A, Baybas S, Mutluay B, Altunkaynak Y, Keskek A. A case of NMDAR encephalitis misdiagnosed as postpartum psychosis and neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Sci.* juill 2015;36(7):1257-8.
100. Ferreri F, Bourla A, Capron J, Quillerou B, Rossignol J, Borden A, et al. Intrications organo-psychiatriques : le concept de troubles psychiatriques complexes, quels examens complémentaires ? *Presse Médicale.* juin 2019;48(6):609-24.
101. Smelten M. L’IRM cérébrale chez les patients hospitalisés pour un premier épisode psychotique en centre hospitalier général [Thèse de doctorat en médecine]. Amiens; 2019.
102. Lilford P, Morrison H, Morgan E, Ward R. Limbic encephalitis and bipolar affective disorder: a slow awakening. *Prog Neurol Psychiatry.* janv 2018;22(1):12-4.

103. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB, et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci.* juin 2019;28(03):333-42.
104. Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, et al. Natural course of LGI1 encephalitis: 3–5years of follow-up without immunotherapy. *J Neurol Sci.* août 2014;343(1-2):198-202.
105. Behrman S, Lennox B. Autoimmune encephalitis in the elderly: who to test and what to test for. *Evid Based Ment Health.* nov 2019;22(4):172-6.
106. Murphy V, Hallahan B, O'Connell H, Wright B, Kelly BD, Gulati G, et al. The neurology–psychiatry interface in epilepsy. *Ir J Psychol Med.* mars 2021;38(1):9-15.
107. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* déc 2014;14(1):75.
108. Dogan N, Subasi H, Erbasan ZI, Tahillioglu A, Kanmaz S, Kose S, et al. Understanding and management of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis from a child psychiatry perspective: report of five cases. *Neurocase.* 4 mars 2022;28(2):239-45.
109. Sarkis RA, Nehme R, Chemali ZN. Neuropsychiatric and seizure outcomes in nonparaneoplastic autoimmune limbic encephalitis. *Epilepsy Behav.* oct 2014;39:21-5.
110. Muñoz-Castrillo S, Haesebaert J, Thomas L, Vogrig A, Pinto AL, Picard G, et al. Clinical and Prognostic Value of Immunogenetic Characteristics in Anti-LGI1 Encephalitis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* mai 2021;8(3):e974.
111. Mueller C, Langenbruch L, Rau JMH, Brix T, Strippel C, Dik A, et al. Neuropsychological Performance in Autoimmune Limbic Encephalitis: Evidence from an Immunotherapy-Naïve Cohort. *Arch Clin Neuropsychol.* 5 févr 2022;acac001.
112. Vergheze C, de Leon J, Josiassen RC. Problems and Progress in the Diagnosis and Treatment of Polydipsia and Hyponatremia. *Schizophr Bull.* 1 janv 1996;22(3):455-64.
113. Krzystanek M, Bogus K, Pałasz A, Krzystanek E, Worthington JJ, Wiaderkiewicz R. Effects of long-term treatment with the neuroleptics haloperidol, clozapine and olanzapine on immunoexpression of NMDA receptor subunits NR1, NR2A and NR2B in the rat hippocampus. *Pharmacol Rep.* oct 2015;67(5):965-9.
114. Krzystanek M, Bogus K, Pałasz A, Wiaderkiewicz A, Filipczyk Ł, Rojczyk E, et al. Extended neuroleptic administration modulates NMDA-R subunit immunoexpression in the rat neocortex and diencephalon. *Pharmacol Rep.* oct 2016;68(5):990-5.
115. Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, et al. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr Bull.* 20 août 2018;44(5):1133-50.
116. Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Acta Med Okayama.* 2019;73(3):7.
117. Carroll BT. The Universal Field Hypothesis of Catatonia and Neuroleptic Malignant Syndrome. *CNS Spectr.* juill 2000;5(7):26-33.

118. Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol Ther.* janv 2020;205:107426.
119. Ganguli A, Fitzgerald R, Walker L, Beadsworth M, Mwandumba HC. Voltage-Gated, Potassium-Channel Antibody-Associated Limbic Encephalitis Presenting as Acute Psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* janv 2011;23(2):E32-4.
120. Jézéquel J, Johansson EM, Dupuis JP, Rogemond V, Gréa H, Kellermayer B, et al. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nat Commun.* déc 2017;8(1):1791.
121. Jézéquel J, Rogemond V, Pollak T, Lepleux M, Jacobson L, Gréa H, et al. Cell- and Single Molecule-Based Methods to Detect Anti- N -Methyl-D-Aspartate Receptor Autoantibodies in Patients With First-Episode Psychosis From the OPTiMiSE Project. *Biol Psychiatry.* nov 2017;82(10):766-72.
122. Chen CH, Cheng MC, Liu CM, Liu CC, Lin KH, Hwu HG. Seroprevalence survey of selective anti-neuronal autoantibodies in patients with first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* déc 2017;190:28-31.
123. Bien CG, Rohleder C, Mueller JK, Bien CI, Koethe D, Leweke FM. Neural Autoantibodies in Cerebrospinal Fluid and Serum in Clinical High Risk for Psychosis, First-Episode Psychosis, and Healthy Volunteers. *Front Psychiatry.* 26 mars 2021;12:654602.
124. Schou M, Sæther SG, Borowski K, Teegen B, Kondziella D, Stoecker W, et al. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychol Med.* déc 2016;46(16):3303-13.
125. Lennox BR, Palmer-Cooper EC, Pollak T, Hainsworth J, Marks J, Jacobson L, et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* janv 2017;4(1):42-8.
126. Pollak TA, Vincent A, Iyegbe C, Coutinho E, Jacobson L, Rujescu D, et al. Relationship Between Serum NMDA Receptor Antibodies and Response to Antipsychotic Treatment in First-Episode Psychosis. *Biol Psychiatry.* juill 2021;90(1):9-15.
127. Ellul P, Groc L, Tamouza R, Leboyer M. The Clinical Challenge of Autoimmune Psychosis: Learning from Anti-NMDA Receptor Autoantibodies. *Front Psychiatry.* 19 avr 2017;8:54.
128. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* janv 2020;7(1):93-108.
129. Lennox B, Yeeles K, Jones PB, Zandi M, Joyce E, Yu LM, et al. Intravenous immunoglobulin and rituximab versus placebo treatment of antibody-associated psychosis: study protocol of a randomised phase IIa double-blinded placebo-controlled trial (SINAPPS2). *Trials.* déc 2019;20(1):331.
130. Lennox BR, Tomei G, Vincent SA, Yeeles K, Pollard R, Palmer-Cooper E, et al. Study of immunotherapy in antibody positive psychosis: feasibility and acceptability (SINAPPS1). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2019;90(3):365-7.

131. Zandi MS, Deakin JB, Morris K, Buckley C, Jacobson L, Scoriels L, et al. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-Methyl d-Aspartate receptor (NMDAR) antibodies: A description of a treated case series. *Schizophr Res.* déc 2014;160(1-3):193-5.
132. CHU de Bordeaux. Symposium immunité et psychiatrie [Internet]. Symposium immunité et psychiatrie. 2020 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
133. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* sept 2010;133(9):2734-48.
134. Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, Mannara F, Radosevic M, Haselmann H, et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain.* 20 oct 2018;
135. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1-antibody encephalitis. *Brain.* avr 2016;139(4):1079-93.
136. Miller TD, Chong TTJ, Aimola Davies AM, Ng TWC, Johnson MR, Irani SR, et al. Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. *Brain.* 1 mai 2017;140(5):1212-9.
137. Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F, Schmidl L, et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron.* oct 2018;100(1):91-105.e9.
138. Vertkin I, Styr B, Slomowitz E, Ofir N, Shapira I, Berner D, et al. GABA_B receptor deficiency causes failure of neuronal homeostasis in hippocampal networks. *Proc Natl Acad Sci.* 23 juin 2015;112(25).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Les encéphalites limbiques auto-immunes, particulièrement celles ayant des anticorps visant les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDAR), sont des pathologies neuropsychiatriques émergentes du XXIème siècle. Classiquement, elles présentent trois phases : prodromale, psychiatrique puis neurologique. Environ 10% des patients ayant une encéphalite limbique auto-immune présenteront des tableaux psychiatriques isolés, dont 60% d'entre eux auront des anticorps contre NMDAR. Elles sont donc un diagnostic différentiel psychiatrique particulièrement difficile alors même que le pronostic dépend du délai thérapeutique. Et ceci dans un contexte où la neuropsychiatrie en tant que discipline médicale, n'est plus autant considérée qu'auparavant. L'objectif de cette présentation était d'analyser la démarche diagnostique des encéphalites limbiques auto-immunes à présentation essentiellement psychiatrique, à travers un cas clinique rencontré lors d'un stage en service de neurologie au CHU de Bordeaux. Madame A. a été prise en charge au CHU de Bordeaux à partir de Janvier 2021 pour une encéphalite anti-NMDAR. Le cas clinique rapporte une encéphalite anti-NMDAR typique avec symptomatologie psychiatrique prédominante. Devant ce qui semble correspondre à un premier épisode psychotique avec symptomatologie thymique associée, la première hypothèse privilégiée dans les trois services d'urgences où s'est rendue Madame A., était une origine psychiatrique, alors même qu'elle n'a bénéficié d'aucune évaluation psychiatrique. La prise en charge est alors celle d'une agitation simple. Le transfert en psychiatrie a été interrompu devant l'apparition d'une fièvre. Les symptômes (neuro)psychiatriques étaient peu détaillés dans les observations médicales initiales et ont disparu dès lors que le diagnostic neurologique fut déterminé. L'exemple de la prise en charge d'une encéphalite limbique auto-immune permet de mettre en avant la nécessité de renforcer la collaboration neuropsychiatrique, particulièrement dans un contexte où les psychiatres ont une faible accessibilité aux examens complémentaires, et où les neurologues sont moins sensibilisés aux syndromes que sont la catatonie et le syndrome malin des neuroleptiques. Les recherches actuelles sur une physiopathologie commune entre certaines pathologies psychiatriques et les pathologies auto-immunes font émerger une nouvelle entité diagnostique : la psychose auto-immune et la nécessité d'une immunothérapie dans certaines populations psychiatriques.

Resume

Autoimmune limbic encephalitis, particularly those with antibodies targeting N-Méthyl-D-Aspartate Receptors (NMDAR), are emerging neuropsychiatric pathologies of the 21st century. Classically, they present three phases: prodromal, psychiatric and neurological. Approximately 10% of patients with autoimmune limbic encephalitis will present isolated psychiatric pictures, 60% of whom will have antibodies against NMDAR. They are therefore a particularly difficult psychiatric differential diagnosis, even though the prognosis depends on the therapeutic delay. And this in a context where neuropsychiatry as a medical discipline, is no longer considered as much as it used to be. The objective of this presentation was to analyze the diagnostic approach of autoimmune limbic encephalitis with an essentially psychiatric presentation, through a clinical case encountered during a training period in the neurology department at the Bordeaux University Hospital. She was treated at the Bordeaux University Hospital from January 2021 to the present day for NMDAR encephalitis. The clinical case reports a typical NMDAR encephalitis with predominantly psychiatric symptoms. Faced with what seemed to be a first psychotic episode with associated thymic symptoms, the first hypothesis favored in the three emergency departments visited by Mrs. A., was a psychiatric origin, even though she didn't receive any psychiatric evaluation. The management was then that of simple agitation. The transfer to psychiatry was interrupted due to the appearance of a fever. The (neuro)psychiatric symptoms were poorly detailed in the initial medical observations and disappeared as soon as the neurological diagnosis was determined. The example of the management of autoimmune limbic encephalitis highlights the need to strengthen neuropsychiatric collaboration, particularly in a context where psychiatrists and neurologists are less aware of the syndromes of catatonia and neuroleptic malignant syndrome. Current research on a common pathophysiology between certain psychiatric pathologies and autoimmune pathologies is leading to the emergence of a new diagnostic entity: autoimmune psychosis and the need for immunotherapy in certain psychiatric populations.

Mots clés

Encéphalite limbique auto-immune ; Encéphalite NMDA-récepteur ; Diagnostic ; Neuropsychiatrie.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. des Sciences Médicales
146 rue Léo Saignat