

Jeune adulte aux prises avec un premier épisode psychotique : Dans quelles circonstances faut-il envisager une encéphalite à anticorps anti-récepteur *N*-méthyl-D-aspartate?

Candace Marsters MD PhD, Svetlana Iskhakova MD, Laura Powe MB BCh BAO, Adrian Budhram MD

■ Citation : *CMAJ* 2023 March 6;195:E330-2. doi : 10.1503/cmaj.220938-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.220938

Une femme de 22 ans s'est présentée au service d'urgence après que sa colocataire a rapporté qu'elle avait lancé des articles de cuisine, uriné sur le plancher et menacé de se suicider. La patiente a déclaré avoir consommé de l'alcool, du cannabis et de la psilocybine ce soir-là. Ses antécédents médicaux pertinents comprenaient un tératome kystique mature de l'ovaire soupçonné, surveillé par échographie, et une dépression potentielle, pour laquelle elle se serait fait prescrire de la fluoxétine plusieurs mois plus tôt. Toutefois, il n'a pas été possible de déterminer si elle avait déjà pris la fluoxétine prescrite, et elle ne prenait aucun médicament sur ordonnance au moment de l'évaluation.

Nous l'avons placée en observation dans l'unité psychiatrique et l'avons traitée avec de l'olanzapine pour une potentielle psychose induite par la consommation de substances psychoactives. Après quelques jours, ses symptômes se sont atténués, et nous lui avons donc donné congé. Elle s'est présentée de nouveau au service d'urgence 10 jours plus tard, après avoir attaqué son amie et causé un accident de voiture. Elle présentait des manifestations d'une psychose active, y compris des hallucinations, des délires et de la confabulation. Elle a encore affirmé avoir consommé de l'alcool, du cannabis et de la psilocybine, même si ses récits de consommation de substances étaient contradictoires. Les témoignages de ses amis n'ont révélé aucun épisode psychotique antérieur. Puisqu'il existe une association entre le tératome ovarien et l'encéphalite à anticorps anti-récepteur *N*-méthyl-D-aspartate (NMDAR), nous avons considéré l'encéphalite comme une cause possible de son premier épisode psychotique.

Lorsque le service de neurologie a évalué la patiente au jour 4 d'hospitalisation, elle était d'abord renfermée, mais a finalement accepté de participer. Elle a déclaré avoir augmenté sa consommation de substances au cours des 6 mois précédents, sauf dans la semaine précédant son admission, et a expliqué cette hausse par son humeur maussade. Son score à la Montreal Cognitive Assessment se trouvait à l'intérieur des limites de la normale (28/30), et nous n'avons noté aucun

Points clés

- L'encéphalite à anticorps anti-récepteur *N*-méthyl-D-aspartate (NMDAR) est une option de diagnostic différentiel rare, mais importante, d'un premier épisode psychotique chez les jeunes adultes.
- Presque tous les patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR présentant des symptômes psychiatriques apparents viennent à présenter des problèmes neurologiques dans les 4 semaines suivant l'apparition des symptômes.
- Les anomalies à l'électroencéphalogramme et à l'analyse du liquide céphalorachidien sont présentes chez la plupart des patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR.
- La recherche d'anticorps anti-NMDAR dans le liquide céphalorachidien a une sensibilité et une spécificité plus élevées que l'analyse sérique pour la détection de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR.
- Le tératome ovarien est la tumeur la plus couramment détectée chez les patientes atteintes d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR, bien que la prévalence de la maladie soit faible chez les patientes présentant un tératome ovarien.

déficit focal. Ses taux d'électrolytes, d'enzymes hépatiques, de créatinine et de thyroïdostimuline et les résultats des tests de détection sérologiques du VIH et de la syphilis étaient normaux, tout comme le dépistage toxicologique des urines, sauf pour ce qui est de la détection de cannabinoïdes. La tomographie abdominale et pelvienne a montré une lésion graisseuse et arrondie de l'ovaire gauche mesurant 2,1 cm, signe évocateur d'un tératome kystique mature. Dans le cadre de l'évaluation d'une possible encéphalite auto-immune, nous avons prescrit une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et un électroencéphalogramme (EEG); les résultats étaient tous normaux. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) a révélé une leucocytémie normale, des taux de protéines normaux et l'absence de bandes oligoclonales propres au LCR. Comme l'examen neurologique et les résultats des tests se sont révélés sans particularités, nous n'avons pas administré

d'immunothérapie empirique. L'analyse sérique et, par la suite, l'analyse du LCR pour détecter des anticorps anti-NMDAR se sont révélées négatives 1 semaine après le prélèvement. La psychose de la patiente s'est résolue à l'hôpital avec la prise d'olanzapine. Nous lui avons donné son congé en posant un diagnostic de trouble psychotique non spécifié. La patiente a été perdue au suivi, mais s'est présentée de nouveau 10 mois plus tard en déclarant avoir vécu des épisodes de symptômes de dépression et de manie compatibles avec un diagnostic de trouble du spectre bipolaire.

Discussion

Les troubles psychotiques sont couramment diagnostiqués chez les jeunes adultes au Canada; leur incidence est de 54,9 cas pour 100 000 personnes-années en Ontario¹. L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est une encéphalite médiée

par des anticorps qui a été observée pour la première fois chez de jeunes femmes présentant un déclin neuropsychiatrique subaigu et un tératome ovarien. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence est estimée à 0,17 cas pour 100 000 personnes-années², surtout de jeunes adultes. Elle peut causer une psychose et entraîner une morbidité importante ou même la mort si elle n'est pas traitée rapidement. Pour ces raisons, il s'agit d'une étiologie importante à considérer chez les jeunes adultes présentant un premier épisode psychotique^{3,4}.

Les critères de diagnostic de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR sont basés sur les principaux symptômes, les résultats de l'EEG et les anomalies à l'analyse du LCR⁵ (encadré 1). L'IRM du cerveau est utile pour dépister d'autres affections neurologiques et peut révéler des anomalies chez les patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR. Toutefois, comme les résultats de cet examen sont normaux chez les deux tiers des patients, il ne fait pas partie des critères de diagnostic^{3,5}. Ces critères indiquent la nécessité d'un fort indice de suspicion chez les patientes présentant un tératome ovarien, comme c'était le cas avec notre patiente. Cela s'explique par le fait que, même si la fréquence de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR chez les patientes présentant un tératome ovarien est d'environ 1 %, ce tératome est la tumeur la plus couramment détectée chez les patientes atteintes d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR^{3,6}. Ces critères indiquent qu'un diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR manifeste peut être posé chez une patiente présentant un seul symptôme principal, comme une psychose de nouvelle apparition, et pour laquelle la recherche d'anticorps anti-NMDAR s'est avérée positive. Il y a donc lieu de se demander quels patients devraient subir un dépistage d'anticorps anti-NMDAR. Nous soulignons donc les principaux éléments pouvant aider les professionnels de la santé à distinguer l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR des autres causes d'un premier épisode psychotique.

Évolution clinique

Les symptômes psychiatriques apparents, comme la psychose, peuvent être une manifestation initiale de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR⁴. Dans le cadre d'une étude d'observation multicentrique menée auprès de 577 patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR, presque tous les patients en sont venus à présenter des symptômes neurologiques dans les 4 semaines, notamment un dysfonctionnement cognitif, des troubles de la parole, des crises convulsives, des troubles du mouvement, une dysautonomie ou une hypoventilation centrale, et seulement 1 % des patients ne présentaient que 1 seul symptôme après 1 mois³. Les professionnels de la santé devraient donc être attentifs aux signes et symptômes neurologiques chez tous les patients présentant un premier épisode psychotique, dont la présence devrait mener à envisager l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR. L'absence de problèmes neurologiques plusieurs semaines après l'apparition des symptômes réduit considérablement la probabilité de cette maladie.

Encadré 1 : Critères de diagnostic de l'encéphalite à anticorps anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate⁵

Encéphalite à anticorps anti-NMDAR probable

On peut poser le diagnostic lorsque les 3 critères suivants sont remplis :

- Apparition rapide (< 3 mois) d'au moins 4 des 6 groupes majeurs de symptômes suivants :
 - Comportement anormal (psychiatrique) ou dysfonctionnement cognitif
 - Trouble de la parole (logorrhée, réduction verbale, mutisme)
 - Crises convulsives
 - Trouble du mouvement, dyskinésies ou rigidité, ou postures anormales
 - Diminution de l'état de conscience
 - Dysautonomie ou hypoventilation centrale
- Au moins 1 des résultats d'analyse en laboratoire suivants :
 - Anomalies à l'EEG (activité focale, lente et diffuse ou désordonnée, activité épileptique ou *extreme delta brush*)
 - Pléocytose ou bandes oligoclonales dans le LCR
- Exclusion raisonnable d'autres troubles

Le diagnostic peut également être posé en présence de 3 des groupes de symptômes susmentionnés et d'un tératome systémique.

Encéphalite à anticorps anti-NMDAR manifeste

Le diagnostic peut être posé en présence d'au moins 1 des 6 groupes majeurs de symptômes et d'anticorps immunoglobulines G dirigés contre la sous-unité GluN1*, après exclusion raisonnable d'autres troubles.

Remarque : EEG = électroencéphalogramme, LCR = liquide céphalorachidien, NMDAR = récepteur N-méthyl-D-aspartate.

*La recherche d'anticorps doit comprendre l'analyse du LCR. Si seul le sérum est disponible, des tests de confirmation doivent être inclus (p. ex., immunofluorescence ou immunohistochimie indirecte des neurones ou des tissus vivants, en plus des essais cellulaires).

Adapté de : *Lancet Neurol* 15(4), Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, 391–404, copyright 2016, avec l'autorisation d'Elsevier.

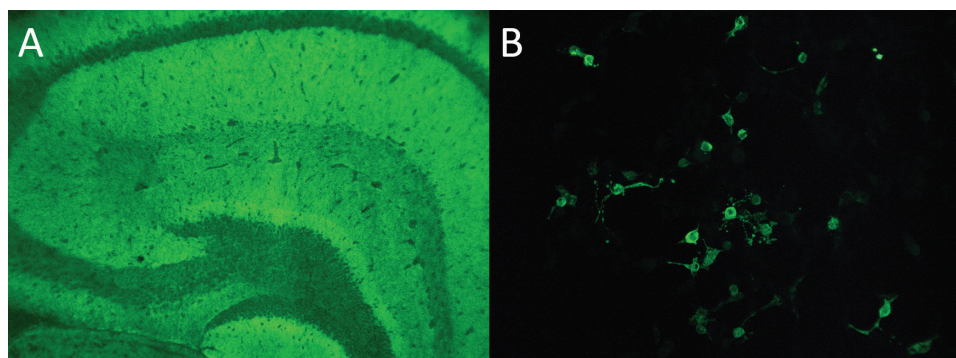


Figure 1 : Résultats positifs pour les anticorps anti-récepteur *N*-méthyl-D-aspartate (anti-NMDAR). L'immunofluorescence indirecte de tissus cérébraux de souris montre une coloration hippocampique typique des anticorps anti-NMDAR (A), de même que la positivité des anticorps anti-NMDAR dans les essais cellulaires (B).

Électroencéphalogramme

Dans le cadre d'une étude observationnelle multicentrique, l'EEG de 90 % des patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR comportait des anomalies³. Une revue systématique subséquente des résultats des EEG de patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR a confirmé la fréquence élevée d'anomalies à l'EEG, le résultat le plus fréquent étant un ralentissement diffus et généralisé, indicateur d'une encéphalopathie⁷. Un EEG normal est donc atypique d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR et réduit la probabilité de la maladie.

Analyse du liquide céphalorachidien

Une étude observationnelle multicentrique a révélé que l'analyse du LCR montrait des anomalies compatibles avec une inflammation chez 80 % des patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR³. D'autres études ont corroboré la fréquence élevée de signes inflammatoires dans le LCR associée à cette maladie, le plus courant étant la pléocytose légère (généralement < 100 leucocytes/ μ L)^{7,8}. L'absence de signes inflammatoires dans le LCR ainsi qu'une leucocytémie normale, un taux de protéines normal et l'absence de bandes oligoclonales propres au LCR réduisent la probabilité de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR.

Recherche d'anticorps anti-NMDAR

La recherche d'anticorps anti-NMDAR peut se faire par l'analyse d'échantillons sériques et de prélèvements de LCR. Toutefois, l'analyse sérique a une sensibilité et une spécificité plus faibles que l'analyse du LCR, et génère donc plus de faux négatifs et de faux positifs^{9,10}. En ce qui concerne les faux négatifs, une étude d'observation menée auprès de 250 patients atteints d'une encéphalite à anticorps anti-NMDAR a révélé qu'environ 15 % des cas étaient passés inaperçus avec une analyse sérique, comparativement à une analyse du LCR⁹. Pour ce qui est des faux positifs, une revue de la littérature sur la recherche d'anticorps anti-NMDAR lors d'un premier épisode psychotique a montré un taux de positivité sérique de 3 % dans toutes les publications, souvent chez les patients ne présentant aucun signe distinct de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR et pour lesquels aucun test de confirmation de la recherche d'anticorps anti-NMDAR n'a été réalisé, ce qui fait ressortir le potentiel de

faux positifs associé à l'analyse du sérum¹⁰. Pour cette raison, chez les patients ayant un premier épisode psychotique et dont la présence d'anticorps anti-NMDAR a été détectée dans le sérum, une analyse du LCR et une recherche d'anticorps anti-NMDAR devraient être réalisées pour confirmer la positivité des anticorps (figure 1) et éviter un diagnostic erroné. Il est important de noter qu'il peut s'écouler plusieurs semaines avant l'obtention des résultats de la recherche d'anticorps anti-NMDAR⁵. En attendant ces résultats,

l'examen des symptômes cliniques et des tests auxiliaires (p. ex., EEG, analyse du LCR) visant à trouver des anomalies évocatrices de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est essentiel pour décider s'il faut entamer une immunothérapie, son administration précoce étant un prédicteur de bons résultats³. Les immunothérapies de première intention pour l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR comprennent les stéroïdes, l'administration intraveineuse d'immunoglobulines et la plasmaphérèse³.

Revue du cas

L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est une maladie neuro-inflammatoire rare, mais pouvant être traitée, qui touche principalement les jeunes adultes et peut se manifester sous la forme d'une psychose d'apparition nouvelle. Puisqu'un diagnostic définitif d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR peut être posé chez un patient présentant un premier épisode psychotique et un résultat positif à la recherche d'anticorps anti-NMDAR, les professionnels de la santé doivent déterminer pour quels patients ayant un premier épisode psychotique il est pertinent de demander le test. Comme il n'existe aucune directive consensuelle sur le moment approprié pour prescrire des tests comme une IRM, un EEG et une analyse du LCR, les professionnels de la santé doivent exercer leur jugement. Les symptômes neurologiques et les anomalies à l'EEG et à l'analyse du LCR augmentent considérablement la probabilité d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR. Sans ces facteurs, le taux de détection de la recherche d'anticorps anti-NMDAR est faible; nous avons demandé le test pour notre patiente en raison du lien entre le tératome ovarien et l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR^{3,10}. Puisqu'il faut parfois attendre des semaines avant d'avoir les résultats des tests de détection des anticorps anti-NMDAR, les symptômes neurologiques et les résultats des tests auxiliaires peuvent aider à décider s'il faut administrer une immunothérapie empirique en attendant l'obtention des taux d'anticorps. Enfin, le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR ne devrait pas être basé seulement sur la positivité des anticorps sériques, surtout si l'évolution clinique et les résultats des tests auxiliaires ne sont pas typiques de la maladie.

Références

1. Rotenberg M, Tuck A, Anderson KK, et al. The incidence of psychotic disorders and area-level marginalization in Ontario, Canada: a population-based retrospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2022;67:216-25.
2. Nissen MS, Ørvik MS, Nilsson AC, et al. NMDA-receptor encephalitis in Denmark from 2009 to 2019: a national cohort study. *J Neurol* 2022;269:1618-30.
3. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
4. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res* 2016;176:36-40.
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
6. Yaguchi H, Tsuji T, Yabe I, et al. Incidence of anti-NMDAR encephalitis in patients undergoing resection of ovarian teratoma in a single institution. *J Neurol Sci* 2020;409:116608.
7. Gillinder L, Warren N, Hartel G, et al. EEG findings in NMDA encephalitis: a systematic review. *Seizure* 2019;65:20-4.
8. Wang R, Guan H-Z, Ren H-T, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure* 2015;29:137-42.
9. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167-77.
10. Guasp M, Giné-Servén E, Maudes E, et al. Clinical, neuroimmunologic, and CSF investigations in first episode psychosis. *Neurology* 2021;97:e61-75.

La section « Études de cas » présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca

Intérêts concurrents : Laura Powe déclare avoir reçu une rémunération d'Otsuka Canada Pharmaceutique pour une présentation orale. Adrian Budhram déclare être membre du comité consultatif de la pratique du JAMC. Le Dr Budhram est titulaire de la chaire en recherche d'anticorps antineuronaux contre les maladies neuro-inflammatoires du London Health Sciences Centre et de la fondation London Health Sciences, et reçoit du financement du Fonds d'intégration du régime de financement non conventionnel du Centre universitaire des sciences de la santé de l'Academic Medical Organization of Southwestern Ontario. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement de la patiente.

Affiliations : Division de neurologie, Département de médecine (Marsters) Université de l'Alberta, Edmonton, Alb.; Départements de psychiatrie (Iskhakova, Powe), neurologie clinique (Budhram), et pathologie et de médecine de laboratoire (Budhram), London Health Sciences Centre, Université Western, London, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à l'élaboration et à la conception du travail. Candace Marsters et Adrian Budhram ont rédigé le manuscrit. Tous les auteurs ont révisé de façon critique son contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Adrian Budhram, Adrian.Budhram@lhsc.on.ca