

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Nathalie SIMEONI

Née le 28/05/1989 à ALES (30)

TITRE

*Critères cliniques évocateurs d'une pathologie neurologique devant un tableau d'allure
psychiatrique.*

Présentée et soutenue publiquement le **21 Septembre 2018** devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, PU, Faculté de Médecine -
Tours

Membres du Jury :

Professeur Bertrand DE TOFFOL, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Wissam EL HAGE, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Julien BIBERON, Neurologie – Tours

RESUME

Introduction : De nombreuses pathologies neurologiques, certaines curables, peuvent se présenter sous la forme de troubles psycho-comportementaux. Des critères d'atypie ont été proposés dans la littérature pour orienter vers une pathologie organique neurologique mais n'ont jamais été validés en pratique clinique courante.

Objectif : déterminer l'apport de ces critères dans le dépistage de pathologies neurologiques chez les patients présentant un tableau clinique d'allure psychiatrique.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective portant sur les patients initialement pris en charge en psychiatrie sur le CHU de Tours et le CH d'Orléans, entre août 2010 et février 2018, puis hospitalisés en neurologie dans les 6 mois suivant.

Résultats : 40 patients ont été inclus, 60 % étaient des femmes, l'âge moyen était de 51.7 ans. Le diagnostic retenu au terme de la prise en charge était neurologique pour 18 patients et psychiatrique pour 22 patients. L'existence de troubles cognitifs était associée à une étiologie neurologique (OR= 11.714 95% [1.115 ; 123.011] p= 0.0403). L'existence d'antécédents personnels psychiatriques était associée à une étiologie psychiatrique (OR = 0.040 IC 95 % [0.004 ; 0.427] p= 0.0077). Un tableau psychiatrique ne remplissant pas complètement les critères du DSM V (OR 6.68 ; IC 95 % [1.39, 39.45] p= 0.008), l'existence de troubles du comportement (OR 6.84 [1.36 ; 47.81] p= 0.01) et l'existence d'anomalies à l'examen clinique neurologique (OR= 4.19 ; IC [1.1 ; 15.9] ; p=0.03) étaient significativement associés à une pathologie organique neurologique en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

Discussion : Deux critères cliniques d'orientation ressortaient dans notre étude : l'existence de troubles cognitifs et l'absence d'antécédents psychiatriques personnels. Le manque de spécificité retrouvé pour les autres critères pourrait être expliqué par le caractère rétrospectif et le faible effectif de notre étude, et par l'hétérogénéité des tableaux psychiatriques et des étiologies neurologiques retrouvées.

Conclusion : Notre étude confirme l'intérêt d'une étroite collaboration entre neurologues et psychiatres dans l'évaluation des patients présentant un tableau d'allure psychiatrique *de novo*, *a fortiori* si ces patients présentent des troubles cognitifs.

MOTS CLES : pathologies neurologiques, trouble psychiatrique *de novo*, pathologies neurodégénératives, encéphalites auto-immunes, critères d'atypie, critères DSM V

ABSTRACT

Introduction: Some neurologic diseases, including curable ones, may at first be introduced as psychiatric syndroms. Red flags have been proposed for differential diagnosis of neurologic from psychiatric disorders, but have never been confirmed in clinical practice.

Objective: Evaluation of the value of clinical signs for the detection of neurological diseases in patients presenting clinical psychiatric symptoms.

Methods: Observational retrospective study including patients initially followed by psychiatrists at Tours and Orléans hospitals between August 2010 and February 2018, then hospitalized in neurology during the next 6 months.

Results: 40 patients have been included, 60 % were women, medium age was 51.7 years old. The final diagnosis at the end of the hospitalization in the Neurology units was neurological for 18 patients and psychiatric for 22 patients. Presence of cognitive impairment was significantly associated with neurological disease (OR= 11.714 95% [1.115; 123.011] p= 0.0403). Personal medical history of psychiatric disorders was associated with psychiatric diseases (OR = 0.040 IC 95 % [0.004; 0.427] p= 0.0077). Psychiatric symptoms that were not filling the DSM V criteria (OR 6.68; IC 95 % [1.39, 39.45] p= 0.008), behavior disorders (OR 6.84 [1.36; 47.81] p= 0.01) and the presence of abnormalities during the neurological examination (OR= 4.19; IC [1.1; 15.9]; p=0.03) were significantly associated with an organic neurological pathology in the univariate but not in the multivariate analysis.

Discussion: Two significant clinical criteria were highlighted in our study: the presence of cognitive impairment and the absence of personal psychiatric history. The lack of specificity found for the other studied criteria can be explained by the retrospective design and low effective of our study, and by the heterogeneity of the psychiatric presentations and neurological diseases.

Conclusion: Our study confirms the need of a tight collaboration between neurologists and psychiatrists in evaluation of patients showing new onset psychiatric symptoms, especially if they have cognitive impairment.

KEYS WORDS: neurological diseases, new onset psychiatric symptoms, neurodegenerative diseases, auto-immune diseases, atypical signs, red flags, DSM V criteria

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSEESSEURS

Pr. Denis ANGOUVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOUREH, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr. André GOUAZE - 1972-1994

Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON

Pr. Catherine BARTHELEMY

Pr. Philippe BOUGNOUX

Pr. Pierre COSNAY

Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr. Noël HUTEN

Pr. Olivier LE FLOCH

Pr. Yvon LEBRANCHU

Pr. Elisabeth LECA

Pr. Gérard LORETTE

Pr. Roland QUENTIN

Pr. Alain ROBIER

Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie

GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas

à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,

je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

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

A mes maîtres, membres du jury

Monsieur le Professeur Philippe CORCIA :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur, non seulement de faire partie de ce jury, mais également d'en être le président. Soyez certain de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bertrand DE TOFFOL :

Je vous remercie pour votre enseignement, et votre humanité. Votre approche du patient est une source d'inspiration sans égale.

Merci d'avoir accepté mon projet et de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Wissam EL HAGE :

Merci pour ce que vous m'avez appris, votre écoute, vos conseils, votre bienveillance, et de l'intérêt que vous avez porté à ce projet. Merci encore d'avoir répondu favorablement à mes requêtes. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma plus grande considération.

Monsieur le Docteur Julien BIBERON :

Merci d'avoir été un modèle dès mes plus jeunes années d'internat. Merci pour ton professionnalisme, ton humanité, ta patience et ta pédagogie. Merci encore de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, et d'avoir accepté ce sujet.

Remerciements

A tous les médecins qui ont participé à ma formation en neurologie,

Merci aux docteurs Alice Gochard, Natalia Gavrylova, Sophie Jeffredo, Julien Praline, Nadège Limousin, Oana Motica, Severine Debiais, Mariam Annan, Marie Gaudron, Anne-Marie Guennoc, Stéphane Beltran, Jérémie Belin, Coline Duwicquet, Emilie Stach, Aude Maurousset, Pascal Auzou, Canan Oszancak.

A ma famille

A mon père, pour m'avoir enseigné le courage et la persévérance. A ma mère pour m'avoir appris la force de l'espoir. A mes sœurs, pour m'avoir appris à me battre, au sens figuré comme littéral.

A mes amis

A Camille, merci pour ces sept années au coude à coude, et pour toutes les autres, passées, et à venir. Merci pour tout le soutien et le réconfort que tu m'as apporté cette année. « A nos amitiés éternelles ».

A Pauline, merci d'être encore présente après tout ce temps. Merci pour ton soutien, tes conseils, et tout simplement ton écoute lorsqu'aucune réponse n'est la bonne.

A Laëtitia, merci pour toute l'empathie et l'écoute dont tu as su faire preuve.

A Alban, merci pour ton soutien, en particulier cette année, même si l'on n'est pas toujours d'accord.

A Alix, Anna-Chloé, Emilie, Pierre-Antoine, Adélie, Johan, Xavier, Chloé, Thomas, Alexandre. Merci à tous d'avoir été présents ces derniers mois, chacun à sa façon. Cette année aurait été bien plus difficile sans vous. Alix et Pierre-Antoine, ces 6 mois à vos côtés ont été la plus belle expérience de mon internat. Anna-Chloé, merci pour ta sagesse et ta patience. Emilie, merci pour ta disponibilité légendaire et ta générosité. Adélie, merci pour tes pâtes bolo', les fameuses.

A mes collègues

Merci à mes co-internes, qui finissent ces longues études dans le même temps que moi : Astrid, Anne-Sophie, Elisabeth. Merci à toutes pour votre soutien, vos conseils et votre compassion.

Merci à mes jeunes co-internes, pour leur énergie et leur bonne humeur, qui m'ont beaucoup aidée sur les derniers mois. Merci à Sofiane, Céline, Inès, Rémi, Christophe, Alexandre. Une pensée également à ceux avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler jusqu'alors : Lucile, Juliette, Arnaud, Auriane.

A tout le personnel des équipes de neurologie de Tours, et de Blois. A l'équipe de psychiatrie de la CPU B.

A tous les externes qui m'ont apporté leur support au cours de mon internat, en particulier lors de mon premier semestre et de ma dernière année.

A tous les patients qui m'ont rappelé au cours de ces longues années que tout cela en valait la peine.

Table des matières :

I/ INTRODUCTION	15
<i>1/ Spectre des troubles psycho-comportementaux, de la psychiatrie à la neurologie</i>	15
<i>2/ Les pathologies psychiatriques : épidémiologie, critères du DSM V, et hypothèses physiopathologiques</i>	17
A- La dépression	17
1-L'épisode dépressif caractérisé	17
2-Le trouble dépressif persistant (dysthymie)	18
B- Le trouble de l'humeur bipolaire	20
1-Trouble bipolaire de type I	20
2-Trouble bipolaire de type II	21
C- Les troubles du spectre de la schizophrénie	23
1-La Schizophrénie	23
2-Le trouble schizophréniforme	26
3-Le trouble psychotique bref	27
4-Le trouble schizo-affectif	28
5-Le trouble délirant	29
6-La Catatonie	29
<i>3/ Les pathologies neurologiques à présentation psychiatrique</i>	31
A- Les pathologies dysimmunes	31
1-Les encéphalites limbiques	31
2-Les vascularites cérébrales	33
3-La neurosarcoïdose	33
4-Le neuro-lupus	34
B- Les pathologies métaboliques	38
1-Les troubles du cycle de l'urée	39
2-Les troubles du métabolisme de l'homocystéine	39
3-La maladie de Niemann-Pick de type C	41
4-La xanthomatose cérébro-tendineuse	42
5-La porphyrie aigue	43
6-La maladie de Wilson	44
C- Les pathologies infectieuses	46
1-La neuro-syphilis	46
2-La maladie de Creutzfeldt Jakob	47
3- Les encéphalites herpétiques	49
4- Les encéphalopathies au cours de l'infection par le VIH	49
5- La neuroborréliose	50
D- Epilepsie	51
1- La psychose post-ictale	52
2-La psychose inter-ictale	52
E- Les pathologies vasculaires	52
F- Les pathologies neurodégénératives	53
1- La maladie d'Alzheimer	53
2- La Démence fronto-temporale	54
3- La maladie de Huntington	55
4- La maladie de Parkinson	55
	11

II/ OBJECTIFS DE L'ETUDE	60
<i>1/ Objectif principal</i>	60
<i>2/ Objectifs secondaires</i>	60
III/ MATERIEL ET METHODES	61
<i>1/ Modèle de l'étude</i>	61
<i>2/ Population étudiée</i>	61
<i>3/ Données recueillies</i>	61
<i>4/ Analyses statistiques</i>	63
IV/ RESULTATS	64
<i>1/ Population de l'étude</i>	64
<i>2/ Critères associés à une étiologie neurologique</i>	66
A- Analyses univariées	66
B- Analyse multivariée	69
<i>3/ Description des pratiques :</i>	70
A- Année de prise en charge des patients	70
B- Motifs d'orientation en neurologie	70
C- Bilan et examen clinique en psychiatrie et en neurologie	71
1-Hospitalisation en psychiatrie	71
2-Hospitalisation en neurologie	72
D- Traitements administrés en psychiatrie	73
<i>4/ Pathologies neurologiques retrouvées</i>	74
V/DISCUSSION	78
<i>1/ Critères d'orientation étiologique</i>	78
<i>2/ Description des pratiques</i>	87
<i>3/ Description des pathologies neurologiques retrouvées</i>	90
VI/ CONCLUSION	95
VII/ BIBLIOGRAPHIE	96

Table des Figures et des Tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques comparatives des deux groupes.....	67
Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec pathologies neurologiques.....	75
Figure 1 : Données comparatives présentant la symptomatologie décrite dans le neurolupus dans 2 études datant de 2006 et 2010	36
Figure 2: Différentes formes de Creutzfeldt Jakob, Manix et al, 2002.....	48
Figure 3: Flow chart	65
Graphique 1 : Nombre de patients présentant chaque critère clinique d'atypie dans chaque groupe étiologique.....	68
Graphique 2 : Nombre de patients présentant une pathologie neurologie ou psychiatrique en fonction du nombre de critères d'atypie.....	68
Graphique 3 : Nombre de patients transférés de la psychiatrie vers la neurologie chaque année....	70
Graphique 4 : Proportion des différents groupes d'étiologies neurologiques retrouvées.....	74

Abréviations :

DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

SEP: sclérose en plaques

DFT: Démence fronto-temporale

HSV: Herpes simplex virus

IRM: Imagerie par résonance magnétique

EEG: électro-encéphalogramme

LCR: liquide céphalo-rachidien

AVC: accident vasculaire cérébral

NMDA: N-Methyl-D-aspartate

GFAP: Glial fibrillary acidic protein

I/ Introduction

1/ Spectre des troubles psycho-comportementaux, de la psychiatrie à la neurologie

La neurologie et la psychiatrie sont deux spécialités pour lesquelles la démarche diagnostique repose avant tout sur une évaluation clinique précise. Cette clinique peut être similaire dans les deux spécialités, les patients de neurologie pouvant présenter des troubles psycho-comportementaux.

La psychiatrie est classiquement distinguée de la neurologie sur la base de deux éléments principaux : l'exclusivité de symptômes psychologiques et l'absence de lésion organique causale.

Néanmoins le développement important des neurosciences, et notamment de la neurobiologie ces dernières années ont participé à réduire la frontière entre la neurologie et la psychiatrie.

En effet, il existe des liens étroits entre ces deux spécialités qui peuvent être définis de plusieurs façons :

- Un lien de causalité. Une pathologie neurologique pouvant être à l'origine d'un tableau clinique psychiatrique.

C'est le cas notamment des encéphalites limbiques, pathologies auto-immunes secondaires à un dysfonctionnement du lobe temporal et pouvant se traduire cliniquement par des troubles psychiatriques, parfois schizophréniformes, isolés.

- L'existence de comorbidités psychiatriques chez les patients neurologiques et vice-versa n'est pas rare. En effet, il a déjà été par exemple démontré l'existence d'un lien bidirectionnel entre une pathologie démyélinisante ou une épilepsie et des symptômes dépressifs.

- L'existence de symptômes neurologiques chez des patients présentant une pathologie psychiatrique. C'est le cas en particulier des patients schizophrènes qui présenteront au bout d'un certain temps d'évolution des troubles cognitifs.

- La possibilité d'effets secondaires des traitements. Certains traitements psychotropes par exemple peuvent être proconvulsivants, ou induire un syndrome extrapyramidal, tandis que certains anti-épileptiques (topiramate, zonisamide, perampanel) pourront avoir un effet dépressogène ou induire des troubles du comportement des patients.

Le lien bidirectionnel entre l'épilepsie et la dépression a particulièrement été étudié, et il ressortait des différentes études un mécanisme physiopathologique commun, des interactions entre les traitements d'une pathologie et la symptomatologie de l'autre pathologie, une prévalence plus élevée d'états dépressifs chez les patients épileptiques (fréquence de l'épisode dépressif majeur estimée à 17 % VS 10 % dans la population générale), une modification de la symptomatologie dépressive chez les patients épileptiques en comparaison de la population générale pouvant rendre le diagnostic difficile et retarder la prise en charge.

Dans notre étude nous avons choisi de nous intéresser aux pathologies neurologiques de présentation psychiatrique et aux éléments cliniques permettant de différencier une cause psychiatrique d'une cause neurologique.

Les paragraphes suivants présenteront donc les principales pathologies psychiatriques et les hypothèses physiopathologiques qui y sont rattachées, puis les principales pathologies neurologiques pouvant se présenter sous la forme de symptômes psychiatriques.

2/ Les pathologies psychiatriques : épidémiologie, critères du DSM V, et hypothèses physiopathologiques

Les pathologies psychiatriques ont été définies par un comité d'experts en psychiatrie. Chaque pathologie se définit par des critères cliniques bien précis, définis dans le DSM, ou Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, qui en est actuellement à sa 5e version, conçue en 2013 par l'association américaine de psychiatrie. Les données suivantes sont pour la majorité d'entre elles issues de cet ouvrage.

A- La dépression

1-L'épisode dépressif caractérisé

La survenue d'au moins un épisode dépressif majeur au cours de la vie d'un individu toucherait 10 % de la population mondiale.

Sa survenue se situe en moyenne aux alentours de 40 ans. Il est estimé que la moitié des patients qui présenteront un épisode dépressif le feront entre 20 et 50 ans. Toutefois, ce trouble peut toucher les individus à n'importe quel âge, et il semblerait selon les dernières études épidémiologiques, que son incidence soit croissante parmi les patients de 20 ans.

Critères DSM V

A. Au moins 5 des symptômes suivants sont présents pendant une période minimum de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive ou soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne ou observée par les autres (peut se présenter sous la forme d'une irritabilité chez l'enfant et l'adolescent).

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée et presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel excédant 5 % en un mois ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours).

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
 6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
 8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer, ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou par les autres).
 9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.
- D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.
- E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

2-Le trouble dépressif persistant (dysthymie)

Ce trouble réunit tous les troubles définis dans le DSM IV comme troubles dépressifs chroniques et comme trouble dysthymique.

Critères DSM V :

- A. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, plus d'un jour sur deux, signalée par la personne ou observée par les autres pendant au moins deux ans.
- B. Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :
1. Perte d'appétit ou hyperphagie.
 2. Insomnie ou hypersomnie.
 3. Baisse d'énergie ou fatigue.
 4. Faible estime de soi.

- 5. Difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions.
- 6. Sentiments de perte d'espoir.
- C. Au cours de la période des 2 ans de perturbation thymique, la personne n'a jamais eu de période de plus de 2 mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B.
- D. Les critères du trouble dépressif caractérisé peuvent être présents d'une manière continue pendant 2 ans.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque, et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.
- F. Le trouble n'est pas mieux expliqué par un trouble schizo-affectif persistant, une schizophrénie, un trouble délirant, un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie, ou un autre trouble psychotique.
- G. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une autre maladie.
- H. Les symptômes entraînent une détresse clinique significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

Pour mieux caractériser chaque trouble dépressif il faudra spécifier :

S'il existe une détresse anxieuse, des caractéristiques mixtes, des caractéristiques mélancoliques, des caractéristiques atypiques, des caractéristiques psychotiques (congruentes ou non à l'humeur), une catatonie, si les troubles débutent dans le péripartum, ou ont un caractère saisonnier, si l'épisode est en rémission ou non, partielle ou complète.

Enfin, l'épisode sera caractérisé selon son degré de sévérité: léger (altération mineure du fonctionnement), moyen, grave (nette perturbation du fonctionnement, nombre de symptômes largement au-dessus du nombre nécessaire au diagnostic positif).

Physiopathologie :

Les hypothèses physiopathologiques concernant la dépression sont identiques à celles du trouble de l'humeur bipolaire et seront donc décrites dans le paragraphe suivant. Le développement des troubles de l'humeur pourrait être secondaire à un processus inflammatoire.

Cette hypothèse repose essentiellement sur la mise en évidence d'une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et le LCR des sujets déprimés¹. Le processus inflammatoire quant à lui pourrait être secondaire à un stress psychologique².

B- Le trouble de l'humeur bipolaire

Sa prévalence est estimée entre 0 et 2.4 % pour le trouble bipolaire de type I et 0.3 et 4.8 % pour le trouble bipolaire de type II.

L'âge moyen de la survenue d'un trouble bipolaire se situe aux alentours de 30 ans. Toutefois, ce trouble peut s'installer dès le plus jeune âge, aux alentours de 5 ans, et se révéler jusqu'à 50 ans.

1-Trouble bipolaire de type I

Critères DSM V :

A. A répondu aux critères d'au moins un épisode maniaque.

B. La survenue de l'épisode ou des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non.

Critères DSM V de l'épisode maniaque :

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive, ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :

1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
2. Réduction du besoin de sommeil.
3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
4. Fuite des idées ou sensation subjectives que les pensées défilent.

5. Distractibilité.

6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel), ou agitation psychomotrice (c'est-à-dire activité sans objectif, non orientée vers un but).

7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

D. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

2-Trouble bipolaire de type II

Critères DSM V :

A. Les critères sont remplis pour au moins un épisode hypomaniaque et au moins pour un épisode dépressif caractérisé.

B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.

C. L'apparition des épisodes hypomaniaques et de l'épisode dépressif n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non.

Critères DSM V de l'épisode hypomaniaque :

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive, ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 4 jours consécutifs.

B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont

présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :

1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 2. Réduction du besoin de sommeil.
 3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
 4. Fuite des idées ou sensation subjectives que les pensées défilent.
 5. Distractibilité.
 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel), ou agitation psychomotrice (c'est-à-dire activité sans objectif, non orientée vers un but).
 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est par définition maniaque.
- F. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Physiopathologie :

Sur le plan physiopathologique, plusieurs études ont émis l'hypothèse d'une implication d'une dysrégulation du système immunitaire dans la genèse du trouble bipolaire et de la dépression.

Cette hypothèse repose sur deux éléments essentiels : la mise en évidence de l'élévation de certaines cytokines pro-inflammatoires chez les patients présentant ces affections, et la mise

en évidence d'une diminution du taux de cytokines pro-inflammatoires chez les patients suivant un traitement thymorégulateur.

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une élévation notamment de l'IL-6 et du TNF alpha au cours de dépressions, uni et bipolaires, à la fois chez l'homme³ et chez la souris.⁴ Une revue de la littérature, concernant uniquement le trouble de l'humeur bipolaire, relevait une élévation du taux d'IL-6 et de TNF alpha comme dans les études précédentes, mais également de l'IL-2, et de l'IL-4.⁵

Enfin, une étude publiée en 2015 mettait en évidence une diminution du taux de l'IL-17, de l'IL-23, du TNF- α et du TGF- β 1 chez les patients traités par lithium et quetiapine dans le cadre d'un épisode maniaque.⁶

Sur le plan anatomo-fonctionnel, une revue des cas d'épisodes maniaques secondaires à des pathologies neurologiques (tumeurs cérébrales, DFT, maladie de Huntington) relevait une association entre une atteinte des lobes temporaux, notamment du cortex limbique, du cortex frontal, et des noyaux gris centraux, et la survenue de symptômes maniaques.⁷ D'après cette même publication, les épisodes maniaques pourraient être plus fréquents dans les atteintes de l'hémisphère non dominant. Toutefois, les données existantes à ce sujet sont contradictoires. Les études sur l'imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle suggèrent également une implication du cortex frontal et limbique (notamment des hippocampes) dans cette pathologie.^{8 9 10}

C- Les troubles du spectre de la schizophrénie

1-La Schizophrénie

La schizophrénie touche 1 % de la population générale. Sa caractéristique principale est l'altération de la perception de la réalité par l'individu atteint.

Elle touche l'adulte jeune, survenant en moyenne entre 10 et 25 ans chez l'homme et en fin de 3^e décennie chez la femme. Des cas de débuts plus tardifs, après 45 ans, ont été décrits notamment chez la femme.

A. Deux ou plus des symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2), ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé.
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).

B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles, ou l'hygiène personnelle est passée d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).

C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois.

Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A, présents sous une forme atténuée.

D. Un trouble schizo-affectif ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques, ont été exclus parce que 1) il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) si des épisodes de troubles de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie.

F. S'il existe dans antécédents de troubles du spectre de l'autisme ou de troubles de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Le DSM V préconise également de spécifier si la maladie évolue de façon continue, ou si l'on se trouve dans le cadre d'un épisode unique, ou d'épisodes multiples, aigus ou en rémission partielle ou complète.

Il est également recommandé de spécifier s'il existe une catatonie associée ou non.

Physiopathologie :

La schizophrénie a longtemps été considérée comme une pathologie du neurodéveloppement, en partie du fait de la découverte de malformations de certaines structures cérébrales chez les patients schizophrènes. En 1986, Jakob et Beckmann publiaient une case serie de 64 autopsies de patients schizophrènes.¹¹ L'analyse anatomopathologique mettait en évidence des malformations du lobe temporal, en particulier des gyris para-hippocampiques, et de l'insula chez 42 des patients. Plus récemment, Palaniyappan et al décrivaient l'existence d'une hypogyrie dans plusieurs régions cérébrales chez les patients expérimentant un premier épisode psychotique. Les patients ayant une mauvaise réponse au traitement, en particulier présentaient une hypogyrie marquée dans les régions insulaires bilatérales, au niveau du cortex frontal gauche, et du lobe temporal droit, comparativement aux sujets répondeurs au traitement.¹²

Plus récemment a été développée une hypothèse physiopathologique reposant sur un modèle similaire à celui des pathologies dys-immunes : le développement d'une schizophrénie serait sous la dépendance d'une prédisposition génétique intriquée avec des facteurs environnementaux tels que l'exposition à des infections virales.

Sur le plan génétique, les études épidémiologiques ont retrouvé un risque de développer une schizophrénie 10 fois plus élevée que dans la population générale (soit 10 %) chez les apparentés au premier degré des patients schizophrènes. Une étude d'association génomique publiée en 2015 évoquait l'existence de 108 gènes potentiellement associés au développement de la schizophrénie. Parmi ces gènes, certains étaient codant pour des canaux calciques voltages dépendants et d'autres pour la neurotransmission glutamatergique¹³. En 2018, Yang et al ont identifié l'implication des gènes *ALMS1*, *CSNK2B*, et *GLT8D1* dans la schizophrénie de début précoce.¹⁴

Par ailleurs, l'hypothèse d'une médiation auto-immune de cette pathologie repose sur plusieurs arguments : ¹⁵

- Existence de pathologies dysimmunes pouvant se présenter sous la forme de troubles psychiatriques, telles que le neurolupus et les encéphalites limbiques auto-immunes.
- Mise en évidence d'une association entre certaines zones du chromosome 6p22.1 et le développement de maladies auto-immune et de la schizophrénie.
- Mise en évidence d'une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et le LCR de patients présentant une schizophrénie.
- Plusieurs études ont suggéré un lien entre une infection virale au stade du développement et la survenue ultérieure d'une schizophrénie lui-même reposant sur plusieurs arguments : le fait qu'une majorité de patients schizophrènes soient nés en hiver ou au printemps, une prévalence de la schizophrénie plus élevée dans les régions les plus peuplées, et un taux d'infection par certains virus plus élevé parmi les patients schizophrènes que dans la population générale.

L'hypothèse actuelle est donc celle d'une infection précoce par un virus quelconque à la période neuro-développementale suivie d'une réaction dys-immunitaire, favorisées par certains variants génétiques.

D'un point de vue neurobiologique, le cortège de symptômes rencontrés dans la schizophrénie serait la résultante d'un dysfonctionnement du système dopaminergique.

Il existerait une hypoactivité dopaminergique au niveau du cortex préfrontal qui induirait les symptômes négatifs de la maladie et en parallèle une hyperactivité dopaminergique au niveau du système limbique qui serait responsable des symptômes positifs à type d'idées délirantes et hallucinations.

Plus récemment, l'implication d'autres neurotransmetteurs et notamment du glutamate, de la sérotonine, de l'acétylcholine et du GABA, a été également décrite.¹⁶

2-Le trouble schizophréniforme

Le trouble schizophréniforme se caractérise par la survenue de symptômes similaires à ceux de la schizophrénie mais sur une durée comprise entre 1 et 6 mois.

Sa prévalence, bien que non précisément connue, semble moins élevée que celle de la schizophrénie.

Critères DSM V :

A. Deux ou plus des symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2), ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé.
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).

B. Un épisode du trouble dure au moins un mois mais moins de 6 mois.

C. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés 1) soit parce qu'aucun épisode dépressif caractérisé ou maniaque n'a été présent conjointement avec les symptômes de la phase active, 2) soit, parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant la phase active des symptômes, leur durée a été brève par rapport à la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie.

Le DSM V définit des critères de bon et mauvais pronostic et préconise également de spécifier si le trouble s'accompagne d'une catatonie et son degré de sévérité.

3-Le trouble psychotique bref

Critères du DSM V :

A. Présence d'un ou plus des symptômes suivants. Au moins l'un des symptômes (1), (2), ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé.
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.

- B. Un épisode du trouble dure au moins un jour mais moins d'un mois, avec retour complet au fonctionnement pré morbide.
- C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif caractérisé, ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques, ou un autre trouble psychotique comme une schizophrénie ou une catatonie, et n'est pas due aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie.

Il est recommandé de spécifier si le trouble survient de façon associée à un facteur de stress ou non, s'il existe une catatonie, s'il survient dans le post partum, ainsi que son niveau de sévérité.

4-Le trouble schizo-affectif

Le trouble schizo-affectif est à la frontière entre la schizophrénie et le trouble bipolaire. Il se caractérise par l'association d'authentiques épisodes délirants schizophréniformes avec des épisodes thymiques caractérisés, les éléments psychotiques devant survenir également en dehors des épisodes thymiques (dans le cas contraire les symptômes sont imputables à un trouble de l'humeur, uni ou bipolaire, avec éléments psychotiques).

Sa prévalence, comme celle du trouble schizophréniforme, semble moins élevée que celle de la schizophrénie.

Il débute typique chez l'adulte jeune, mais peut survenir à tout âge, et il semble y avoir une différence entre le trouble schizo-affectif de type bipolaire qui toucherait plus volontiers l'adulte jeune de sexe féminin et le trouble schizo-affectif de type dépressif qui touche plus les femmes et d'âge plus élevé. De plus, le pronostic du trouble schizo-affectif dépressif semble plus péjoratif.

Critères DSM V :

A. Période ininterrompue de maladie pendant laquelle sont présents à la fois un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque) et le critère de la schizophrénie.

NB : en cas d'épisode dépressif caractérisé, le critère A1 (humeur dépressive) doit être présent.

B. Idées délirantes ou hallucinations pendant au moins 2 semaines sur toute la durée de la maladie, en dehors d'un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque).

- C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique caractérisé sont présents pendant la majeure partie de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.
- D. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une autre affection médicale.

Le DSM V différencie deux sous types : le type bipolaire et le type dépressif. Comme pour la schizophrénie, il permet également de spécifier s'il s'agit d'un épisode unique ou d'épisodes multiples, en phase aiguë ou en rémission (complète ou incomplète), ainsi que l'existence ou non d'une catatonie associée.

5-Le trouble délirant

Sa prévalence dans la population générale est estimée à 0.3 %.

Critères du DSM V

- A. Présence d'une ou de plusieurs idées délirantes pendant une durée d'un mois ou plus.
- B. Le critère A de la schizophrénie n'a jamais été rempli.
- NB : si des hallucinations sont présentes elles ne sont pas proéminentes et elles sont en rapport avec le thème du délire.
- C. En dehors de l'impact de l'idée/des idées délirante(s) ou de ses/leurs ramifications, il n'y a pas d'altération marquée du fonctionnement ni de singularités ou de bizarreries manifestes du comportement.
- D. Si des épisodes maniaques ou dépressifs caractérisés sont survenus concomitamment, ils ont été de durée brève comparativement à la durée globale de la période délirante.
- E. La perturbation n'est pas due aux effets d'une substance ou d'une autre affection médicale et elle n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental comme l'obsession d'une dysmorphie corporelle ou un trouble obsessionnel compulsif.

6-La Catatonie

- A. Le tableau clinique est dominé par au moins 3 des symptômes suivants :
1. Stupeur (c'est-à-dire absence d'activité psychomotrice, pas de relation active avec l'environnement).
 2. Catalepsie (c'est-à-dire induction d'une posture maintenue passivement et contre la gravité)
 3. Flexibilité curieuse (c'est-à-dire résistance légère ou nette lors du positionnement induit par l'examineur).

4. Mutisme (c'est-à-dire absence ou quasi-absence de réponse verbale).
5. Négativisme (c'est-à-dire opposition ou absence de réponse à des instructions ou à des stimuli extérieurs).
6. Prise de posture (c'est-à-dire maintien actif, contre la gravité d'une posture adoptée spontanément).
7. Maniérisme (c'est-à-dire caricatures bizarres ou solennelles d'actions ordinaires).
8. Stéréotypie (c'est-à-dire mouvements non dirigés vers un but, répétitifs et anormalement fréquents).
9. Agitation, non influencée par des stimuli externes.
10. Expression faciale grimaçante.
11. Echolalie.
12. Echopraxie.

La définition clinique des pathologies psychiatriques et les hypothèses physiopathologiques actuelles permettent de relever deux problématiques. Tout d'abord, les hypothèses physiopathologiques, notamment inflammatoires, de certaines affections psychiatriques renvoient à des mécanismes déjà partiellement élucidés dans plusieurs pathologies neurologiques, et pourraient donc expliquer les présentations cliniques proches, ce qui amincit les frontières entre les deux spécialités. Ensuite, les critères diagnostiques du DSM V, établis par les psychiatres de l'association américaine de psychiatrie, impliquent, et ce pour chaque pathologie psychiatrique, d'avoir éliminé une cause organique notamment neurologique aux troubles présentés par les patients. Tout l'enjeu pour le clinicien sera d'évoquer ces pathologies médicales neurologiques à bon escient. Or, la multiplicité des pathologies neurologiques envisageables rend la tâche ardue. La prochaine partie de cette introduction est consacrée à la présentation des principales pathologies neurologiques pouvant être révélées par un tableau psychiatrique, et de leurs principales présentations psychiatriques.

3/ Les pathologies neurologiques à présentation psychiatrique

Une étude de cas publiée en 1987 par Johnstone et al reprenait 268 cas de schizophrénie pour lesquels un bilan à la recherche d'une étiologie organique à leurs symptômes psychiatriques avait été réalisé.¹⁷

Les explorations complémentaires réalisées selon les connaissances de l'époque avaient permis de révéler la présence d'une étiologie organique chez 15 (soit moins de 6%) patients.

Parmi ces 15 patients, il était retrouvé 3 cas de neurosyphilis, 2 cas de sarcoïdose, 3 cas d'encéphalopathie éthylique, 2 cas de toxicomanie, 1 cas de carcinome pulmonaire, 1 cas de maladie auto-immune, 1 cysticercose cérébrale, 1 cas secondaire à une dysthyroïdie, et dans un cas la symptomatologie était en rapport avec des séquelles de traumatisme crânien.

De nombreuses pathologies neurologiques peuvent en fait se présenter sous la forme de troubles psycho-comportementaux, parfois inauguraux, et parfois isolés. Certaines de ces pathologies ont été récemment décrites, et une partie d'entre elles sont accessible à un traitement curatif. Elles peuvent être classées en 6 grands groupes étiologiques principaux.

A- Les pathologies dysimmunes

1-Les encéphalites limbiques

Les encéphalites limbiques sont des pathologies auto-immunes caractérisées par la présence d'anticorps dirigés contre certains composants du système nerveux central.

Ces anticorps peuvent être dirigés contre des composants intra-cellulaires et sont alors le plus souvent associés à l'existence d'une néoplasie, ou peuvent être dirigés contre un composant membranaire et correspondent alors le plus souvent à un mécanisme auto-immun primitif.¹⁸

La présentation clinique classique associe des troubles de la mémoire antérograde ou de mémoire de travail, des crises épileptiques, et des troubles psycho-comportementaux, d'installation aiguë ou sub-aiguë.¹⁹

L'IRM cérébrale peut être normale ou retrouver des hypersignaux T2 et FLAIR et/ou des prises de contraste essentiellement au niveau du système limbique : hippocampes, amygdales et cortex insulaire.

L'analyse du LCR peut révéler une pleïocytose généralement inférieure à 100 cellules / mm³, une hyperprotéinorachie inférieure à 2g/L, et la présence de bandes oligoclonales.

L'électroencéphalogramme est anormal dans 9 cas sur 10, mettant en évidence des pointes ou des ondes lentes de localisation temporale.

Le diagnostic est confirmé par la présence des anticorps dans le LCR ou dans le sérum. Les encéphalites auto-immunes peuvent être traitées par la réalisation de cures d'immunoglobulines intra-veineuses et par la mise en place d'un traitement immunosupresseur en fonction du pronostic redouté selon la réponse clinique initiale et le type d'anticorps notamment.

Le cas de l'encéphalite à NMDA, décrite en 2007, mérite d'être souligné. Les premiers cas avaient probablement été observés dès 1968.²⁰

L'encéphalite à anticorps anti-NMDA serait associée à une néoplasie dans 38 à 60 % des cas selon les études, de type tératome de l'ovaire le plus souvent (90% des cas).

Le diagnostic est confirmé comme pour les autres encéphalites auto-immunes par la mise en évidence des anticorps dans le LCR. L'IRM cérébrale est décrite comme normale dans 50 à 60 % des cas.

Elle touche le plus souvent l'adulte jeune (20-30ans), avec nette prédominance féminine (SR ¼). Elle associe généralement des symptômes psychiatriques (65% des patients), des troubles mnésiques, une dysautonomie, des crises d'épilepsies (70-80% de crises, 6-20 % d'état de mal épileptiques), des troubles de la ventilation pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire, et des mouvements anormaux notamment bucco-faciaux. Il est souvent retrouvé des prodromes à type de céphalées et fièvre s'intégrant parfois dans un syndrome pseudo-grippal (70%).

Les symptômes psychiatriques sont fréquents et seraient au premier plan chez 77 % des patients. Les symptômes classiquement décrits sont divers, comprenant : une confusion, des attaques de panique, une catatonie, une modification du comportement avec agressivité et irritabilité, un délire paranoïde et des hallucinations, le plus souvent visuelles ou auditives.

Dans une étude de cohorte prospective publiée en 2013, les symptômes psychiatriques étaient étudiés chez 571 patients pour lesquels une encéphalite à anticorps anti-NMDA avait été diagnostiquée. Les symptômes psychiatriques étaient isolés chez 4 % des patients, et inauguraux chez 5 patients. Les principaux symptômes rapportés étaient : la présence d'idées

délirantes (74 % des patients), la présence de troubles de l'humeur, essentiellement sous la forme de symptômes maniaques (70 %), et une modification du comportement avec agressivité (57 %).²¹

L'évolution était favorable chez 83 % des patients après résection tumorale et traitement immunosuppresseur.

2-Les vascularites cérébrales

Les vascularites cérébrales peuvent être primitives du système nerveux central, ou secondaires à une pathologie auto-immune systémique ou infectieuse.

Les vascularites primitives sont de diagnostic difficile, notamment en raison de l'hétérogénéité et de la faible spécificité des symptômes (Salvarani, Brown, et Hunder 2012²²).

Les symptômes les plus souvent rapportés sont la présence de céphalées, de troubles cognitifs, d'une confusion, et des signes neurologiques focaux secondaires à la survenue d'AVC ischémiques et hémorragiques.

Il existe peu de données dans la littérature sur les troubles psychiatriques associées à ces pathologies. Il est rapporté essentiellement la survenue de troubles du comportement, de modifications de la personnalité des patients.

Le diagnostic est évoqué sur l'imagerie cérébrale qui met en évidence des irrégularités de calibre des artères intracrâniennes, des ischémies ou hémorragies ponctiformes, et des hypersignaux ponctiformes de la substance blanche et des prises de contraste leptoméningées.

Le diagnostic peut être confirmée par la réalisation d'une biopsie cérébrale et le traitement consiste en la réalisation de bolus de corticoïdes, parfois suivis par la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, le plus souvent de type cyclophosphamide.

3-La neurosarcoïdose

La sarcoïdose est une pathologie inflammatoire systémique chronique de type granulomateuse qui touche l'adulte jeune entre 20 et 40 ans.²³

Une atteinte du système nerveux est retrouvée dans 5 à 10 % des sarcoïdoses, est révélatrice de la maladie dans 70 % des cas, et peut être isolée dans 20% des cas. De plus, dans 85 % des cas l'atteinte concerne le SNC.

Les principaux signes neurologiques centraux retrouvés sont : l'atteinte multiple des paires crâniennes, en particulier la diplégie faciale, une atteinte méningée (10 à 50 % des cas selon les publications), une atteinte hypothalamo-hypophysaire et des déficits moteurs focaux.

20 % des patients ont des troubles cognitifs notamment lorsqu'il existe une atteinte méningée. Les principales atteintes psychiatriques rapportées sont le syndrome dépressif, retrouvé chez 10 % des patients, et les épisodes psychotiques. En 1992 était décrit le premier cas de neurosarcoïdose associée à un syndrome schizophréniforme.²⁴ En 1994, O'Brien et al décrivaient pour la première fois deux cas de neurosarcoïdose associés à un délire paranoïaque.²⁵

L'IRM cérébrale révèle généralement des hypersignaux T2 de la substance blanche périventriculaire et juxta-corticale similaires à ceux observés dans la sclérose en plaques, des prises de contraste méningées nodulaires, des prises de contraste nodulaires périvasculaires, notamment au niveau de la fosse postérieure, et parfois des masses intraparenchymateuses prenant le contraste réalisant alors un aspect pseudo-tumoral.

Le bilan biologique peut mettre en évidence un syndrome inflammatoire biologique, une lymphopénie, une élévation des transaminases, et une hypercalcémie plus ou moins une hypercalciurie. L'élévation de l'ECA quant à elle est peu sensible.

L'analyse du LCR peut retrouver une pleïocytose lymphocytaire, une hypoglycorachie, voire une élévation de l'ECA.

Le diagnostic peut être confirmé sur anatomopathologie qui mettra en évidence un granulome épithélioïde giganto-cellulaire sans nécrose caséuse.

Le traitement comprend la mise en place d'une corticothérapie au long cours plus ou moins associée à un traitement immunosuppresseur en cas de corticorésistance ou corticodépendance.

L'atteinte méningée isolée est considérée comme un facteur de bon pronostic et répondra généralement au traitement.

4-Le neuro-lupus

Le lupus est une maladie auto-immune systémique d'origine multifactorielle, impliquant de probables prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux.

La réponse dysimmune est médiée par les Lymphocytes T et B, et est caractérisée notamment par la production d'auto anticorps anti DNA natif.²⁶

Le neurolupus (ou « neuropsychiatric systemic lupus erythematosus» NPSLE) a été défini en 1999 par un comité d'experts de l'ACR comme l'association d'un lupus systémique à l'une des 19 atteintes suivantes: céphalées, syndrome confusionnel aigu, dysfonction cognitive, troubles de l'humeur, troubles anxieux, psychose, atteinte des nerfs crâniens, manifestations cérébrovasculaires, méningite aseptique, syndrome de démyélinisation, myélopathie, épilepsie, myasthénie, dysautonomie, polyneuropathie, mononeuropathie, syndrome de guillain-barré, plexopathie, mouvements anormaux.²⁷

Le diagnostic est clinico-biologique, reposant sur un faisceau d'arguments cliniques associés à la mise en évidence d'anticorps de type anti ADN natif.

Le bilan biologique standard peut mettre en évidence d'autres anomalies en rapport avec l'atteinte systémique du lupus, notamment une anémie, une lymphopénie et un syndrome inflammatoire biologique.

Dans une revue de la littérature de 2012, Lefèvre et al insistaient sur la difficulté de déterminer avec exactitude la prévalence de chaque manifestation psychiatrique en raison des différences méthodologiques des études réalisées jusqu'alors.²⁸

En effet, les estimations étaient très variables entre les différentes études. La figure 1 est issue de cette revue et représente les données comparatives de 2 études réalisées en 2006 et 2010.

Répartition des événements neurologiques et/ou psychiatriques chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique.

	Mok et al. [21]	Hanly et al. [22]
<i>Nombre de patients lupiques</i>	518	1206
<i>Âge moyen</i>		
Au diagnostic de lupus	29	34
Au moment de l'étude	37	36
<i>Nombre de patients avec manifestations neuropsychiatriques</i>	96 (19 %)	486 (40 %)
<i>Nombre d'événements neuropsychiatriques</i>	133	843
<i>Manifestations neurologiques centrales</i>		
Céphalées (%)	4	47
Troubles de l'humeur (%)	6	17
Dysfonction cognitive (%)	n.d.	5
Épilepsie (%)	28	8
Manifestations cérébrovasculaires (%)	19	5
Troubles anxieux (%)	2	5
Psychose (%)	11	2
Myélopathie (%)	8	1
Événements démyélinisants (%)	2	0
Syndrome confusionnel aigu (%)	14	3
Mouvements anormaux (%)	2	1
Méningite aseptique (%)	1	1
<i>Manifestations neurologiques périphériques</i>		
Atteinte des nerfs crâniens (%)	3	2
Polyneuropathie (%)	1	2
Dysautonomie (%)	0	0
Myasthénie (%)	0	0
Mononeuropathie (%)	2	2
Polyradiculonévrite (%)	0	0
Plexopathie (%)	0	0
<i>Total (%)</i>	100	100

n.d. : donnée non disponible.

Figure 1. Données comparatives présentant la symptomatologie décrite dans le neurolupus dans 2 études datant de 2006 et 2010.

Dans cette même revue les auteurs reprenaient les données d'une méta analyse de Unterman et al publiée en 2010.²⁹

Dans cette étude la prévalence des manifestations neuropsychiatriques dans le lupus était estimée à 56.3 % des cas.

Selon les données de cette même méta-analyse, les troubles de l'humeur touchaient 21 % des patients, l'anxiété 6 %, les troubles psychotiques 5 %. Par ailleurs, la prévalence des autres signes d'atteinte centrale était estimée à 28 % pour les céphalées, 20 % pour les troubles cognitifs, 10% pour les crises convulsives, 8 % pour les accidents cérébrovasculaires.

Deux séries de cas publiées en 2008 reprenaient les caractéristiques cliniques des troubles psychotiques au cours du lupus.³⁰

Le tableau majoritairement décrit était celui d'un délire paranoïde (50 % des cas dans la première série, 37 % dans la seconde), parfois associé à des hallucinations visuelles (20 %, 54%) et auditives (70%, 22 %). La seconde étude évaluait également à 39 % la prévalence d'un délire de grandeur.

Ces troubles étaient associés à d'autres troubles psychiatriques de type dépression dans 90% et 20 % des cas, et de troubles anxieux dans 30% et 12 % des cas.

5- La sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central.³¹

Elle affecte en majorité l'adulte jeune (30 ans) et touche majoritairement les femmes.

Sa prévalence est variable à travers le monde, estimée entre 15/100 000, et 250/100 000 individus.

Son origine est multifactorielle, associant des prédispositions génétiques à des facteurs environnementaux.

Elle peut se présenter sous différents modes évolutifs, le plus fréquent étant le mode récurrent-rémittent, correspondant à la survenue de poussées itératives, suivies d'une récupération plus ou moins complète.

Les manifestations cliniques sont variables, les poussées pouvant atteindre n'importe quelle partie du SNC.

Le diagnostic est clinico-radiologique, reposant sur la survenue de plusieurs événements cliniques séparés par une période minimum d'un mois et l'existence sur l'IRM cérébrale de lésions inflammatoires remplissant les critères de dissémination spatiale et temporelle.

L'association de la sclérose en plaques avec des troubles psychiatriques est connue.

Dans une revue de la littérature incluant 118 publications Marrie et al rapportaient une prévalence élevée de troubles psychiatriques chez les patients présentant une sclérose en plaques : anxiété 21.9% (95% CI: 8.76%–35.0%), éthyisme chronique 14.8%, trouble de l'humeur bipolaire 5.83%, dépression 23.7 %, toxicomanie 2.5 %, psychose 4.3%.³²

Toutefois, bien que plusieurs études aient suggéré un lien de causalité entre l'auto-immunité et l'inflammation et certaines pathologies psychiatriques, notamment la schizophrénie et la dépression, ce lien n'a jamais été prouvé.

Dans une revue de la littérature de 2017, Camara Lemmaroy et al avaient souhaité étudier plus spécifiquement le type de troubles délirants le plus fréquemment rencontrés parmi les patients atteints de sclérose en plaques. Leur étude incluait 72 publications de cas (de 1972 à 2016), portant sur 91 patients au total.³³

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient des idées délirantes de persécution, retrouvées chez 45.3 % des patients, et des hallucinations, retrouvées chez 32.8% des patients. Les troubles psychotiques étaient plus fréquents (53.8% des patients) que les troubles de l'humeur avec éléments psychotiques (37.4% des patients). Parmi les troubles psychotiques les tableaux cliniques les plus représentés étaient l'épisode psychotique aigu touchant 20.8% des patients, et la schizophrénie qui touchait 13.2 % des patients.

Parmi les patients présentant un trouble de l'humeur, les 3 types de présentation clinique étaient représentés de façon égale : 14.3% de dépressions mélancoliques, 10.9 % de trouble bipolaire de type I avec éléments psychotiques et 12.1% de trouble bipolaire de type II avec éléments psychotiques.

Le tableau psychotique était inaugural de la maladie dans 43.1 % des cas, et 30.5% des patients avaient déjà présenté des troubles psychotiques avant le diagnostic de sclérose en plaques. Parmi ces patients le délai diagnostic moyen avait été estimé à 67+/-87.9 mois.

De plus 57.1 % des patients avaient présenté des symptômes psychiatriques isolés.

Seulement 60 % des patients avaient répondu favorablement au traitement anti-psychotique, contre 80 % des patients sous corticoïdes.

Enfin 75 % des patients présentaient une prise de contraste sur l'IRM cérébrale au moment de la survenue du trouble psychotique, suggérant un lien de causalité entre une poussée de sclérose en plaques et la survenue du trouble.

B- Les pathologies métaboliques

Les maladies neurométaboliques révèlent une carence ou au contraire l'accumulation d'un substrat liée au dysfonctionnement d'une enzyme.³⁴

Ce sont des pathologies rares, d'origine génétique, dont l'hétérogénéité clinique peut rendre le diagnostic difficile, d'autant que les troubles neuropsychiatriques peuvent être au premier plan et masquer les autres signes cliniques.³⁵

Il est pourtant crucial de connaître leur existence et les principaux signes cliniques d'orientation, puisqu'elles sont pour la majorité d'entre elles accessibles à un traitement.

1-Les troubles du cycle de l'urée

Le cycle de l'urée permet l'élimination du nitrogène par l'organisme. Il s'effectue sous la dépendance de 6 enzymes, toutes indispensables. Ainsi, le manque d'une seule de ces enzymes peut induire une accumulation de nitrogène et donc une hyperammoniémie délétère à l'organisme.

La prévalence de ces atteintes est estimée à 1/8000 naissances.

L'origine est génétique, récessive liée à l'X pour le déficit en ornithine transcarbamylase, autosomique récessive pour les 5 autres.

La pathologie peut être de révélation précoce chez l'enfant ou l'adolescent, comme de révélation plus tardive chez l'adulte.

Les symptômes généraux pourront associer des douleurs abdominales, des nausées des vomissements.

Sur le plan neurologique il pourra être observé une ataxie.

Sur le plan psychiatrique de nombreux troubles ont été décrits en lien avec ces pathologies, notamment des troubles psychotiques avec hallucinations et des états dépressifs.

Dans une série de 14 patients Bigot et al reportaient un état d'agitation chez 71 % des patients, des idées délirantes chez 4 patients, des hallucinations chez 3 patients, une déshinhibition chez 3 patients, et l'une des patients présentait un tableau associant hallucinations, labilité émotionnelle et impulsivité.³⁶

Deux des patients avaient auparavant suivi un traitement par acide valproïque qui avait aggravé la symptomatologie et induit un coma.

En 2005 était rapporté le cas d'une patiente présentant un tableau psychotique aigu en post partum, avec un déficit en arginosuccinate synthétase.³⁷).

La symptomatologie pourra être aggravée par la prise de corticoïdes ou d'acide valproïque, ainsi que par la consommation de protéines.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hyperammoniémie.

Le traitement de fond repose sur une restriction protéique, le traitement d'urgence sur le benzoate de sodium et le phénylbutyrate de sodium.

2-Les troubles du métabolisme de l'homocystéine

Les troubles du métabolisme de l'homocystéine peuvent être dus à un déficit en deux enzymes : la cystathionine beta-synthetase, et la MTHFR.

Ces troubles ont souvent été décrits comme associés à de nombreux troubles psychiatriques. Une étude cas témoin publiée en 2011 notamment relevait une association statistique entre un taux élevé d'homocystéine dans le sang et l'existence d'une schizophrénie.³⁸).

Le déficit en cystathionine bêta-synthétase (CbS)

Sa prévalence est estimée autour de 1/350 000 naissances. C'est une maladie autosomique récessive.

Le rôle de la CbS est de convertir l'homocystéine en cystathionine à l'aide de trois cofacteurs dont la vitamine B12 et l'acide folique.

L'accumulation d'homocystéine peut être responsable de signes cliniques divers, comprenant des troubles du développement osseux (scoliose, genu valgum, morphotype marfanoïde), un retard mental fréquent mais non constant, une tendance aux événements thrombo-emboliques, et des atteintes ophtalmologiques du type ectopie lenticulaire (dans 85 % des cas) et myopie sévère.

A ces éléments systémiques peuvent être associés des troubles psychiatriques.

Une étude réalisée en 1987 par Abbott et al et portant sur 63 personnes chez lesquelles un déficit en CbS avait été diagnostiqué, évoquait l'existence d'épisodes dépressifs chez 10 % des individus, de troubles du comportement chez 17 % d'entre eux, de troubles obsessionnels compulsifs chez 5 % d'entre eux, et de troubles de la personnalité chez 19 % d'entre eux.³⁹

Par ailleurs, en 1999 Li et Stewart rapportaient le cas d'une patiente de 31 ans atteinte d'un déficit en CbS qui avait présenté des idées délirantes associées à une labilité émotionnelle *de novo* pendant une durée de 3 semaines. Les symptômes psychiatriques avaient été régressifs après administration de pyridoxine (Li et Stewart 1999⁴⁰).

Le déficit en méthylène-tétra-hydro-folate-réductase (MTHFR)

C'est une maladie autosomique récessive due à une mutation sur le gène de la MTHFR (1p36.3). A ce jour, plus de 40 mutations différentes ont été décrites, les plus fréquentes étant les mutations C677T et A1298C.

Sa prévalence est inconnue.

L'absence de l'enzyme empêche la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, et conduit donc à une hypo-homocystéinémie et une hyper-homocystéinurie.

La maladie est le plus souvent de révélation précoce, associant microcéphalie, épilepsie, et troubles respiratoires de type apnées.

Cependant, des cas de révélations tardives et notamment sous la forme d'un trouble schizophréniforme ont également été décrits. Aux troubles psychiatriques peuvent alors s'associer une régression intellectuelle et une ataxie.

En 2003, Roze et al décrivaient notamment le cas d'une patiente de 16 ans pour laquelle le diagnostic avait été fait sur l'installation d'un trouble délirant associé à une production hallucinatoire riche, faite d'hallucination visuelles et auditives, et à une désorganisation cognitive. Les troubles étaient d'installation aigue, avec pour seule plainte somatique celle d'une incontinence urinaire. L'examen neurologique mettait en évidence une paraparésie aréflexive. Les troubles psychiatriques avaient nettement répondu au traitement.⁴¹

De plus, une méta-analyse datant de 2007 décrivait l'association du déficit en MTHFR avec l'existence de troubles psychiatriques de type dépression, schizophrénie et trouble bipolaire. Cette association semblait plus significative pour les patients porteurs de la mutation MTHFR C677T.⁴²

Le diagnostic est évoqué sur éléments biologiques par la réalisation de la chromatographie des acides aminés, et le dosage de l'homocystéine, et doit être confirmé par séquençage génétique.

Le traitement est simple et consiste en une supplémentation en folate, en vitamine B12 et en pyridoxine, plus ou moins associé à un régime pauvre en méthionine et riche en cystéine.

3-La maladie de Niemann-Pick de type C

Le NPC est une pathologie autosomique récessive due à la mutation du gène *NPC1* dans 95 % des cas et *NPC2* pour 4 % des cas. Sa prévalence est estimée à 1 naissance sur 120 000⁴³.

Les mutations sont responsables d'une anomalie du transport intracellulaire du cholestérol, des glycosphingolipides et de la sphingosine et donc de leur accumulation dans le compartiment lysosomal.

Cette accumulation s'effectue en particulier au niveau du foie, de la rate et du cerveau (gangliosides GM2 et GM3).

Les premiers signes sont classiquement d'installation précoce avant l'âge de 10 ans. Toutefois, des cas de révélations tardives ont été décrits.

L'expression clinique est essentiellement neurologique associant : un syndrome cérébelleux (76%), des mouvements anormaux (58%), des crises d'épilepsie, une dysphagie (37%), une paralysie de la verticalité du regard (paralysie supra nucléaire, 75%), une surdité, et des troubles cognitifs d'aggravation progressive (61%).

L'examen clinique extra-neurologique pourra retrouver une splénomégalie dans 54% des cas. Enfin il existera des troubles psychiatriques dans 45 % des cas.

Dans une revue de la littérature publiée en 2018, Bonnot et al reprenaient 40 publications, rapportant les données de 58 patients pour lesquels avait été diagnostiquée une maladie de Niemann Pick C.⁴⁴

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 27.8 ans. Il était rapporté un délai diagnostic moyen de 5 à 6 ans.

Des manifestations psychiatriques ayant précédé les symptômes neurologiques étaient retrouvées chez 76 % des patients. Chez 22 % de ces patients, des signes cliniques systémiques (splénomégalie, surdité) d'orientation étaient retrouvés avant l'installation des symptômes psychiatriques.

Parmi les troubles psychiatriques relevés, une psychose avait été rapportée chez 62 % des patients, des troubles du comportement chez 52 % des patients, et des troubles de l'humeur chez 38 % des patients.

De plus, dans cette revue étaient proposés des signes d'atypie devant les symptômes psychiatriques devant faire suspecter une pathologie organique : un début aigu des symptômes, un échec au traitement.

Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée et la culture de fibroblastes.

Le traitement est le miglustat dont l'efficacité dans la stabilisation des symptômes neuropsychiatriques et la bonne tolérance a été démontrée dans une étude thérapeutique réalisée en 2007 sur une population pédiatrique.⁴⁵

Ce traitement agit par inhibition réversible de la glucosylceramide synthase, qui participe à la synthèse des glycosphingolipides.

4-La xanthomatose cérébro-tendineuse

Il s'agit d'une pathologie métabolique d'origine génétique autosomique récessive.

Sa prévalence est estimée à 5/100 000 individus, à travers le monde. Cependant, cette prévalence est variable en fonction des pays et des ethnies.⁴⁶

Elle est due à la mutation du gène *CYP27A1* situé sur le bras long du chromosome 2 codant pour la 27-stérol-hydroxylase, qui est impliquée dans la synthèse des acides choliques et chénodésoxycholiques.

Cette mutation induit une altération de la synthèse de l'acide biliaire et une accumulation de cholestérol et de cholestéanol dans le cerveau et les tissus, en particulier au niveau des tendons.

Les premiers signes neurologiques apparaissent généralement à l'adolescence sous la forme d'une paraparésie spastique progressive, d'une ataxie cérébelleuse, d'une polyneuropathie et d'une détérioration cognitive. Une épilepsie peut être présente depuis l'enfance.

Les principaux signes extra-neurologiques sont la présence de xanthomes tendineux, et l'existence d'une cataracte, et de diarrhées chroniques, généralement apparues dès l'enfance.

Les symptômes psychiatriques seraient présents chez 10 % des patients et comportent essentiellement des troubles de l'attention avec hyperactivité, et des troubles du comportement avec irritabilité et agressivité. Des épisodes dépressifs et des épisodes psychotiques aigus ont été décrits dans la littérature mais semblent moins fréquents.⁴⁷

L'IRM montre classiquement des hypersignaux des noyaux dendritiques du cervelet et de la substance blanche.

Le diagnostic repose sur le dosage du cholestéanol plasmatique et le séquençage du gène.

Le traitement est l'acide chénodésoxycholique dont la prise au long cours est associée à un meilleur pronostic.

5-La porphyrie aigue

La prévalence des porphyries est estimée autour de 5,4/1 000 000.

Les porphyries sont des maladies métaboliques secondaires liées à un déficit en l'une des enzymes du métabolisme de l'hème. Il en existe 8 différentes.

Le déficit en l'une de ces enzymes induit une accumulation de porphyrine ou de l'un de ses précurseurs (acide delta-aminolevulinique [ALA] et porphobilinogène [PBG]), en particulier dans la moelle et dans le foie.

Les porphyries sont donc classiquement distinguées en deux groupes : hépatiques ou érythropoïétiques.

De plus, il existe deux modes évolutifs : aigu et chronique. Les porphyries d'évolution chronique ne sont pas associées à des troubles psychiatriques.

En revanche, les porphyries du groupe hépatique à présentation aiguë associent principalement des troubles digestifs (douleurs abdominales nausées vomissements constipation) à des troubles neuropsychiatriques. La plus fréquente est la porphyrie aiguë intermittente dont la prévalence est estimée à 1/20 000 individus en Europe.

Une étude publiée en 1985 et portant sur la recherche systématique d'une porphyrie dans une population de 3867 patients de psychiatrie, mettait en évidence une prévalence de la maladie de 0.21 %. Les patients avaient été pris en charge pour des troubles délirants ou des troubles de l'humeur avec éléments psychotiques.⁴⁸

Une étude cas-témoins relevait un risque relatif de présenter une schizophrénie de 3.6, et un risque relatif de présenter un trouble de l'humeur bipolaire de 3.7 chez les patients atteints de porphyrie, en comparaison avec des patients du même âge non atteints de porphyrie. De plus, dans cette étude il était mis en évidence un risque relatif pour les apparentés de ces patients de présenter une schizophrénie ou un trouble bipolaire respectivement de 1.6 et de 1.8.⁴⁹

Dans une revue de la littérature de 2014, Bonnot et al rapportent une prévalence de manifestations psychiatriques évaluée entre 24 et 70 % des patients atteints de porphyrie selon les études. Les principaux troubles décrits sont des idées délirantes, des hallucinations, et des troubles de l'humeur.⁵⁰

Enfin, plusieurs cas de trouble psychotique isolé, secondaire à une porphyrie, ont été décrits dans la littérature notamment par Goldberg et Stinnett en 1987⁵¹ et par Kumar en 2011⁵².

Le diagnostic est basé sur le dosage sanguin et urinaire des précurseurs de la porphyrine (ALA et PBG).

Le traitement consiste en l'injection d'hémine humaine et des perfusions de carbohydrates.

6-La maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive dont la prévalence est estimée à 6/100 000 naissances.⁵³

Elle touche l'adulte jeune de moins de 50 ans.

Elle est due à une mutation du gène *ATP7B* qui code pour une protéine de transport du cuivre. Cette mutation induit l'accumulation de cuivre dans différents organes, notamment le foie, les reins, les os, et le cerveau.

Sur le plan clinique, l'examen neurologique pourra retrouver une ataxie (66%), des tremblements d'attitude des membres supérieurs (70%), un syndrome extrapyramidal (11.3%) en rapport avec l'accumulation de cuivre au niveau des NGC, une dystonie (15.1%) et une dysarthrie⁵⁴. Le reste de l'examen somatique pourra mettre en évidence une hépatomégalie.

A ces symptômes neurologiques et systémiques pourront être associés des symptômes psychiatriques fréquents.

Une revue de la littérature publiée en 2014 et étudiant les données de 90 publications concernant les troubles psychiatriques dans la maladie de Wilson, estimait de 30 à 40 % le taux de patients présentant des symptômes psychiatriques au moment du diagnostic de maladie de Wilson⁵⁵. De plus, 20 % des patients avaient été vus par un psychiatre avant de rencontrer un neurologue, et parmi les patients qui avaient présenté des troubles psychiatriques inauguraux le délai moyen entre les symptômes et le diagnostic était évalué à 864.3 jours.

Dans cette revue, les symptômes psychiatriques les plus couramment rapportés étaient les troubles dépressifs (4 à 47 % des patients selon les études) et les troubles psychotiques (1.4 à 11.3 % des patients).

Plus récemment, Litwin et al rapportaient un taux de troubles psychiatriques chez les patients avec maladie de Wilson estimé entre 46 et 72 % selon les études⁵⁶. Selon ces mêmes auteurs, les modifications de la personnalité et les troubles du comportement (notamment comportement agressif, irritabilité, personnalité antisociale) étaient les manifestations les plus courantes avec une prévalence estimée entre 46 et 71 % selon les études, suivie par les syndromes dépressifs qui touchaient entre 20 et 60 % des patients, puis par les troubles de l'humeur bipolaire rapportés chez 14 à 18 % des patients.

Enfin, il était également rapporté des cas de catatonie, de trouble du comportement alimentaire et de troubles obsessionnels compulsifs, bien que moins fréquents.

Les troubles psychotiques quant à eux, ne semblaient pas plus fréquents que dans la population générale, et ne semblaient pas non plus différent en termes de présentation clinique.

Les symptômes neuropsychiatriques seront classiquement aggravés par les antipsychotiques.

L'IRM cérébrale peut mettre en évidence des hyper-signaux thalamiques et des noyaux lenticulaires.

Le dépistage pourra être fait par le bilan du cuivre, qui mettra en évidence une diminution de la céruléoplasminémie dans 95 % des cas, une diminution de la cuprémie, et une élévation de

la cuprurie. Le reste du bilan pourra mettre en évidence une cytolyse hépatique, une IHC, ou une anémie hémolytique. L'examen ophtalmologique permettra de rechercher un anneau de Kayser-Fleischer caractéristique.

Le traitement repose sur les chélateurs du cuivre (D-pénicillamine).

C- Les pathologies infectieuses

1-La neuro-syphilis

La syphilis est une pathologie infectieuse bactérienne due au *treponema pallidum*⁵⁷.

Les études épidémiologiques récentes ont montré une recrudescence du nombre de cas de syphilis à travers le monde depuis les années 2000, notamment parmi les populations également atteintes du VIH. Selon l'organisation mondiale de la santé, l'incidence de la syphilis était estimée à 10.6 millions de cas à travers le monde en 2008 (60% des cas en Afrique et en Asie).

La neurosyphilis correspond à l'atteinte neurologique par le tréponème. Elle peut survenir à n'importe quel moment de la maladie.

Une étude rétrospective menée entre 2001 et 2004 aux Etats Unis avait relevé une prévalence de la neurosyphilis de 0.6% chez les individus nouvellement infectés par le tréponème (2.1% chez les individus co-infectés par le VIH).

Les signes neurologiques secondaires à l'infestation par *treponema pallidum* sont multiples et semblent différer selon si l'infection est récente ou ancienne.

Selon les données de la littérature, les cas de neurosyphilis « précoces » (survenant dans les mois ou années après la syphilis primaire) seraient révélés essentiellement par des atteintes méningées et des vascularites cérébrales.

L'examen neurologique peut révéler une confusion, un syndrome méningé, une atteinte des paires crâniennes, notamment les paires II, VII et VIII. Les patients peuvent également présenter d'autres signes neurologiques focaux, en rapport avec la survenue d'ischémies cérébrales notamment, ainsi que des convulsions. L'examen ophtalmologique peut mettre en évidence un œdème papillaire.

Les cas d'atteinte plus tardives quant à eux sont associés à des encéphalites et des myélites, qui peuvent se révéler sous la forme de troubles cognitifs et psychiatriques.

La démence syphilitique est décrite comme survenant entre 5 et 25 ans après la primo-infection. Elle se présente généralement sous la forme de troubles cognitifs (notamment

troubles mnésiques, et altération de la capacité de jugement) d'installation rapidement progressive, plus ou moins associés à des symptômes psychiatriques.

Les symptômes psychiatriques sont multiples, allant de la simple modification de la personnalité, au trouble de l'humeur uni ou bipolaire, et au trouble délirant.

Dans une étude de 116 cas de neurosyphilis publiée en 2011, les auteurs rapportaient l'existence d'idées délirantes chez 39 % des patients, et la majorité d'entre eux présentaient des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur, et des troubles du comportement⁵⁸.

Il est intéressant de noter que dans cette série le délai diagnostique allait de 1 à 24 mois.

Dans une revue de la littérature publiée en 2014, Friedrich et al évoquaient de nombreux rapports de cas de patient présentant une neurosyphilis⁵⁹. Les symptômes les plus couramment décrits étaient un trouble délirant parfois schizophréniforme, le plus souvent associé à des troubles cognitifs et des troubles de l'humeur. Il était notamment décrit des idées délirantes à type d'idées de persécution. Par ailleurs, en 2018 Seo et al ont rapporté le cas d'une neurosyphilis s'étant présentée sous la forme d'un épisode maniaque avec éléments psychotiques isolé⁶⁰.

Le diagnostic de la neurosyphilis est clinique biologique et radiologique, reposant sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques et la mise en évidence dans le serum et le LCR d'anticorps anti *treponema pallidum*.

Le traitement recommandé est l'administration de fortes doses de penicilline G intraveineuse.

2-La maladie de Creutzfeldt Jakob

La maladie de Creutzfeldt Jakob est une maladie à prion.⁶¹ Elle est due à un changement de configuration de la protéine PRP qui induit une accumulation de cette protéine anormale dans différents tissus, notamment les tissus lymphoïdes et le système nerveux.

Il existe différentes formes de maladie de CJ :

- la forme familiale, en rapport avec l'existence d'une mutation sur le gène *PRNP* (situé sur le chromosome 20), elle-même comportant 3 phénotypes différents (syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), insomnie fatale familiale, et forme familiale de maladie de CJ), et représentant 10 % des cas de CJ ;
- la forme sporadique qui représente 85 % des cas de CJ ;
- la forme iatrogène ;
- et la forme nouveau variant secondaire à la contamination parentérale des individus par une protéine prion anormale d'origine bovine (ingestion de viande d'animaux atteints de l'encéphalopathie spongiforme bovine).

Tous les tableaux cliniques associeront à des degrés plus ou moins variable l'installation d'une démence rapidement progressive, avec des mouvements anormaux (chorée, myoclonies), un syndrome pyramidal, un syndrome extrapyramidal, des troubles visuo-spatiaux, et des troubles psycho-comportementaux.⁶²

La figure 2 issue de la publication de Manix et al reprend les principales caractéristiques cliniques radiologiques et génétiques des différentes formes de maladie de Creutzfeldt Jakob. L'électroencéphalogramme pourra mettre en évidence des anomalies lentes périodiques ou pseudo-périodiques diffuses à période courte. Le diagnostic pourra être évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques radiologiques et biologiques, avec recherche de protéine 14-3-3 dans le LCR. Toutefois, la confirmation diagnostic ne se fera que post mortem sur examen anatomopathologique des différents tissus et notamment du tissu cérébral sur autopsie.

TABLE 2. Findings in different types of CJD

Features	CJD Type				
	sCJD	vCJD	fcJD	GSS	FFI
Mean age at onset	60–70 yrs	28 yrs	60 yrs	60 yrs	50 yrs
Duration of illness	5 mos	14 mos	6 mos	5 yrs	14 mos
Predominant clinical features	Rapid cognitive decline, myoclonus	Early psychiatric symptoms, then cognitive decline	Similar to sCJD	Cerebellar signs	Insomnia
MRI findings	60%–70% have hyperintensity in basal ganglia or cortex	Pulvinar sign in 90%	Basal ganglia & cortical hyperintensity	Rarely abnormal	Nonspecific atrophy
EEG findings	PSWCs in 60%–70%	PSWCs negative	PSWCs in 75%	Rarely positive	Rarely positive
14–3–3 status	Positive in 90%	Positive in 50%	Similar to sCJD	Negative	Rarely positive
Genetics	MM1 most common (70%)	MM in 100%	PRNP mutation	P102L is most common mutation	D178N mutation

Figure 2. Différentes formes de Creutzfeldt Jakob, Manix et al, 2002.

La forme nouveau variant, secondaire à l'ingestion de viande d'animaux contaminés par la protéine prion anormale, a été décrite pour la première fois en 1996.

Cette forme de la maladie se distingue classiquement des autres phénotypes par l'installation précoce des symptômes psychiatriques, qui semblent de plus dominer le tableau.⁶³ Sur les 33 premiers cas décrits, il était retrouvé un tableau dépressif chez 16 patients, un trouble anxieux chez 17 patients, une modification du comportement avec agressivité et irritabilité chez 18 patients, un isolement social chez 19 patients, des hallucinations chez 17 patients, et des idées délirantes chez 18 patients. Enfin, seulement 4 patients sur les 33 présentaient des troubles mnésiques à la phase initiale de la maladie. De plus, d'après les mêmes auteurs, les autres symptômes inauguraux retrouvés chez ces premiers cas étaient essentiellement des troubles

sensitifs, qui étaient présents chez 64 % des cas, et chez 31 % des cas dès le début de la maladie.

3- Les encéphalites herpétiques

L'encéphalite herpétique est une infection du système nerveux central secondaire au virus herpes simplex.

Le diagnostic repose sur les éléments cliniques, l'imagerie qui peut mettre en évidence une atteinte des lobes temporaux en hypersignal sur les séquences T2 notamment, et surtout sur la mise en évidence de l'herpès virus sur le LCR. L'affection est curable par administration IV d'acyclovir. Toutefois, le pronostic fonctionnel et vital est dépendant du délai d'introduction du traitement⁶⁴.

Dans une revue de la littérature, Çiftçi Kavaklıoğlu et al reprenaient les principales caractéristiques cliniques de cette pathologie⁶⁵. Parmi les symptômes les plus fréquents, des troubles du comportement et une apathie étaient retrouvés chez 67.6% des patients, devant la survenue de crises d'épilepsie et les céphalées qui n'étaient présents que chez moins de 10% des patients. Toutefois, des troubles phasiques et des mouvements anormaux semblaient exister avec une prévalence aussi élevée que les troubles du comportement chez ces patients. Il n'était pas rapporté dans cette revue de symptômes maniaques ou psychotiques, et il existe peu de données dans la littérature à ce sujet. Néanmoins, Kaeley et al ont rapporté le cas d'un patient de 70 ans présentant un antécédent de dépression et ayant présenté des troubles du comportement à type de déshibition et agressivité en rupture brutale avec l'état antérieur, associé à des hallucinations, secondaire à une encéphalite herpétique⁶⁶.

4- Les encéphalopathies au cours de l'infection par le VIH

Le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine, est un virus de la famille des rétrovirus. Sa prévalence est estimée à 150 000 personnes en France, et son incidence chaque année à 6500 cas. L'évolution de la maladie se caractérise par une phase de primo-infection dans les 15 jours suivant la contamination, symptomatique dans seulement 50% des cas (syndrome fébrile), une phase chronique asymptomatique ou paucisymptomatique plus ou moins longue (quelques années), et enfin le stade SIDA ou syndrome d'immunodépression acquise. Le stade SIDA se caractérise par la survenue de maladies néoplasiques et infectieuses opportunistes, notamment la toxoplasmose cérébrale, la cryptococcose neuro-méningée, et la leucoencéphalopathie multifocale progressive à Jc virus.

Plusieurs études ont décrit la survenue de symptômes psychiatriques chez des patients porteurs du VIH avant le stade SIDA, avec une prévalence élevée, suggérant qu'il pourrait s'agir de manifestations précoces de l'infection.⁶⁷ Dans leur étude portant sur 105 patients porteurs du VIH, Chetty et Naidu rapportaient l'existence de troubles psychotiques chez 56 patients, de troubles de l'humeur chez 27 patients, et 3 patients présentaient des troubles cognitifs.⁶⁸

5- La neuroborréliose

La borréliose ou maladie de Lyme est une maladie systémique secondaire à une infestation par des bactéries de type spirochètes : *borrelia burgdorferi*, *borrelia garinji* et *borrelia afzelii*. Ces bactéries sont transmises par pique de tique, ce qui classe la borréliose dans la catégorie des zoonoses.⁶⁹

La primo-infection, lorsqu'elle est constatée, se caractérise par la survenue d'une éruption cutanée appelée érythème chronique migrans, centrée sur la pique de la tique.

Dans les suites peuvent apparaître après un délai d'infection plus ou moins long, diverses atteintes systémiques comme une polyarthrite

La neuroborréliose, pathologie très controversée, correspond à l'ensemble des symptômes neurologiques et psychiatriques pouvant être secondaires à l'atteinte du SNC par ces bactéries.

Elle a été décrite pour la première fois en 1922.

Son diagnostic et donc sa description sont difficiles, en partie du fait de l'absence de consensus entre les critères diagnostiques européens et américains. Les critères européens impliquent l'existence d'une synthèse intra-thécale d'anticorps anti *burgdorferi*, tandis que selon les critères américains la mise en évidence d'une sérologie borréliose positive dans le sang ou dans le LCR suffit à poser le diagnostic. D'un point de vue clinique, les critères américains comportent les présentations suivantes : méningite lymphocytaire, atteinte des nerfs crâniens (++) diplégie faciale), radiculoneuropathie, encéphalomyélite. La présence de céphalées, d'une asthénie, de paresthésies ou d'une raideur de nuque, quant à elles, ne font pas partie des critères d'atteinte neurologique. Les critères européens de neuroborréliose impliquent : méningite, atteinte des nerfs crâniens (diplégie faciale), méningoradiculite douloureuse sans ou avec atteinte de nerfs crâniens pour l'atteinte aiguë de la maladie. Pour

les neuroborrélioses chroniques, les tableaux cliniques suivants sont admis : encéphalite chronique, encéphalomyélite, radiculomyélite et méningite chronique.

Les manifestations psychiatriques de la maladie de lyme sont multiples. Toutefois, leur prévalence est difficile à estimer en raison d'un manque d'étude de cas sur le sujet.

Les manifestations les plus communément rapportées vont du trouble schizophréniforme au trouble délirant et aux hallucinations isolées pour les troubles psychotiques, de la manie à la dépression sévère pour les troubles de l'humeur, et comprennent également des modifications de la personnalité, et des troubles obsessionnels-compulsifs.

D- Epilepsie

La prévalence des troubles psychotiques chez les patients atteints d'épilepsie a été estimée entre 2 et 7%⁷⁰.

Les études épidémiologiques ont suggéré l'existence d'un lien bidirectionnel entre épilepsie et psychose.

Ce lien peut être expliqué d'une part par les traitements administrés (antipsychotiques abaissant le seuil épileptogène, anti-épileptiques susceptibles de majorer le risque de troubles psychotiques) et d'autre part par un mécanisme physiopathologique commun.

En effet, il semble exister chez les patients présentant une épilepsie temporale, une altération des voies dopaminergiques, altération également évoquée comme responsable de la schizophrénie. (CF chapitre I-1)

Plusieurs facteurs de risque de développer un trouble psychotique chez les patients épileptiques ont été identifiés jusqu'alors : l'origine temporale de l'épilepsie (prévalence de trouble psychotique estimée entre 10 et 15% de ces patients) et notamment temporale gauche, l'existence d'une pharmacorésistance, l'existence d'une sclérose hippocampique, l'existence de troubles neuro-développementaux, la survenue de l'épilepsie à un âge précoce, des antécédents de status épilepticus, et des antécédents familiaux de troubles psychotiques ou de troubles de l'humeur.

Les troubles psychotiques liés à l'épilepsie sont classés en fonction du moment de leur survenue par rapport aux crises. Les deux principaux troubles sont la psychose post-ictale et la psychose inter-ictale.

1- La psychose post-ictale

Elle survient après une salve de crises et après un intervalle libre de 12 à 120 heures.

Elle est d'installation brutale.

Le tableau classique est celui d'un délire multithématique (notamment idées de persécution) associé à une production hallucinatoire riche, visuelle et acoustico-verbale, et de mécanisme essentiellement interprétatif. Les patients présentent généralement d'importants troubles du comportement à type d'agitation et agressivité majeure rendant la prise en charge difficile.

L'EEG peut être normal.

L'évolution est spontanément favorable après une dizaine de jours en moyenne, mais les troubles peuvent être d'une durée prolongée jusqu'à plusieurs semaines voire mois, et il existe un risque de récurrence⁷¹.

2-La psychose inter-ictale

La présentation peut être épisodique ou chronique.

La forme chronique peut être difficile à distinguer de la schizophrénie, et donc rendre compliqué le choix du traitement le plus adapté.

Toutefois, les signes négatifs pouvant être retrouvés chez le schizophrène sont moins fréquents dans le cadre d'une psychose inter-ictale, et les patients schizophrènes présenteront la majorité du temps une personnalité pré-morbide pré-existante à l'installation des troubles.

Contrairement à la psychose post ictale, il n'existe pas de lien chronologique entre la survenue des troubles et des crises épileptiques.

E- Les pathologies vasculaires

Plusieurs études ont porté sur le lien entre la survenue d'un accident vasculaire cérébral et d'une symptomatologie psychiatrique. Les syndromes dépressifs sont les troubles psychiatriques les plus rapportés avec une prévalence estimée aux alentours de 30% (29% Ayerbe et al⁷², 19.2% Ajiboye et al⁷³). Les études rapportent également un taux élevé de troubles anxieux dont la prévalence est très variable selon les études : trouble anxieux généralisé présent chez 9.6% des patients selon Ajiboye et al, chez 27% des patients selon Cumming et al.⁷⁴ Enfin, d'après Ferro et al, il existerait une faible proportion de troubles somatoformes et de troubles délirants estimée à 1.2%, et d'épisodes maniaques estimés à 2% parmi ces patients.⁷⁵

Bien que l'AVC soit le plus souvent révélé par l'installation brutale de signes neurologiques focaux, ces signes peuvent parfois passer inaperçus (10 à 20% d'AVC ischémiques de diagnostic fortuit sur imagerie cérébrale d'après une étude de 2014.⁷⁶

Ainsi, un AVC pourrait être révélé par des troubles psychiatriques d'installation aigue.

F- Les pathologies neurodégénératives

1- La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Elle affecte 47 millions de personnes à travers le monde.

Cliniquement elle se caractérise par la survenue de troubles cognitifs d'installation progressive, les troubles de la mémoire antérograde étant l'élément central de la symptomatologie.

Le diagnostic est clinique, appuyé par le dosage de biomarqueurs de neurodégénérescence dans le LCR : augmentation de la protéine tau et phospho-tau, et diminution de la protéine A beta42.

Sur le plan physiopathologique la maladie est due à des dépôts de protéine beta-amyloïde au niveau cérébral.⁷⁷

En dehors de l'aspect cognitif, l'évolution de la maladie est souvent émaillée par la survenue de manifestations psychiatriques diverses.⁷⁸

Les plus fréquentes et les plus étudiées sont les symptômes psychotiques, incluant les hallucinations et les idées délirantes. Plusieurs auteurs ont cherché à décrire ces manifestations qui toucheraient environ 50 % des patients.⁷⁹

Dans une revue de la littérature publiée en 2015, Ropacki et Jeste rapportaient une prévalence moyenne d'idées délirantes de 36% (9.3 à 63% selon les études), et d'hallucinations de 19.9% (3.8 à 41% selon les études), les idées délirantes à type de vol et les hallucinations visuelles étant les symptômes les plus fréquents⁸⁰.

Une étude de cohorte prospective publiée en portant sur 491 patients avec maladie d'Alzheimer, retrouvait des idées délirantes, majoritairement à type de vol (57%) et de persécution (53%) chez 17.5 % des patients, et des hallucinations, les plus fréquentes étant visuelles (61.5%), devant les hallucinations auditives (51.3%) chez 7.9% des patients. De

plus, 30.7% des patients expérimentant des hallucinations avaient plus d'un type d'hallucinations et 89.7% des patients ayant des idées délirantes avaient plus d'un type d'idées délirantes.⁸¹

2- La Démence fronto-temporale

La démence fronto-temporale touche l'adulte entre 45 et 65 ans.

Elle peut être distinguée en 3 phénotypes cliniques : la démence sémantique et l'aphasie progressive non fluente qui sont les formes langagières de la maladie, et la démence fronto-temporale de forme comportementale.

La DFT comportementale, du fait de la prévalence élevée des troubles psycho-comportementaux, est une pathologie à la frontière de la psychiatrie et de la neurologie, dont le diagnostic peut être difficile⁸².

Les critères diagnostics cliniques reposent sur la présence de façon persistante ou récurrente de 3 des symptômes suivants : déshinhibition comportementale ; apathie ; perte d'empathie ; présence de comportements persévératifs, stéréotypés, ou compulsifs ; modification du comportement alimentaire avec hyperphagie ; et troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs, comme dans les psychoses, seront principalement de type dysexécutifs. L'examen clinique pourra rechercher des réflexes archaïques (suction, grasping), des persévérations verbales et gestuelles (signe de l'applaudissement), un collectionnisme, etc...

L'imagerie cérébrale, notamment l'IRM, pourra mettre en évidence une atrophie fronto-temporale.

Dans une série de cas publiée en 2015 rapportant les caractéristiques de 97 patients avec diagnostic anatomopathologique de DFT, seulement 14 patients avaient reçu un diagnostic de DFT initialement, tandis qu'un d'entre eux avait reçu un diagnostic psychiatrique.

De plus, parmi ces patients, 31 présentaient des symptômes psychotiques, dont 17 au début de la maladie. Un diagnostic de psychose avait été évoqué initialement chez 13 patients. Les symptômes les plus rapportés étaient des hallucinations (le plus fréquemment visuelles, puis auditives, tactiles), et des idées délirantes (le plus fréquemment idées de persécution présentées chez 20 patients, puis somatiques, érotomaniaques).

Les deux autres diagnostics différentiels de la DFT comportementale sont la dépression du fait de la composante apathique et des troubles cognitifs notamment, et l'état maniaque du fait des symptômes de déshinhibition et des troubles du comportement alimentaire et sexuel.

De plus, il a été rapporté une prévalence plus élevée de troubles psychiatriques dans certaines formes de DFT.

Trois principaux gènes sont impliqués dans la DFT : le *MAPT*, le *GRN*, et le *C9ORF72*.

La DFT par mutation du gène *C9ORF72* serait associée à la présence de troubles psychiatriques dans 50% des cas. Dans les mutations du gène *GRN* cette prévalence s'élèverait à 25% des cas, essentiellement sous la forme d'hallucinations visuelles. Enfin, la DFT par mutation sur le gène *MAPT* se caractérise par un début plus précoce de la maladie, ce qui pourrait rendre la distinction avec une pathologie psychotique primitive encore plus difficile⁸³.

3- La maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie génétique, autosomique dominante, monogénique, liée à la répétition d'un triplet CAG sur le gène Huntingtin (HTT) situé sur le chromosome 4. Elle touche entre 5 et 7 individus sur 100 000, et sa prévalence est plus élevée chez personnes de race blanche.

Cliniquement, la maladie associe la survenue de mouvements anormaux, principalement de type choréique, avec un syndrome extrapyramidal, des troubles cognitifs et des troubles psychiatriques, d'aggravation progressive, chez l'adulte d'âge moyen (40-50 ans).⁸⁴

Dans une étude de cohorte de 52 patients porteurs de la maladie de Huntington, les auteurs avaient relevé l'existence de troubles psychiatriques chez 98 % des sujets. Le symptôme le plus courant était la dysphorie (69.2% des patients), suivi par des troubles du comportement à type d'agitation (67.3%), une irritabilité (65.4%), une tendance à l'apathie (55.8%), de l'anxiété (51.9%), des idées délirantes (11.5%), une désorganisation comportementale (9.6%), et des hallucinations (1.9% des patients).⁸⁵

4- La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative dont la prévalence est estimée à 150 000 personnes en France.

Elle est en rapport avec la dégénérescence des neurones de la voie nigro-striée induisant une dénervation dopaminergique.

Cliniquement elle se caractérise par l'existence de signes moteurs et non moteurs. Les signes moteurs sont dominés par la triade associant bradykinésie, hypertonie plastique et

tremblement de repos, qui est classiquement asymétrique dans la maladie de parkinson. L'examen peut également révéler des signes moteurs dit axiaux, comprenant une camptocormie, une marche à petits pas avec demi-tour décomposé, troubles de l'équilibre postural, freezing et festinations. Les signes non moteurs pouvant apparaître jusqu'à plusieurs années avant les signes moteurs pour certains comportent, une tendance à la constipation, des troubles du comportement en sommeil paradoxal, une hyposmie et des troubles cognitifs et psychiatriques.

Le diagnostic est clinique. Le traitement est symptomatique, reposant essentiellement sur la levodopa, et les agonistes dopaminergiques. L'évolution se fait classiquement vers la détérioration des signes moteurs malgré les adaptations thérapeutiques, et la survenue d'un syndrome démentiel souvent associé à des symptômes psychiatriques. Le diagnostic peut être étayé par la mise en évidence d'une dénervation dopaminergique au DAT-scan en cas de doute. L'analyse anatomopathologique met en évidence des dépôts de corps de Lewy au niveau des neurones du locus niger.

Les symptômes dépressifs, anxieux et psychotiques toucheraient 20 à 40%, 40 à 50% et jusqu'à 60% des patients respectivement. Les symptômes psychotiques les plus communs sont les idées délirantes de persécution, les troubles de l'identification des personnes, incluant le syndrome de Capgras, et les hallucinations, essentiellement visuelles complexes (visages de personnes, animaux).⁸⁶

5- La démence à corps de Lewy

La démence à corps de Lewy associe des troubles cognitifs, essentiellement dysexécutifs et visuo-spatiaux, à des hallucinations précoces (essentiellement visuelles et sensation de présence), présentes dans près de 80% des cas, un syndrome extrapyramidal dans 85 % des cas, souvent d'installation plus tardive, et des troubles du comportement en sommeil paradoxal (76% des cas). Les hallucinations visuelles sont classiquement complexes, comme dans la maladie de parkinson.⁸⁷ La démence à corps de Lewy semble présenter sensiblement les mêmes caractéristiques que la démence de la maladie d'Alzheimer, ce qui pourrait s'expliquer par un mécanisme physiopathologique commun (dépôts de corps de Lewy).⁸⁸

4/ Critères d'atypie évocateurs d'une étiologie neurologique

L'avènement des neurosciences ces dernières années a donc conduit d'une part à la mise en évidence de processus physiopathologiques communs entre les pathologies psychiatriques et les pathologies auto-immunes, et d'autre part à la découverte de nouvelles pathologies neurologiques pouvant se présenter sous la forme de troubles psycho-comportementaux inauguraux voire isolés. Ces pathologies sont pour certaines curables, et leur pronostic dépend souvent de la rapidité de la mise en place d'un traitement.

Toutes ces découvertes semblent avoir sensibilisé les praticiens à ce type de pathologies et de nombreuses revues ont été publiées sur le sujet récemment.

Une revue récente de la littérature traitant de la maladie de Wilson, relate un délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic de 864.3 jours. De plus, d'après cette étude, 20% des patients avaient rencontré un psychiatre avant d'être pris en charge par un neurologue.⁸⁹

On peut également évoquer la publication de nombreux cas d'encéphalite à anticorps anti-NMDA s'étant présentés initialement sous la forme de troubles psychiatriques.

Il paraît donc crucial pour le psychiatre avant toute chose d'éliminer une cause organique devant un tableau d'allure psychiatrique, comme spécifié dans le DSM V.

Or, les pathologies potentiellement responsables d'un tel tableau sont nombreuses et de présentation clinique très hétérogène, et ne peuvent donc pas toutes être connues des psychiatres.

Dans ce contexte, quelques auteurs ont évoqué la nécessité de déterminer des critères cliniques d'atypie simples qui devraient pousser le psychiatre à évoquer une cause organique sous-jacente. La majorité des publications concernaient un type de pathologies neurologiques donné, notamment les pathologies métaboliques et les encéphalites auto-immunes. De plus, la majeure partie du temps les publications traitaient de symptômes psychiatriques évocateurs de pathologies du spectre de la schizophrénie. Dans une revue de la littérature de 2014, Bonnot et al relevaient comme critères cliniques d'atypie : l'existence d'une confusion, l'installation brutale des symptômes, la présence d'hallucinations visuelles plus marquées que les hallucinations auditives, l'installation précoce des troubles, l'existence d'une catatonie, l'existence d'un déclin cognitif progressif, l'existence d'une résistance au traitement voire d'effets secondaires sévères et de réactions paradoxales, la fluctuations des symptômes,

l'existence d'une déficience intellectuelle. De plus, les symptômes étaient classés en symptômes de première et de seconde catégories, les symptômes de seconde catégorie (début précoce, début brutal, déficience intellectuelle, réaction paradoxale au traitement) ayant une valeur prédictive d'organicité moins élevée⁹⁰.

De nombreuses publications se sont également intéressées aux symptômes inhabituels évocateurs d'une encéphalite auto-immune, mais cette fois encore essentiellement dans le cadre de tableaux psychotiques. Warren et al s'étaient intéressés aux symptômes évocateurs d'une encéphalite à anticorps anti NMDA, et sur la base d'une revue de la littérature avaient évoqué les symptômes suivants : des troubles du comportement majeurs avec agressivité, les troubles du langage, l'existence d'une catatonie, et la mauvaise réponse au traitement voire l'aggravation sous neuroleptiques⁹¹.

Dans une étude rétrospective portant sur 100 cas d'encéphalites auto-immune révélées par des symptômes psychotiques, Herken et Pruss avaient identifié les atypies cliniques suivantes : troubles de la vigilance, mouvements anormaux, dysautonomie, signes neurologiques focaux, aphasie ou dysarthrie, progression rapide des troubles malgré le traitement, existence d'une catatonie, présence de céphalées, existence d'autres antécédents psychiatriques, survenue de crises d'épilepsie, et symptomatologie évocatrice d'un syndrome malin des neuroleptiques⁹².

Dans une autre revue de la littérature sur les encéphalites auto-immunes et notamment à anti NMDA, Steiner et al suggéraient comme symptômes évocateurs l'existence de troubles de la vigilance, de signes neurologiques focaux, d'une dysautonomie, et de crises d'épilepsies.

Quelques publications traitaient également des signes atypiques évocateurs de pathologies dégénératives comme la DFT et la maladie d'Alzheimer. Jeste et Kinkel s'étaient notamment intéressés à la psychose dans la maladie d'Alzheimer, et décrivaient des idées délirantes classiquement moins bizarres que dans la schizophrénie, une fréquence élevée de troubles de l'identification des personnes rarement retrouvée dans la schizophrénie, la prédominance d'hallucinations visuelles, une fréquence plus rare d'idéations suicidaires et d'antécédents psychiatriques, l'évolution fluctuante de la symptomatologie (rémission plus fréquente), et une réponse plus rapide aux anti-psychotiques.⁹³

Lagarde et Sarazin, quant à eux, se sont intéressés aux symptômes atypiques devant faire évoquer une DFT sous-jacente devant des symptômes psychiatriques. Ils suggéraient comme signes devant faire orienter vers une possible étiologie neurologique notamment une DFT : un mode de début brutal des symptômes (mais pouvant également être insidieux dans la DFT), l'existence d'antécédents familiaux neurologiques, l'existence d'anomalies à l'examen clinique neurologique notamment un syndrome extrapyramidal et une atteinte des

motoneurones, une mauvaise sensibilité aux neuroleptiques, et l'existence de troubles cognitifs, notamment dysexécutifs.⁹⁴

Enfin, dans une publication de 2016 consistant en une revue de la littérature, des épisodes maniaques secondaires à des causes neurologiques (AVC, tumeurs cérébrales, SEP, pathologies neurodégénératives), les auteurs relevaient comme critères d'atypie : l'existence de signes neurologiques focaux, un âge de début tardif (supérieur à 40 ans), la présence d'hallucinations visuelles et olfactives, la présence d'une confusion, d'une altération de l'état général avec trouble de la conscience, de troubles mnésiques, d'une mauvaise réponse au traitement, et enfin le caractère unique de l'épisode.⁹⁵

Enfin, Brahm et McKee proposaient comme signes atypiques, notamment devant un tableau psychotique : une installation aigue des symptômes, une évolution fluctuante, l'absence d'antécédents psychiatriques personnels, des signes d'atteinte somatique globale, une confusion, des troubles de la conscience, des troubles du langage, des hallucinations essentiellement visuelles, des troubles mnésiques, un début précoce (inférieur à 12 ans) ou tardif (supérieur à 40 ans).

Parmi toutes les publications sur le sujet, quelques « signes » atypiques devant faire suspecter une pathologie neurologique sous-jacente devant des troubles d'allure psychiatrique (en particulier psychotiques), semblaient évoqués de façon récurrente :

- Un âge de début atypique (précoce ou tardif pour la pathologie suspectée)
- Une installation/une fin brutale des symptômes
- Une fluctuation des symptômes
- Une mauvaise réponse aux traitements
- L'existence d'une confusion
- L'existence de troubles cognitifs
- La présence/la prédominance d'hallucinations visuelles
- L'existence d'une catatonie
- La présence d'une altération de l'état général
- La présence d'anomalies à l'examen clinique neurologique

Cependant, aucune étude à ce jour n'a permis de valider l'apport de tels critères lors de la prise en charge d'un patient présentant un trouble d'allure psychiatrique en pratique courante.

II/ Objectifs de l'étude

1/ Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était de définir des critères cliniques d'orientation vers une pathologie neurologique devant un tableau d'allure psychiatrique.

2/ Objectifs secondaires

La description de la prise en charge de ces patients en pratique sur le CHU de Tours et le CH d'Orléans, et notamment :

- La description du nombre d'hospitalisation en neurologie pour bilan étiologique de troubles psychiatriques ces dernières années
- La description des critères ayant fait orienter les patients en neurologie en pratique
- La description des explorations complémentaires couramment réalisées en psychiatrie et en neurologie
- La description des traitements psychotropes introduits en psychiatrie et leurs effets

La description des pathologies neurologiques retrouvées.

III/ Matériel et méthodes

1/ Modèle de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective bi-centrique.

2/ Population étudiée

L'étude portait sur les patients pris en charge initialement en psychiatrie entre août 2010 et février 2018 qui avaient été hospitalisés dans les 6 mois suivants dans le service de neurologie du CHU de Tours ou du CHR d'Orléans, pour bilan étiologique.

Tous les dossiers de patients pris en charge en consultation de psychiatrie, aux urgences de psychiatrie, ou en hospitalisation de psychiatrie, qui avaient été adressés dans le service de neurologie adulte dans les 6 mois suivant ont été retrouvés via le service SIMES, grâce aux codages CIM10.

Les patients pris en charge initialement en psychiatrie, et secondairement hospitalisés en neurologie pour recherche d'une étiologie organique au tableau psychiatrique, étaient inclus dans l'étude.

Les patients âgés de moins de 18 ans, pris en charge uniquement en consultation de neurologie sans hospitalisation ou hospitalisés en neurologie pour prise charge de comorbidités neurologiques indépendantes ou secondaires au tableau psychiatrique, étaient exclus de l'étude.

3/ Données recueillies

Les données suivantes étaient recueillies de façon rétrospective dans les dossiers médicaux de psychiatrie et de neurologie des patients :

- ⌘ Données démographiques
- ⌘ Lieu de prise en charge
- ⌘ Antécédents neurologiques et psychiatriques, personnels et familiaux
- ⌘ Evènement de vie traumatique récent (possible facteur déclenchant)
- ⌘ Présentation clinique initiale : « troubles du comportement », « trouble délirant », « trouble délirant schizophréniforme », « trouble anxieux », « syndrome dépressif », « syndrome maniaque ».
- ⌘ Validation des critères du DSM V : selon l'avis du psychiatre. Si cette information n'était pas clairement mentionnée dans le dossier, lesdits critères étaient recherchés rétrospectivement dans les dossiers de psychiatrie afin de déterminer si le patient remplissait tous les critères selon la présentation clinique.
- ⌘ Examen clinique initial
- ⌘ Bilan paraclinique initial réalisé
- ⌘ Traitements introduits en psychiatrie, efficacité et tolérance
- ⌘ Présence ou non des critères d'atypie décrits dans la littérature dans les dossiers de psychiatrie (pour rappel : âge de début atypique, début brutal, fluctuation des symptômes, mauvaise réponse au traitement, confusion, troubles cognitifs, altération de l'état général, hallucinations visuelles, catatonie, anomalies à l'examen clinique neurologique).
- ⌘ Autres arguments ayant motivé l'orientation secondaire en neurologie le cas échéant
- ⌘ Délai de la prise en charge par un neurologue
- ⌘ Date de la prise en charge par un neurologue
- ⌘ Critères évocateurs d'une pathologie neurologique retrouvés après évaluation en neurologie
- ⌘ Examen clinique en neurologie
- ⌘ Bilan réalisé en neurologie
- ⌘ Diagnostic final
- ⌘ Evolution après traitement

Le tableau clinique initial était défini selon 5 grands tableaux : troubles du comportement, syndrome dépressif, syndrome maniaque, trouble anxieux, trouble délirant, et trouble délirant schizophréniforme. Chaque patient pouvait répondre à plusieurs tableaux. Les patients étaient classés comme ayant un trouble délirant dès lors qu'il y avait une symptomatologie psychotique, et si les idées délirantes étaient accompagnées d'hallucinations ou de signes de désorganisation, ils étaient également classés dans trouble schizophréniforme. Cette présentation clinique initiale était définie selon le ou les tableaux correspondant le mieux au patient mais ne répondait pas forcément aux critères du DSM.

4/ Analyses statistiques

Les patients étaient classés selon le diagnostic final retenu en deux groupes : le groupe 1 constitué des patients présentant une pathologie neurologique, le groupe 2 constitué des patients présentant une pathologie psychiatrique.

Les variables quantitatives étaient décrites en moyenne et écart-type ou en médiane avec leurs extrêmes. Elles étaient comparées grâce au test de Mann Whitney. Les variables qualitatives étaient décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages, puis comparées avec le test du Khi-deux et le test de Fisher.

Les critères démographiques, anamnestiques ou cliniques associés à l'existence d'une étiologie neurologique aux troubles présentés par les patients étaient déterminés par le calcul d'Odd ratios en analyse univariée selon la méthode du Khi-deux et de Fisher.

Une analyse multivariée était ensuite réalisée selon un modèle de régression logistique, en intégrant initialement les variables qui ressortaient significatives en analyse univariée, les variables dont le p était inférieur à 0.2, et les variables potentiellement confondantes ou qui paraissaient les plus pertinentes cliniquement. En raison du faible nombre de sujets, le modèle initial de l'analyse n'avait pu inclure que 8 variables.

Le niveau seuil de significativité des tests statistiques était défini à 5%.

IV/ Résultats

1/ Population de l'étude

Entre août 2010 et septembre 2018, 1294 patients (1275 sur le CHU de Tours / 19 sur le CHR d'Orléans) ont été pris en charge en psychiatrie puis en neurologie dans un second temps.

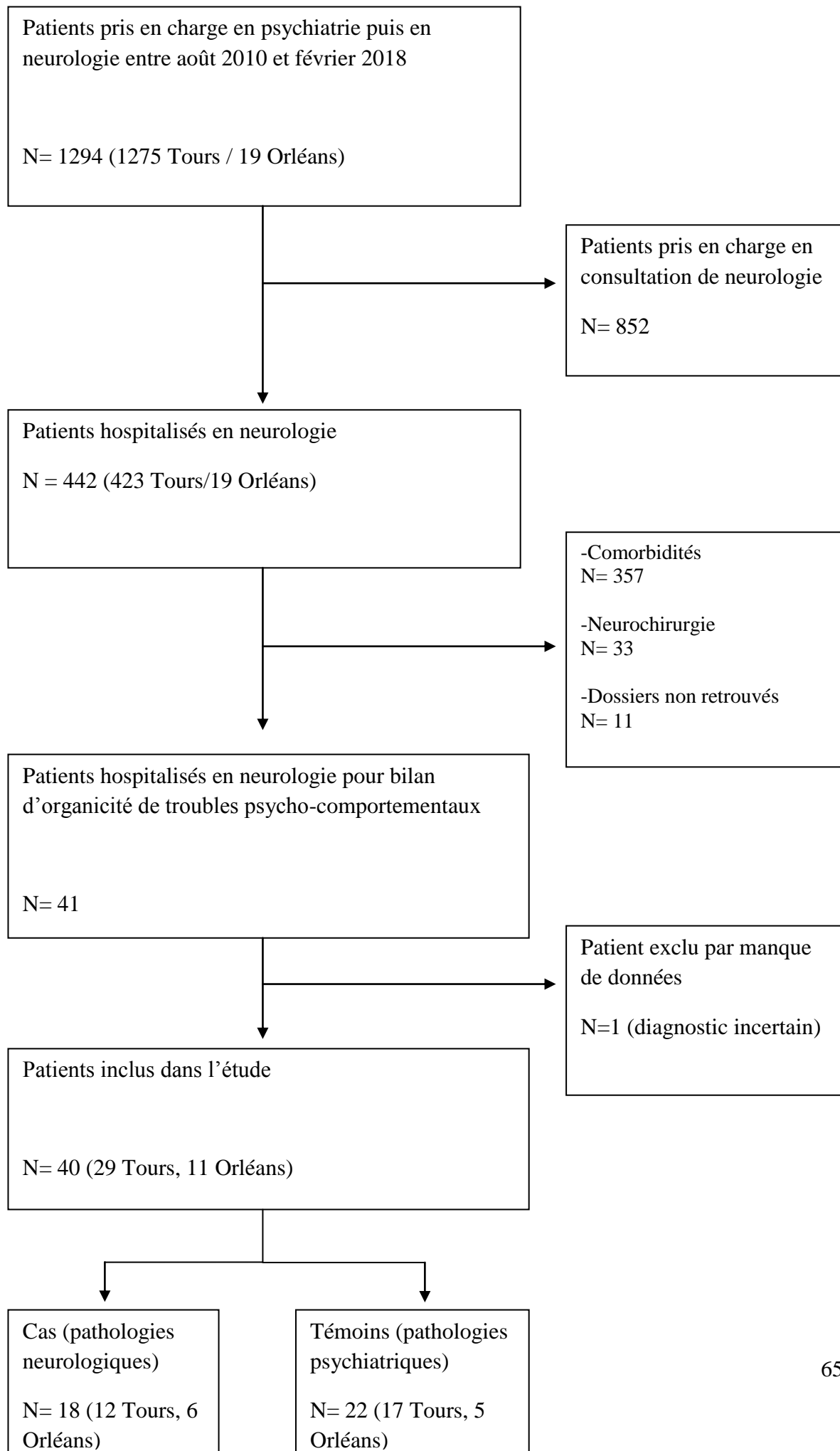
Parmi ces patients, 852 ont été vus uniquement en consultation de neurologie et ont donc été exclus.

Sur les 442 dossiers d'hospitalisation en neurologie, 401 dossiers étaient exclus (patients hospitalisés pour prise en charge de comorbidités neurologiques n'expliquant pas les troubles psycho-comportementaux, dossiers de neurochirurgie du CHU de Tours, dossiers non retrouvés).

Sur les 41 patients restant (11 patients d'Orléans, 30 patients de Tours) un patient était exclu du fait d'un diagnostic incertain.

Sur les 40 patients inclus dans l'étude, une pathologie neurologique était diagnostiquée pour 18 d'entre eux, ils étaient donc inclus dans le groupe 1. Une pathologie psychiatrique était finalement retenue pour les 22 autres patients qui étaient donc inclus dans le groupe 2.

Figure 3. Flow chart.



L'âge moyen au moment de la prise en charge était de 51.6 ans. 57,5 % (N=23) des patients étaient des femmes. Le délai moyen de prise en charge en neurologie depuis la prise en charge en psychiatrie était de 336.8 jours si l'on incluait le cas particulier d'une patiente suivie en psychiatrie depuis 30 ans, et de 37.8 [1 – 228] jours si l'on excluait ce cas de cette analyse.

Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes d'âge ($p=0.35$) et de sexe (0.52), d'âge à la prise en charge, de délai de prise en charge en neurologie (0.35) ni selon le centre d'inclusion ($p=0.49$).

2/ Critères associés à une étiologie neurologique

A- Analyses univariées

Quatre caractéristiques cliniques ressortaient statistiquement associées à l'existence d'une pathologie neurologique :

- L'existence de troubles cognitifs (OR 5.33 ; IC 95% [1.37 ; 20.7] $p=0.012$)
- Un tableau psychiatrique ne remplissant pas complètement les critères du DSM V (OR 6.68 ; IC 95 % [1.39, 39.45] $p=0.008$)
- L'existence d'anomalies à l'examen clinique neurologique (OR 4.19 ; IC 95% [1.1 ; 15.9] $p=0.03$)
- Un tableau clinique initial comportant des troubles du comportement (OR 6.84 [1.36 ; 47.81] $p=0.01$)

L'existence d'antécédents psychiatriques personnels (OR= 0.10 IC 95% [0.01, 0.51] $p=0.0015$), et un tableau initial « schizophréniforme » (OR= 0.10 IC 95% [0.00, 0.97] $p=0.02$) étaient quant à eux associés à une étiologie psychiatrique.

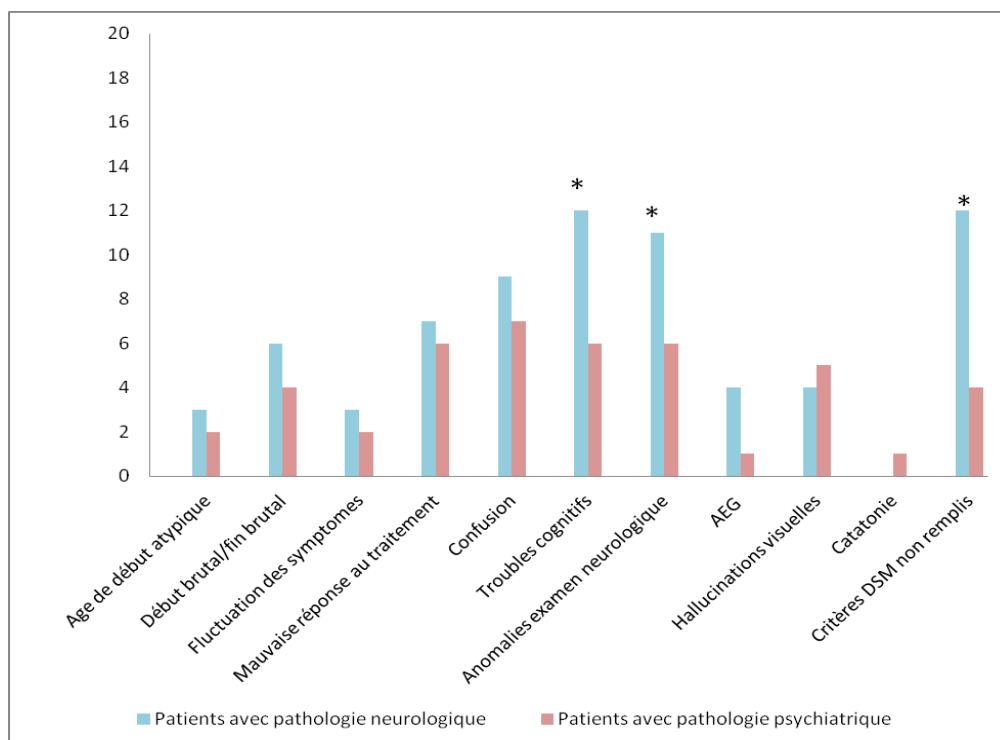
L'ensemble des analyses est présenté dans le tableau 1.

Le graphique 1 représente le nombre de patients présentant par critère d'atypie classiquement décrit dans la littérature, et la proportion de patients ne remplissant pas les critères du DSM V dans chaque groupe étiologique.

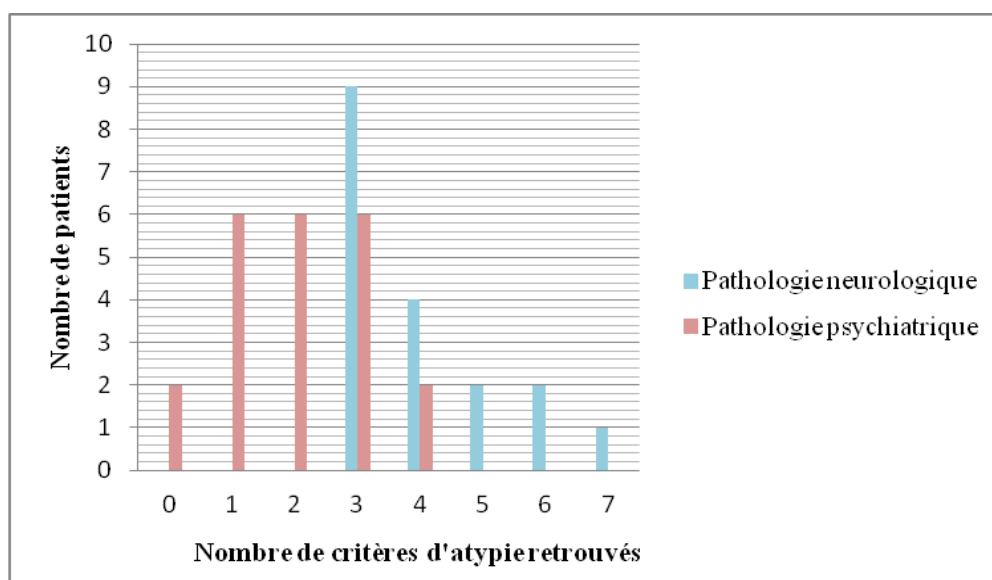
Les patients du groupe 1 (pathologies neurologiques) présentaient en moyenne 4 de ces critères cliniques d'atypie, tandis que les patients du groupe 2 présentaient en moyenne 2 critères d'atypie (p=0.34). Le graphique 2 représente le nombre de cas neurologiques et le nombre de cas psychiatriques en fonction du nombre de critères d'atypie.

	Patients avec pathologie neurologique	Patients avec pathologie psychiatrique	OR [IC 95%]	p
Nombre de patients	18	22		
Age à la prise en charge (moyenne, extrêmes)	54.05 [18-70]	49.6 [24-76]		0.35
Sex-ratio	1	0.57	0.60 [0.13, 4.42]	0.52
Antécédents psychiatriques personnels N(%)	3 (16.6%)	15 (68.18%)	0.10 [0.01, 0.51]	0.0015 *
Antécédents psychiatriques familiaux N(%)	0 (0%)	5 (22%)		
Antécédents neurologiques personnels N(%)	2 (11.1 %)	6 (27.2 %)	0.34 [0.02, 2.29]	0.25
Antécédents neurologiques familiaux N(%)	4 (22.2 %)	1 (4.5 %)	5.74 [0.50, 308.65]	0.15
Evénement traumatique précédent les troubles N(%)	1 (5.5%)	7 (31.8 %)	0.13 [0.01, 1.22]	0.053
Délai de prise en charge en neurologie				
Moyenne (jours)	53.11	577.9		0.35
Médiane				
Extrêmes	4 - 228	1 - 11101		
Tableau Clinique initial N(%)				
Troubles du comportement	15 (83.3%)	9 (40.9%)	6.84 [1.36 ; 47.81]	0.01 *
Trouble anxieux	1 (5.5%)	5 (22.7%)	0.20 [0.00, 2.13]	0.19
Trouble délirant	7 (38.8%)	13 (59%)	0.44 [0.10, 1.86]	0.34
Trouble délirant schizophréniforme	1 (5.5%)	8 (36.4%)	0.10 [0.00, 0.97]	0.02 *
Syndrome dépressif	7 (38.8%)	10 (45.4%)	0.76 [0.17, 3.21]	0.75
Manie	2 (11.1%)	2 (9%)	1.24 [0.08, 18.92]	1
Centre de prise en charge (Tours) N (%)	12 (66.6%)	17 (77.27%)	0.59 [0.11, 2.97]	0.49
Nombre moyen de critères d'atypie	4	2		0.34
Age de début brutal N	3	2	1.96 [0.19, 26.32]	0.64
Début/fin brutal	6	4	2.20 [0.41, 13.06]	0.30
Fluctuation des symptômes	3	2	1.96 [0.19, 26.32]	0.64
Mauvaise réponse au traitement	7	6	1.67 [0.36, 7.94]	0.50
Confusion	9	7	2.14 [0.59, 7.76]	0.24
Troubles cognitifs	12	6	5.33 [1.37, 20.7]	0.012 *
Signes neurologiques	11	6	4.19 [1.1-15.9]	0.03 *
AEG	4	1	5.74 [0.50, 308.65]	0.15
Catatonie	0	1	0	1
Hallucinations visuelles	4	5	0.97 [0.16, 5.52]	1
Critères DSM V incomplet	11	4	6.68 [1.39, 39.45]	0.008 *

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques comparatives des deux groupes.



Graphique 1. Nombre de patients présentant chaque critère clinique d'atypie dans chaque groupe étiologique.



Graphique 2. Nombre de patients présentant une pathologie neurologique ou psychiatrique en fonction du nombre de critères d'atypie.

B- Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été effectuée à partir des variables suivantes :

- Existence d'anomalies à l'examen neurologique et existence de troubles cognitifs, correspondant aux critères d'atypie décrits dans la littérature qui étaient statistiquement significatives en analyse univariée.
- Tableau clinique ne remplissant pas les critères du DSM V pour une pathologie psychiatrique, significatif en analyse univariée.
- Présence d'antécédents psychiatriques personnels, et tableau initial comportant des troubles du comportement, respectivement associés à une pathologie psychiatrique pour le premier et à une pathologie neurologique pour le second, et ce de façon significative.
- Présence d'une altération de l'état général, existence d'un événement traumatique précédent les troubles ($p < 0.2$).
- Existence d'une confusion. La variable « confusion », bien qu'elle ne ressorte pas significative dans l'analyse univariée avait été incluse dans l'analyse multivariée car elle aurait pu induire un biais de confusion avec la variable « troubles cognitifs ».

Après réalisation de l'analyse multivariée selon la méthode de régression logistique deux critères ressortaient statistiquement significatifs :

- L'existence de troubles cognitifs qui était associée à une étiologie neurologique (OR= 11.714 95% [1.115 ; 123.011] $p= 0.0403$)
- L'existence d'antécédents personnels psychiatriques qui était associée à une étiologie psychiatrique (OR = 0.040 IC 95 % [0.004 ; 0.427] $p= 0.0077$)

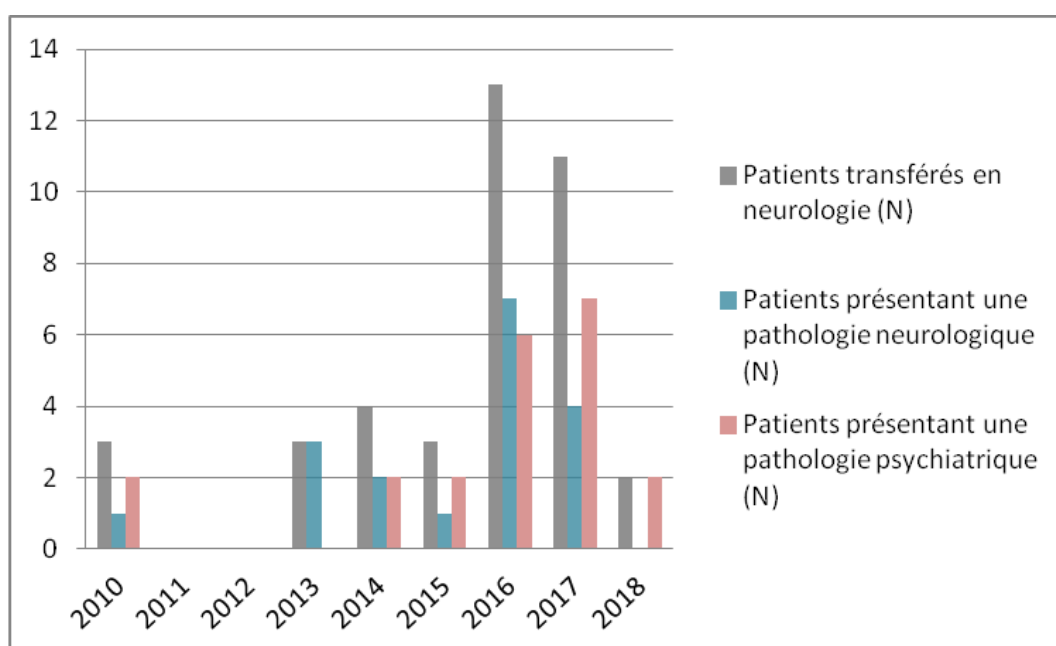
Le critère tableau psychiatrique ne remplissant pas les critères du DSM V était à la limite de la significativité avec un OR à 6.929 (IC 95% [0.907 ; 52.924]) $p = 0.0621$.

3/ Description des pratiques :

A- Année de prise en charge des patients

La majorité des patients (67.5%) avaient été pris en charge sur les 3 dernières années.

Le graphique 3 montre le nombre de patients transférés en neurologie chaque année depuis 8 ans, au total et en fonction du diagnostic final retenu.



Graphique 3. Nombre de patients transférés de la psychiatrie vers la neurologie chaque année.

B- Motifs d'orientation en neurologie

Dans notre étude, un bilan en neurologie avait souvent été demandé par les psychiatres sur l'argument des critères d'atypie habituellement décrits dans la littérature.

Ces critères étaient évoqués chez 2 patients pour l'âge de début précoce, 8 patients pour l'installation brutale ou la fin brutale des symptômes, 5 patients pour la fluctuation des symptômes, 10 patients pour la mauvaise réponse au traitement, 13 patients pour la présence d'un syndrome confusionnel, 13 patients pour la présence de troubles cognitifs, 4 patients pour la présence d'hallucinations visuelles, 1 patient pour la catatonie, et 9 patients pour la présence d'anomalies à l'examen neurologique.

Le fait que le tableau psychiatrique ne remplisse pas totalement les critères du DSM V (retrouvé chez 10 patients) et la présence d'un important ralentissement psycho moteur (retrouvé chez 3 patients), étaient également des motifs d'orientation des patients en neurologie.

Enfin, un patient avait été orienté en neurologie uniquement en raison de l'existence d'anomalies à l'IRM cérébrale, qui avait été réalisée de façon systématique, et un patient avait été orienté en neurologie du fait de l'existence d'un antécédent personnel d'épilepsie.

Pour chacun de ces patients le diagnostic final retenu était psychiatrique (une schizophrénie, et une bouffée délirante aigüe).

C- Bilan et examen clinique en psychiatrie et en neurologie

1-Hospitalisation en psychiatrie

Lors de l'hospitalisation en psychiatrie, un examen somatique comprenant un examen neurologique avait été réalisé chez l'ensemble des patients, soit par les psychiatres soit par d'autres cliniciens ayant pris en charge les patients avant la prise en charge psychiatrique (urgentistes par exemple).

L'examen clinique avait retrouvé des troubles cognitifs chez 14 patients et des signes neurologiques autres chez 11 patients.

Les troubles cognitifs retrouvés étaient : troubles mnésiques (8 patients), troubles phasiques phasiques (3 patients), syndrome frontal (3 patients).

Les autres symptômes neurologiques étaient : syndrome pyramidal (1 patient), syndrome extrapyramidal (1 patient), syndrome cérébelleux (3 patients), atteinte des paires crâniennes (1 patient).

Lors de leur hospitalisation en psychiatrie, la majorité des patients (35/40) avaient bénéficié d'un bilan biologique standard, 22 patients avaient bénéficié d'une imagerie cérébrale, dont 3 d'une IRM cérébrale, 5 patients avaient bénéficié d'un EEG, et aucun n'avait bénéficié d'une ponction lombaire.

2-Hospitalisation en neurologie

Au cours de l'hospitalisation en neurologie, l'examen neurologique avait permis de mettre en évidence des troubles cognitifs chez 21 patients et d'autres signes cliniques chez 17 patients.

Les troubles cognitifs comprenaient : troubles mnésiques (6 patients), troubles phasiques (6 patients), syndrome frontal (9 patients).

Parmi les 8 patients présentant des troubles mnésiques en psychiatrie, 5 n'avaient pas de troubles mnésiques caractérisés mis en évidence par le bilan neuropsychologique. Parmi ces 5 patients, 4 présentaient un syndrome dépressif.

Les troubles neurologiques autres que cognitifs comprenaient : syndrome pyramidal (6 patients), syndrome extrapyramidal (4 patients), syndrome cérébelleux (7 patients), mouvements anormaux (3 patients), atteinte des paires crâniennes (2 patients).

Une IRM cérébrale avait été pratiquée chez 39 patients, un EEG chez 31 patients, et une ponction lombaire chez 39 patients.

Un bilan biologique avait également été réalisé chez l'ensemble des patients.

Ce bilan comprenait : dosage des biomarqueurs de neurodégénérescence dans le LCR (14 patients, dont 6 pathologies neurodégénératives, et 4 dépressions), dosage des anticorps anti onconeuronaux dans le LCR (23 patients, dont 6 avec pathologies dysimmunes ou infectieuses, et 6 avec troubles du spectre de la schizophrénie ou manie), dosage de la protéine 14-3-3 (6 pathologies neurodégénératives, une encéphalopathie toxique, 1 dépression mélancolique avec catatonie), bilan immunologique standard (24 patients), bilan thyroïdien (39 patients), sérologie borréliose (30 patients), sérologie syphilis (33 patients), sérologies VIH (31 patients), sérologies VHB et VHC (26 patients), PCR HSV dans le LCR (11 patients), sérologies HSV CMV (10), PCR tropheryma whipplei (2 patients), ammoniémie (26 patients), progranuline (4 patients), bilan du cuivre (11 patients), dosage des vitamines B9 et B12 (32 patients).

L'IRM cérébrale était anormale chez 13 patients (1 encéphalite à anticorps anti NMDA, 1 encéphalite à anticorps anti GFAP, 3 maladies de Creutzfeldt Jakob, 3 maladies d'Alzheimer, 1 encéphalopathie aux benzodiazépines, 1 trouble schizoaffectif, 1 DFT, 1 chorée de huntington).

L'EEG était anormal chez 8 patients (1 encéphalite à anticorps anti NMDA, 1 encéphalite à anticorps anti GFAP, 3 maladies de Creutzfeldt Jakob, 1 maladie d'Alzheimer, 1 encéphalopathie aux benzodiazépines, 1 trouble schizoaffectif).

La ponction lombaire était anormale chez 8 patients (1 encéphalite à anticorps anti NMDA, 1 encéphalite à anticorps anti GFAP, 1 neurosyphilis, 1 vascularite cérébrale, 2 maladies d'Alzheimer, 1 maladie de Creutzfeldt Jakob, 1 trouble psychotique bref). Dans le cas du patient pour lequel le diagnostic de trouble psychotique bref avait finalement été retenu les anomalies retrouvées étaient l'existence de bandes oligoclonales dans le LCR.

Parmi les patients avec une pathologie neurologique retenue en définitive, 6 avaient une IRM cérébrale et un EEG normaux, 3 avaient une IRM, un EEG et une PL normaux (2 cas de DFT, 1 cas d'encéphalopathie éthylique).

D- Traitements administrés en psychiatrie

Vingt-huit patients (70 %) ont reçu un traitement lors de leur hospitalisation en psychiatrie.

Parmi ceux-là, 22 (78%) ont reçu des neuroleptiques, 4 ont reçu un thymorégulateur (12.28 %), 13 ont reçus des antidépresseurs (46.4 %), 7 (25 %) ont reçus des benzodiazépines.

Sept patients (25 %) ont présenté des effets indésirables.

Les effets indésirables rapportés étaient : syndrome extrapyramidal (3 patients), tremblements (2), dysarthrie (2), mouvements anormaux (1), ralentissement psychomoteur (1), aggravation de la symptomatologie (1), sécheresse buccale (1), catatonie (1), crise d'épilepsie (1).

Pour l'une des patientes, un syndrome malin des neuroleptiques avait été évoqué, puis finalement écarté, suite à la mise en évidence d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA.

Sur les 28 patients ayant reçus des psychotropes, ces traitements symptomatiques avaient été efficaces pour 5 patients, inefficace pour 15 patients, et 5 patients s'étaient clairement aggravés. Les données étaient manquantes pour 3 patients.

Les patients répondeurs au traitement symptomatique présentaient une chorée de Huntington, une maladie de Creutzfeldt Jakob, un épisode psychotique aigu, une schizophrénie, et une mélancolie délirante. Parmi les patients non répondeurs, 11 présentaient une pathologie psychiatrique (3 dépressions, 2 dépressions mélancoliques, 2 schizophrénies, un épisode psychotique aigu secondaire à une consommation de THC, 2 épisodes maniaques, une psychose puerpérale atypique), et 4 présentaient une pathologie neurologique (une encéphalite à anticorps anti-GFAP, une vascularite cérébrale, une maladie d'Alzheimer, et une

neurosyphilis). Enfin, les pathologies diagnostiquées chez les patients dont la symptomatologie s'était aggravée sous traitement étaient essentiellement neurologiques : 2 DFT, une maladie de Creutzfeldt Jakob, une encéphalite à anticorps anti-NMDA, et un trouble schizoaffectif.

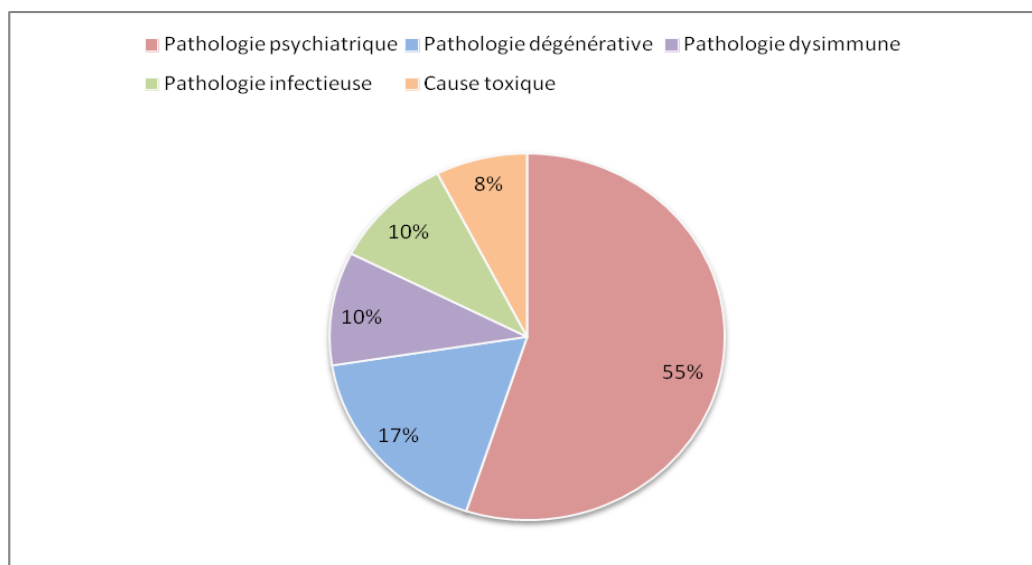
4/ Pathologies neurologiques retrouvées

Sur le CHU de Tours 12 patients présentaient en définitive une pathologie neurologique, dont 7 étaient potentiellement curables.

Un patient présentait une encéphalite à anticorps anti NMDA, 1 patient présentait une encéphalite à anticorps anti GFAP, 1 patient présentait une vascularite cérébrale, 1 patient présentait un neurolupus, 1 patient présentait une neurosyphilis, 1 patient présentait une maladie de Creutzfeldt Jakob, 1 patient présentait une chorée de Huntington, 1 patient présentait une démence fronto-temporale dans sa forme comportementale, 2 patients présentaient une maladie d'Alzheimer, 1 patient présentait un syndrome de Korsakoff, et un patient présentait une encéphalopathie aux benzodiazépines.

Sur le CHR d'Orléans 6 patients présentaient une pathologie neurologique, dont aucune n'était curable, 1 présentait une maladie d'Alzheimer, 2 présentaient une démence fronto-temporale dans sa forme comportementale, 2 présentaient une maladie de Creutzfeldt Jakob, et un présentait une encéphalopathie éthylique au stade séquellaire.

Le graphique 4 présente la proportion de pathologies retrouvées en fonction de leur groupe étiologique.



Graphique 4. Proportion des différents groupes d'étiologies neurologiques retrouvées.

Le tableau 2 présente les données démographiques, et cliniques, et de prise en charge des 18 patients pour lesquels une pathologie neurologique a été diagnostiquée.

Age (années)	Sexe	Tableau clinique initial	Critères DSM V	Critères d'orientation en neurologie	Délai prise en charge (jours)	Pathologie retenue	Evolution
18	F	Modification du comportement, désorganisation comportementale et cognitive, modification de l'humeur	Non remplis	Aggravation sous traitement, mutisme, cytolyse hépatique	5	Encéphalite à anti-NMDA	Favorable
61	M	Syndrome dépressif de novo, délire de persécution	Remplis pour une mélancolie délirante	Début brutal	7	Encéphalite à anticorps anti GFAP	Favorable
70	F	Syndrome dépressif, troubles du comportement, hallucinations visuelles	Non remplis	Début brutal, confusion	12	Maladie de Creutzfeldt Jakob, forme sporadique	Défavorable
45	H	Idées délirantes, hallucinations auditives depuis quelques jours	Remplis (trouble psychotique bref)	Amaigrissement, troubles de la marche, mouvements anormaux	67	Chorée de Huntington	Défavorable
63	F	Troubles du comportement, idées délirantes de persécution et de culpabilité, troubles du sommeil	Non remplis	Installation brutale des symptômes, évolution fluctuante	90	Démence fronto-temporale	Défavorable
58	M	Idées délirantes de persécution depuis plusieurs mois	Remplis pour le trouble délirant	Ralentissement psychomoteur majeur	41	Vascularite cérébrale	Favorable avec séquelles
60	M	Perte d'autonomie, troubles du comportement	Non remplis	Confusion, manque du mot, ralentissement psychomoteur, persévérations	20	Maladie d'Alzheimer	Défavorable

55	M	Modification personnalité, troubles du comportement	Non remplis	Syndrome cérébelleux et troubles cognitifs	142	Encéphalopathie éthylique au stade séquellaire	Stable
68	F	Troubles du comportement, idées délirantes de persécution depuis plusieurs mois	Remplis pour le trouble délirant	Désorientation temporo-spatiale, troubles mnésiques antérogrades	4	Maladie d'Alzheimer	Défavorable
44	F	Humeur dépressive	Non remplis	Début brutal, sans facteur déclenchant, résistance au traitement, ralentissement psychomoteur, crises	228	Neurolupus	Favorable initialement
47	F	Syndrome dépressif, confusion, troubles du comportement	Remplis pour l'épisode dépressif	Confusion	4	Encéphalopathie toxique aux benzodiazépines	Favorable
62	M	Troubles du comportement, idées de persécution depuis plusieurs mois	Remplis pour le trouble délirant	Symptômes fluctuants	14	Neurosyphtis	Stable, séquelles cognitive
33	F	Troubles du comportement	Non remplis	Confusion, fièvre, critères DSM V non remplis	97	Maladie de Creutzfeldt Jakob nouveau variant	Défavorable
68	H	Délire de persécution depuis quelques jours, troubles du comportement	Non remplis (manque critère de temps pour trouble délirant)	Symptômes fluctuants (amendement du délire sans traitement), DTS, troubles mnésiques, AEG	23	Démence mixte (vasculaire/maladie d'Alzheimer)	Défavorable

49	F	Troubles du comportement, impulsivité, soliloque, addictions, déshinhibition, repli sur soi, diminution activités	Non remplis	Mauvaise réponse au traitement, critères DSM non remplis	38	Démence fronto-temporale	Défavorable
50	M	Troubles comportement, troubles mnésiques, bizarrerie de contact	Non remplis	Critères DSM non remplis, troubles mnésiques	24	Encéphalopathie éthylique	Favorable
56	F	Syndrome dépressif, installation secondaire de troubles de la marche, troubles mnésiques, manque du mot	Remplis pour épisode dépressif	Troubles de la marche, manque du mot, troubles mnésiques	87	Maladie de Creutzfeldt Jakob, nouveau variant	Défavorable

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec pathologies neurologiques.

V/Discussion

1/ Critères d'orientation étiologique

Le principal objectif de notre étude était de déterminer des critères d'orientation vers une étiologie neurologique devant des troubles psychiatriques.

L'existence de troubles cognitifs était significativement associée à une étiologie neurologique, en analyse univariée (OR=5.33 ; IC [1.37 ; 20.7] ; $p<0.02$), et en analyse multivariée (OR à 11.71 IC 95 % [1.11, 123.01] $p= 0.04$). L'existence d'antécédents psychiatriques étaient statistiquement associée à l'absence d'étiologie neurologique, en analyse univariée et multivariée (OR = 0.040 IC 95% [0.004, 0.42] $p= 0.0077$).

Les troubles cognitifs sont classiquement décrits comme un critère d'atypie important en faveur d'une pathologie neurologique quelque soit le cadre étiologique. Ces troubles peuvent orienter, par exemple, vers des pathologies dysimmunes telles que le neurolupus ou les encéphalites limbiques. Des troubles cognitifs seraient retrouvés chez 58 % des patients avec diagnostic de neurolupus.⁹⁶ De même, l'existence de troubles cognitifs, et plus précisément de troubles de la mémoire antérograde, fait partie de la triade clinique des encéphalites limbiques⁹⁷. Ils peuvent également être retrouvés dans les pathologies métaboliques (61% des patients dans la maladie de Niemann Pick C⁹⁸), infectieuses (14.7% des patients avec neuroborréliose⁹⁹) et évidemment dans les pathologies neurodégénératives où leurs caractéristiques sont au cœur du diagnostic positif et syndromique.¹⁰⁰ Dans notre travail, la prévalence des pathologies neurodégénératives peut expliquer ce résultat et entraîner une surreprésentation et une surestimation de ce critère. Cependant, une évaluation plus fine des fonctions cognitives par un bilan neuro-psychologique systématique pourrait certainement avoir valeur d'orientation devant un tableau psychiatrique atypique. En effet, si d'authentiques troubles cognitifs peuvent être retrouvés chez des patients présentant une pathologie psychiatrique, voire faire partie des critères (dépression, schizophrénie)¹⁰¹, ils auront toutefois des caractéristiques différentes de ceux rencontrés dans les pathologies neurodégénératives. Dans la dépression par exemple, les troubles associeront principalement des troubles attentionnels avec une altération du jugement (Association Américaine de psychiatrie). Une étude publiée en 2018 comparait les profils cognitifs de 57 patients schizophrènes, 49 patients avec une démence à corps de Lewy et 35 patients avec une maladie d'Alzheimer. Il ressortait de cette étude que les patients avec une démence à corps de Lewy présentaient plus de

troubles visuo-constructifs que les autres patients, tandis que les patients avec maladie d'Alzheimer présentaient plus de troubles mnésiques. Les patients du groupe schizophrénie présentaient, de la même façon que les patients des deux autres groupes, des troubles dysexécutifs et une altération de la vitesse de traitement de l'information¹⁰². De même, le bilan neuropsychologique pourrait apporter des éléments d'orientation dans la DFT comportementale, qui semble être la pathologie neurodégénérative la plus difficile à distinguer d'un trouble du spectre de la schizophrénie. En effet, si les troubles cognitifs sont essentiellement de type dysexécutifs dans les deux pathologies, il semble en revanche exister une plus grande altération de la cognition sociale chez les patients schizophrènes que chez les patients avec DFTc¹⁰³.

Dans notre étude, il était noté une discordance en termes d'évaluation des troubles cognitifs entre les services de neurologie et de psychiatrie. En effet, certains patients présentant des troubles cognitifs lors de l'hospitalisation en psychiatrie n'en présentaient en définitive pas après évaluation en neurologie, tandis que chez certains patients il existait d'authentiques troubles cognitifs qui n'avaient pas été décelés en psychiatrie. Les patients pour lesquels des troubles cognitifs avaient été identifiés par excès présentaient tous en définitive une pathologie dépressive, ce qui laisse supposer qu'il ait pu s'agir en fait de troubles attentionnels. Ce constat démontre l'intérêt du recours à un avis spécialisé dans la prise en charge de ces patients.

Les antécédents psychiatriques sont, de manière assez intuitive, corrélés à une cause psychiatrique et notre étude ne fait que confirmer cette intuition. Cependant, ce résultat plaide pour une recherche plus active d'une pathologie neurologique devant une présentation psychiatrique *de novo*.

L'existence d'anomalies à l'examen clinique neurologique, qui fait également partie des critères d'atypie classiquement admis apparaissait significativement associée à une pathologie neurologique en analyse univariée (OR= 4.19 ; IC [1.1 ; 15.9] $p < 0.05$) mais pas après l'analyse multivariée. Ce résultat pourrait être expliqué par l'interaction entre le critère « troubles cognitifs » et le critère « anomalies à l'examen neurologique ». Dans notre étude, 7 des 18 patients du groupe 1 présentaient une maladie neurodégénérative. Les troubles cognitifs peuvent être isolés dans ces affections induisant donc une plus forte proportion de troubles cognitifs que de signes neurologiques autres. Parmi ces 7 patients présentant en définitive une pathologie neurodégénérative, seulement 3 patients présentaient d'autres anomalies à l'examen clinique neurologique. Cette proportion de patients avec signes neurologiques apparaissait plus élevée dans les autres groupes étiologiques : 8 patients sur 11

présentaient des anomalies autres que les troubles cognitifs à l'examen clinique neurologique. Il est également intéressant de noter que dans notre étude trois patients présentant une pathologie curable ne présentaient pas de signe neurologique : une patiente avec encéphalite à anticorps anti-NMDA, un patient avec encéphalite à anticorps anti-GFAP, et un patient avec neurosyphilis. Dans l'étude de Iorio et al publiée en 2017 et portant sur une cohorte de 22 patients atteints d'une encéphalite à anti GFAP, 10 patients présentaient un tableau de méningoencéphalite, parfois associée à une myélite, et parmi ceux-là 2 patients présentaient des troubles psycho-comportementaux isolés¹⁰⁴. Les symptômes psychiatriques ont également pu être décrits de façon isolée dans certains cas d'encéphalite à anticorps anti-NMDA (4%).¹⁰⁵ En revanche, il était retrouvé peu de données sur des cas de symptômes psychiatriques isolés secondaire à la neurosyphilis dans la littérature, la majorité des patients décrits présentant au minimum des signes neurologiques mineurs à l'examen clinique.¹⁰⁶ Ces données montrent que l'absence de signes neurologiques n'exclut pas une pathologie neurologique, ce d'autant que les troubles cognitifs et les anomalies neurologiques à l'examen clinique peuvent être difficiles à déceler chez un patient présentant des troubles psycho-comportementaux et/ou une agitation. En effet, dans notre cohorte, 42.5% des patients présentaient des anomalies à l'examen clinique neurologique lors de leur hospitalisation en neurologie, contre seulement 27.5% d'entre eux lors de l'hospitalisation en psychiatrie. Ce résultat pourrait s'expliquer par la difficulté de réalisation d'un examen neurologique minutieux en psychiatrie. Toutefois, le délai écoulé entre l'évaluation clinique en psychiatrie et en neurologie aurait pu permettre l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques dans l'intervalle et donc expliquer également en partie cette différence.

L'absence de différence significative entre les 2 groupes pour le critère "anomalie de l'examen clinique" pourrait également s'expliquer par la présence d'anomalies à l'examen neurologique chez les patients du groupe 2. Les 7 patients présentant des effets secondaires des traitements psychotropes présentaient au moins un effet secondaire neurologique (syndrome parkinsonien sous neuroleptiques ou ataxie). Beaucoup de psychotropes impactent le fonctionnement du système nerveux central, des céphalées au syndrome parkinsonien en passant par les troubles de l'équilibre et vertiges. Les neuroleptiques en particulier présentent de nombreux effets secondaires. Toutefois, les effets secondaires sur le système nerveux semblent moins fréquents avec les neuroleptiques de seconde génération. Dans une étude de 2011 les auteurs rapportaient les principaux effets secondaires neurologiques des neuroleptiques et leur prévalence : dystonie (2-5%), syndrome parkinsonien (10-15%), akathisie (20-35%), syndrome malin des neuroleptiques (0.02%), dyskinésies tardives (1-4%).¹⁰⁷ D'autre part, la présence de comorbidités neurologiques indépendantes chez 6 des 22 patients du groupe 2

pourrait également expliquer l'absence de différence significative en termes d'anomalies à l'examen neurologique entre les deux groupes. Les comorbidités neurologiques chez les patients avec pathologies psychiatriques sont fréquentes. Dans notre étude, sur 442 dossiers d'hospitalisations en neurologie, 357 étaient exclus car il s'agissait de patients présentant des comorbidités neurologiques indépendantes de leurs troubles psychiatriques.

Dans notre étude, un tableau psychiatrique ne répondant pas totalement aux critères du DSM V semblait plaider pour une pathologie neurologique en analyse univariée OR élevé à 6.68 IC 95 % [1.39, 39.45]; = 0.08). Toutefois, lors de l'analyse multivariée, cette association n'atteignait pas le seuil de significativité (OR de 6.929 IC 95% [0.90, 52.92] ; p= 0.062). Ce résultat pourrait s'expliquer par le faible nombre de sujets. Le DSM a initialement été conçu par des groupes d'experts principalement constitués de psychiatres pour discriminer les pathologies psychiatriques entre elles. Les critères sont supposés être appliqués une fois qu'une pathologie organique a été écartée, comme spécifié pour chaque tableau clinique (cf Introduction – partie 2). Notre étude suggère que ces critères sont également spécifiques de pathologies psychiatriques. Le manque d'éléments cliniques pour classer un tableau psychiatrique selon les critères du DSM V pourrait être un argument en faveur d'une pathologie neurologique.

Cependant, ce critère "critères DSM V incomplet" pourrait être dépendant du tableau clinique initial. En effet, parmi les 18 patients présentant en définitive une pathologie neurologique, 3 présentaient un tableau clinique qui remplissait les critères du trouble délirant tel que décrit dans le DSM V, et 1 remplissait les critères pour un diagnostic provisoire de trouble délirant (symptomatologie évocatrice mais évoluant depuis moins d'un mois).

Les étiologies neurologiques de ce tableau clinique appartenaient à des groupes étiologiques différents. Un patient présentait une neurosyphilis, un patient présentait une vascularite cérébrale et deux patients présentaient une maladie d'Alzheimer (dont un patient avec critère de temps non rempli). Contrairement au trouble délirant schizophréniforme, qui apparaissait le plus souvent associé à une étiologie psychiatrique dans notre étude (OR = 0.10 [0.00, 0.97] ; p=0.02), le tableau clinique psychiatrique « trouble délirant » pourrait ne pas être spécifique d'une étiologie psychiatrique et être plus fréquemment associé à une cause organique que les autres présentations psychiatriques. La description dans la littérature de d'une prévalence élevée d'idées délirantes, en particulier à type de persécution, pouvant être isolées, chez les patients présentant une pathologie neurodégénérative ou une pathologie infectieuse du SNC est concordante avec ces résultats et rappelle l'intérêt de rechercher une étiologie neurologique devant un tel tableau clinique, quand bien même les critères du DSM

V seraient remplis. En effet, une revue récente de la littérature sur les cas de neurosyphilis de présentation psychiatrique évoquait l'existence de symptômes psychiatriques pouvant aller de 17 à 86% des patients, selon les auteurs. Parmi les présentations psychiatriques décrites, les principales étaient la présence d'un trouble délirant pouvant aller jusqu'au trouble schizophréniforme, et la dépression.¹⁰⁸ Par ailleurs, il était rapporté des symptômes psychiatriques notamment à type d'idées délirantes et hallucinations chez environ 50% des malades atteints de maladie d'Alzheimer après 3 ans d'évolution¹⁰⁹, la principale présentation étant celle d'un délire de persécution^{110,111}. En revanche, nous avons retrouvé peu de données dans la littérature sur les troubles psychiatriques associés à la vascularite primitive du SNC. Un case report rapportait toutefois une association entre un syndrome de sneddon et un lupus et des troubles psychiatriques¹¹².

Le trouble délirant tel que décrit dans le DSM V peut classiquement s'installer à tous âges, toutefois, au vu des données de la littérature et de notre étude, il semblerait que ces étiologies organiques devraient être d'autant plus recherchées si le tableau clinique est d'installation tardive (âge moyen des patients de 65 ans dans notre étude).

On pouvait noter une plus grande prévalence de troubles du comportement chez les patients présentant une pathologie neurologique. Cette association était statistiquement significative en analyse univariée (OR= 6.84 [1.36 ; 47.81], p = 0.01) mais n'atteignait pas le seuil de significativité après analyse multivariée. Les troubles du comportement sont pourtant décrits dans de nombreuses pathologies neurologiques, et sont fréquemment l'un des symptômes d'allure psychiatrique prépondérant. C'est le cas notamment des encéphalites à anticorps NMDA au cours desquelles d'importants troubles du comportement, avec agressivité, ont été décrits chez 57% des patients et seraient le 3^e symptôme psychiatrique le plus fréquent¹¹³. Certains auteurs en faisaient d'ailleurs un symptôme atypique évocateur de cette entité.¹¹⁴

Dans une série de 116 patients avec neurosyphilis, Zheng et al évoquaient l'existence de troubles du comportement chez l'intégralité des patients, le plus rapporté étant un comportement agressif, retrouvé chez 68% des patients.¹¹⁵

Les troubles du comportement ont également été décrits dans d'autres pathologies neurologiques avec une prévalence élevée, estimée à 52% des cas de Niemann Pick C¹¹⁶, 46 à 72% des cas de maladie de Wilson (manifestations psychiatriques les plus courantes d'après Litwin et al)¹¹⁷, 67% des cas d'encéphalite herpétiques¹¹⁸, et 67% des patients atteints de la maladie de Huntington.¹¹⁹ Enfin ils sont bien évidemment prépondérants dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale de forme comportementale.

La majorité des critères décrits dans la littérature n'était en définitive pas statistiquement associée à une pathologie neurologique. Parmi ces critères, six semblaient toutefois être plus souvent retrouvés chez les patients présentant une pathologie neurologique. Il s'agissait d'un âge de début atypique, d'un début et/ou d'une fin brutale des symptômes, d'une évolution fluctuante, d'une mauvaise réponse au traitement, de l'existence d'une confusion, et de l'existence d'une altération de l'état général. L'association de ces critères, classiquement rapportés dans la littérature, avec des pathologies neurologiques n'atteignait pas le seuil de significativité en analyse univariée. L'absence d'association significative entre leur présence et une pathologie neurologique dans notre étude pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs : le caractère rétrospectif qui a pu induire un biais d'évaluation de ces critères, le faible nombre de patients, et surtout par la grande hétérogénéité des tableaux cliniques psychiatriques et des pathologies neurologiques retrouvées.

Les publications ayant proposées des critères d'atypies traitaient essentiellement des troubles de type psychotiques, et des étiologies métaboliques et dysimmunitaires. Or, dans notre étude, il existait une grande proportion de pathologies neurodégénératives (17% de l'ensemble des pathologies retrouvées, 38% des pathologies neurologiques), et les tableaux cliniques initiaux étaient divers (troubles psychotiques, mais également troubles de l'humeur, troubles du comportement etc...).

Ces critères, bien que décrits dans de nombreuses pathologies neurologiques, n'ont pas toujours la même valeur d'orientation en fonction des différentes pathologies neurologiques et présentations psychiatriques.

L'installation brutale de troubles psychotiques, par exemple, est décrite par certains auteurs comme un signe d'orientation vers une pathologie neurologique, notamment métabolique.¹²⁰ Dans le même temps, dans leur publication, Lagarde et Sarazin en faisaient un critère d'orientation vers une étiologie psychiatrique dans la distinction des troubles psychotiques primitifs ou secondaires à une DFT comportementale.¹²¹ Ainsi, il apparaît que ces critères puissent avoir leur utilité dans certaines situations. Cependant, il pourrait être nécessaire de mieux les définir en fonction d'une situation clinique psychiatrique donnée. Les troubles psychotiques par exemple se révéleront souvent de façon aigüe (bien qu'en vérité d'installation insidieuse dans la schizophrénie), tandis qu'une symptomatologie dépressive sera le plus souvent d'installation sub-aigüe ou chronique, associée à un événement de vie déclenchant. Il en va de même pour le caractère fluctuant des symptômes qui est classiquement décrit dans les encéphalites auto-immunes et qui s'oppose à l'évolution plus progressive et fixée des troubles psychotiques et des troubles de l'humeur dans les pathologies neurodégénératives.

L'âge de début atypique pourrait être considéré comme un critère d'orientation vers une étiologie neurologique dans certaines situations cliniques données. Dans une revue de la littérature, Satzner et al relevaient l'existence d'une pathologie neurologique causale dans 28% des cas de manie d'âge de début, contre 71% dans le cas d'épisodes maniaques d'installation tardive.¹²² Toutefois, ce critère ne semble pas être applicable à toutes les présentations psychiatriques. C'est le cas notamment du trouble délirant défini dans le DSM V comme pouvant survenir à tout âge. Une fois encore ce critère défini comme atypique doit peut-être être associé à certaines situations cliniques et à des pathologies neurologiques données.

La mauvaise réponse au traitement et l'existence d'une confusion, quant à eux, ont pu être d'évaluation difficile à posteriori et donc être biaisés par le simple caractère rétrospectif de l'étude. De plus, concernant la mauvaise réponse au traitement, il pourrait être intéressant de mieux définir ce critère, les pratiques n'étant pas uniformes en fonction des équipes.

En effet, dans notre étude, le délai de prise en charge en neurologie des patients pour lesquels il avait été noté une mauvaise réponse au traitement comme critère d'orientation en neurologie variait de 5 jours à 11101 jours.

Selon le consensus établi par le TRIPP (Treatment Response and Resistance in Psychosis Working Group), l'absence de réponse au traitement chez un patient présentant une schizophrénie est définie une réduction de moins de 20% des symptômes après une durée minimale de traitement de 6 semaines. La pharmacorésistance est définie par l'absence de réponse à minimum 2 traitements adaptés, le traitement adapté étant lui-même défini par l'administration d'un traitement équivalent à 600 mg de chlorpromazine ou plus par jour, pendant minimum 6 semaines.¹²³ Ces critères n'étaient pas toujours respectés lors de la prise en charge des patients de notre étude. Ils sont probablement difficilement utilisables en pratique dans le cadre de la distinction entre une pathologie psychiatrique et une pathologie neurologique curable, le pronostic de cette dernière dépendant grandement de la rapidité de mise en place d'un traitement étiologique.

La présence ou la prédominance d'hallucinations visuelles, n'apparaissait pas comme un critère discriminant, avec un OR en analyse univariée de 0.97 (IC 95 % [0.16, 5.52] p= 1). Il est intéressant de noter que les hallucinations visuelles n'étaient pas moins présentes chez les patients atteints de pathologies psychiatriques, contrairement à l'idée courante selon laquelle les hallucinations visuelles sont d'origine neurologique. Dans le DSM V, le trouble délirant est défini par la présence d'idées délirantes « non bizarres » persistantes pendant plus d'un mois. Ces idées délirantes peuvent être associées à des hallucinations mais qui devront se situer au second plan de la symptomatologie et exclure les hallucinations de types auditives et

visuelles (DSM V- Association Américaine de Psychiatrie). Ce critère est repris dans de nombreuses publications (CF introduction – 4), mais ne paraît pas représentatif d'une pathologie neurologique dans notre étude. Toutefois, seulement ¼ de nos patients avaient présenté des hallucinations visuelles.

La catatonie rapportée dans plusieurs études comme étant un critère d'orientation vers une pathologie neurologique, notamment métabolique¹²⁴, était présente chez un seul patient dans notre étude. Il n'était pas possible de conclure sur l'apport de ce critère dans la distinction entre pathologie psychiatrique et neurologique. Dans le DSM V, la catatonie est décrite comme un syndrome à part entière classé dans les troubles du spectre de la schizophrénie. Toutefois, son association à d'autres tableaux cliniques psychiatriques est considérée comme un important signe d'appel devant faire rechercher une pathologie organique. De nombreux cas de catatonie associée à des neuro-lupus et à des encéphalites à anticorps anti-NMDA ont été décrits dans la littérature.^{125 126} En dehors des pathologies dysimmunes, d'autres étiologies ont été décrites, notamment les lésions cérébrales, vasculaires et tumorales.¹²⁷

La présence d'un facteur déclenchant semblait plus fréquemment associée à un diagnostic psychiatrique, mais de façon également non statistiquement significative. Cet élément pourrait être discriminant dans le cadre d'un tableau psychiatrique dépressif.

Enfin, de manière intuitive, on retrouve dans notre étude qu'un nombre élevé de ces critères d'atypie chez un même patient pourrait être associé à une pathologie neurologique. A notre connaissance, il n'y a pas de recommandation pour un bilan neurologique au delà d'un certain seuil de critères d'atypie mais dans notre étude le nombre de 3 semblait pertinent, bien que le nombre moyen de critères d'atypie ne soit pas significativement différent dans les 2 groupes.

Il ne ressortait donc en définitive de notre étude que deux critères associés à une étiologie neurologique de façon significative en analyse multivariée : l'existence de troubles cognitifs, et l'absence d'antécédents psychiatriques personnels. L'existence d'anomalies à l'examen clinique neurologique et la présentation clinique sous forme de troubles du comportement n'étaient significatifs qu'en analyse univariée. L'examen neurologique comprenant une évaluation cognitive aussi fine que possible au lit du patient, semble donc impératif chez un patient présentant un tableau psychiatrique de novo.

Les autres critères d'atypies, bien que certains semblent plus fréquents chez les patients avec pathologies neurologiques, n'apparaissaient pas discriminants.

Il convient de rappeler ici que ces critères d'atypie ont majoritairement été décrits pour des groupes de pathologies données, ou des présentations psychiatriques données à postériori. Notre travail souligne en fait l'absence de pertinence et de pouvoir discriminant de ces critères devant un patient se présentant dans un service de psychiatrie et potentiellement atteint de pathologies neurologiques et psychiatriques diverses et très hétérogènes.

En effet, si ces critères d'atypie ont pu être décrits comme étant évocateurs d'un groupe étiologique donné, aucune étude n'a prouvé à ce jour leur utilité dans le dépistage de toute pathologie organique et ce quelque soit le tableau psychiatrique. De leur revue de la littérature concernant des cas de psychose pédiatriques, Staal et al retiraient sensiblement les mêmes conclusions que dans notre étude : les cas de psychoses primitives ne se présentaient pas de façon significativement différente des psychoses secondaires, notamment concernant la présence d'hallucinations visuelles et le mode d'installation, et l'âge de début ne semblait pas être un critère discriminant. Ils insistaient alors sur l'importance de la recherche de troubles cognitifs et d'anomalies à l'examen clinique neurologique et somatique en général.¹²⁸

L'hétérogénéité des affections neurologique et des tableaux cliniques psychiatriques empêche la détermination de critères d'orientation cliniques subtils applicables à l'ensemble des patients de psychiatrie.

La recherche de critères d'atypie en fonction d'une présentation psychiatrique donnée pourrait être plus efficiente que la définition de critère en fonction d'une pathologie neurologique recherchée. Certaines présentations psychiatriques particulières pourraient être associées plus fréquemment à une étiologie organique neurologique, cependant, la puissance de notre étude est insuffisante pour explorer cette hypothèse.

Dans une étude publiée en 2015, Galimberti et al proposaient plusieurs grands cadres cliniques, chacun avec des critères d'atypies propres, devant faire suspecter une pathologie neurodégénérative, et notamment une DFT devant des troubles psychiatriques.¹²⁹ Ainsi, ils avaient défini 3 grands tableaux cliniques : un trouble de l'humeur (uni ou bipolaire) de début tardif et d'évolution progressive, avec déclin cognitif franc, et mauvaise réponse aux traitements thymorégulateurs ; un trouble psychotique d'installation tardive avec altération cognitive, et mauvaise réponse aux anti-psychotiques ; et enfin, un trouble de type obsessionnel compulsif, de début tardif, avec troubles cognitifs, et mauvaise réponse au traitement. De plus, dans leur publication ils évoquaient l'utilisation des critères DSM V comme élément d'orientation vers une étiologie neurologique lorsque ceux-ci n'étaient pas remplis.

2/ Description des pratiques

De nombreuses études ont été publiées ces dernières années sur les pathologies neurologiques devant être éliminées devant un tableau clinique psychiatrique inhabituel. Cette multiplication des publications témoigne d'une prise de conscience de certains praticiens et permet de sensibiliser les autres à l'existence de ces maladies. Dans une publication datant de 2017, Herken et Pruss relevaient une nette diminution du délai moyen de prise en charge en neurologie des patients concernés, passant de 483 jours sur la période 2007-2012 à 74 jours sur la période 2013-2016.¹³⁰

Dans notre étude, il n'était pas retrouvé de différence en termes de délai de prise en charge au fil des années. Cependant, nous avons pu constater une nette augmentation du nombre de patients adressés en neurologie pour diagnostic étiologique de troubles d'allure psychiatrique entre 2010 et 2018.

Toutefois, on note également une diminution de la proportion de patients présentant effectivement une pathologie neurologique parmi les patients transférés en neurologie. Ce dernier élément est un argument supplémentaire pour mieux définir les éléments cliniques pertinents qui doivent faire évoquer une pathologie neurologique lors de la prise en charge initiale des patients. En effet, il ne paraît pas réalisable d'hospitaliser tout patient présentant des troubles psychiatriques de novo en neurologie pour bilan étiologique.

Il reste intéressant de relever que dans notre étude près de 50% des patients adressés pour bilan étiologique présentaient en définitive une pathologie neurologique, ce qui semble indiquer une bonne valeur prédictive de l'expérience clinique des psychiatres, en dépit de l'absence de critères d'atypie consensuels.

Il existe une différence de pratique entre les services de neurologie et de psychiatrie. En effet, la réalisation d'une imagerie cérébrale (essentiellement scanner) et un EEG semblait être une pratique courante dans les services de psychiatries. En revanche, la ponction lombaire était toujours réalisée uniquement après transfert en neurologie. Ce résultat peut s'expliquer d'une part par le caractère invasif de cet examen, qui ne sera donc pratiqué qu'après évaluation spécialisée, et d'autre part par les difficultés techniques rencontrées dans les services de psychiatrie (praticiens non formés à sa réalisation, manque de matériel, etc...).

Or, il est important de rappeler qu'en pratique la normalité de l'IRM cérébrale et de l'EEG ne sont pas des arguments suffisants pour exclure une pathologie neurologique qui parfois n'est mise en évidence qu'après réalisation d'une ponction lombaire ou même d'imageries cérébrales répétées à distance de l'installation des symptômes. Dans notre étude, 6 patients

pour lesquels une pathologie neurologique avait été établie présentaient une IRM cérébrale et un EEG normal.

La normalité de ces examens est classique pour plusieurs pathologies neurologiques.

Selon une étude de 2013, seulement 41.9% des patients atteints de neurolupus présentaient une IRM cérébrale anormale.¹³¹ Une autre étude datant de 2016 estimait la prévalence des anomalies à l'imagerie à 61%^{132, 133} Dans notre étude, le diagnostic de neurolupus avait été porté sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'IRM cérébrale et l'EEG étaient tout deux normaux au moment de la prise en charge en neurologie. De plus, l'imagerie cérébrale est restée dépourvue d'anomalies évocatrices tout au long du suivi. A noter que la ponction lombaire n'avait pas pu être réalisée en raison d'un refus de la patiente.

Il en est de même pour les encéphalites limbiques auto-immunes. Selon les études le taux d'IRM cérébrales évocatrices tout type d'encéphalites limbiques confondus serait estimé à 62.5% des cas¹³⁴. Dans le cas précis des encéphalites à anticorps à anti-NMDA Leypoldt et al avaient rapportés en 2015 une normalité de l'IRM cérébrale dans 66% des cas.¹³⁵ Dans leur revue de la littérature publiée en 2018, Warren et al rapportaient toutefois des anomalies de l'EEG dans 83% des cas¹³⁶. Dans notre étude, des anomalies avaient été mises en évidence sur la PL et sur l'IRM cérébrale de la patiente avec anticorps anti-NMDA.

Il est toutefois important de relever que si 6 patients présentant une pathologie neurologique avaient un EEG et une IRM cérébrale normaux, seulement 3 d'entre eux présentaient également une ponction lombaire normale. Ces 3 patients avaient été diagnostiqués avec une pathologie neurodégénérative. Dans une publication de 2016, Bechter et al appuient l'intérêt de la réalisation d'une analyse du LCR chez les patients présentant un trouble psychotique. Ils évoquaient notamment l'absence d'anomalies du LCR chez seulement 33% des patients présentant un tableau évocateur d'une schizophrénie avec pharmacorésistance.¹³⁷ Ces résultats sont à pondérer toutefois par l'existence d'anomalies du LCR traduisant un processus inflammatoire dans certaines pathologies psychiatriques, sans qu'il existe pour autant une authentique pathologie neurologique dysimmune causale.¹³⁸ Cette analyse devrait permettre d'éliminer les principales pathologies curables, dysimmunes (neurolupus, neurosarcoïdose, encéphalites limbiques auto-immunes), infectieuses (encéphalite à HSV, neuroborréliose) possiblement causale d'un tableau psychiatrique.

Dans notre étude, nous nous sommes également intéressés aux pratiques en termes de mise en place de traitements psychotropes, ces traitements pouvant être délétères. Les traitements psychotropes sont connus pour leurs nombreux effets secondaires neurologiques, et notamment pour leur mauvaise tolérance dans le cadre des pathologies neurodégénératives.¹³⁹

Il n'était en définitive rapporté d'effets secondaires des traitements que chez 7 patients, soit ¼ des patients ayant reçus des psychotropes. Ces effets étaient similaires à ceux décrits dans la littérature.

De plus, la majorité de ces effets secondaires étaient peu sévères et réversibles. Un patient avait toutefois présenté une nette aggravation de la symptomatologie neurologique et une patiente avait présenté des crises convulsives. Cinq patients avaient présenté une nette majoration de la symptomatologie neuro-psychiatrique sous traitement. Parmi ces 5 patients, 3 présentaient une pathologie neurodégénérative et 1 présentait une encéphalite auto-immune. En ce qui concerne la patiente avec anticorps anti-NMDA, il avait été noté une nette aggravation de la symptomatologie sous traitement, ayant fait suspecter un syndrome malin des neuroleptiques. Toutefois, cette hypothèse avait finalement été infirmée, suite au diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-NMDA. L'aggravation des symptômes neurologiques voire la survenue d'un tableau de syndrome malin des neuroleptiques est de description classique dans l'encéphalite à anticorps anti NMDA.¹⁴⁰

Le syndrome malin des neuroleptiques est une forme sévère et iatrogène de catatonie. Il a été défini comme l'association d'une hyperthermie, avec une dysautonomie, une rigidité musculaire généralisée, et une altération de la conscience. Des symptômes extra-pyramidaux peuvent être associés. Sur le plan biologique il peut être mis en évidence une hyperleucocytose, une élévation des CPK, une cytolysé hépatique, et une insuffisance rénale aigue.¹⁴¹ Le traitement de première intention est l'administration de lorazepam IV. En cas d'échec il est proposé une électroconvulsivo-thérapie. Le taux de mortalité est élevé, estimé entre 10 et 20 %.¹⁴²

Le syndrome malin des neuroleptiques a été décrit comme l'un des diagnostics différentiels de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA¹⁴³. Dans le cas de notre patiente, l'hyperthermie et l'état catatonique étaient apparus quelques jours après l'introduction des neuroleptiques. Toutefois, l'existence d'anomalies biologiques évocatrices (augmentation des CPK, cytolysé hépatique) avant la mise en place des neuroleptiques et l'évolution favorable sous immunoglobulines intraveineuses semblent indiquer que la symptomatologie présentée par la patiente était en rapport avec la présence des anticorps anti-NMDA et non d'origine iatrogène.

Enfin, les données de notre étude permettaient de relever une nette différence en termes de pratiques, et notamment d'explorations complémentaires réalisées au cours des différentes hospitalisations, et pour chaque patient.

Ces différences de prise en charge selon les patients, selon les unités de psychiatrie ou de neurologie, rendent compte de l'hétérogénéité des présentations psychiatriques, des

pathologies neurologiques et de l'absence de recommandations. Cette hétérogénéité ne permet pas de définir un bilan standardisé, uniforme pour un patient présentant un tableau psychiatrique. D'où la nécessité d'améliorer la finesse des critères cliniques d'orientation pour orienter vers un bilan particulier, peut-être en fonction de la présentation psychiatrique.

3/ Description des pathologies neurologiques retrouvées

Sur les 18 pathologies neurologiques retrouvées, 7 étaient potentiellement curables, soit 17.5% de la population de notre étude.

Après traitement, il était observé une évolution favorable pour 5 patients (1 encéphalite à anticorps anti-NMDA, 1 encéphalite à anticorps anti-GFAP, 1 neurolupus, une encéphalopathie éthylique, une intoxication aux benzodiazépines) et une stabilisation de la symptomatologie avec persistance de séquelles chez 2 patients (vascularite cérébrale, neurosyphilis).

Pour les deux patients présentant des séquelles il existait un délai important de prise en charge. Ces éléments permettent de souligner l'importance d'un diagnostic et de la mise en place précoce d'un traitement adapté.

A noter qu'il n'était pas retrouvé de tableau psychiatrique en lien avec l'épilepsie dans notre étude. Un patient avait été exclu en raison d'un doute diagnostique entre une psychose interictale et une schizophrénie. Le cas de ce patient est un exemple supplémentaire du lien étroit entre l'épilepsie et les pathologies psychiatriques telles que la dépression et les psychoses. Ce lien repose notamment sur un mécanisme physiopathologique commun, et ce notamment dans le cadre des épilepsies temporales¹⁴⁴.

Par ailleurs, la majorité des pathologies retrouvées étaient non curables. Il existait notamment une nette majorité de pathologies neurodégénératives.

Toutefois, bien que ces pathologies ne soient pas curables, leur prise en charge diffère de celle d'une pathologie psychiatrique primitive pour plusieurs raisons. D'une part, l'évolution est souvent plus sévère et plus rapide que dans le cadre d'une pathologie psychiatrique, ce qui implique notamment une prise en charge sociale différente. D'autre part, les traitements mis en place dans le cadre d'un trouble psychiatrique peuvent aggraver les pathologies neurologiques. La majorité des neuroleptiques notamment seront contre-indiqués chez un patient présentant un syndrome extrapyramidal d'origine neurodégénérative, et pourront

aggraver les troubles psycho-comportementaux et les troubles cognitifs dans les autres pathologies.

Dans notre étude, il était retenu 3 cas de maladie de Creutzfeldt Jakob, dont un correspondait à la forme sporadique de la maladie, et 2 cas de nouveau variant.

Les cas de vCJD ont longtemps été considérés comme plus associés à des symptômes psychiatriques que les formes sporadiques de la maladie.¹⁴⁵ Toutefois, dans une case série de 2005, Wall et al insistaient sur les similitudes en termes de présentation clinique psychiatrique de ces deux formes de la maladie. Les symptômes psychiatriques semblaient, dans un cas comme dans l'autre, fréquents et précoces par rapport à l'apparition des symptômes neurologiques¹⁴⁶.

Dans notre étude, nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 70 ans présentant un cas de CJD de type sporadique. Les symptômes neurologiques les plus précoces étaient des troubles visuo-spatiaux, associés à des troubles de la vision des couleurs et des illusions visuelles, suivis après quelques mois de l'installation d'une ataxie cérébelleuse, d'une chorée, et de myoclonies. Cette évolution est caractéristique d'une forme de Hendenheim de la forme sporadique de Creutzfeldt Jakob. Toutefois, avant la prise en charge en neurologie la patiente avait d'abord été prise en charge par un psychiatre pour un syndrome anxio-dépressif évoluant depuis plusieurs années, s'étant majoré depuis quelques mois, avec installation secondaire d'une désorientation spatiale, et de troubles visuels. Par la suite, elle avait présenté une modification brutale de son comportement, avec apparition notamment d'une désinhibition qui avait précipité sa prise en charge aux urgences psychiatriques puis en hospitalisation de neurologie.

Les deux autres cas de CJ dans notre étude correspondaient à des formes de type nouveau variant, et s'étaient présentés également sous la forme de troubles psycho-comportementaux inauguraux.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans les 2 derniers cas, la recherche de protéine 14-3-3 dans le LCR était revenue négative, comme décrit dans environ la moitié des maladies de CJ de forme nouveau variant.

La survenue actuelle des formes nouveaux variants de la maladie de Creutzfeldt Jakob serait le fruit d'un contage par l'ingestion de viande bovine contaminée il y a une trentaine d'années, associée à une période d'incubation de la maladie plus longue que pour les premiers cas rapportés il y a 20 ans. Cette plus longue durée écoulée avant de déclarer la maladie serait en rapport avec une hétérozygotie valanine – méthionine au niveau du codon 129 du gène PRNP chez ces patients.¹⁴⁷ La publication récente du cas d'un patient présentant le phénotype

nouveau variant associé à la mise en évidence de cette hétérozygotie sur l'analyse génétique semble conforter cette hypothèse.¹⁴⁸

D'autre part, pour la plus jeune des deux patientes, une encéphalite auto-immune avait également été évoquée mais non confirmée par le dosage des anticorps dans le LCR. Des cas d'encéphalites auto-immunes se présentant sous la forme clinique et radiologique d'une maladie de Creutzfeldt Jakob ont été décrits dans la littérature. Dans une étude publiée en 2015, il était rapporté 22 cas d'encéphalites auto-immunes chez 203 patients chez lesquels le diagnostic initial retenu était une maladie de CJ. Le diagnostic final avait été fait par analyse anatomopathologique sur autopsie des patients. Parmi les 22 patients, 6 seulement présentaient des anticorps usuellement recherchés dans les encéphalites auto-immunes.¹⁴⁹

Une encéphalite à anticorps anti-GFAP avait également été diagnostiquée chez l'un des 18 patients du groupe 2. L'encéphalite à anticorps anti-GFAP est une entité de découverte récente. D'abord décrite chez le chien en 2007 (description de cas de méningo-encéphalite nécrosante par Shibuya et al¹⁵⁰), elle a plus récemment été décrite par Fang et al en 2016¹⁵¹.

Le tableau clinique est variable mais peut consister en une encéphalite se révélant par des troubles psychiatriques isolés. L'âge moyen des cas rapportés dans la littérature se situe entre 42 et 52 ans. Les symptômes psychiatriques seraient présents chez 29% des patients, et de différents types : anxiété, dépression, psychose, catatonie. L'examen neurologique devra rechercher notamment l'existence d'un syndrome cérébelleux. L'IRM cérébrale mettra en évidence des anomalies (de type hypersignaux T2 de la substance blanche sous et sus tentorielle et prise de contraste linéaires périvasculaires) dans 41 à 83% des cas selon les études (Flanagan et al 2017¹⁵²; Iorio et al 2018¹⁵³) et le diagnostic sera fait sur dosage des anticorps dans le LCR.

D'autre part, la découverte d'une encéphalite à anti-GFAP devra conduire le praticien à rechercher une néoplasie associée (13% des cas Iorio et al VS 38% selon Fang et al).

Le traitement consiste en une corticothérapie qui permettra une amélioration de la symptomatologie dans la majorité des cas.

Dans notre étude, le patient avait présenté des troubles psychiatriques inauguraux (syndrome dépressif puis trouble délirant), dont l'installation très aigue sans facteur déclenchant avait fait suspecter une étiologie organique. Il n'était retrouvé ni troubles cognitifs ni anomalies à l'examen clinique lors de la prise en charge initiale. En revanche, l'examen ophtalmologique avait révélé une papillite bilatérale, et l'IRM cérébrale mettait en évidence des anomalies typiques. Les symptômes psychiatriques n'avaient pas été contrôlés sous psychotropes, mais

la symptomatologie s'était amendée après mise en place de la corticothérapie. L'évolution au long cours avait été favorable.

4/ Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif qui induit d'une part un biais de sélection et d'autre part un biais d'évaluation.

En effet, sur le CHR d'Orléans notamment, la méthode d'identification des dossiers n'avait pas permis d'établir une liste exhaustive des patients transférés de la psychiatrie à la neurologie entre août 2010 et février 2018, ce qui a induit une perte d'information, et ne permet donc pas une estimation correcte du taux d'incidence de ces transferts au cours des ans. Cette perte d'information était secondaire à un codage différent des pratiques habituelles de l'établissement du fait d'une prise en charge psychiatrique en clinique psychiatrique et non sur le CHR. Ces difficultés à identifier rétrospectivement les patients remplissant les critères d'inclusion dans notre étude peuvent expliquer en partie le faible nombre de sujets, et a donc pu induire une perte de puissance de l'étude.

Par ailleurs, il existait un biais d'évaluation, les différentes variables analysées (les différents critères d'atypie) n'ayant pas été systématiquement recherchées au moment de la prise en charge du patient. Ce biais s'applique également au classement des patients comme répondant ou ne répondant pas aux critères du DSM V, les données cliniques ayant pu être incomplètes dans les dossiers. Enfin, il existe un potentiel biais d'évaluation concernant le classement des patients dans le groupe 1 ou 2, du fait de l'absence d'un gold standard permettant de déterminer s'il s'agit d'une pathologie neurologique, ou d'une pathologie psychiatrique. En effet, notre étude permet de relever une nette différence en termes de bilans étiologiques réalisés. L'hétérogénéité de ces bilans est corrélée à l'hétérogénéité des tableaux cliniques et donc des pathologies neurologiques recherchées. Il est possible que la proportion de patients présentant une pathologie neurologique ait été sous évaluée.

L'étude étant bi-centrique nous aurions également pu observer un biais effet centre.

Toutefois, lors des analyses statistiques il ne semblait pas exister de différence significative entre le groupe 1 et le groupe 2 selon si les patients avaient été pris en charge à Tours ou Orléans. (OR= 0.59 [0.11, 2.97] p= 0.49) (cf Tableau 1.)

Enfin, de nombreux critères d'orientation clinique dans notre étude semblaient associés à l'existence d'une pathologie neurologique mais de façon non significative.

Ces résultats ont pu être limités par le caractère rétrospectif de notre étude et le biais d'évaluation induit par le faible nombre de sujet et par l'hétérogénéité des pathologies rencontrées.

Une étude prospective avec évaluation initiale multidisciplinaire, recueil systématique des critères cliniques d'atypie, et réalisation d'un bilan complémentaire systématique standardisé comprenant imagerie, électroencéphalogramme, étude du LCR, et bilan biologique sanguin adapté à chaque tableau clinique psychiatrique pourrait permettre de pallier à ces nombreux biais afin de mieux définir les critères cliniques prédictifs d'une pathologie neurologique ainsi que leur sensibilité et spécificité.

Une telle étude permettrait également une description plus réaliste des pathologies neurologiques retrouvées chez les patients présentant un trouble psychiatrique.

Toutefois, une telle étude paraît être de réalisation difficile en termes de moyens et devrait probablement cibler un type de présentation clinique donnée : trouble délirant du sujet âgé, syndrome dépressif du sujet âgé, ou trouble schizophréniforme du sujet jeunes par exemple. En effet, chaque tableau sera défini d'une part par des étiologies neurologiques possiblement causales différentes, et d'autre part probablement par des signes cliniques d'atypie différents.

L'étude aurait également pu être basée sur un autre mode de recrutement des patients. Nous aurions pu par exemple rechercher l'existence de pathologies neurologiques chez tous les patients hospitalisés en psychiatrie entre 2010 et 2018, puis inclure parmi eux uniquement ceux qui présentaient des troubles psychiatriques secondaires à la pathologie neurologique.

VI/ Conclusion

Notre étude mettait en évidence deux éléments d'orientation vers une étiologie neurologique devant un tableau clinique psychiatrique : l'existence de troubles cognitifs et l'absence d'antécédents psychiatriques personnels.

D'autre part, elle rappelle l'importance de rechercher des anomalies à l'examen clinique neurologique et semble indiquer une certaine spécificité des critères du DSM V dans la distinction entre une pathologie neurologique et psychiatrique.

En revanche, elle n'a pas permis de dégager des critères cliniques d'atypie simples, applicables à tout type de tableau psychiatrique et de pathologies neurologiques sous jacente. Il semblerait que la détermination de critères cliniques d'atypie spécifiques de chaque tableau clinique psychiatrique pourrait être plus opérante en pratique clinique courante que la définition de critères spécifiques d'une étiologie neurologique donnée.

Dans l'attente, il apparaît nécessaire de renforcer la collaboration entre psychiatres et neurologues. En l'absence de critères d'atypie consensuels, le patient présentant un tableau psychiatrique *de novo* pourra être adressé en consultation de neurologie en cas de mise en évidence de troubles cognitifs, de signes d'orientation à l'examen clinique neurologique, ou simplement sur intuition du psychiatre basée sur son expérience clinique.

De plus, la réalisation dans un premier temps d'un bilan comprenant IRM cérébrale, électroencéphalogramme, bilan biologique sanguin et urinaire et analyse du LCR devrait permettre d'éliminer les principales étiologies neurologiques curables (infectieuses, immunologiques, métaboliques).

La réalisation sans urgence d'un bilan neuropsychologique approfondi quant à elle pourrait permettre de faire la distinction entre une pathologie psychiatrique primitive et une pathologie neurodégénérative.

Enfin, les bilans réalisés ne sont pas uniformes ce qui rend compte d'une problématique supplémentaire à celle de définir des critères cliniques d'atypie : la nécessité également de mieux définir un bilan neurologique standardisé pour chaque tableau psychiatrique donné, afin de ne pas méconnaître une pathologie neurologique causale.

VII/ Bibliographie

-
- 1 Harris Eyre et Bernhard T. Baune, « Neuroplastic Changes in Depression: A Role for the Immune System », *Psychoneuroendocrinology* 37, no 9 (septembre 2012): 1397- 1416, <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.019>.
 - 2 Wenyan Cui et al., « Crosstalk Between Inflammation and Glutamate System in Depression: Signaling Pathway and Molecular Biomarkers for Ketamine's Antidepressant Effect », *Molecular Neurobiology*, 23 août 2018, <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1306-3>.
 - 3 D. R. Goldsmith, M. H. Rapaport, et B. J. Miller, « A Meta-Analysis of Blood Cytokine Network Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons between Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression », *Molecular Psychiatry* 21, no 12 (2016): 1696- 1709, <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>; C. A. Köhler et al., « Peripheral Cytokine and Chemokine Alterations in Depression: A Meta-Analysis of 82 Studies », *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135, no 5 (mai 2017): 373- 87, <https://doi.org/10.1111/acps.12698>; Joshua D. Rosenblat et Roger S. McIntyre, « Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications », *Brain Sciences* 7, no 11 (30 octobre 2017), <https://doi.org/10.3390/brainsci7110144>; Chen Zhang et al., « Identification of IL6 as a Susceptibility Gene for Major Depressive Disorder », *Scientific Reports* 6 (09 2016): 31264, <https://doi.org/10.1038/srep31264>.
 - 4 Georgia E. Hodes et al., « Individual Differences in the Peripheral Immune System Promote Resilience versus Susceptibility to Social Stress », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111, no 45 (11 novembre 2014): 16136- 41, <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>; K. Yamada et al., « Neurobehavioral Alterations in Mice with a Targeted Deletion of the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene: Implications for Emotional Behavior », *Journal of Neuroimmunology* 111, no 1- 2 (1 novembre 2000): 131- 38.
 - 5 Klaus Munkholm et al., « Cytokines in Bipolar Disorder vs. Healthy Control Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of Psychiatric Research* 47, no 9 (septembre 2013): 1119- 33, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.018>.
 - 6 Haozhe Li et al., « IL-23 and TGF-B1 Levels as Potential Predictive Biomarkers in Treatment of Bipolar I Disorder with Acute Manic Episode », *Journal of Affective Disorders* 174 (15 mars 2015): 361 - 66, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.033>.
 - 7 David Satzer et David J. Bond, « Mania Secondary to Focal Brain Lesions: Implications for Understanding the Functional Neuroanatomy of Bipolar Disorder », *Bipolar Disorders* 18, no 3 (2016): 205- 20, <https://doi.org/10.1111/bdi.12387>.
 - 8 Cristian Vargas, Carlos López-Jaramillo, et Eduard Vieta, « A Systematic Literature Review of Resting State Network--Functional MRI in Bipolar Disorder », *Journal of Affective Disorders* 150, no 3 (25 septembre 2013): 727- 35, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.083>.

-
- 9 Cagdas Eker et al., « Brain Regions Associated with Risk and Resistance for Bipolar I Disorder: A Voxel-Based MRI Study of Patients with Bipolar Disorder and Their Healthy Siblings », *Bipolar Disorders* 16, no 3 (mai 2014): 249- 61, <https://doi.org/10.1111/bdi.12181>.
- 10 Unn K. Haukvik et al., « Neuroimaging Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of Psychiatric Research* 104 (septembre 2018): 217- 26, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.012>.
- 11 H. Jakob et H. Beckmann, « Prenatal Developmental Disturbances in the Limbic Allocortex in Schizophrenics », *Journal of Neural Transmission* 65, no 3- 4 (1986): 303- 26.
- 12 Lena Palaniyappan et al., « Cortical Folding Defects as Markers of Poor Treatment Response in First-Episode Psychosis », *JAMA Psychiatry* 70, no 10 (octobre 2013): 1031- 40, <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.203>.
- 13 Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, « Biological Insights from 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci », *Nature* 511, no 7510 (24 juillet 2014): 421- 27, <https://doi.org/10.1038/nature13595>.
- 14 Cui-Ping Yang et al., « Comprehensive Integrative Analyses Identify GLT8D1 and CSNK2B as Schizophrenia Risk Genes », *Nature Communications* 9, no 1 (26 2018): 838, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03247-3>.
- 15 Michael E. Benros, William W. Eaton, et Preben B. Mortensen, « The Epidemiologic Evidence Linking Autoimmune Diseases and Psychosis », *Biological Psychiatry* 75, no 4 (15 février 2014): 300- 306, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.023>; Jaana Suvisaari et Outi Mantere, « Inflammation Theories in Psychotic Disorders: A Critical Review », *Infectious Disorders Drug Targets* 13, no 1 (février 2013): 59- 70; Barbara Sperner-Unteweger et Dietmar Fuchs, « Schizophrenia and Psychoneuroimmunology: An Integrative View », *Current Opinion in Psychiatry* 28, no 3 (mai 2015): 201- 6, <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000153>.
- 16 Oliver Howes, Rob McCutcheon, et James Stone, « Glutamate and Dopamine in Schizophrenia: An Update for the 21st Century », *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England) 29, no 2 (février 2015): 97- 115, <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>; Kyrä-Verena Sendt, Giovanni Giaroli, et Derek K. Tracy, « Beyond Dopamine: Glutamate as a Target for Future Antipsychotics », *ISRN Pharmacology* 2012 (2012): 427267, <https://doi.org/10.5402/2012/427267>.
- 17 E. C. Johnstone, J. F. Macmillan, et T. J. Crow, « The Occurrence of Organic Disease of Possible or Probable Aetiological Significance in a Population of 268 Cases of First Episode Schizophrenia », *Psychological Medicine* 17, no 2 (mai 1987): 371- 79.
- 18 Frank Leypoldt, Thaís Armangue, et Josep Dalmau, « Autoimmune encephalopathies », *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338, no 1 (mars 2015): 94- 114, <https://doi.org/10.1111/nyas.12553>.

-
- 19 Francesc Graus et al., « A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis », *The Lancet. Neurology* 15, no 4 (avril 2016): 391 - 404, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
- 20 Elizabeth M. Staley et al., « N-Methyl D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Concise Review of the Disorder, Diagnosis and Management », *ACS Chemical Neuroscience*, 22 août 2018, <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00304>.
- 21 Matthew S. Kayser et al., « Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-NMDA receptor encephalitis », *JAMA neurology* 70, no 9 (1 septembre 2013), <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3216>.
- 22 Carlo Salvarani, Robert D. Brown, et Gene G. Hunder, « Adult Primary Central Nervous System Vasculitis », *Lancet (London, England)* 380, no 9843 (25 août 2012): 767 - 77, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60069-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60069-5).
- 23 Claudio Tana et al., « Challenges in the Diagnosis and Treatment of Neurosarcoidosis », *Annals of Medicine* 47, no 7 (2015): 576- 91, <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1093164>; F. Cohen Aubart et al., « [Neurosarcoidosis: Diagnosis and therapeutic issues] », *La Revue De Medecine Interne* 38, no 6 (juin 2017): 393- 401, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.10.392>.
- 24 M. Sabaawi, J. Gutierrez-Nunez, et M. R. Fragala, « Neurosarcoidosis Presenting as Schizophreniform Disorder », *International Journal of Psychiatry in Medicine* 22, no 3 (1992): 269- 74, <https://doi.org/10.2190/4AHB-AH4N-URK2-T22J>.
- 25 G. M. O'Brien et al., « Paranoid Psychosis Due to Neurosarcoidosis », *Sarcoidosis* 11, no 1 (mars 1994): 34- 36.
- 26 Helena Alessi et al., « Neuropsychiatric Lupus in Clinical Practice », *Arquivos De Neuro-Psiquiatria* 74, no 12 (décembre 2016): 1021 - 30, <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160150>; G. Lefèvre et al., « [Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (1st part). Cases definitions and diagnosis and treatment of central nervous system and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus] », *La Revue De Medecine Interne* 33, no 9 (septembre 2012): 491 - 502, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.03.356>.
- 27 Alessi et al., « Neuropsychiatric Lupus in Clinical Practice »; Lefèvre et al., « [Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (1st part). Cases definitions and diagnosis and treatment of central nervous system and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus] ».
- 28 Lefèvre et al., « [Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (1st part). Cases definitions and diagnosis and treatment of central nervous system and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus] ».
- 29 Avraham Unterman et al., « Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis », *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41, no 1 (août 2011): 1 - 11, <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.08.001>.

-
- 30 J. M. Pego-Reigosa et D. A. Isenberg, « Psychosis Due to Systemic Lupus Erythematosus: Characteristics and Long-Term Outcome of This Rare Manifestation of the Disease », *Rheumatology* (Oxford, England) 47, no 10 (octobre 2008): 1498- 1502, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken260>; Simone Appenzeller, Fernando Cendes, et Lilian Tereza Lavras Costallat, « Acute Psychosis in Systemic Lupus Erythematosus », *Rheumatology International* 28, no 3 (janvier 2008): 237- 43, <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0410-x>.
- 31 Dimitrios Karussis, « The Diagnosis of Multiple Sclerosis and the Various Related Demyelinating Syndromes: A Critical Review », *Journal of Autoimmunity* 48- 49 (mars 2014): 134- 42, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.022>.
- 32 Ruth Ann Marrie et al., « The Incidence and Prevalence of Psychiatric Disorders in Multiple Sclerosis: A Systematic Review », *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 21, no 3 (mars 2015): 305- 17, <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>.
- 33 Carlos R. Camara-Lemarroy et al., « The Varieties of Psychosis in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Cases », *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 12 (février 2017): 9- 14, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.12.012>.
- 34 Caroline Demily et Frédéric Sedel, « Psychiatric Manifestations of Treatable Hereditary Metabolic Disorders in Adults », *Annals of General Psychiatry* 13 (2014): 27, <https://doi.org/10.1186/s12991-014-0027-x>.
- 35 S. Nia, « Psychiatric Signs and Symptoms in Treatable Inborn Errors of Metabolism », *Journal of Neurology* 261 Suppl 2 (septembre 2014): S559-568, <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7396-6>.
- 36 Adrien Bigot et al., « Psychiatric Adult-Onset of Urea Cycle Disorders: A Case-Series », *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 12 (septembre 2017): 103- 9, <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.07.001>.
- 37 Gregory M. Enns et al., « Postpartum “Psychosis” in Mild Argininosuccinate Synthetase Deficiency », *Obstetrics and Gynecology* 105, no 5 Pt 2 (mai 2005): 1244- 46, <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000157769.90230.24>.
- 38 H. Mabrouk et al., « [Hyperhomocysteinemia and schizophrenia: case control study] », *L'Encephale* 37, no 4 (septembre 2011): 308- 13, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.12.004>.
- 39 M. H. Abbott et al., « Psychiatric Manifestations of Homocystinuria Due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency: Prevalence, Natural History, and Relationship to Neurologic Impairment and Vitamin B6-Responsiveness », *American Journal of Medical Genetics* 26, no 4 (avril 1987): 959- 69, <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320260427>.
- 40 S. C. Li et P. M. Stewart, « Homocystinuria and Psychiatric Disorder: A Case Report », *Pathology* 31, no 3 (août 1999): 221- 24.

-
- 41 Emmanuel Roze et al., « Neuropsychiatric Disturbances in Presumed Late-Onset Cobalamin C Disease », *Archives of Neurology* 60, no 10 (octobre 2003): 1457- 62, <https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1457>.
- 42 Simon Gilbody, Sarah Lewis, et Tracy Lightfoot, « Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review », *American Journal of Epidemiology* 165, no 1 (1 janvier 2007): 1- 13, <https://doi.org/10.1093/aje/kwj347>.
- 43 Marie T. Vanier, « Niemann-Pick disease type C », *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5, no 1 (3 juin 2010): 16, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-16>.
- 44 Olivier Bonnot et al., « Systematic Review of Psychiatric Signs in Niemann-Pick Disease Type C », *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12 mars 2018, 1- 13, <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1441548>.
- 45 Marc C. Patterson et al., « Miglustat for Treatment of Niemann-Pick C Disease: A Randomised Controlled Study », *The Lancet. Neurology* 6, no 9 (septembre 2007): 765- 72, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70194-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70194-1).
- 46 Shuke Nie et al., « Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management », *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (26 novembre 2014): 179, <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0179-4>.
- 47 M J Fridakis, « Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis », *Translational Psychiatry* 3, no 9 (septembre 2013): e302, <https://doi.org/10.1038/tp.2013.76>.
- 48 P. V. Tishler et al., « High Prevalence of Intermittent Acute Porphyria in a Psychiatric Patient Population », *The American Journal of Psychiatry* 142, no 12 (décembre 1985): 1430- 36, <https://doi.org/10.1176/ajp.142.12.1430>.
- 49 Olivier Bonnot et al., « Systematic Review of Psychiatric Signs in Niemann-Pick Disease Type C », *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12 mars 2018, 1- 13, <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1441548>.
- 50 Olivier Bonnot et al., « Diagnostic and Treatment Implications of Psychosis Secondary to Treatable Metabolic Disorders in Adults: A Systematic Review », *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (28 avril 2014): 65, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-65>.
- 51 L. H. Goldberg et J. L. Stinnett, « Acute Intermittent Porphyria in Schizophrenics », *Pennsylvania Medicine* 86, no 4 (avril 1983): 52- 53; J. Grabowski et V. K. Yeragani, « Porphyria and Psychosis: A Case Report », *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 32, no 5 (juin 1987): 393- 94.
- 52 Bharat Kumar, « Acute Intermittent Porphyria Presenting Solely with Psychosis: A Case Report and Discussion », *Psychosomatics* 53, no 5 (octobre 2012): 494- 98, <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.03.008>; Gaurav Jain et al., « Schizoaffective Disorder

with Missed Diagnosis of Acute Porphyria: A Case Report and Overview », *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 13, no 6 (2011), <https://doi.org/10.4088/PCC.11br01234>.

53 Oliver Bandmann, Karl Heinz Weiss, et Stephen G. Kaler, « Wilson's Disease and Other Neurological Copper Disorders », *The Lancet. Neurology* 14, no 1 (janvier 2015): 103- 13, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5).

54 Anna Członkowska et al., « Characteristics of a Newly Diagnosed Polish Cohort of Patients with Neurological Manifestations of Wilson Disease Evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale », *BMC Neurology* 18, no 1 (5 avril 2018): 34, <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1039-y>.

55 Paula C. Zimbrea et Michael L. Schilsky, « Psychiatric Aspects of Wilson Disease: A Review », *General Hospital Psychiatry* 36, no 1 (février 2014): 53- 62, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.08.007>.

56 Tomasz Litwin et al., « Psychiatric Manifestations in Wilson's Disease: Possibilities and Difficulties for Treatment », *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 8, no 7 (juillet 2018): 199- 211, <https://doi.org/10.1177/2045125318759461>.

57 Christina M. Marra, « Neurosyphilis », *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 21, no 6 Neuroinfectious Disease (décembre 2015): 1714- 28, <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000250>.

58 Dong Zheng et al., « The Clinical Presentation and Imaging Manifestation of Psychosis and Dementia in General Paresis: A Retrospective Study of 116 Cases », *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 23, no 3 (2011): 300- 307, <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnp300>.

59 F. Friedrich et al., « Psychosis in Neurosyphilis -- Clinical Aspects and Implications », *Psychopathology* 47, no 1 (2014): 3- 9, <https://doi.org/10.1159/000350059>.

60 Eun Hyun Seo et al., « Psychotic Mania as the Solitary Manifestation of Neurosyphilis », *Annals of General Psychiatry* 17 (2018): 24, <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0195-1>.

61 Marc Manix et al., « Creutzfeldt-Jakob Disease: Updated Diagnostic Criteria, Treatment Algorithm, and the Utility of Brain Biopsy », *Neurosurgical Focus* 39, no 5 (novembre 2015): E2, <https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15328>.

62 Manix et al.

63 Colm Henry et Richard Knight, « Clinical Features of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease », *Reviews in Medical Virology* 12, no 3 (juin 2002): 143- 50, <https://doi.org/10.1002/rmv.345>.

64 Richard J. Whitley et John W. Gnann, « Viral Encephalitis: Familiar Infections and Emerging Pathogens », *Lancet (London, England)* 359, no 9305 (9 février 2002): 507- 13, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07681-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07681-X).

-
- 65 Beyza Çiftçi Kavaklıoğlu et al., « Review of Viral Encephalitis Cases Seen at a Tertiary Care Center in Turkey: Focus on Herpes Simplex Type 1 », *Noro Psikiyatri Arsivi* 54, no 3 (septembre 2017): 209- 15, <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12540>.
- 66 Nidhi Kaeley et al., « Herpes Simplex Encephalitis: An Uncommon Presentation », *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 10, no 5 (mai 2016): OD25-26, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19040.7801>.
- 67 M. J. Harris et al., « New-Onset Psychosis in HIV-Infected Patients », *The Journal of Clinical Psychiatry* 52, no 9 (septembre 1991): 369- 76; L. Säll et al., « Psychiatric Symptoms and Disorders in HIV Infected Mine Workers in South Africa. A Retrospective Descriptive Study of Acute First Admissions », *African Journal of Psychiatry* 12, no 3 (août 2009): 206- 12; V. Renaud et al., « [Primary Human Immunodeficiency Virus infection revealed by psychiatric symptoms] », *L'Encephale* 32, no 4 Pt 1 (août 2006): 474- 77; Shren Chetty et Kalai Naidu, « CLINICAL PRESENTATION OF HIV-INFECTED PATIENTS IN A PSYCHIATRIC HOSPITAL IN SOUTH AFRICA », *African Journal of Infectious Diseases* 12, no 2 (2018): 29- 36, <https://doi.org/10.21010/ajid.v12i2.5>.
- 68 Chetty et Naidu, « CLINICAL PRESENTATION OF HIV-INFECTED PATIENTS IN A PSYCHIATRIC HOSPITAL IN SOUTH AFRICA ».
- 69 A. Créange, « [Clinical manifestations and epidemiological aspects leading to a diagnosis of Lyme borreliosis: neurological and psychiatric manifestations in the course of Lyme borreliosis] », *Medecine Et Maladies Infectieuses* 37, no 7- 8 (août 2007): 532- 39, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.014>; F. Blanc et GEBLY, « [Neurologic and psychiatric manifestations of Lyme disease] », *Medecine Et Maladies Infectieuses* 37, no 7- 8 (août 2007): 435- 45, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.025>.
- 70 Melissa Maguire, Jasvinder Singh, et Anthony Marson, « Epilepsy and Psychosis: A Practical Approach », *Practical Neurology* 18, no 2 (avril 2018): 106- 14, <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001775>.
- 71 Melissa Maguire, Jasvinder Singh, et Anthony Marson, « Epilepsy and Psychosis: A Practical Approach », *Practical Neurology* 18, no 2 (avril 2018): 106- 14, <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001775>.
- 72 Luis Ayerbe et al., « Natural History, Predictors and Outcomes of Depression after Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis », *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 202, no 1 (janvier 2013): 14- 21, <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107664>.
- 73 P. O. Ajiboye et al., « Psychiatric Morbidity in Stroke Patients Attending a Neurology Clinic in Nigeria », *African Health Sciences* 13, no 3 (septembre 2013): 624- 31, <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i3.15>.
- 74 Ajiboye et al.; Toby B. Cumming et al., « The High Prevalence of Anxiety Disorders After Stroke », *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 24, no 2 (février 2016): 154- 60, <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.06.003>.

-
- 75 José M. Ferro, Lara Caeiro, et Catarina Santos, « Poststroke Emotional and Behavior Impairment: A Narrative Review », *Cerebrovascular Diseases* (Basel, Switzerland) 27 Suppl 1 (2009): 197- 203, <https://doi.org/10.1159/000200460>.
- 76 Jonathon P. Fanning, Andrew A. Wong, et John F. Fraser, « The Epidemiology of Silent Brain Infarction: A Systematic Review of Population-Based Cohorts », *BMC Medicine* 12 (9 juillet 2014): 119, <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0119-0>.
- 77 Leide Caroline Dos Santos Picanco et al., « Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment », *Current Medicinal Chemistry* 25, no 26 (2018): 3141- 59, <https://doi.org/10.2174/0929867323666161213101126>.
- 78 R. E. Wragg et D. V. Jeste, « Overview of Depression and Psychosis in Alzheimer's Disease », *The American Journal of Psychiatry* 146, no 5 (mai 1989): 577- 87, <https://doi.org/10.1176/ajp.146.5.577>.
- 79 Patrick S. Murray et al., « Psychosis in Alzheimer's Disease », *Biological Psychiatry* 75, no 7 (1 avril 2014): 542- 52, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.020>.
- 80 Susan A. Ropacki et Dilip V. Jeste, « Epidemiology of and Risk Factors for Psychosis of Alzheimer's Disease: A Review of 55 Studies Published from 1990 to 2003 », *The American Journal of Psychiatry* 162, no 11 (novembre 2005): 2022- 30, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2022>.
- 81 Joan Vilalta-Franch et al., « Psychosis of Alzheimer Disease: Prevalence, Incidence, Persistence, Risk Factors, and Mortality », *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 21, no 11 (novembre 2013): 1135- 43, <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.051>.
- 82 J. Lagarde et M. Sarazin, « [Reconciling neurology and psychiatry: The prototypical case of frontotemporal dementia] », *L'Encephale* 43, no 5 (octobre 2017): 471- 79, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.09.001>.
- 83 Daniela Galimberti et al., « Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: Epidemiology, Phenotypes, and Differential Diagnosis », *Biological Psychiatry* 78, no 10 (15 novembre 2015): 684- 92, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.028>.
- 84 Samuel D. Kim et Victor S. C. Fung, « An Update on Huntington's Disease: From the Gene to the Clinic », *Current Opinion in Neurology* 27, no 4 (août 2014): 477- 83, <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000116>.
- 85 J. S. Paulsen et al., « Incidence of and Risk Factors for Hallucinations and Delusions in Patients with Probable AD », *Neurology* 54, no 10 (23 mai 2000): 1965- 71.
- 86 Dag Aarsland et Milica Gregoric Kramberger, « Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease », *Journal of Parkinson's Disease* 5, no 3 (2015): 659- 67, <https://doi.org/10.3233/JPD-150604>.

-
- 87 Ian G. McKeith et al., « Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies: Fourth Consensus Report of the DLB Consortium », *Neurology* 89, no 1 (4 juillet 2017): 88- 100, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>.
- 88 Joseph H. Friedman, « Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia: It Is the Same Disease! », *Parkinsonism & Related Disorders* 46 Suppl 1 (janvier 2018): S6- 9, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.013>.
- 89 Zimbrea et Schilsky, « Psychiatric Aspects of Wilson Disease ».
- 90 Bonnot et al., « Diagnostic and Treatment Implications of Psychosis Secondary to Treatable Metabolic Disorders in Adults ».
- 91 N. Warren, D. Siskind, et C. O’Gorman, « Refining the Psychiatric Syndrome of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis », *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 10 juillet 2018, <https://doi.org/10.1111/acps.12941>.
- 92 Julia Herken et Harald Prüss, « Red Flags: Clinical Signs for Identifying Autoimmune Encephalitis in Psychiatric Patients », *Frontiers in Psychiatry* 8 (2017): 25, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00025>.
- 93 D. V. Jeste et S. I. Finkel, « Psychosis of Alzheimer’s Disease and Related Dementias. Diagnostic Criteria for a Distinct Syndrome », *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 8, no 1 (2000): 29- 34.
- 94 Lagarde et Sarazin, « [Reconciliating neurology and psychiatry ».
- 95 Satzer et Bond, « Mania Secondary to Focal Brain Lesions ».
- 96 Sanjeeb Kakati et al., « Neurological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Centre Study from North East India », *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 11, no 1 (janvier 2017): OC05- 9, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23773.9280>.
- 97 Francesc Graus et al., « A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis », *The Lancet. Neurology* 15, no 4 (avril 2016): 391 - 404, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
- 98 Vanier, « Niemann-Pick disease type C ».
- 99 Barbara Oczko-Grzesik et al., « Estimation of Cognitive and Affective Disorders Occurrence in Patients with Lyme Borreliosis », *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM* 24, no 1 (1 mars 2017): 33- 38, <https://doi.org/10.5604/12321966.1229002>.
- 100 Federica Limongi et al., « The Instruments Used by the Italian Centres for Cognitive Disorders and Dementia to Diagnose Mild Cognitive Impairment (MCI) », *Aging Clinical and Experimental Research*, 3 septembre 2018, <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1032-8>.
- 101 C. Thomas Gualtieri et Dexter W. Morgan, « The Frequency of Cognitive Impairment in Patients with Anxiety, Depression, and Bipolar Disorder: An Unaccounted Source of

Variance in Clinical Trials », *The Journal of Clinical Psychiatry* 69, no 7 (juillet 2008): 1122- 30.

102 Lies Van Assche et al., « The Neuropsychological Profile and Phenomenology of Late Onset Psychosis: A Cross-Sectional Study on the Differential Diagnosis of Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis, Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Type Dementia with Psychosis », *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 9 avril 2018, <https://doi.org/10.1093/arclin/acy034>.

103 Benoit Bediou et al., « A Comparison of Facial Emotion Processing in Neurological and Psychiatric Conditions », *Frontiers in Psychology* 3 (2012): 98, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00098>.

104 Raffaele Iorio et al., « Clinical and Immunological Characteristics of the Spectrum of GFAP Autoimmunity: A Case Series of 22 Patients », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89, no 2 (février 2018): 138- 46, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316583>.

105 Kayser et al., « Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-NMDA receptor encephalitis ».

106 Zheng et al., « The Clinical Presentation and Imaging Manifestation of Psychosis and Dementia in General Paresis ».

107 Stanley N. Caroff et al., « Movement Disorders Induced by Antipsychotic Drugs: Implications of the CATIE Schizophrenia Trial », *Neurologic clinics* 29, no 1 (février 2011): 127- viii, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.10.002>.

108 Friedrich et al., « Psychosis in Neurosyphilis -- Clinical Aspects and Implications ».

109 J. S. Paulsen et al., « Incidence of and Risk Factors for Hallucinations and Delusions in Patients with Probable AD », *Neurology* 54, no 10 (23 mai 2000): 1965- 71.

110 P. N. Tariot et al., « The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease », *The American Journal of Psychiatry* 152, no 9 (septembre 1995): 1349- 57, <https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1349>.

111 Susan A. Ropacki et Dilip V. Jeste, « Epidemiology of and Risk Factors for Psychosis of Alzheimer's Disease: A Review of 55 Studies Published from 1990 to 2003 », *The American Journal of Psychiatry* 162, no 11 (novembre 2005): 2022- 30, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2022>.

112 Sangha Kim et Doh Kwan Kim, « Psychosis in Primary Angiitis of the Central Nervous System Involving Bilateral Thalami: A Case Report », *General Hospital Psychiatry* 37, no 3 (juin 2015): 275.e1-3, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.03.006>.

113 Kayser et al., « Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-NMDA receptor encephalitis ».

-
- 114 Warren, Siskind, et O’Gorman, « Refining the Psychiatric Syndrome of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis ».
- 115 Zheng et al., « The Clinical Presentation and Imaging Manifestation of Psychosis and Dementia in General Paresis ».
- 116 Olivier Bonnot et al., « Systematic Review of Psychiatric Signs in Niemann-Pick Disease Type C », *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12 mars 2018, 1- 13, <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1441548>.
- 117 Litwin et al., « Psychiatric Manifestations in Wilson’s Disease ».
- 118 Çiftçi Kavaklıoğlu et al., « Review of Viral Encephalitis Cases Seen at a Tertiary Care Center in Turkey ».
- 119 Paulsen et al., « Incidence of and Risk Factors for Hallucinations and Delusions in Patients with Probable AD ».
- 120 Bonnot et al., « Diagnostic and Treatment Implications of Psychosis Secondary to Treatable Metabolic Disorders in Adults ».
- 121 Lagarde et Sarazin, « [Reconciling neurology and psychiatry ».
- 122 Satzer et Bond, « Mania Secondary to Focal Brain Lesions ».
- 123 Frederick C. Nucifora et al., « Treatment Resistant Schizophrenia: Clinical, Biological, and Therapeutic Perspectives », *Neurobiology of Disease*, 28 août 2018, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>.
- 124 Olivier Bonnot, Paula Herrera, et Alice Kuster, « [Treatable neurometabolic diseases. Association with schizophrenia spectrum disorders] », *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 44, no 9 (septembre 2015): 889- 97, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.02.023>.
- 125 Lucie Brelinski et al., « Catatonia and Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Study of Three Cases », *General Hospital Psychiatry* 31, no 1 (février 2009): 90- 92, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.06.010>; Hung-Yu Wang et Tiao-Lai Huang, « Benzodiazepines in Catatonia Associated with Systemic Lupus Erythematosus », *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60, no 6 (décembre 2006): 768- 70, <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01595.x>.
- 126 Stephen A. Ryan et al., « Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Cause of Acute Psychosis and Catatonia », *Journal of Psychiatric Practice* 19, no 2 (mars 2013): 157- 61, <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000428562.86705.cd>.
- 127 Nathália Stela Visoná de Figueiredo et al., « Catatonia, beyond a psychiatric syndrome », *Dementia & Neuropsychologia* 11, no 2 (2017): 209- 12, <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020015>.

-
- 128 Marian Staal, Bianca Panis, et Johannes Nicolaas Maria Schievelde, « Early Warning Signs in Misrecognized Secondary Pediatric Psychotic Disorders: A Systematic Review », *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27 juillet 2018, <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1208-y>.
- 129 Galimberti et al., « Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia ».
- 130 Herken et Prüss, « Red Flags ».
- 131 Pilar Toledano et al., « Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Magnetic Resonance Imaging Findings and Correlation with Clinical and Immunological Features », *Autoimmunity Reviews* 12, no 12 (octobre 2013): 1166- 70, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.004>.
- 132 Hai-Peng Wang et al., « Relationship Between Clinical and Immunological Features with Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Female Patients with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus », *Chinese Medical Journal* 129, no 5 (5 mars 2016): 542- 48, <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176996>.
- 133 J. M. Lai et al., « [The value of brain magnetic resonance imaging in the early diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus] », *Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics* 54, no 6 (2 juin 2016): 446- 50.
- 134 Annette Baumgartner et al., « Cerebral FDG-PET and MRI Findings in Autoimmune Limbic Encephalitis: Correlation with Autoantibody Types », *Journal of Neurology* 260, no 11 (novembre 2013): 2744- 53, <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7048-2>.
- 135 Leypoldt, Armangue, et Dalmau, « Autoimmune encephalopathies ».
- 136 Warren, Siskind, et O’Gorman, « Refining the Psychiatric Syndrome of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis ».
- 137 Karl Bechter et Florian Deisenhammer, « Psychiatric syndromes other than dementia. », undefined, 2017, /paper/Psychiatric-syndromes-other-than-dementia.-Bechter-Deisenhammer/78a7184512468d9c54bff7d84ad991e4494ff1a8.
- 138 Dominique Endres et al., « Immunological findings in psychotic syndromes: a tertiary care hospital’s CSF sample of 180 patients », *Frontiers in Human Neuroscience* 9 (10 septembre 2015), <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00476>.
- 139 Caroff et al., « Movement Disorders Induced by Antipsychotic Drugs »; Satzer et Bond, « Mania Secondary to Focal Brain Lesions ».
- 140 Warren, Siskind, et O’Gorman, « Refining the Psychiatric Syndrome of Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis ».
- 141 Karan Verma et al., « Diagnostic, Treatment, and System Challenges in the Management of Recurrent Neuroleptic Malignant Syndrome on a General Medical Service », *Case Reports in Psychiatry* 2018 (2018): 4016087, <https://doi.org/10.1155/2018/4016087>.

-
- 142 Toufik Jouali et al., « Un syndrome malin des neuroleptiques compliqué d'hémorragie méningée et révélant une vascularite cérébrale », *The Pan African Medical Journal* 19 (5 novembre 2014), <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.247.5293>.
- 143 Margaret Rozier, Denise Morita, et Marta King, « Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Potential Mimic of Neuroleptic Malignant Syndrome », *Pediatric Neurology* 63 (2016): 71 - 72, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.023>.
- 144 Melissa Maguire, Jasvinder Singh, et Anthony Marson, « Epilepsy and Psychosis: A Practical Approach », *Practical Neurology* 18, no 2 (avril 2018): 106 - 14, <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001775>.
- 145 Henry et Knight, « Clinical Features of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease ».
- 146 Christopher A. Wall et al., « Psychiatric Manifestations of Creutzfeldt-Jakob Disease: A 25-Year Analysis », *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 17, no 4 (2005): 489 - 95, <https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.489>.
- 147 Jean-Philippe Brandel et Richard Knight, « Variant Creutzfeldt-Jakob Disease », *Handbook of Clinical Neurology* 153 (2018): 191 - 205, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00011-8>.
- 148 Daisy Bougard et al., « Diagnosis of Methionine/Valine Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Protein Misfolding Cyclic Amplification », *Emerging Infectious Diseases* 24, no 7 (juillet 2018): 1364 - 66, <https://doi.org/10.3201/eid2407.172105>.
- 149 Peter Maat et al., « Pathologically Confirmed Autoimmune Encephalitis in Suspected Creutzfeldt-Jakob Disease », *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2, no 6 (décembre 2015): e178, <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000178>.
- 150 Masahiro Shibuya et al., « Autoantibodies against Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Cerebrospinal Fluids from Pug Dogs with Necrotizing Meningoencephalitis », *The Journal of Veterinary Medical Science* 69, no 3 (mars 2007): 241 - 45.
- 151 Boyan Fang et al., « Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis », *JAMA Neurology* 73, no 11 (1 novembre 2016): 1297, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2549>.
- 152 Eoin P. Flanagan et al., « Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoglobulin G as Biomarker of Autoimmune Astrocytopathy: Analysis of 102 Patients », *Annals of Neurology* 81, no 2 (février 2017): 298 - 309, <https://doi.org/10.1002/ana.24881>.
- 153 Raffaele Iorio et al., « Clinical and Immunological Characteristics of the Spectrum of GFAP Autoimmunity: A Case Series of 22 Patients », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89, no 2 (février 2018): 138 - 46, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316583>.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping loops and a final horizontal stroke.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Simeoni Nathalie

108 pages – 2 tableaux – 3 figures – 4 graphiques

Résumé :

Introduction : De nombreuses pathologies neurologiques, certaines curables, peuvent se présenter sous la forme de troubles psycho-comportementaux. Des critères d'atypie ont été proposés dans la littérature pour orienter vers une pathologie organique neurologique mais n'ont jamais été validés en pratique clinique courante.

Objectif : déterminer l'apport de ces critères dans le dépistage de pathologies neurologiques chez les patients présentant un tableau clinique d'allure psychiatrique.

Méthode : Etude observationnelle rétrospective portant sur les patients initialement pris en charge en psychiatrie sur le CHU de Tours et le CH d'Orléans, entre août 2010 et février 2018, puis hospitalisés en neurologie dans les 6 mois suivant.

Résultats : 40 patients ont été inclus, 60 % étaient des femmes, l'âge moyen était de 51.7 ans. Le diagnostic retenu au terme de la prise en charge était neurologique pour 18 patients et psychiatrique pour 22 patients. L'existence de troubles cognitifs était associée à une étiologie neurologique (OR= 11.714 95% [1.115 ; 123.011] p= 0.0403). L'existence d'antécédents personnels psychiatriques était associée à une étiologie psychiatrique (OR = 0.040 IC 95 % [0.004 ; 0.427] p= 0.0077). Un tableau psychiatrique ne remplissant pas complètement les critères du DSM V (OR 6.68 ; IC 95 % [1.39, 39.45] p= 0.008), l'existence de troubles du comportement (OR 6.84 [1.36 ; 47.81] p= 0.01) et l'existence d'anomalies à l'examen clinique neurologique (OR= 4.19 ; IC [1.1 ; 15.9] ; p=0.03) étaient significativement associés à une pathologie organique neurologique en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

Discussion : Deux critères cliniques d'orientation ressortaient dans notre étude : l'existence de troubles cognitifs et l'absence d'antécédents psychiatriques personnels. Le manque de spécificité retrouvé pour les autres critères pourrait être expliqué par le caractère rétrospectif et le faible effectif de notre étude, et par l'hétérogénéité des tableaux psychiatriques et des étiologies neurologiques retrouvées.

Conclusion : Notre étude confirme l'intérêt d'une étroite collaboration entre neurologues et psychiatres dans l'évaluation des patients présentant un tableau d'allure psychiatrique de novo, a fortiori si ces patients présentent des troubles cognitifs.

MOTS CLES : pathologies neurologiques, trouble psychiatrique de novo, pathologies neurodégénératives, encéphalites autoimmunes, critères d'atypie, critères DSM V

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA

Directeur de thèse : Docteur Julien BIBERON

Membres du Jury : Professeur Bertrand DE TOFFOL

Professeur Wissam EL HAGE

Date de soutenance : 21 Septembre 2018