

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2001

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 090643 2

THESE N° 106/1

L'ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 06 février 2001

PAR

Valérie DEPRET, épouse FAYE.
Née le 29 juin 1969, à VALENCIENNES (Nord).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD - Président
Monsieur le Professeur P. COURATIER..... - Juge
Monsieur le Professeur R. TREVES - Juge
Monsieur le Professeur J.M. VALLAT - Juge
Monsieur le Docteur Y. REGOUBY - Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **PIVA** Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur **VANDROUX** Jean-Claude
Monsieur le Professeur **DENIS** François
Monsieur le Professeur **GASTINNE** Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S) *	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

CHARISSOUX Jean-Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTE Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre	ANESTESIOLOGIE ET REANIMATION MEDICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D4ADULTE
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENISOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

Je dédie cette thèse :

A Philippe, mon mari, pour son soutien et sa confiance.

A Emma, Quentin et Marie, mes enfants.

A mes parents.

A mes grands- parents.

A Frédéric et Marie.

A mes oncles et tantes et plus particulièrement à ma marraine Régine.

A mes beaux-parents pour leur aide si précieuse .

A mes cousins et cousines.

A tous mes amis .

A Alain pour sa gentillesse.

A notre président de thèse :

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

Professeur des universités de Médecine interne.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de service.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions de l'aide que vous nous avez apportée dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A nos juges :

Monsieur le Professeur COURATIER

Professeur des universités de Neurologie.

Vous avez eu la gentillesse de bien vouloir juger ce travail.

Nous vous en remercions très sincèrement et vous assurons de notre sincère reconnaissance .

Monsieur le Professeur TREVES

Professeur des universités de Rhumatologie .

Médecin des Hôpitaux.

Chef de Service.

Vous avez accepté de siéger parmi nos juges et c'est pour nous un grand honneur.

Recevez le témoignage de notre gratitude et de notre plus profond respect.

Monsieur le Professeur VALLAT

Professeur des universités de Neurologie.

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous faites l'honneur de nous juger, soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profonde admiration.

Monsieur le Docteur REGOUBY

Praticien Hospitalier.

Vous avez eu la gentillesse de bien vouloir juger ce travail.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites.

Nous vous en remercions et vous assurons de notre sincère reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION.....	9
OBSERVATION N°1.....	10
OBSERVATION N°2.....	18
OBSERVATION N°3.....	24
OBSERVATION N°4.....	28
COMMENTAIRES.....	35
DISCUSSION.....	43
CHAPITRE I: La thyroïdite de Hashimoto.....	44
I- RAPPEL SUR LA THYROIDITE DE HASHIMOTO.....	45
I .1- Introduction.....	45
I .2- Epidémiologie.....	46
I .2 a- Fréquence.....	46
I .2 b- Age et sexe.....	46
I .2 c- Terrain.....	46
I .3- Clinique.....	47
I .4 – Examens complémentaires.....	48
I .4 a- Biologie.....	48
I .4 b- Explorations thyroïdiennes.....	49
I .4 c- Echographie.....	52
I .4 d- Scintigraphie.....	52
I .4 e- Ponction cytologie.....	53
I .5 – Evolution.....	54
I .6 – Traitement.....	55
I .7 – Situations particulières.....	56
II – LA THYROIDITE DANS L’ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO : REVUE DE LA LITTERATURE.....	57
CHAPITRE II : L’encéphalopathie de Hashimoto.....	60

II .1 – Age et sexe.....	61
II .2 – Présentation clinique.....	61
II .2 a- Symptômes cliniques.....	62
II .2 b- Mode de survenue.....	63
II .2 c- Evolution.....	64
II .2 d- Synthèse.....	64
II .3 – Examens complémentaires.....	65
II .3 a- Biologie.....	66
II .3 b- Analyse du liquide céphalo-rachidien.....	67
II .3 c- Electroencéphalogramme.....	68
II .3 d- Scanner cérébral.....	68
II .3 e- Imagerie par résonance magnétique.....	69
II .3 f- Autres examens complémentaires.....	70
II .4 – Evolution.....	71
II .5 – Traitement.....	72
CHAPITRE III : Diagnostic différentiel.....	78
III .1 - Autres diagnostics d'encéphalopathie.....	79
III .2 – Atteinte neurologique de l'hypothyroïdie.....	82
CHAPITRE IV : Hypothèse physiopathologiques.....	84
IV .1- Hypothèse neuro-endocrinienne.....	85
IV .2 – Origine auto-immune.....	87
CONCLUSION.....	91
BIBLIOGRAPHIE.....	93

INTRODUCTION

L'encéphalopathie de HASHIMOTO ou la possibilité d'une encéphalopathie spécifique liée à une thyroïdite de HASHIMOTO est un concept qui n'est pas encore bien individualisé et dont le diagnostic est encore trop peu souvent évoqué.

A l'heure actuelle aucune preuve physiopathologique ou anatomo-pathologie n'a pu être apportée quant à la relation des deux pathologies.

Cependant, le nombre grandissant d'observations de la littérature évoquant des faits similaires amène à penser qu'il s'agit plus que d'une simple coïncidence.

Ce travail a donc pour but de présenter quatre observations d'encéphalopathie de HASHIMOTO, recueillies dans des services des Centres Hospitaliers de LIMOGES et de BRIVE, illustrant la présentation peu commune de cette pathologie et les difficultés diagnostiques qui peuvent en découler. Cette présentation sera suivie d'une revue de la littérature depuis 1966, date de la première présentation de l'encéphalopathie de HASHIMOTO, à nos jours.

Nous pourrions alors discuter les mécanismes physiopathologiques.

OBSERVATION N ° 1

Première hospitalisation : juin 1992

Une femme de 57 ans est hospitalisée dans un hôpital de la région parisienne par le SAMU pour état de mal convulsif nécessitant une intubation et une ventilation assistée.

Le scanner cérébral, la biologie et la ponction lombaire réalisés en urgence sont normaux. Un traitement par URBANYL est mis en place, l'évolution est favorable et la patiente regagne son domicile. Le diagnostic retenu est celui d'une origine iatrogène due à la prise d'AGREAL.

Deuxième hospitalisation : 22 juin 1992

La patiente est de nouveau hospitalisée pour épisodes convulsifs droits à type de crise adersive avec, au décours de l'épisode, une hémiparésie droite. L'examen neurologique à l'admission retrouve un coma léger, une ventilation spontanée, des réflexes cutanés plantaires en flexion, pas de signes déficitaires ; les pupilles sont égales et réactives. Sur le plan cardiovasculaire, la tension artérielle est à 15/10, la fréquence cardiaque à 90/mn. Le cœur est régulier à l'auscultation sans souffle perceptible. La patiente est apyrétique.

La patiente reçoit 20 mg de VALIUM et 2 mg de RIVOTRIL en urgence.

Examens complémentaires

L'électroencéphalogramme montre une dysrythmie lente sans signe de foyer ni activité paroxystique compatible avec un état post-critique.

Le bilan biologique est sans particularité.

La radiographie pulmonaire est normale.

L'électrocardiogramme est normal.

Le scanner cérébral est normal.

Evolution

La patiente est mise sous RIVOTRIL en intraveineux, puis un relais per os par DEPAKINE est instauré.

Le réveil se fait avec une grande désorientation temporo-spatiale et des troubles mnésiques à la 48^{ème} heure. L'examen neurologique est normal.

Un scanner cérébral injecté réalisé à J4 est normal.

L'évolution se fait vers la récupération totale des troubles neurologiques.

Rétrospectivement, l'interrogatoire retrouve la notion que la crise du mois de juin a été précédée de troubles tels tremblements, difficultés d'écriture pendant une dizaine de jours.

La patiente est mise sous DEPAKINE à 1.5 g par jour et regagne son domicile.

Dans les antécédents de la patiente on retrouve :

- sarcoïdose probable en 1977 avec érythème noueux, lymphome hilaire bilatéral, IDR négative, granulome à cellules géantes à l'histologie bronchique, traité par corticoïdes et INH,
- goitre,
- hypertension artérielle modérée.

Troisième hospitalisation : 8 août 1992

La patiente est de nouveau hospitalisée pour crises comitiales .

L'examen clinique retrouve une rigidité des quatre membres, pas de déficit neurologique, pas de mouvements anormaux. Les réflexes ostéotendineux sont vifs et diffusés. Il existe un grasping.

Le reste de l'examen met en évidence un goitre ferme et indolore.

Examens complémentaires

Biologie : le bilan biologique met en évidence une légère neutropénie avec 4000 globules blancs dont 1600 polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est à 10 mm à la 1^{ère} heure.

Le reste du bilan est normal avec créatinine, cholestérol, bilan hépatique calcémie, albuminémie normaux.

Le bilan immunologique est négatif avec Latex Waller Rose négatif, recherche de cryoglobuline négative, recherche d'anticorps anti-nucléaires, anticorps antigènes nucléaires solubles tous négatifs.

Le profil protéique est modifié avec une augmentation des IgA à 3.17g/l (n : 0.85 - 2.7 g/l) et des IgG à 18.8 g/l (n : 6.85 - 12.71).

Le dosage du cuivre et de l'enzyme de conversion dans le sang sont normaux.

Le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 9 μ U/l (N : 0.1 à 4), les taux de T3 et T4 sont normaux. L'échographie thyroïdienne met en évidence un nodule de 2 cm de diamètre se projetant en zone froide en scintigraphie avec un parenchyme thyroïdien adjacent normal.

L'analyse du LCR retrouve une protéinorachie à 28 g/l (N :0,15-0,50), une glycorachie à 4.2 mmol/l(N :1,2-2,8) et, à la cytologie, présence de deux éléments.

L'électroencéphalogramme met en évidence une activité de fond ralentie et présence d'anomalies lentes aiguës à prédominance antérieure gauche.

L'électrocardiogramme est normal.

La radiographie pulmonaire met en évidence un aspect réticulonodulaire diffus.

Le scanner cérébral est normal.

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale met en évidence une anomalie diffuse du signal de la substance blanche, sans caractère spécifique.

Une biopsie jéjunale est réalisée à la recherche d'une maladie de Wipple qui est normale.

La biopsie des glandes salivaires est normale.

Evolution

L'évolution se fait, après une phase de crises tonico-cloniques et de myoclonies permanentes, vers un état de récupération avec toutefois persistance de troubles neuropsychiques comme en témoignent les tests mettant en évidence des résultats inférieurs à la moyenne, une baisse d'efficacité globale, un mini mental test à 24/30.

Une substitution de l'hypothyroïdie a été mise en place, le diagnostic retenu est celui d'une probable thyroïdite de HASHIMOTO.

La patiente regagne son domicile avec un traitement par THYROXINE (37 gouttes par jour), RIVOTRIL (1/4 de comprimé 2 fois par jour), DEPAKINE CHRONO 500 (5 comprimés par jour), RENITEC 20 (1 comprimé par jour) (HTA), BACTRIM FORT (2 comprimés par jour) (Wipple).

En Octobre 1992, la patiente est vue en consultation neurologique ; l'interrogatoire retrouve une asthénie, des troubles de la mémoire et des pertes d'équilibre.

L'examen neurologique met en évidence des tremblements symétriques des deux membres supérieurs, les réflexes sont vifs et il existe un discret syndrome extra-pyramidal. Il n'y a pas eu de nouvelle crise comitiale. Le mini mental test est à 25/30.

La biologie est subnormale avec toujours une discrète neutropénie.

Quatrième hospitalisation : 4 novembre 1992

La patiente est hospitalisée en soins intensifs de neurologie pour état de mal épileptique et confusion avec pauses respiratoires. L'examen neurologique fait état d'un coma vigile avec confusion et désorientation temporo-spatiale. Il n'est pas retrouvé de déficit il existe un syndrome pyramidal bilatéral, un grasping bilatéral et quelques mouvements myocloniques de la face et du membre supérieur gauche.

Le reste de l'examen met en évidence une bradycardie sinusale et des épisodes d'hypothermie ; on note également une frilosité et une constipation.

Examens complémentaires

La biologie standard est normale, hormis une vitesse de sédimentation à 63 mm à la première heure.

Le bilan thyroïdien est perturbé avec un taux de TSH à 16.33 μ U/l (N : 0,1 à 3,2), un taux de T4 à 7 μ md (N : 9 à 25).

La cortisolémie ainsi que les taux de FSH et LH sont normaux.

Le dosage des anticorps antithyroglobuline est négatif alors que celui des antithyroperoxydase est positif (taux non communiqués).

L'électrocardiogramme retrouve une bradycardie sinusale isolée.

L'électroencéphalogramme retrouve un état de mal infraclinique.

Le scanner cérébral met en évidence un effacement des sillons et la présence de petits ventricules latéraux.

Evolution

L'évolution se fait vers la récupération d'une conscience normale avec diminution du syndrome pyramidal et des myoclonies avec l'augmentation progressive du LEVOTHYROX. On obtient une amélioration de l'électroencéphalogramme et du scanner cérébral au contrôle. L'état neurologique est bien amélioré, le mini mental test est à 30/30.

La patiente regagne son domicile avec un traitement par LEVOTHYROX 100 (à la dose 1 comprimé par jour), AVLOCARDYL 40 (1 comprimé par jour), GARDENAL (20mg par jour), DEPAKINE 1000 (2 fois par jour).

Cinquième hospitalisation : janvier 1993

Le 14 janvier, la patiente ressent à nouveau des troubles du caractère, des aphasies avec manque du mot et des clonies des quatre membres. Elle fait une chute sans perte de connaissance, elle est ensuite prise de tremblements dans l'après-midi et de troubles du langage, le tout suivi d'une crise comitiale.

Elle est donc de nouveau hospitalisée et, à l'arrivée aux urgences, elle fait deux crises comitiales généralisées.

Examens complémentaires

Le scanner cérébral est normal.

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale est normale.

On retrouve une selle turcique vide.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien retrouve une hyperprotéinorachie à 0.91g/l.

Le taux d'anticorps anti-thyroglobuline est à 176 UI/l et le taux d'anticorps anti-thyroperoxydase est à 2290 UI/l (N : 0 à 100).

Evolution

Il s'en suit une période avec confusion, hallucinations visuelles et auditives, des épisodes de cauchemars et de frayeurs.

Le diagnostic retenu devant ces manifestations est celui d'encéphalopathie de HASHIMOTO et la patiente est mise sous corticothérapie à 1mg/kg/jour en plus de son traitement habituel. Devant une évolution tout à fait favorable elle regagne son domicile.

Par la suite, la patiente est suivie dans le service de neurologie et d'endocrinologie du CHRU de LIMOGES en consultation.

Une hospitalisation pour bilan est réalisée le 9 octobre 1995 suite aux différentes plaintes de la patiente concernant une somnolence diurne et des ronflements nocturnes avec pauses respiratoires, l'examen clinique mettant en évidence une surcharge pondérale : 81 kg pour 159 cm.

La dose de corticothérapie est alors de 1mg les jours impairs et de 2 mg les jours pairs.

La recherche de syndrome d'apnée du sommeil est négative. Le bilan thyroïdien retrouve une TSH à 7.4 μ U/ml et une T4 à 13pg/ml. L'échographie thyroïdienne met en évidence deux nodules thyroïdiens, l'un à droite mesurant 16 mm, l'autre à gauche mesurant 8 mm. Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase retrouve un taux à 4558 UI/l.

En pratique, le LEVOTHYROX est augmenté à 150 μ g par jour et la corticothérapie est diminuée à 1mg par jour devant le maintien de l'état neurologique.

Par la suite la corticothérapie sera diminuée puis arrêtée en 1997.

En juillet 1999, alors que la corticothérapie est stoppée depuis deux ans, la patiente va bien, il n'y a pas eu de nouvel épisode neurologique. L'opothérapie est maintenue avec LEVOTHYROX à 200 μ g par jour, l'euthyroïdie clinique et biologique sont obtenues.

OBSERVATION N ° 2

Première hospitalisation : 10 février 1999

Mme D., 66 ans, est hospitalisée aux urgences du Centre Hospitalier de LIMOGES pour syndrome confusionnel transitoire avec troubles du comportement, agitation et désorientation temporo-spatiale.

L'examen clinique ne met pas en évidence de déficit neurologique ni de syndrome cérébelleux ; on ne retrouve pas de morsure de langue, ni de perte d'urine.

Antécédents

Diabète insulino-dépendant découvert à l'âge de 45 ans ayant nécessité récemment une hospitalisation dans le service d'endocrinologie pour déséquilibre avec hypoglycémies fréquentes. Diabète ayant comme complications une rétinopathie et une néphropathie.

Arthrose généralisée du rachis.

Hypercholestérolémie. Surcharge athéromateuse diffuse.

Examens complémentaires

Le bilan biologique standard ne retrouve pas de désordre métabolique particulier.

Il est mis en évidence une hypercholestérolémie.

Le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 8 μ U/ml (N : 0,2 à 4 μ U/ml) et un taux de T4I à 12.2pg/ml (N : 8,5 à 18,7 pg/ml).

Le taux d'anticorps anti-thyroglobuline est à 379 U/ml (N : 0 à 100).

La recherche de facteur rhumatoïde est négative, le Latex Waller Rose est négatif.

L'électroencéphalogramme est normal.

Evolution

L'évolution s'est faite vers la régression du syndrome confusionnel avec persistance d'une amnésie des faits.

Devant l'hypothyroïdie et la positivité des anticorps antithyroïdiens, le diagnostic de thyroïdite d'HASHIMOTO est porté et la patiente bénéficie de la mise sous LEVOTHYROX à doses progressive en plus de son traitement habituel (anti-agrégent plaquettaires, anti-ischémique, antalgiques, hypocholestérolémiant, benzodiazépine, insuline et inhibiteur de l'enzyme de conversion).

La patiente regagne son domicile.

Deuxième hospitalisation : 6 mars 2000

La patiente est de nouveau hospitalisée au Centre Hospitalier de LIMOGES pour altération de l'état général et perte d'autonomie. Vingt quatre heures après son arrivée dans le service d'endocrinologie, elle développe un épisode confusionnel aigu avec jargonaphasie, désorientation temporo-spatiale, agitation puis perte de connaissance.

Les épisodes confusionnels alternent avec des épisodes de lucidité.

L'examen neurologique met en évidence un discret syndrome cérébelleux avec dysarthrie et diminution de la sensibilité au diapason. Les réflexes ostéotendineux sont non retrouvés en achilléens.

Examens complémentaires

Le bilan biologique standard ne met pas en évidence de désordre métabolique ou ionique pouvant expliquer ces troubles.

L'hémoglobine glyquée est à 11 %, ce qui témoigne d'un déséquilibre du diabète.

Il n'est pas retrouvé de syndrome inflammatoire.

Le taux de cholestérol total est à 2.83g/l, avec un taux de LDL élevé à 1.86, les triglycérides sont à 1.05g/l.

Le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 7.42 μ U/ml et un taux de T4l à 11.5 pg/ml (N : 8,5 à 18,7 pg/ml), les anticorps anti-thyroperoxydase sont à 537 UI/l.

A noter que l'opothérapie avait été stoppée pour des raisons inconnues.

Le bilan immunologique est négatif.

Le dosage d'hormone antidiurétique est normal.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien est normale avec notamment une recherche par PCR de l'herpès virus négative.

Le scanner cérébral retrouve la présence d'une petite zone lacunaire capsulaire droite compatible avec une zone ischémique dont l'ancienneté est impossible à dater.

L'électroencéphalogramme montre la présence d'une souffrance cérébrale diffuse paraissant plus importante à gauche et sans crise.

L'écho doppler des vaisseaux du cou retrouve un aspect de surcharge athéromateuse diffuse modérée.

Evolution

Le diagnostic retenu est celui d'encéphalopathie de HASHIMOTO et la patiente est mise sous corticothérapie à la dose de 25 mg par jour de CORTANCYL.

Sur le plan neurologique l'évolution a été favorable, avec récupération complète.

La patiente regagne son domicile.

Troisième hospitalisation : août 2000

La patiente est de nouveau hospitalisée pour état confusionnel avec déséquilibre de diabète provoquant des hypoglycémies.

Elle est adressée par l'hôpital du DORAT, où elle était hospitalisée en convalescence pour une chute avec fracture du col fémoral gauche survenue le 11 mai 2000, ostéosynthésée par THS.

L'examen neurologique est normal. L'examen cardiovasculaire met en évidence la présence d'un souffle systolique, d'œdèmes des membres inférieurs et les pouls périphériques sont non perçus. Il existe une nécrose talonnière surinfectée à droite.

Le bilan biologique est très perturbé avec présence d'un syndrome infectieux avec anémie et une cytolysé hépatique.

Evolution

Après une stabilisation, le 28 août 2000 la patiente refait de nouveau un épisode confusionnel avec désorientation temporo-spatiale.

L'examen neurologique du 8 septembre 2000 retrouve une hémiparésie droite, une petite roue dentée et toujours un syndrome confusionnel chez une patiente alitée, en mauvais état général.

Examens complémentaires

Le nouveau bilan biologique est toujours aussi perturbé avec présence d'une insuffisance rénale avec hyperkaliémie, une cytolyse hépatique, un taux de prothrombine à 54 % spontané, l'ammoniémie est normale.

La ferritine est à 478 ng/ml (N 20-200), le fer sérique est effondré et la transferrine est élevée.

Le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 20 μ U/ml et un taux de T4I à 15.9 pg/ml.

Le taux d'albumine est à 18.6 g/l (N 39.1-47.8), la préalbumine à 0.04 (N 0.18-0.31).

Les taux de cortisol sérique et d'ACTH sont normaux.

Les sérologies d'hépatite A, B et C sont négatives.

L'ECBU retrouve la présence de levures.

L'électroencéphalogramme du 17 août met en évidence un tracé avec rythme de fond physiologique associé à des anomalies lentes modérées sans foyer critique.

Celui du 12 septembre met en évidence un rythme de fond physiologique avec présence d'anomalies lentes diffuses, à renforcement bi-fronto-temporal droit, faisant évoquer une souffrance cortico-sous-corticale.

Le scanner cérébral retrouve une atrophie cortico-sous-corticale et met en évidence une zone hypodense pariéto-occipitale gauche en faveur d'une zone d'ischémie.

Par la suite, l'état général de la patiente ne s'est pas amélioré, avec grabatisation nécessitant la pose d'une voie veineuse centrale et une alimentation parentérale.

Suite à une poussée d'hyperthermie la patiente est décédée, probablement d'un sepsis généralisé le 29 septembre 2000.

OBSERVATION N ° 3

Première hospitalisation : 30 décembre 1999

Mr V., 71 ans, est retrouvé par les pompiers chez lui au sol. Il est amené aux urgences du Centre Hospitalier de LIMOGES.

A l'arrivée aux urgences, l'examen met en évidence un mutisme, une hypertonie des quatre membres, un grasping bilatéral, une akinésie, des réflexes ostéo-tendineux vifs diffusés aux quatre membres, un possible signe de Babinski droit et des tremblements des extrémités. Le regard est fixe, il existe un ralentissement psychomoteur.

Le reste de l'examen met en évidence des troubles vasomoteurs des extrémités, un aspect d'hippocratisme digital. Les bruits du cœur sont réguliers, sans souffle, les pouls périphériques sont perçus mais faibles. L'auscultation pulmonaire retrouve des ronchi bilatéraux.

On note également des ecchymoses au niveau du genou gauche, une érosion sus-rotulienne ecchymotique droite, un aspect de cellulite et de bursite sus-rotulienne droite.

Antécédents

Néphrectomie gauche sur lithiase. Fractures du membre supérieur droit.

Situation sociale

Il s'agit d'un patient vivant seul à domicile, retransché, dans un contexte d'hygiène difficile, qui n'a aucune relation avec les membres de sa famille et n'a aucun suivi médical.

Il erre souvent dans les rues, confus. Il refuse de voir des gens à son domicile.

Examens complémentaires

Le bilan biologique met en évidence une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale fonctionnelle. Il existe un gros syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 40 mm à la première heure et une CRP à 60. Les globules blancs sont à 14400/mm³ avec 80 % de polynucléaires neutrophiles. La glycémie, le ionogramme, l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage de vitamine B12 et des folates et les gaz du sang sont normaux.

La ferritine est à 1031 ng/ml (N 30-300).

L'alcoolémie est normale.

Le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 7.73 μ U/ml et un taux de T4 à 12.6 pg/ml, le taux d'anticorps antithyroperoxydase est positif à 772 UI/ml.

Le bilan immunologique retrouve des anticorps anti-noyaux positifs au 1/60^{ème}, soit la limite du seuil significatif ; les anticorps anti-DNA natif ainsi que tous les anti-antigènes nucléaires solubles sont négatifs.

Le bilan infectieux est négatif (sérologie de la Syphilis, sérologie de Lyme, ECBU, coproculture).

L'analyse du liquide céphalo-rachidien retrouve une glycorachie à 3.9 mmol/l (N : .2 -2.8), une protéinorachie à 0.63 g/l, un taux d'albumine à 347 mg/l (N : < à 350) et un taux d'IgG à 48 mg/l (N : < à 34).

Le scanner cérébral montre la présence d'une atrophie cortico-sous-corticale avec dilatation tri-ventriculaire en sus-tentorielle et leucoencéphalopathie d'allure vasculaire.

L'électroencéphalogramme met en évidence un rythme de fond ralenti delta peu réactif, sans aucun caractère spécifique, mais traduisant une souffrance cérébrale diffuse.

L'échographie thyroïdienne retrouve un lobe droit à 26 mm sur 10 mm et un lobe gauche à 26 mm sur 10 mm, soit une thyroïde atrophique. Des deux côtés, l'aspect est discrètement inhomogène et hypoéchogène, compatible avec le diagnostic de thyroïdite.

L'échographie abdominale est normale.

Les radiographies retrouvent une fracture ancienne du coude droit, des séquelles de fracture du poignet gauche et une arthrose diffuse des deux genoux.

Evolution

Après une réhydratation, la fonction rénale s'est améliorée, les enzymes musculaires se sont normalisées. Les problèmes bronchiques se sont améliorés sous antibiothérapie.

Vingt quatre heures après son arrivée dans le service de rhumatologie, le patient a fait un épisode d'hémorragie digestive pour lequel la fibroscopie a mis en évidence une oesophagite stade 3, bulbite et duodénite qui a été traitée par MOPRAL et bi-antibiothérapie contre l'Helicobactère Pylori.

Sur le plan neurologique persiste un mutisme, une hypertonie, un syndrome frontal avec grasping, réflexe de succion ; un traitement par vitaminothérapie (B1, B6, PP, Spéciafoldine) est administré au patient devant la suspicion de carence et d'éthylisme mais sans aucun résultat. D'autre part, devant la dilatation ventriculaire présente à l'imagerie, des ponctions lombaires évacuatrices ont été réalisées mais là aussi sans aucun résultat.

L'hypothyroïdie, associée à un titre élevé d'anticorps anti-thyroïdiens, et une échographie confirmant le diagnostic de thyroïdite de HASHIMOTO, un traitement par LEVOTHYROX est débuté à la dose de 25 µg par jour.

En ce qui concerne les troubles neurologiques, le diagnostic d'encéphalopathie de HASHIMOTO a été retenu et le patient a été mis sous corticothérapie tout d'abord sous forme de bolus de SOLUMEDROL pendant une semaine (120 mg tous les 2 jours) puis un relais per os à la dose de 0.5 mg /kg/jour a été débuté.

La mise en place de la corticothérapie a permis une amélioration de l'état neurologique ; le patient reprend peu à peu une autonomie à la marche, paraît moins retranché, sourit, est volontaire. Il persiste un syndrome frontal et une hypertonie.

Après un mois et demi de traitement la TSH est normalisée. Le patient sera transféré en service de long séjour avant d'intégrer, par la suite, une maison de retraite.

OBSERVATION N° 4

Première hospitalisation : 12 janvier 1999

Mme G., 78 ans, est hospitalisée au Centre Hospitalier de BRIVE, dans le service de médecine interne pour des troubles du comportement, oublis et hallucinations visuelles.

Le bilan réalisé en urgence fait état d'une intoxication à la DIGOXINE et de troubles de coagulation dus à une prise d'anticoagulants non appropriée.

Antécédents

Hypertension artérielle. Personnalité hystérique.

Hospitalisée en octobre 1998 pour péricardite aiguë bénigne avec passage en fibrillation auriculaire transitoire due à une hyperthyroïdie par excès de traitement.

En fait, il s'agit d'une patiente qui, pendant de nombreuses années, a pris des extraits thyroïdiens pour maigrir. Le bilan retrouvait un taux de TSH à 0.065 μ U/ml, un taux de T4I à 2 pg/ml et un taux de T3I à 1.4 pg/ml. Le taux d'anticorps antithyroperoxydase est à 5360 U/l. L'échographie thyroïdienne retrouve une hypoéchogénicité, pas de nodule.

La patiente sort du service avec un traitement par anticoagulants.

Examens complémentaires

Le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 55.5 μ U/ml, les anticorps anti-thyroglobuline sont à 71 pg/ml et les anticorps anti-thyroperoxydase sont à 5560 pg/ml.

Le reste du bilan biologique retrouve une hypogammaglobulinémie à 3.6g/l, des taux de vitamine B12 et folates normaux, un taux d'ACTH et de cortisol 8 h 20 h normaux, des anticorps antinucléaires faiblement positifs à 1/80, la calcémie et le ionogramme sont normaux.

Radiographie pulmonaire normale.

Le scanner cérébral retrouve une hypodensité périventriculaire.

Evolution

Le syndrome confusionnel a régressé, il a été attribué à l'hypothyroïdie et à l'intoxication à la DIGOXINE. La patiente regagne son domicile avec un traitement par LEVOTHYROX et les anticoagulants sont remplacés par un antiagrégant.

Deuxième hospitalisation : 10 mars 2000

La patiente est de nouveau hospitalisée dans le service de médecine interne pour troubles du comportements, confusion, désorientation temporo-spatiale évoluant de façon fluctuante.

Examens complémentaires

L'électrocardiogramme est normal.

Le bilan biologique est normal.

Evolution

Une consultation psychiatrique fait avis d'une structure hystérique. Le mini mental test est à 17/30. L'état confusionnel est de nouveau attribué à une erreur de prise médicamenteuse. La patiente regagne donc son domicile avec une surveillance étroite de la prise médicamenteuse. Elle est alors sous 100µg de LEVOTHYROX par jour.

Troisième hospitalisation : 10 avril 1999

La patiente est hospitalisée dans le service de cardiologie pour bradycardie due au TILDIEM et à la DIGOXINE.

Les dosages médicamenteux sont en zone thérapeutique.

Cependant, il existe un tableau psychiatrique inquiétant, évoluant depuis sept jours avec délire sub-aigu, erreur de jugement, excitation, désorientation, délire paranoïde avec séquestration et agression sur sa voisine.

Le tableau s'aggrave dans le service avec apparition d'un délire persécutif, hallucinations visuelles et auditives, dysarthrie, désorientation temporo-spatiale.

L'examen neurologique est par ailleurs normal. Le bilan biologique est normal, notamment digoxinémie, calcémie et alcoolémie. Le taux de TSH est à 11.2 µU/ml.

La patiente est transférée dans le service de psychiatrie pendant quelques jours mais, devant l'aggravation des troubles neurologiques, elle est ré adressée en médecine interne.

L'examen à l'arrivée dans le service met en évidence un tableau d'encéphalopathie aiguë avec dysarthrie, coma stade I à II, tremblements diffus, quelques clonies, hypertonie et hyperthermie.

Examens complémentaires

Le bilan biologique standard est normal.

Le bilan immunologique retrouve des anticorps antinucléaires positifs à 1/80^{ème}, valeur limite du seuil de positivité mais stable depuis trois mois ; les anticorps antigènes nucléaires solubles sont tous négatifs, les anticorps antimitochondries et anti-estomac sont négatifs, les facteurs rhumatoïdes sont négatifs. La recherche de cryoglobulines est négative.

Les anticorps anti-thyroperoxydase sont à 8270 U/l et les anticorps antithyroglobuline à 61 U/l.

La thyrocalcitonine est normale.

Le taux d'angioconvertase est normal.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien retrouve une hyperprotéinorachie à 0.76 g/l, la recherche d'herpes virus I et II par méthode PCR est négative.

L'électroencéphalogramme est perturbé, il met en évidence une irrégularité thêta-delta, traduisant une souffrance diffuse.

Le scanner cérébral est inchangé par rapport à celui du mois de janvier.

Evolution

Le diagnostic retenu a été celui d'encéphalopathie de HASHIMOTO, un traitement par SOLUMEDROL en bolus a été débuté le 17 avril (240 mg en bolus sur 6 heures), suivi d'un relais per os par SOLUPRED à 60 mg par jour.

Dès le lendemain, il n'y avait plus de tremblements et la patiente est redevenue lucide en quelques jours.

Le 21 avril, une ponction lombaire de contrôle retrouve une protéinorachie à 0.66 g/l, les anticorps antithyroïdiens sont indétectables.

Le mini-mental test du 22 avril est à 21.5/30 celui du 3 mai à 27/30.

Un électroencéphalogramme de contrôle réalisé le 4 mai retrouve des anomalies thêta-delta bilatérales, le tracé est globalement ralenti avec une prédominance gauche.

La patiente est transférée dans un service de moyen séjour avec, comme traitement, entre autre LEVOTHYROX 125µg par jour et SOLUPRED 50 mg par jour.

Evolution ultérieure

Le 17 mai 1999, des tests neuropsychologiques sont réalisés : la patiente présente un manque du mot, les capacités attentionnelles sont faibles. On retrouve des éléments d'apraxie constructive marqués. Le quotient de détérioration est positif et signe une détérioration intellectuelle.

Le 25 mai 1999 le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 3.7 µU/ml, les taux d'anticorps antithyroperoxydase sont à 1631 U/ml, les anticorps antithyroglobuline sont inférieurs à 20.

L'électroencéphalogramme du 15 juin 1999 retrouve des bouffées lentes thêta-delta, parfois à fond rapide avec une discrète prédominance gauche.

Le 3 juin 1999, une consultation d'endocrinologie retrouve une patiente lucide, un peu anxieuse, le SOLUPRED est à la dose de 40mg par jour.

De nouveaux tests neuropsychiques sont réalisés et mettent en évidence une détérioration intellectuelle significative avec des fonctions exécutives altérées.

Le tableau clinique correspond donc à un profil dysexécutif, apparenté à la symptomatologie de type frontale ou sous-corticale. Le mini mental test est à 28/30.

Le 7 juillet 1999 est réalisée une IRM cérébrale qui met en évidence un discret élargissement des cavités ventriculaires et des sillons corticaux hémisphériques cérébraux. On note la présence de multiples hypersignaux en T2, disséminés dans la substance blanche, en faveur d'une leucoencéphalopathie. La répartition des signaux ne présente pas de spécificité et correspond à des signes d'encéphalopathie sous-corticale d'origine vasculaire.

Le 16 décembre 1999, un bilan thyroïdien est réalisé et retrouve un taux de TSH à 0.75 μ U/ml et un taux d'anticorps anti-thyroperoxydase à 1876 UI/l. La patiente est alors sous 20 mg de SOLUPRED.

Quatrième hospitalisation : 16 février 2000

Mme G. présente depuis quinze jours des hallucinations, un mini mental test réalisé à ce moment est à 18/30. En ambulatoire, le bilan thyroïdien retrouve un taux de TSH à 0.05 μ U/ml. La dose de SOLUPRED, qui était à 20 mg par jour, est alors augmentée à 30 mg par jour.

Face à ces déséquilibres et à la fragilité connue de la patiente, une hospitalisation semble préférable.

Le bilan biologique réalisé à l'entrée met en évidence une hépatite cytolitique grave avec des taux de transaminases à 100 fois la normale, un taux de prothrombine à 16 %.

Le bilan complémentaire retrouve des sérologies toutes négatives (hépatites A, B, C, CMV, MNI test négatif).

Evolution

Malheureusement, l'évolution est défavorable avec un coma hépatique avec hyperammoniémie. Le scanner cérébral ne montrait pas de saignement.

La patiente a été transférée dans le service de réanimation où l'évolution a été marquée par l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée, sur laquelle s'est greffée une septicémie à staphylocoque conduisant au décès de la patiente.

COMMENTAIRES

Ces quatre observations ont en commun la survenue de troubles neurologiques chez des patients porteurs d'une thyroïdite de HASHIMOTO. Le diagnostic d'encéphalopathie de HASHIMOTO a été porté dans les quatre cas. Certains points de ces observations peuvent être soulignés.

AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

La moyenne d'âge est de 68 ans (57 ans pour la plus jeune et 78 ans pour la plus âgée).

SEXE

Il s'agit d'une pathologie plutôt féminine puisque l'on retrouve trois femmes pour un homme.

PRESENTATION CLINIQUE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES

Il existe un certain polymorphisme clinique, chaque observation rapportant un tableau sémiologique différent. Il s'agit, dans tous les cas, d'une atteinte neurologique centrale.

L'élément qui revient le plus souvent est le syndrome confusionnel. Il peut être secondaire à une crise convulsive comme dans l'observation n° 1 ou être le premier symptôme de l'épisode neurologique comme dans l'observation n° 2. Son évolution est fluctuante avec de nombreuses récurrences.

Un syndrome frontal est retrouvé dans trois observations (n° 1, 3 et 4) avec grasping, akinésie, hypertonie et mutisme dans l'observation n° 3, hallucinations visuelles et auditives, clonies, hypertonies dans l'observation n° 4. Le syndrome frontal dans l'observation n° 1 survient au décours d'un épisode comitial et persiste un certain temps.

Dans l'observation n° 2, on retrouve un discret syndrome cérébelleux avec dysarthrie et diminution de la sensibilité au diapason.

Un syndrome pyramidal est décrit dans l'observation n° 1.

Des manifestations paroxystiques sont également présentes, telles des clonies, des crises convulsives avec état de mal, déficit post-critique, notamment dans l'observation n° 1.

Un discret syndrome extra-pyramidal est signalé dans les observations n° 1 et 2.

Dans l'observation n° 4, on note des épisodes avec des troubles psychiatriques importants tels hallucinations, cauchemars, conduite inappropriée, délires, conduisant au transfert de la patiente en unité psychiatrique.

On retiendra donc un certain polymorphisme clinique, témoignant de lésions plutôt disséminées, avec la possibilité de deux types de présentation : un type plutôt brutal avec une sémiologie très parlante et violente telle la présentation de l'observation n° 1 avec des crises comitiales généralisées, des états de mal convulsifs avec nécessité d'intubation ; un deuxième type se détache par la survenue plus insidieuse des troubles à type de dysfonction neuropsychique, avec davantage de difficultés de récupération.

D'autre part, il semble que chez un même patient la présentation clinique se répète alors qu'elle peut être très différente d'un patient à l'autre.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La biologie

Dans tous les cas, les patients sont en hypothyroïdie modérée avec des anticorps antithyroïdiens positifs surtout les anti-thyroperoxydase et de façon plus marquée que les anti-thyroglobuline.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien met en avant la présence d'une hyperproteinorachie dans trois observations sur quatre. Une hyper glycorachie est mise en évidence dans l'observation n° 3. Les sérologies sont négatives et les anticorps anti-thyroïdiens sont indétectables dans le LCR.

Le bilan immunologique met en évidence à deux reprises (observations n° 3 et n° 4) la présence d'anticorps anti-nucléaires, mais à des taux à la limite du seuil de positivité et stables sur plusieurs mois.

L'électroencéphalogramme

Dans la plupart des cas est anormal. Il met en évidence des anomalies lentes, diffuses, sur un rythme de fond normal ou ralenti.

Il traduit une souffrance cérébrale diffuse. Il se normalise avec l'amélioration des signes cliniques dans certains cas (n° 1), mais peut rester anormal dans d'autres cas (n° 4).

Le scanner cérébral

Il a été réalisé dans les quatre observations, parfois à plusieurs reprises. Il est souvent anormal au moment des crises, objectivant alors la présence de zones hypodenses faisant évoquer en premier lieu des zones d'ischémie, comme dans l'observation n° 4 où l'on retrouve une lésion périventriculaire stable sur le scanner de contrôle réalisé plusieurs mois après.

Cependant, ces lésions peuvent disparaître d'un scanner à un autre et même laisser place à d'autres lésions dans des territoires différents, comme en témoigne l'observation n° 2.

Dans l'observation n° 3, il est mis en évidence une dilatation tri-ventriculaire s'associant à un aspect de leucoencéphalopathie d'allure vasculaire.

L'imagerie par résonance magnétique

Elle a été réalisée à deux reprises et met en évidence des anomalies diffuses de la substance blanche sous forme d'hyper signal en T2.

A noter que dans l'observation n° 1, l'IRM de contrôle est normale et que dans l'observation n° 4, elle est réalisée en dehors d'un épisode neurologique.

EVOLUTION

L'évolution des troubles neurologiques est toujours favorable, bien que le pronostic vital soit parfois mis en jeu (observation n° 1).

Elle est faite de récurrences avec des intervalles libres de durée variable, intervalles pendant lesquels des séquelles peuvent persister, comme c'est le cas dans l'observation n° 4 où persiste une détérioration intellectuelle permanente.

Les signes neurologiques surviennent malgré une hypothyroïdie frustre, une euthyroïdie (n° 4), voire une hyperthyroïdie (n° 4).

La récupération neurologique est plus ou moins lente et semble être en rapport avec le type de troubles : lorsqu'il s'agit de troubles neurologiques d'installation insidieuse, la récupération se fait plus lentement, alors que lorsqu'il s'agit de troubles s'installant de façon brutale et spectaculaire, la récupération est plus rapide.

La durée d'hospitalisation est variable, allant d'une semaine à plusieurs mois ce qui témoigne d'une récupération variable.

Une remarque s'impose : deux des quatre patients sont décédés. Cependant, il reste à faire la part des choses entre les affections intercurrentes et l'encéphalopathie dans la survenue du décès. Il n'est pas établi que le décès soit dû à l'encéphalopathie directement, dans les deux cas, les tableaux ont montré une évolution en cascade d'évènements extérieurs à l'encéphalopathie.

TRAITEMENT

Plusieurs traitements ont été mis en place dans les observations.

Dans l'observation n° 1, devant des crises convulsives, un traitement par anticonvulsivants est mis en place, sans efficacité. Dans l'observation n° 3, un traitement par vitaminothérapie se révèle sans succès.

Il ressort de ces quatre observations que le seul traitement efficace est représenté par la corticothérapie. En effet, dans les quatre cas, seule la corticothérapie permet une amélioration clinique plus ou moins durable.

Plus ou moins durable car dans l'observation n° 2 la mise sous corticothérapie n'empêche pas la survenue d'un nouvel épisode de troubles neurologiques en considérant qu'ils sont bien en rapport avec l'évolution de l'encéphalopathie.

Par contre, dans l'observation n° 1, entre 1993, date de la mise sous corticothérapie, et juillet 1999, soit deux ans après l'arrêt de la corticothérapie, aucun nouvel épisode neurologique n'est apparu. Dans l'observation n° 3, la récupération est lente et incomplète mais le recul n'est pas assez important pour juger de l'efficacité du traitement.

Quoiqu'il en soit, il faut retenir que la corticothérapie est la seule thérapeutique permettant un état d'équilibre stable et durable sur le plan clinique, voire un espoir de guérison.

QUELQUES REMARQUES

En ce qui concerne la thyroïdite, elle est de découverte fortuite dans les quatre observations. La clinique est paucisymptomatique et l'hypothyroïdie biologique est plus ou moins marquée. Les anticorps anti-thyroperoxydase sont toujours très positifs, associés parfois à l'élévation des anticorps anti-thyroglobuline. L'échographie, réalisée trois fois sur quatre (n° 1, 3 et 4), est en faveur d'une thyroïdite, la thyroïde étant atrophique dans l'observation n° 3 et hypertrophique dans l'observation n° 1.

Le stade d'évolution de la thyroïdite de HASHIMOTO ne peut être déterminé avec précision. Cependant, on sait que dans 80% des cas, lors de la découverte d'une thyroïdite, les patients sont en euthyroïdie et que l'évolution spontanée se fait sur un mode chronique vers l'hypothyroïdie ; on peut donc supposer que, dans nos observations, elle évoluait déjà depuis un certain temps, ce qui peut être soutenu par le fait que, dans l'observation n° 1, la patiente a des antécédents de goitre non documenté et, dans l'observation n° 4, un long passé de prise d'extraits thyroïdiens a pu masquer des signes de thyroïdite, et en particulier l'hypothyroïdie.

En ce qui concerne l'encéphalopathie elle-même, on retiendra son polymorphisme clinique, la présence d'une hyperproteinorachie à l'analyse du liquide céphalo-rachidien et en imagerie (scanner cérébral et IRM), la présence de lésions disséminées et fluctuantes non spécifiques, tout comme les anomalies électroencéphalographiques.

On notera également la restitution des déficits neurologiques de façon quasi intégrale et la corticosensibilité de l'affection.

En faveur de l'association des deux pathologies, on peut retenir que :

- 1 - aucune cause n'est retrouvée pouvant expliquer l'encéphalopathie, bien que dans l'observation n° 1 les antécédents de Sarcoïdose auraient pu donner lieu à une atteinte neurologique ou dans l'observation n° 2 où la patiente est diabétique.

Les patients n° 3 et n° 4 étaient porteurs d'anticorps anti-nucléaires mais à des taux trop faibles pour pouvoir incriminer l'évolution d'une pathologie systémique.

D'autre part, le statut hormonal ne peut lui non plus être incriminé car une telle sémiologie avec des taux de TSH à 8 semble peu vraisemblable.

- 2 - on sait que la thyroïdite de HASHIMOTO peut être associée à d'autres pathologies auto-immunes, traduisant chez certains patients un terrain génétique et immunologique particulier ; dans nos quatre observations ce terrain semble exister, à en témoigner par les antécédents de Sarcoïdose associés à une thyroïdite chez la patiente n° 1, ou encore l'association diabète thyroïdite dans l'observation n° 2, ou

l'association anticorps anti-nucléaires et thyroïdite dans les observations n° 3 et 4.
Sur un terrain immunologique défaillant, pourquoi une pathologie auto-immune ne pourrait-elle pas s'étendre à plusieurs organes ?

3 - en ce qui concerne l'encéphalopathie elle-même, sa présentation clinique, son mode d'évolution, sa corticosensibilité et les éléments apportés par les examens complémentaires en font une pathologie inhabituelle, qui pourrait tout à fait, comme l'ont évoqué certains auteurs de la littérature résulter, d'un processus auto-immun.

Observations	Sexe Age	TSH en $\mu\text{U/l}$ N:0,1-4	Anticorps anti- thyroïdiens (TPO) (N:0à100)	EEG	Scanner cérébral	IRM	LCR (N :0,15-0,50)	Corticothérapie	Autres auto- anticorps
N° 1	1 ^{er} épisode	Limite	-	Anormal	Normal	-	-		
	2 ^{ème} épisode	Femme 57 ans	-	Anormal	Normal	Anormale	RAS		
	3 ^{ème} épisode	16,33	TPO positifs	Anormal	Anormal	-	-		
	4 ^{ème} épisode	7,4	TPO à 2290	-	Normal	Normale	Protéines à 0,91	+	
N° 2	1 ^{er} épisode	8	TPO à 379	Normal	-	-			
	2 ^{ème} épisode	Femme 66 ans	TPO à 537	Anormal	Anormal	-	Normal	+	
	3 ^{ème} épisode	20		Anormal	Anormal	-			
N° 3	1 ^{er} épisode	7,73	TPO à 772	Anormal	Anormal	-	Protéines à 0,63	+	Anticorps Anti- nucléaires
N° 4	1 ^{er} épisode	55,5	TPO à 5560	-	Anormal	-	-		
	2 ^{ème} épisode	-		-	-	-	-		
	3 ^{ème} épisode	Normale	TPO à 8270	Anormal	Anormal	Anormale	Protéines à 0,76	+	Anticorps Anti- nucléaires

DISCUSSION

En 1966, Brain et al., en Angleterre, décrivent pour la première fois l'encéphalopathie de HASHIMOTO à partir de l'observation d'un homme de 48 ans, porteur d'une thyroïdite de HASHIMOTO et qui développe une pathologie neurologique inhabituelle pour laquelle aucun diagnostic déjà connu ne peut être porté. Il établit alors une relation de cause à effet entre les deux pathologies, proposant une origine auto-immune à l'encéphalopathie.

Depuis, plusieurs auteurs ont rapportés dans la littérature des cas similaires, s'efforçant d'apporter des éléments nouveaux afin d'approfondir au mieux les hypothèses déjà émises. Nous allons donc comparer nos observations à 41 cas de la littérature, en soulignant essentiellement les points particuliers, afin de pouvoir, par la suite, discuter les hypothèses physiopathologiques.

CHAPITRE I

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

Dans toutes les observations de la littérature, les patients sont porteurs d'une thyroïdite de HASHIMOTO, connue antérieurement ou non.

I - Rappel sur la thyroïdite de HASHIMOTO

I.1 - Introduction

Rappelons que la thyroïdite de HASHIMOTO est une pathologie décrite pour la première fois en 1912, lorsque HASHIMOTO rapporte, sous le nom de struma lymphomatosa, une hypertrophie particulière de la thyroïde survenue chez quatre femmes d'âge moyen. La particularité de ce goitre résidait en la présence à l'histologie d'une infiltration lymphocytaire entourant de nombreux centres germinatifs au sein du parenchyme.

En 1956, les travaux de DONIACH et ROITT apportent une nouvelle dimension à la pathologie avec la découverte, dans le sérum des patients atteints de cette pathologie, d'anticorps antithyroïdiens circulants. Ce qui ouvre alors le chapitre des thyroïdites auto-immunes.

A l'heure actuelle, cette pathologie est mieux connue ; il s'agit d'une thyroïdite lymphocytaire chronique, dont le mode d'évolution est plutôt lent, associant sur le plan clinique un goitre, sur le plan biologique des anticorps antithyroïdiens circulants et est responsable, dans son évolution, le plus souvent d'une hypothyroïdie.

Elle requière, semble-t-il, un terrain génétique prédisposé et implique, sur le plan physiopathologique, une rupture de la tolérance immunitaire dont les mécanismes ne sont pas encore tout à fait élucidés. Ceci étant, la thyroïdite de HASHIMOTO est une pathologie qui ne pose, la plupart du temps, aucun problème diagnostique ou thérapeutique.

I.2 - Epidémiologie

a) Fréquence

En ce qui concerne sa fréquence, la thyroïdite de HASHIMOTO n'est pas une pathologie rare, elle toucherait environ 4% de la population générale. [28, 25]

Sa prévalence est en réalité difficile à déterminer puisqu'elle dépend des critères diagnostiques de la maladie. En effet, certaines études ont démontrées que :

- les signes de laboratoire (anticorps antithyroïdiens circulants) sont fréquents, de l'ordre de 11% dans la population générale. [3, 28, 25]
- leur association à des signes cliniques de dysthyroïdie n'est pas constante, de 1.5 à 3 % de la population générale. [25]

Des études récentes [1996 DAYAN. CM] démontrent à l'autopsie la présence de thyroïdite auto-immune chronique chez 40% des femmes et 20 % des hommes, dans la population générale.

b) Age et sexe

Elle survient le plus souvent chez la femme entre 30 et 60 ans. Il s'agit donc d'une pathologie plutôt d'âge moyen, cependant des thyroïdites ont été décrites chez des enfants de 10 ans et des sujets de plus de 80 ans.

C'est une pathologie plutôt féminine puisque l'on retrouve, selon les études, 1 homme pour 6 à 10 femmes atteintes. La fréquence augmente avec l'âge, pouvant atteindre 33 % chez les femmes de plus de 70 ans. [1-35]

c) Terrain

Il semble exister un terrain d'éclosion particulier dans la thyroïdite de HASHIMOTO, notamment un terrain génétique particulier, comme en témoignent les éléments suivants :

- ✓ l'influence de la génétique est suggérée par la fréquence excessive des thyroïdites dans certaines familles, touchant jusqu'à 50 % des apparentés au premier degré [2],
- ✓ elle est liée à l'haplotype HLA DR5, avec un risque relatif multiplié par 3 ou 4. Plus récemment, le rôle HLA DqB1 a été mis en évidence dans la survenue de la maladie [2],
- ✓ il existe des affections auto-immunes extrathyroïdiennes spécifiques d'organe ou plus rarement systémiques associées à la thyroïdite de HASHIMOTO chez un même patient [2]. Il a été décrit également des tableaux de polyendocrinopathies auto-immunes, pour lesquelles, la forte liaison avec le système HLA est notable.

I.3 - Clinique

Il est à noter qu'il existe un certain polymorphisme clinique dans la thyroïdite de HASHIMOTO qu'il peut être nécessaire de préciser afin d'aboutir à une meilleure connaissance du diagnostic.

Classiquement, il s'agit d'une femme d'âge moyen, dont le motif de consultation est l'apparition d'un goitre. Apparue progressivement au fil des semaines ou des mois, il est de volume moyen, symétrique, indolore, non vasculaire, non compressif, homogène ou modérément bosselé. L'évolution étant le plus souvent lente, la patiente est, à ce stade, en euthyroïdie dans 80 % des cas. Parfois, on retrouve une légère hypothyroïdie se traduisant par un peu de fatigue, quelques crampes, une petite prise de poids, d'éventuels troubles gynéco-endocriniens mais, sauf exception, la patiente n'est pas en grand hypométabolisme. [2]

En dehors de cette forme classique, il existe d'autres formes cliniques, parfois plus trompeuses :

- ✓ il peut exister des poussées se traduisant par une douleur au niveau du cou et un goitre grossissant rapidement, faisant évoquer une thyroïdite sub-aiguë,

- ✓ parfois, sur un goitre ancien, peuvent apparaître des signes de compression, des troubles de phonation ou de déglutition. On peut également retrouver des adénopathies de voisinage pouvant faire évoquer le diagnostic de cancer de la thyroïde,
- ✓ parfois, le goitre est manquant car la thyroïdite a évolué sur un mode atrophique et ceci peut conduire à un tableau clinique de myxœdème,
- ✓ un nodule isolé, développé sur un corps thyroïde de taille normale ou modérément augmenté, est une éventualité rare.

Dans 80 % des cas, lors de la première consultation, les patients sont en euthyroïdie ou en légère hypothyroïdie dans 15 % des cas.

Il est admis que dans 80 % des cas l'évolution se fera vers l'hypothyroïdie.

Il est à noter des cas d'hyperthyroïdie, révélés dans ce cas au tout début de la maladie, représentant 5 % des cas. Ces hyperthyroïdies vont des simples signes discrets et transitoires d'hyperthyroïdie à de véritables thyrotoxicoses.

I.4 - Examens complémentaires

a) Biologie

Sur le plan biologique, le bilan inflammatoire, non spécifique, peut être perturbé :

- vitesse de sédimentation élevée mais ne dépassant pas 20 à 50 mm à la première heure,
- hyperalpha 2 globulinémie,
- hypergammaglobulinémie.

On peut doser certains témoins de l'état métabolique :

- volume globulaire moyen augmenté,
- cholestérol total augmenté en cas d'hypothyroïdie.

b) Explorations thyroïdiennes

Dosage des hormones thyroïdiennes

- Dosage de thyroïdostimuline

Ce dosage se fait à l'heure actuelle par radio-immunologie en méthode ultrasensible. Les résultats sont donnés en micro unités par millilitre.

Une valeur de TSH élevée est en faveur d'une hypothyroïdie. Elle est dite frustrée si la T4 libre est normale

Les valeurs normales varient d'un laboratoire à l'autre.

- Dosage de thyroxine libre (T4)

Ce dosage de formes libres a remplacé les dosages d'hormonémies totales car il évalue mieux la forme active. Les taux sont donnés en pg/ml et les dosages sont effectués par radio-immunologie.

La diminution du taux de T4 libre est un signe d'hypothyroïdie franche.

Dosage des anticorps antithyroïdiens

Le dosage des anticorps antithyroïdiens est obligatoire pour affirmer le diagnostic de thyroïdite de HASHIMOTO.

Il existe à l'heure actuelle, un certain nombre d'anticorps antithyroïdiens, dont trois types essentiels sont les plus fréquemment dosés :

- les anticorps antithyroperoxydase (TPO).

L'antigène correspondant à ces anticorps est contenu dans la fraction microsomiale, d'où son nom d'origine anticorps antimicrosomial ; par la suite, il a été démontré que cet antigène était la thyroperoxydase, enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Le dosage sérique le plus spécifique et le plus sensible de ces anticorps est donné en radio-immunologie, avec des résultats exprimés en unités par millilitres.

Les valeurs usuelles sont inférieures à 100 UI/ml.

Dans le cas de la thyroïdite de HASHIMOTO, ces anticorps sont positifs dans 90 à 100 % des cas [3]. D'autre part, il est à noter que ces anticorps sont retrouvés chez 5 % de la population générale de façon asymptomatique et dans 80 % des cas de maladie de Basedow. [35]

Des anticorps sont retrouvés à des titres élevés aussi bien chez des patients euthyroïdiens qu'hypothyroïdiens ou encore en hyperthyroïdie.

- les anticorps antithyroglobuline.

La thyroglobuline est synthétisée par les cellules thyroïdiennes et sécrétée dans la lumière folliculaire. Elle est le précurseur des hormones thyroïdiennes.

Le dosage se fait également par radio-immunologie. Leur taux doit être inférieur à 50 UI/ml. Dans les thyroïdites de HASHIMOTO, leur prévalence est moindre que pour les anticorps antithyroperoxydase (de l'ordre de 40 %).

A noter qu'ils sont retrouvés dans 25 % des maladies de Basedow et de 0 à 5 % de la population générale. [35]

- les anticorps anti-récepteur de la TSH.

Le récepteur de TSH est exprimé au pôle basolatéral des cellules thyroïdiennes.

La méthode de dosage la plus utilisée à l'heure actuelle est la mesure de l'inhibition de liaison de la TSH radio marquée à son récepteur (méthode TRACK). C'est un dosage réalisé de façon moins courante mais il peut être parfois utile dans la thyroïdite de HASHIMOTO, notamment en cas d'hyperthyroïdie où leur positivité peut être attendue.

Ces anticorps seraient tenus pour responsables de l'hyperactivité fonctionnelle thyroïdienne de la maladie de Basedow, par un effet de stimulation.

Ces anticorps peuvent être présents dans la thyroïdite de HASHIMOTO.

Il est donc à retenir que :

- la présence d'anticorps antithyroïdiens circulants est un examen indispensable pour porter le diagnostic de thyroïdite de HASHIMOTO,
- que les anticorps les plus spécifiques sont les anticorps antithyroperoxydase,
- il existe de vraies thyroïdites de HASHIMOTO, avec absence d'anticorps circulants,
- les anticorps antithyroperoxydase peuvent être présents dans la maladie de Basedow ou chez certains patients porteurs de cancer thyroïdien.

Les résultats sont donc toujours à confronter au contexte clinique et aux autres critères diagnostiques.

c) Echographie

L'aspect classique à l'échographie d'une thyroïdite de HASHIMOTO est celui d'une hypertrophie de la grande thyroïde modérée et symétrique avec une hypoechogénéicité diffuse.

Cependant, on peut retrouver des aspects associant nodules et hypoechogénéicité, ce qui pose alors un problème de diagnostic différentiel avec les goitres multinodulaires.

Cet aspect d'hypoéchogénéicité se retrouve également dans la maladie de Basedow. [6]

d) Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie est un examen de pratique courante dans la recherche étiologique de la pathologie thyroïdienne.

Dans le cadre seul de la thyroïdite de HASHIMOTO, la scintigraphie n'est pas un examen utile au diagnostic si les critères cliniques, biologiques et échographiques concordent.

L'aspect scintigraphique d'une thyroïdite de HASHIMOTO réalise classiquement une fixation hétérogène réalisant une « image en damier ».

Mais d'autres aspects peuvent être retrouvés, n'excluant pas une thyroïdite de HASHIMOTO :

- fixation normale avec répartition hétérogène,
- hypofixation homogène du traceur,
- hyperfixation homogène du traceur, survenant souvent au début de la maladie, pouvant faire évoquer une maladie de Basedow.

e) Ponction cytologie

La ponction cytologie consiste en une ponction à l'aiguille du parenchyme thyroïdien. Le plus souvent elle se fera sur une zone hypoechogène sous contrôle échographique.

Les altérations histologiques retrouvées lors de la thyroïdite de HASHIMOTO comportent :

- un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire intéressant l'ensemble de la glande et pouvant s'organiser en follicules lymphoïdes pourvus de centres germinatifs,
- une métaplasie oxyphile de l'épithélium folliculaire avec des cellules épithéliales plus volumineuses qu'à l'état normal, à cytoplasme éosinophile appelées cellules d'ASKANAZY ou cellules de HÜRTHLE. Cette métaplasie est associée à une hypoplasie des follicules et à une raréfaction de la colloïde, [3]
- une fibrose interlobulaire, dont l'importance est variable selon le stade évolutif et qui ne franchit jamais la capsule thyroïdienne. [3]

Ces trois lésions sont en proportion variable suivant le stade de la maladie et l'âge du sujet :

- l'infiltration lymphoplasmocytaire est plus accentuée après 40 ans,
- la réaction fibreuse est moins marquée chez l'enfant que chez l'adulte,
- à un stade tardif de la maladie, la sclérose est plus importante qu'au début de la maladie,
- les cellules de HÜRTHLE sont très rares chez l'enfant.

En pratique, seule la cytologie apporte la preuve diagnostique de thyroïdite de HASHIMOTO. Mais, cette méthode, jugée trop invasive pour une pathologie bénigne, est réservée aux observations difficiles.

Cependant, elle comporte des pièges. Certains auteurs rapportent qu'il peut exister, dans un nombre de cas non négligeable, à côté des lésions lymphomateuses, des images tout à fait caractéristiques de thyroïdite de HASHIMOTO ou encore que, sur des pièces de thyroïdectomie totale pour cancer, a été retrouvé une infiltration lymphocytaire plus ou moins diffuse. [3]

Ces erreurs tiennent au fait que la ponction cytologie ne concerne qu'une partie du parenchyme thyroïdien.

I.5 - Evolution

La thyroïdite de HASHIMOTO est une pathologie d'évolution chronique qui peut longtemps rester silencieuse. Son évolution se fait donc le plus souvent sur plusieurs années.

Les patients sont déjà en hypothyroïdie au moment du diagnostic ou le deviendront au fil des mois ou des années, cependant que diminue le volume du goitre et s'abaisse le taux des anticorps antithyroïdiens.

Le goitre

L'évolution peut se faire vers la résolution spontanée au fil des années, la thyroïdite évoluant vers un mode atrophique par destruction du parenchyme. Quoiqu'il en soit, le goitre est soit régressif soit stationnaire ; toute augmentation de volume du goitre ou toute modification clinique doit faire évoquer une pathologie sous-jacente.

Les anticorps antithyroïdiens

Les taux d'anticorps antithyroïdiens diminuent progressivement, mais ils peuvent rester positifs pendant des mois voire des années. Il ne semble pas exister de corrélation entre le taux d'anticorps circulants et les variations hormonales ou le volume du goitre. La thyroïdite de HASHIMOTO est une pathologie bénigne, de bon pronostic, bien que de très rares transformations lymphomateuses aient été rapportées.

I.6 - Traitement

Le traitement repose sur la correction d'une éventuelle hypothyroïdie, l'objectif étant d'obtenir une euthyroïdie clinique et biologique stable.

Actuellement, le traitement le plus utilisé repose sur la lévothyroxine (LEVOTHYROX ou L-THYROXINE ROCHE) en une prise unique quotidienne.

Les besoins de T4I chez l'adulte ont été estimés entre 1.6 et 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et la dose moyenne efficace à 112 $\mu\text{g}/\text{jour}$. Il existe des variations des besoins hormonaux physiologiques d'un individu à un autre, c'est pourquoi la dose utile de T4I est atteinte individuellement par paliers.

Dans la thyroïdite de HASHIMOTO, il ressort que plus le traitement est débuté tôt, dès l'augmentation de la TSH, plus la diminution du goitre est réelle et ceci est valable d'autant plus que l'hypothyroïdie était prononcée.

Surveillance

Elle apprécie l'efficacité du traitement et recherche les signes de surdosage.

On réalise une surveillance clinique et biologique en mesurant le taux de TSH.

Le traitement devient le plus souvent un traitement à vie et le dosage de TSH se fait tous les 6 mois à 1 an.

Place de la chirurgie

La majorité des patientes relève d'un traitement médical, mais il est parfois nécessaire d'avoir recours à la chirurgie :

- dans le cas de la non diminution du goitre ou de l'augmentation de celui-ci, malgré un traitement adapté, cela suggérant l'évolution d'une pathologie maligne,

- en cas de doute vis à vis des diagnostics de lymphome ou de cancer thyroïdien,
- en cas de goitre multinodulaire, compressif ou s'accompagnant d'adénopathies.

I.7 - Situations particulières

Il existe des situations particulières d'association qui peuvent être :

- l'association à un cancer thyroïdien ; en effet, un goitre de thyroïdite de HASHIMOTO peut être le siège d'un cancer surtout papillaire ou vésiculaire. L'incidence de cette association variant de 0.5 à 23 % selon les études, [3]
- l'association à un lymphome ; en effet les lymphomes thyroïdiens non hodgkiniens représentent moins de 10 % des tumeurs primitives de la thyroïde. Ils peuvent être associés à une thyroïdite de HASHIMOTO. [3]
- l'association à d'autres maladies auto-immunes qui se développent sur le même terrain génétique prédisposé. Il peut s'agir :
 - soit de maladies spécifiques d'organe comme le diabète de type I, la maladie d'Addison, l'anémie de Biermer, la myasthénie, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, le purpura thrombopénique, le vitiligo,
 - soit de maladies systémiques comme le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, la sarcoïdose.

Cette liste est non exhaustive car il existe beaucoup d'associations possibles.

On peut donc retenir que le diagnostic de thyroïdite de HASHIMOTO est porté selon les critères suivants :

- présence d'un goitre,

- présence d'anticorps antithyroïdiens circulants, notamment les anticorps anti-thyroperoxydase,
- éventuellement hypothyroïdie.

La ponction cytologie est le seul examen apportant la preuve diagnostique.

II - La thyroïdite dans l'encéphalopathie de HASHIMOTO : revue de la littérature

Dans les observations de la littérature, la plupart du temps, la thyroïdite est de découverte fortuite, au cours du bilan étiologique, notamment par la présence d'anticorps antithyroïdiens, surtout pour les antithyroperoxydase à des taux généralement élevés, associés ou non à une élévation des anti-thyroglobuline.

Sur le plan clinique, dans peu de cas seulement est notée la présence d'un goitre ou de signes cliniques d'hypothyroïdie. Il s'agit, quand ils existent, de signes cliniques plutôt frustrés tels une dépilation associée à une légère alopecie diffuse signalée dans l'observation de GHAWCHE, ou encore des signes au niveau de la peau et des phanères [14]. Seuls BRAIN et TRUSH rapportent des signes de myxœdème. Dans quelques observations une scintigraphie ou une échographie ont été réalisées et sont venues conforter l'hypothèse diagnostique.

Des biopsies ont également été réalisées et ont confirmé le diagnostic de thyroïdite de HASHIMOTO par la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire.

Sur 41 observations, la thyroïdite était connue dans 8 cas seulement.

En ce qui concerne le statut hormonal au moment de l'apparition des troubles neurologiques, tous les cas de figure ont été retrouvés, les patients étant en hypo, hyper ou euthyroïdie.

En effet, à deux reprises les épisodes neurologiques sont survenus alors que les patients étaient en hyperthyroïdie ; BARKER a été le premier à présenter une observation d'encéphalopathie associée à une thyroïdite avec hyperthyroïdie et anticorps anti-thyroperoxydase positifs.

Les troubles peuvent également survenir sur une thyroïdite antérieurement connue, traitée, mais insuffisamment substituée [LOISEAU] ou encore traitée et équilibrée.

Ces résultats nous amènent à penser que, s'il existe un lien entre la thyroïdite et l'encéphalopathie, rien ne permet en outre de déterminer le stade évolutif de la pathologie thyroïdienne au moment de l'apparition des troubles neurologiques. En effet, on sait qu'au moment du diagnostic de la thyroïdite, 80% des patients sont en euthyroïdie alors que l'on peut déjà retrouver des examens complémentaires contributifs et une biopsie mettant en évidence l'infiltrat lymphoplasmocytaire. Dans les différentes observations, le fait de retrouver à des taux significatifs des anticorps anti-thyroïdiens circulants apporte la preuve que la pathologie est évolutive et, dans la plupart des cas, le statut hormonal évoluera vers l'hypothyroïdie en l'absence de traitement.

D'autre part, il ne semble pas exister de corrélation entre le statut hormonal et l'apparition des troubles neurologiques ; on retrouve dans la littérature 18 cas d'euthyroïdie, 21 cas d'hypothyroïdie et 2 cas d'hyperthyroïdie en tout début de maladie neurologique.

Cependant, notons que dans l'observation de LATAINVILLE, l'auteur souligne l'aggravation de la symptomatologie neurologique de façon contemporaine à l'augmentation de taux de TSH.

Dans nos observations, il s'agit d'hypothyroïdie frustrée dans la plupart des cas, et les récurrences peuvent survenir malgré une substitution efficace.

En ce qui concerne l'évolution de la thyroïdite, elle se fait sous traitement substitutif vers l'euthyroïdie associée à une régression des taux d'anticorps anti-thyroïdiens circulants.

CHAPITRE II

L'ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO

En ce qui concerne l'encéphalopathie elle-même, la revue de la littérature permet d'apporter des particularités supplémentaires à nos observations, notamment en ce qui concerne la présentation clinique, mais également au niveau des examens complémentaires, pour certains non réalisés dans notre étude ou pour d'autres dont les résultats apportent des éléments tout à fait intéressants.

II.1 - Age et sexe

On note une prédisposition féminine, ce qui ne semble pas étonnant du fait d'un pré-recrutement dû à la thyroïdite. On retrouve ainsi 36 femmes pour 5 hommes.

L'âge moyen de survenue est de 45 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 86 ans.

Notons la description de plusieurs cas d'encéphalopathie en pédiatrie (SHEIN : fillette de 14 ans ; SHAW : fillette de 14 ans ; TAKAHASHI : fillette de 12 ans)].

Cet âge moyen de survenue diffère de nos observations où les patients étaient d'une manière générale plus âgés.

II.2 - Présentation clinique

En ce qui concerne la présentation clinique, on se rend compte que celle-ci est très polymorphe, ce qui rend impossible toute description sémiologique typique.

L'observation qui reste la plus parlante et la plus représentative de cette sémiologie est la toute première, celle de BRAIN et al., décrite en 1966.

Il s'agit, pour résumer, d'un homme de 48 ans, sans antécédent particulier, qui va subir sur 3 ans, 16 épisodes neurologiques différents, avec des signes cliniques très diversifiés, énumérés ci-dessous :

1. dysesthésie de l'hémicorps droit,

2. hémiplégie droite et aphasie,
3. coma tétraplégique avec respiration de Cheynes-Stockes,
4. dysarthrie,
5. une hémiplégie gauche avec hémianopsie latérale homonyme,
6. hémidysesthésie gauche avec confusion,
7. un engourdissement de la partie gauche de la langue,
8. une dysarthrie avec confusion,
9. une aphasie avec hémiplégie droite,
10. une hémidysesthésie gauche avec confusion puis cécité brutale droite, suivie de troubles sensitifs de l'hémicorps gauche, une hémiplégie gauche avec hémianopsie gauche et dysarthrie,
11. confusion avec hémiparésie droite,
12. hallucinations,
13. hémiplégie gauche avec hémianopsie gauche et mouvements athétosiques bilatéraux,
14. agitation, hallucinations visuelles,
15. troubles dysphasiques avec discrète hémiparésie droite, tremblements des quatre membres et fasciculations au niveau des muscles des mains,
16. dysesthésies de l'épaule gauche.

Notons qu'après tous ces épisodes survenus sur trois ans, le patient récupère entièrement ses fonctions motrices et intellectuelles.

Notons également qu'une corticothérapie de quatre mois a été inefficace sur les récurrences.

a – Symptômes cliniques

Une symptomatologie similaire peut être retrouvée dans les autres observations de la littérature ; on retrouve de façon fréquente :

1 – des déficits focaux

- Des déficits focaux, tels une hémiplégie, une paralysie faciale, une tétraplégie une aphasie ou encore une cécité transitoire [10], une diplopie [22] une hémianopsie, une dysarthrie transitoire [10].

L'examen neurologique met en évidence des réflexes ostéotendineux vifs, des réflexes cutanés plantaires en extension de façon uni ou bilatérale lors de certains déficits, évoquant une atteinte pyramidal.

Ces déficits se présentent sous la forme d'accidents ischémiques transitoires puisqu'ils régressent toujours et ne durent que quelques heures voire quelques jours ne laissant aucune séquelle motrice ;

2 – des manifestations paroxystiques

- De nombreuses fois l'on retrouve dans les observations de la littérature des manifestations paroxystiques telles des crises convulsives, généralisées ou non, tonico-cloniques, pouvant aller jusqu'à l'état de mal épileptique amenant parfois au coma, mettant alors en jeu le pronostic vital. Les crises convulsives peuvent être suivies de déficits post-critiques régressifs.

Ces épisodes sont souvent récidivants. Ils se manifestent plus volontiers comme les déficits moteurs chez des patients plutôt jeunes.

Notons également la survenue fréquente de myoclonies ;

3 – un syndrome extra-pyramidal

- Une sémiologie de type extrapyramidale a également été décrite [29] avec hypokinésie, rigidité, ceci chez des patients plutôt âgés (77 ans) ;

4 – un syndrome cérébelleux

- Un syndrome cérébelleux vrai a été décrit par MANTO et al. ; il s'agissait d'un syndrome cérébelleux avec dysmétrie, adiadococinésie du membre supérieur gauche, traduisant un syndrome cérébelleux cinétique unilatéral. TAKAHASHI écrit dans son observation une ataxie cérébelleuse ;

5 – des manifestations neuropsychiques

- Des manifestations neuropsychiques avec des états pseudo-démence, des confusions, des désorientations temporo-spatiales sont fréquemment retrouvées.

On note de nombreux syndromes confusionnels, mais aussi de véritables syndromes frontaux.

Parfois, le tableau neurologique évolue vers des troubles des fonctions cognitives qui se détériorent au fil des épisodes d'encéphalopathie avec une récupération de plus en plus difficile, faisant évoquer chez des patients d'un certain âge une démence plutôt qu'une encéphalopathie de cause curable.

Il est à noter que l'on retrouve, dans l'observation d'une fillette de 12 ans [20], l'apparition, au fil des épisodes convulsifs, de comas, d'épisodes déficitaires... d'une détérioration mentale évoluant malgré le traitement par corticothérapie.

L'imagerie mettant en évidence une atrophie importante. Ceci représente un cas particulier d'évolution défavorable. Concernant une personne plus âgée, il pourrait y avoir de réels facteurs de démence, tels une pathologie vasculaire concomitante ou encore une dégénérescence due au vieillissement. Dans ce cas présent, la détérioration est très certainement liée à l'encéphalopathie de HASHIMOTO ;

6 – des troubles psychiatriques

- Des troubles psychiatriques graves sont également décrits avec hallucinations, délires paranoïdes. Ces troubles sont difficiles à cerner car il faut faire la part des choses entre un vrai problème psychiatrique et les manifestations aiguës d'un syndrome confusionnel ou d'un syndrome frontal.

De la même façon, on retrouve des patients qui étaient suivis pour dépression depuis plusieurs années, jusqu'à ce qu'ils développent des troubles neurologiques plus importants, ramenant alors à reconsidérer l'accès dépressif comme étant secondaire à une pathologie neurologique ;

7 – une sémiologie vestibulaire

- A plusieurs reprises, une sémiologie de type vestibulaire a été décrite dans la littérature [25, 28]. Il s'agit le plus souvent d'un désordre vestibulaire d'origine centrale avec des vertiges, un nystagmus, une ataxie.

8 – une sémiologie sensitive

- Une sémiologie sensitive est parfois retrouvée [10, 23], se traduisant par des fourmillements dans un membre, une hypoesthésie transitoire. Ces troubles sont dans tous les cas réversibles.

On note donc une sémiologie neurologique très diversifiée.

b – Mode de survenue

Le mode de survenue de ces troubles est variable, il peut être brutal avec des signes neurologiques de gravité d'emblée maximale ou être précédé de troubles tels une apathie, des troubles cognitifs, une asthénie, un désintérêt inhabituel pour les choses de la vie courante. Le mode de survenue peut être plus insidieux, avec apparition d'une détérioration intellectuelle s'installant progressivement.

c- Evolution

L'évolution des signes neurologiques est faite de récurrence-rémission, avec la plupart du temps, récupération ad-integrum des fonctions neurologiques.

La durée des signes neurologiques est variable, de quelques heures à plusieurs semaines.

Sous corticothérapie, l'évolution est plus rapidement favorable et ce traitement permet également une stabilité de l'état clinique.

d - Synthèse

KOTHBAUER et al. ont proposé, en 1996, une classification en deux grands types cliniques ou deux grands syndromes de ces signes cliniques, suivant leur étude :

- type n° 1 : le type vascularité, caractérisé par la survenue d'épisodes de déficits focaux transitoires, les fonctions cognitives étant affaiblies ou non ; il peut y avoir crise convulsive ou non. L'examen neurologique peut révéler un déficit résiduel focal et des altérations de la fonction cognitive modérées. Les patients peuvent présenter des troubles de la conscience aigus ou sub-aigus avec une somnolence transitoire ou un coma. L'évolution est faite de rémissions-récurrences, avec des intervalles libres variables ;

- type n° 2 : le type diffus et progressif avec détérioration insidieuse et progressive ; détérioration mentale allant jusqu'à la démence. Des crises d'épilepsies focales ou diffuses sont généralement présentes, de même que les myoclonies et les tremblements. Il n'y a pas de déficits neurologiques focaux et les tests neuropsychiques retrouvent des déficits cognitifs variables. L'évolution clinique montre des fluctuations.

Ce regroupement en deux types cliniques est tout à fait satisfaisant et c'est ce que l'on retrouve, même dans nos observations : un type avec des déficits, une confusion comme dans l'observation n° 1 et un type plus insidieux avec détérioration mentale, comme dans les observations n° 3 et 4.

On remarque que chez un même sujet peuvent survenir des épisodes différents les uns des autres par leur sémiologie mais, d'une façon générale, les mêmes symptômes ont tendance à se répéter chez un même patient.

II.3 - Examens complémentaires

Les examens complémentaires, dans la revue de la littérature, apportent quelques éléments supplémentaires à ceux de nos observations mais, dans l'ensemble, ils ne permettent pas de définir de façon certaine les mécanismes impliqués dans cette pathologie.

Il est bien évident que, devant une telle présentation clinique, une batterie d'examens s'impose, permettant d'éliminer les autres causes d'encéphalopathies (vasculaire, tumorale, toxique, infectieuse, métabolique...) car l'encéphalopathie est un diagnostic d'élimination. Nous ne détailleront dans ce paragraphe que ceux qui semblent les plus contributifs.

a) La biologie

Le bilan biologique standard est le plus souvent normal, c'est-à-dire la numération formule sanguine, les plaquettes, la glycémie, le ionogramme, la créatinine, l'urée, le bilan hépatique, le bilan de coagulation, la calcémie sont normaux.

On peut retrouver un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation légèrement augmentée et une CRP modérément augmentée elle aussi.

Bien sûr, on retrouvera lors de la réalisation du bilan thyroïdien parfois une hypothyroïdie avec des taux de TSH élevés et des taux de T4I normaux ou abaissés ou

encore une hyperthyroïdie, avec un taux de TSH en dessous des normales et un taux de T4I élevé, cette dernière possibilités étant beaucoup plus rare. De façon associée à ces désordres hormonaux, on retrouvera de façon constante cette fois, une positivité des anticorps antithyroïdiens, notamment les anticorps anti-thyroperoxydase.

b) Analyse du liquide céphalo-rachidien

L'analyse du liquide céphalo-rachidien met en évidence, dans environ 80% des cas, une hyperproteïnorrhée, le plus souvent modérée, mais pouvant aller jusqu'à 6 fois la normale (3 g/l [9]). Il est souvent retrouvé une augmentation des IgG et la présence de bandes oligoclonales. [18, 20, 25]

On peut également retrouver, associée à l'hyperproteïnorrhée, une pleiocytose faite de cellules mononucléées ou de lymphocytes, ceci ne représentant que 20% environ des observations de la littérature. [17, 19, 25]

Dans aucune observation n'ont été mis en évidence des auto-anticorps dans le liquide céphalo-rachidien.

Il peut arriver que la glycorachie soit élevée, mais ceci reste rare et elle reste à considérer comme étant normale.

Le bilan infectieux est toujours négatif.

On retiendra donc la mise en évidence d'un liquide céphalo-rachidien inflammatoire qui, dans l'évolution de la pathologie, peut fluctuer ; certains épisodes neurologiques peuvent être accompagnés d'un LCR normal alors que l'épisode précédent ou l'épisode ultérieur montrent des anomalies.

D'une manière générale, l'évolution montre que les anomalies du liquide céphalo-rachidien se normalisent avec l'amélioration des signes cliniques.

c) Electroencéphalogramme

L'électroencéphalogramme reste un examen de référence dans l'exploration des crises convulsives et des encéphalopathies, c'est pourquoi, dans presque toutes les observations, il a été réalisé, ce qui permet une analyse des résultats plus complète.

Il est fréquent que l'électroencéphalogramme soit anormal, cependant les anomalies retrouvées sont non spécifiques.

On note la présence :

- d'un ralentissement diffus du rythme de fond ou la présence d'ondes lentes delta ou thêta focales ou diffuses, [17, 18, 20]
- d'ondes triphasiques [22] en addition à un ralentissement global ou à un rythme d'activité delta intermittent.

HENCHEY a effectué un suivi électroencéphalographique chez plusieurs patients durant l'évolution des signes neurologiques qui révèle que les anomalies électroencéphalographiques sont maximales lors des épisodes d'encéphalopathie.

L'amélioration électroencéphalographique survient avec l'amélioration clinique, mais la vitesse de résolution de l'électroencéphalogramme est plus lente que la résolution clinique. C'est pourquoi on peut retrouver des anomalies à l'électroencéphalogramme en dehors des épisodes aigus, pendant les intervalles libres. L'électroencéphalogramme peut être normal en période aiguë. [15]

Les résultats électroencéphalographiques sont non spécifiques, ils traduisent le plus souvent une souffrance cérébrale diffuse.

d) Scanner cérébral

Dans environ 80% des cas, le scanner cérébral, injecté ou non, est normal.

Les anomalies retrouvées dans les différentes observations sont le plus souvent des hypodensités sous forme de petites zones hypodenses, sans localisation préférentielle.

Dans l'étude de KOTHBAUER et al., portant sur 6 patientes, deux avaient des anomalies au scanner cérébral sous forme d'une petite zone hypodense, qui a régressé en quelques semaines.

TAKAHASHI et al. décrivent chez une fillette de 12 ans des hypodensités diffuses bilatérales et une atrophie corticale, particulièrement dans les lobes frontaux et temporaux, qui ne régressent pas alors que s'amendent les signes neurologiques.

Tous deux émettent l'hypothèse de la responsabilité de la corticothérapie, mais l'atrophie a continué à progresser malgré l'arrêt de celle-ci.

SHAW et al. rapporte, dans leurs observations, une patiente dont le scanner met en évidence une dilatation ventriculaire telle qu'elle nécessite la mise en place d'une dérivation. Cette dilatation a été rapportée par les auteurs à l'élévation importante de la proteinorachie.

Ces résultats diffèrent peu de ceux de nos observations, ils permettent bien évidemment d'éliminer d'autres pathologies telles une hémorragie, une ischémie, un processus expansif intracrânien.

On retiendra que le scanner peut mettre en évidence des hypodensités non systématisées, pouvant migrer ou disparaître d'un examen à l'autre.

e) **Imagerie par résonance magnétique cérébrale**

L'imagerie par résonance magnétique a pris une place importante dans l'exploration cérébrale. C'est un examen valable pour dépister et suivre une affection de la substance blanche ou pour rechercher une origine lésionnelle d'une épilepsie focale.

Elle n'a pas été réalisée systématiquement dans toutes les observations.

Les anomalies retrouvées se traduisent le plus souvent par de petites lésions de la substance blanche, disséminées et fluctuantes, apparaissant en hyper signal en mode T2.

Ainsi, KOTHBAUER décrit des lésions non spécifiques se traduisant par de petites lésions de la substance blanche bilatérales, apparaissant en hyper signal en T2. Dans une de ses observations, il a été noté une fluctuation de taille et de localisation de l'hyper signal dans une série d'IRM encéphalique réalisées sur 5 ans, sans aucune corrélation avec l'état clinique.

GHAWCHE rapporte, dans une observation, un hyper signal nodulaire sous-cortical frontal postérieur gauche en mode T2 sur un épisode confusionnel ; trois mois plus tard, l'IRM était normale.

MANTO retrouve chez un patient présentant un syndrome cérébelleux, un hyper signal en mode T2 dans l'hémisphère cérébelleux gauche. Une IRM de contrôle réalisée à distance de l'épisode neurologique sera normale.

De la même façon, BOHNEN fait état d'une observation où les anomalies diffuses de la substance blanche disparaissent après un traitement par corticoïdes.

Ces résultats nous indiquent donc qu'il existe des lésions de la substance blanche diffuses, fluctuantes, semblant être maximum durant les épisodes d'encéphalopathie et régressant avec l'amélioration clinique et / ou avec le traitement par corticoïdes.

Dans aucune des observations il n'y a eu prise de gadolinium.

f) Autres examens complémentaires

- SPECT (single photon emission computed tomography), méthode utilisant des isotopes dont la diffusion est proportionnelle au débit sanguin et dont la rétention cérébrale est suffisante pour permettre une imagerie tomographique.

FORCHETTI et al. ont réalisé chez une patiente de 59 ans plusieurs SPECT et les résultats montrent une hypoperfusion diffuse des lobes frontaux, temporaux et

pariétaux, de façon bilatérale. Avec l'amélioration clinique, les images se sont normalisées (à noter que la patiente dans cette observation n'a pas reçue de corticothérapie).

- Le doppler des vaisseaux du cou est normal ou subnormal dans tous les cas où il a été réalisé.
- Les angiographies cérébrales n'ont pas montré de pathologies particulières, elles étaient à chaque fois normales. A noter, dans l'observation de BRAIN, une aggravation de l'état clinique du patient quelques jours après la réalisation de l'angiographie.

En conclusion, les examens complémentaires mettent en évidence une hyperprotéinorachie, des anomalies diffuses électroencéphalographiques, des lésions sous forme d'hypodensités disséminées et fluctuantes au scanner cérébral, des lésions représentées par de petites zones d'hypersignal en mode T2 disséminées au sein de la substance blanche et fluctuantes en imagerie par résonance magnétique. Le SPECT met en évidence une hypoperfusion diffuse cérébrale.

Ces résultats font état de lésions non spécifiques, semblant suivre l'évolution clinique puisque maximales lors des épisodes d'encéphalopathie et régressant avec l'amendement des signes cliniques corrélés ou non à la mise sous corticothérapie.

D'autre part, il semble que l'analyse du liquide céphalorachidien, avec notamment la mesure de la protéinorachie et le suivi de l'électroencéphalogramme, représente les examens de référence du suivi de l'encéphalopathie.

II.4 - Evolution

L'évolution est faite le plus souvent d'alternance récurrence-rémission. En effet, le suivi des patients sur plusieurs mois, voire plusieurs années, rend compte de la récurrence fréquente des troubles neurologiques.

Si l'on considère l'observation de BRAIN et al., le patient a présenté seize épisodes neurologiques différents ayant régressés ; dans l'observation de LATINVILLE, une patiente de 49 ans éprouve, sur une période de trois ans, six épisodes neurologiques régressifs. On peut dire qu'en moyenne l'évolution se fait sur treize mois, avec de trois à seize épisodes régressifs.

L'intervalle libre entre deux épisodes est variable, de quelques jours à quelques mois, voire plus d'une année.

Bien que parfois sévères, les troubles neurologiques régressent toujours, ce qui fait une des particularités de l'encéphalopathie de HASHIMOTO. L'évolution est toujours favorable sur le plan moteur et d'une manière générale sur le plan des fonctions supérieures.

Cependant, il peut arriver qu'au fil des épisodes neurologiques s'installent des troubles qui sont le plus souvent des troubles des fonctions cognitives comme des difficultés de concentration, des pertes de mémoire ; ces symptômes persistent alors durant les intervalles libres pour devenir quasiment permanents. Rappelons l'observation de TAKAYASHI où la patiente conserve des séquelles de détérioration mentale ou encore, dans notre étude, la patiente n° 4 qui conserve également des séquelles avec détérioration mentale et persistance d'un syndrome frontal.

En ce qui concerne la durée des épisodes neurologiques, celle-ci est difficile à déterminer, on peut dire que les épisodes déficitaires durent de quelques heures à quelques jours, alors que les épisodes confusionnels peuvent durer quelques semaines.

Il est à retenir que l'évolution de la pathologie dépend essentiellement de la mise en route du traitement. En effet, les récurrences s'estompent progressivement après la mise en route de la corticothérapie ; l'effet n'est pas immédiat après le début du traitement, il peut arriver que de nouveaux épisodes se développent alors que le patient semblait stabilisé sous traitement. Cependant, la mise sous corticothérapie semble être le moyen le plus efficace pour obtenir une stabilisation clinique durable.

D'autre part, il est à noter que l'évolution de l'encéphalopathie ne semble pas corrélée à l'évolution de la thyroïdite. Certes, lors des premiers épisodes d'encéphalopathie, la thyroïdite souvent n'est pas connue et le patient peut être en hypothyroïdie avec un taux d'anticorps anti-thyroïdien élevé, les troubles neurologiques pourraient alors être corrélés de cette façon à un statut d'hypothyroïdie importante. Cependant, les troubles neurologiques ne régressent pas avec la substitution thyroïdienne.

Par ailleurs, on sait que ces troubles neurologiques peuvent apparaître chez des patients en euthyroïdie, ce qui représente environ la moitié des cas, le stade d'évolution de la thyroïdite ne pouvant pas être déterminé avec précision en raison de son évolution insidieuse.

L'analyse des différentes observations nous amène donc à considérer que :

- il n'existe pas de corrélation entre l'apparition ou la récurrence des signes neurologiques et le statut hormonal du patient,
- il n'existe pas de corrélation entre le taux d'anticorps anti-thyroïdiens et la survenue des troubles neurologiques, puisque l'analyse révèle que, certes, la décroissance du taux des anticorps se fait en même temps que l'amélioration clinique, mais il peut arriver que le patient soit stabilisé depuis des années et, à l'arrêt de la corticothérapie, le taux d'anticorps anti-thyroïdiens augmente à nouveau sans qu'il y ait de récurrence clinique. [25]

Quoiqu'il en soit, retenons que l'encéphalopathie de HASHIMOTO est une pathologie d'évolution favorable et, à priori, de bon pronostic ; cependant, certains patients décèdent de pathologie intercurrentes (dans l'observation de BRAIN, le patient décède d'un infarctus ventriculaire ; dans l'observation de NOLTE, la patiente décède d'une insuffisance cardiaque, compliquée d'une broncho-pneumopathie bilatérale, dans notre observation n° 2, la patiente décédée d'un sepsis généralisé et dans notre observation n° 4, la patiente est décédée d'une coagulation intravasculaire disséminée, compliquée d'une septicémie).

Ceci étant, la période de suivi est souvent brève dans la littérature, ceci pouvant peut-être créer une sous évaluation des risques délétères de l'encéphalopathie de HASHIMOTO.

II.5 - Traitement

Ce chapitre est important car l'obtention d'une évolution favorable dépend de la mise en route précoce d'un traitement adapté.

Devant des signes neurologiques aussi variés, dans les différentes observations, plusieurs traitements de différentes natures ont été instaurés.

Des traitements antibiotiques et antiviraux ont été instaurés dans certaines observations, devant une suspicion de méningo-encéphalite bactérienne ou virale.

Des traitements anticonvulsivants ont été instaurés devant des crises convulsives.

Des traitements par neuroleptique ont été prescrits devant des états délirants, des hallucinations, des syndromes confusionnels.

Ces traitements, mis en œuvre très tôt pour certains, ont parfois permis une rémission clinique, mais de toute façon toujours transitoire.

Dans l'observation de CLAUSSMAN, le traitement par antibiotique et antiviral a permis une légère amélioration de l'état clinique, sans que les symptômes ne disparaissent complètement.

Les anticonvulsivants ont souvent, dans un premier temps, un effet bénéfique sur les crises convulsives mais, à court terme, les récurrences se répètent, comme en témoignent les observations de SHAW, BOHNEN où notre observation n° 1 où le patient, après quelques jours de récupération, présente à nouveau des signes d'encéphalopathie.

Des traitements par anticoagulants ont été mis en place chez des patients présentant des épisodes déficitaires à répétition, évoquant une pathologie vasculaire. Dans l'observation de BRAIN, le traitement par anticoagulant n'a pas empêché les récurrences d'épisodes neurologiques.

Le traitement de choix semble donc être la corticothérapie, car tous les patients ont répondu à cette thérapeutique.

En effet, on note environ 90% de bons résultats à long terme sous corticothérapie. [25]

D'après la revue de la littérature, le temps moyen entre le début du traitement et l'amélioration des symptômes va de une à six semaines. Il semblerait que l'action des corticoïdes soit d'autant plus rapide et spectaculaire chez des patients avec des détériorations de la conscience sévères aiguës ou sub-aiguës.

Plus le traitement est instauré tôt meilleure sera la réponse clinique.

En ce qui concerne les modalités du traitement, il s'avère que les corticoïdes peuvent être administrés en intra-veineux sous forme de bolus pendant quelques jours, devant une symptomatologie aiguë et inquiétante. Par la suite, un relais per os sera institué. [20]

La dose optimale est de 0.5 à 1mg/kg/jour.

La durée du traitement est variable, allant de quelques semaines à deux ans en moyenne.

Les doses sont à réduire progressivement et il a été noté, dans certains cas, une recrudescence des signes neurologiques à un seuil donné de la dose administrée, obligeant l'augmentation des doses.

L'arrêt définitif de la corticothérapie peut être suivi d'une relance des signes neurologiques.

A côté du traitement par corticoïdes, un autre point semble essentiel à souligner : il s'agit de la co-prescription d'un traitement hormonal thyroïdien substitutif.

En effet, il ressort de l'analyse des différentes observations que l'adjonction d'un traitement, en l'occurrence par LEVOTHYROX, est nécessaire au maintien de l'état clinique du patient.

Ceci est bien mis en évidence dans notre étude, puisque tous les patients étaient en hypothyroïdie au moment du diagnostic et que l'évolution clinique semblait en rapport avec le statut hormonal thyroïdien, nous avons noté également une recrudescence des signes neurologiques chez une patiente qui avait stoppé son traitement par LEVOTHYROX (observation n° 2).

Notons d'ailleurs que certains patients n'ont reçu qu'un traitement par opothérapie, ce qui est le cas dans l'observation de LATINVILLE où seul un traitement par EUTHYRAL a permis un bon maintien de l'équilibre clinique, dans un contexte où l'aggravation de la symptomatologie neurologique semblait contemporaine d'une augmentation du taux de TSH, ou encore dans deux des observations de KOTHBAUER où un traitement par corticothérapie n'a pas été jugé nécessaire du fait soit de la pauvreté des symptômes, soit du maintien d'un état clinique stable sous traitement hormonal thyroïdien substitutif.

Concernant le suivi du traitement, son efficacité est appréciée par l'amélioration de l'état clinique dans un premier temps puis par le maintien d'un état clinique stable dans un deuxième temps. Certains auteurs suggèrent que l'électroencéphalogramme, l'analyse du liquide céphalo-rachidien et les tests neuropsychiques sont de bons paramètres pour suivre la réponse au traitement. Leur normalisation serait corrélée à l'amélioration clinique [25] (cependant, la réalisation de ponctions lombaires répétée est en pratique discutable).

Il a été proposé, en adjonction à la corticothérapie, un traitement immunosuppresseur afin de pouvoir, dans certains cas, réduire les doses de corticothérapie et amoindrir les effets secondaires de celle-ci. TRUSH, dans une de ces observations, met en place un

traitement par corticothérapie et ENDOXAN chez une patiente nécessitant de trop fortes doses de corticoïdes, malgré une tentative d'amélioration par thyroïdectomie subtotale.

Cependant, dans la plupart des cas, ce genre d'association n'est pas utile, la corticothérapie suffit.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 – Autres diagnostics d'encéphalopathie

Avant de pouvoir parler d'encéphalopathie de HASHIMOTO et ainsi d'établir un lien entre l'encéphalopathie et la thyroïdite il a fallu éliminer les autres diagnostics d'encéphalopathie.

En effet, l'encéphalopathie de HASHIMOTO est un diagnostic d'élimination.

On éliminera facilement les encéphalopathies d'origine métabolique (insuffisance hépatique, rénale, respiratoire, hypoglycémie, Cushing), toxique ou médicamenteuse par les résultats biologiques, le contexte clinique ou encore les antécédents du patient.

L'encéphalopathie infectieuse ou parasitaire sera éliminée par la négativité des bilans infectieux et parasitaires et, là aussi, par le contexte clinique.

Vient ensuite la possibilité de manifestations neurologiques de maladies de système ou encore d'angéites, d'autant plus que nous nous trouvons dans un contexte de pathologie auto-immune et que la thyroïdite de HASHIMOTO a été décrite à plusieurs reprises comme pouvant être associée à d'autres pathologies auto-immunes.

Dans cette optique, le bilan à la recherche d'une étiologie sera un bilan lourd, comme on le retrouve dans les différentes observations.

Ainsi, on s'attachera à éliminer :

- * un lupus érythémateux disséminé, dont on sait qu'il peut exister des manifestations neurologiques, certes rares, mais similaires à celles rencontrées dans nos observations. Ce diagnostic sera éliminé devant l'absence de positivité des anticorps anti-DNA présents dans 80% des cas, des anti-SSA présents dans 30% des cas, anti-SSB ou encore anti-RNP présents dans 10 % des cas. D'autre part, l'on peut espérer, devant des complications neurologiques de la maladie, retrouver d'autres signes évolutifs, notamment cutanés, rénaux ou articulaires[31] ;

- * une polyarthrite rhumatoïde, dont les atteintes neurologiques sont rarement inaugurales dans la maladie et surviennent plutôt durant l'évolution d'une polyarthrite établie et séropositive. Le diagnostic en serait donc porté sur la positivité des facteurs rhumatoïdes [31] ;
- * un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN, dont les manifestations neurologiques ont été peu décrites dans la littérature et sont interprétées comme la résultante d'une vascularité[31].

La pathologie est mise en évidence par l'existence d'un syndrome sec buccal et oculaire et par la positivité des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles SSA et SSB ;

- * une sclérodémie, dont les atteintes neurologiques sont le plus souvent rapportées à l'hypertension artérielle, à l'insuffisance rénale ou à l'hyposixie. Le diagnostic est porté par la présence d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles Scl 70. Les anticorps anti-centromères étant présents dans les syndromes CREST[31] ;
- * un syndrome de SHARP, avec des atteintes centrales rappelant celles du lupus. On retrouvera une positivité des anticorps anti-RNP[31].

On pourra également évoquer des manifestations des angéites telles :

- * une maladie de TAKAYASU, dont les atteintes neurologiques traduisent l'ischémie transitoire ou permanente dans le territoire carotidien ou vertébro-basilaire. Le diagnostic répond à des critères angiographiques, cliniques et histologiques[31] ;
- * une maladie de HORTON, touchant préférentiellement les personnes âgées et dont le diagnostic est fait sur des lésions histologiques de biopsie de l'artère temporale ;

- * une périartérite noueuse, dont l'atteinte centrale est polymorphe. Le diagnostic se fait sur des critères cliniques et histologiques de biopsie de peau, muscle ou rein ;
- * une granulomateuse de WEGENER, où l'atteinte neurologique centrale est exceptionnellement révélatrice et survient généralement à la phase terminale de la maladie ou n'est découverte qu'à l'autopsie[31] ;
- * un syndrome de COGAN, qui survient de façon habituelle chez un adulte jeune associant des signes vestibulaires précédant l'installation d'une surdité bilatérale et une kératite interstitielle[31] ;
- * une cryoglobulinémie, pour laquelle on recherchera un purpura vasculaire, des signes rénaux, articulaires, hématologiques ;
- * une sarcoïdose, dont des atteintes neurologiques centrales ont été décrites. Le diagnostic est posé devant la négativité des réactions tuberculiques, l'augmentation de l'enzyme de conversion et éventuellement sur des critères histologiques de biopsie, musculaire par exemple ;
- * une maladie de BEHCET, où les atteintes neurologiques sont présentes dans environ 20% des cas et sont rarement inaugurales. Le diagnostic sera fait par la mise en évidence d'une aphtose buccale, d'une aphtose génitale et d'une uvéite antérieure[31] ;
- * une maladie de WIPPLE, dont les atteintes neurologiques centrales peuvent également donner des tableaux similaires et dont le diagnostic est fait sur des critères histologiques de biopsie digestive.

D'autres pathologies pourraient être évoquées devant une telle symptomatologie, comme la sclérose en plaque, mais l'évolution, l'imagerie, notamment l'IRM encéphalique, ne sont pas en faveur de cette pathologie.

SEIPELT fait état dans son étude de plusieurs observations pour lesquelles le diagnostic de maladie de CREUTZFELD-JACOB avait été porté en premier lieu, puis a été réfuté au profit de l'encéphalopathie de HASHIMOTO, devant des signes électro-encéphalographiques non concordants et l'absence de marqueur telle la protéine 14-3-3.

2- Atteinte neurologique de l'hypothyroïdie

Enfin, une attention toute particulière peut être apportée aux manifestations neurologiques des affections thyroïdiennes et notamment de l'hypothyroïdie.

Dans plusieurs des observations de la littérature, même dans celles de notre étude, les patients sont en hypothyroïdie, qui peut être parfois importante, il vient alors à l'esprit que les manifestations neurologiques pourraient être en rapport avec cette hypothyroïdie.

Dans le cas de l'hypothyroïdie, il a été décrit dans la littérature des signes périphériques mais aussi centraux :

- des troubles neuropsychiques sont notés dans 50 à 90% des cas, chez les vieillards surtout. Cela peut aller, selon le degré d'hypothyroïdie, de l'apathie à un syndrome dépressif ou une détérioration intellectuelle. On retrouve des cas d'agitation, d'angoisse, des états confusionnels avec désorientation temporo-spatiale. Dans le cas du myxœdème, des troubles de la mémoire simple, pouvant aller jusqu'à la démence ont été signalés,
- des crises d'épilepsie peuvent également être vues, localisées ou généralisées,
- des syndromes cérébelleux ont été observés , surtout sur le mode ataxique dans 5 à 30% des cas,
- des comas sont décrits dans le myxœdème, c'est une complication rare, mais grave.

Certains de ces tableaux pourraient tout à fait correspondre à ceux retrouvés dans certaines observations de la littérature cependant, ce genre de manifestations survient dans le cas d'une hypothyroïdie franche et prolongée et régresse sous opothérapie thyroïdienne.

Dans l'encéphalopathie de HASHIMOTO, la découverte de l'atteinte thyroïdienne est souvent concomitante de l'apparition des troubles neurologiques.

D'autre part, la moitié des patients sont en euthyroïdie au moment de l'apparition des désordres neurologiques et, quand bien même ils seraient en hypothyroïdie lors des premiers épisodes neurologiques, les récurrences sont fréquentes même sous opothérapie avec un état euthyroïdien.

Il s'avère donc que l'hypothèse de l'existence d'une encéphalopathie liée à une thyroïdite de HASHIMOTO s'avère possible, dans la mesure où les autres diagnostics d'encéphalopathie ont été réfutés.

Il s'agit alors de déterminer dans quelle mesure les deux pathologies sont liées.

CHAPITRE IV

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

En ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques de l'encéphalopathie, nous n'en sommes qu'au stade d'hypothèses, aucune preuve physiopathologique ou anatomopathologique n'a pu être apportée pour expliquer l'atteinte du système nerveux central.

Dans la littérature, BRAIN et al. ont les premiers émis l'hypothèse d'un œdème cérébral localisé pour expliquer les divers signes neurologiques dont était touché leur patient ; œdème dont l'origine serait auto-immune. Dans cette optique, l'atteinte du cerveau serait indirecte.

TRUSH et al., en 1974, proposent l'existence d'une angéite affectant les petits vaisseaux cérébraux.

MAURIAC et al., en 1982, pensent que le processus auto-immun intervient dans la genèse de l'encéphalopathie, soit par la présence d'anticorps anti-cerveau, soit par le biais d'une angéite cérébrale. Ces auteurs abordent également le fait que la TRH (thyroid releasing hormone) peut avoir un rôle néfaste et être responsable de certains troubles neuro-psychiatriques.

LATINVILLE et al., en 1985, émettent l'hypothèse d'une communauté antigénique entre des anticorps anti-thyroïdiens et des anticorps anti-cerveau.

HENDERSON et al., en 1987, suggèrent une encéphalomyélite aiguë récurrente.

Nous sommes en présence d'une pathologie auto-immune qui peut également engendrer des désordres endocriniens, les deux mécanismes sont donc possibles dans la genèse de l'encéphalopathie de HASHIMOTO. Cependant, si une origine neuroendocrinienne a été invoquée, celle-ci semble peu probable en regard d'un processus auto-immun.

Nous allons les considérer séparément.

1) Hypothèse neuroendocrinienne

Certains auteurs ont évoqués la possibilité d'une toxicité de TRH (thyroid releasing hormone) dans la genèse de l'encéphalopathie de HASHIMOTO.

La TRH est un peptide d'origine hypothalamique contrôlant la libération des hormones anté-hypophysaires, en particulier de la TSH, dont le dosage reflète l'activité.

GUILLEMAIN, en 1969, établit la formule chimique tripeptidique de la TRH et STUDER, en 1970, réussit sa synthèse. [39]

Certains travaux réalisés par la suite ont essayé de déterminer qu'elle était la fonction de la TRH dans le cerveau de certains mammifères et notamment dans le cerveau humain.

Ainsi, les travaux de JACKSON I. démontrent que 70% de la TRH est extra-hypothalamique et qu'il existerait même une synthèse in situ dans différentes parties du cerveau, puisque la destruction de l'hypothalamus ne modifie pas cette TRH extra-hypothalamique. [38]

Dans l'espèce humaine, les autopsies retrouvent d'appréciables concentrations de TRH dans le thalamus et le cortex cérébral. [38]

En ce qui concerne les effets biologiques de TRH dans le cerveau, il semblerait qu'elle affecte directement l'activité électrique d'un neurone ou influence l'excitation ou la dépression induite par les neurotransmetteurs norépinéphrine et acétylcholine essentiellement. De plus, la TRH potentialiserait l'effet excitant de l'acétylcholine sur les neurones du cortex cérébral, pouvant alors expliquer certaines crises convulsives, états confusionnels et myoclonies [15], dans un contexte où il n'y a pas de freination de TSH, c'est-à-dire chez des patients non traité, en hypothyroïdie.

Cependant, ceci n'explique pas les autres symptômes neurologiques comme les déficits par exemple et, d'autre part, cela impliquerait que tous les patients soient en hypothyroïdie, ou qu'il y aurait un effet bénéfique de la substitution thyroïdienne.

2- Origine auto-immune

En faveur de l'origine auto-immune, nous retiendrons le fait que :

- la thyroïdite de HASHIMOTO est une pathologie auto-immune, la présentation clinique de l'encéphalopathie, son évolution fluctuante avec récupération des fonctions neurologiques quasi intégrale peuvent faire évoquer un tel processus,
- la présence d'une hyperproteinorachie associée parfois à la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G évoquent un processus inflammatoire,
- les résultats en imagerie sont évocateurs d'une pathologie inflammatoire,
- la corticosensibilité va également dans ce sens.

Si l'on considère cette origine, rappelons que l'émergence d'une pathologie auto-immune requière :

- une prédisposition génétique, qui est amplement démontrée, comme nous l'avons vu pour la thyroïdite de HASHIMOTO, par la fréquence des thyroïdites ou la présence d'anticorps anti-thyroïdiens dans certaines familles ; elle est liée à l'haplotype HLA DR5 avec un risque relatif multiplié par 3 ou 4 et, d'autre part, on sait qu'il existe de façon non négligeable des affections auto-immunes extrathyroïdiennes associées à la thyroïdite de HASHIMOTO chez un même patient, [2]
- un dysfonctionnement immunologique qui, dans le cas de la thyroïdite de HASHIMOTO, serait un défaut de l'immunorégulation. En effet, le mécanisme impliqué dans cette pathologie est l'immunité à médiation cellulaire et la plupart des études ont démontré un déséquilibre des sous-populations lymphocytaires dans le sang des patients atteints. On note une diminution des cellules T suppressives circulantes, ce qui crée un défaut d'immunosurveillance. [35, 36]

Un autre mécanisme interviendrait et consisterait en l'expression aberrante des molécules HLADR par les cellules de follicules thyroïdiens chez des patients porteurs de thyroïdite de HASHIMOTO, qui deviendraient présentatrice d'antigènes et activeraient les cellules immunocompétentes, entraînant la sécrétion de cytokines qui perpétueraient le processus auto-immun, [4]

- l'intervention de facteurs acquis, tel un virus, n'est pas exclue. [4]

On peut donc penser que sur un tel terrain d'immunosurveillance défaillante se développe une atteinte neurologique, au même titre que l'on a décrit, associées à la thyroïdite de HASHIMOTO, d'autres pathologies auto-immunes.

En effet, le dosage d'auto anticorps chez des patients atteints de thyroïdite de HASHIMOTO révèle la présence d'anticorps anti-nucléaires dans 65% des cas et des anticorps anti-canaux salivaires dans 75 % des cas, en l'absence de manifestations systémiques notoires. D'autre part, des anticorps anti-thyroperoxydase sont détectés chez 20% des patients atteints de diabète de type I et 80 % des patients atteints de maladie de Biermer. [3]

Dans cette optique, on peut tout à fait concevoir qu'il existe, chez les patients atteints d'encéphalopathie de HASHIMOTO, des anticorps anti-cerveau circulants, responsables d'une atteinte neurologique centrale. Il y aurait alors associations d'anticorps, des anticorps anti-thyroïdiens et des anticorps anti-cerveau.

Cependant, aucun anticorps anti-cerveau n'a pu être mis en évidence.

On pourrait alors émettre l'hypothèse d'une communauté antigénique avec présence d'anticorps agressifs contre la thyroïde, mais aussi contre certaines parties du cerveau.

Ceci semble peu probable, dans la mesure où l'évolution des troubles neurologiques n'est pas en relation avec le taux d'anticorps anti-thyroïdiens circulants.

D'autre part, dans les associations de pathologie auto-immune, les différents auto-anticorps n'évoluent pas de façon parallèle. [37]

On pourrait alors considérer que l'atteinte neurologique se fait de façon indirecte, par le biais d'une angéite cérébrale. En effet, la plupart des atteintes cliniques peuvent faire évoquer une atteinte vasculaire et, dans l'observation de BRAIN et al., on note une aggravation clinique survenant au décours de l'angiographie, ce qui conforte l'hypothèse d'une atteinte vasculaire. L'imagerie cependant met en évidence des

Ces résultats sont concordants avec ceux de SHIBATA et al. qui retrouvent sur des biopsies stéréotaxiques, une infiltration lymphocytaire des parois des artérioles et veinules au niveau du parenchyme.

Le fait que les lésions ne soient pas retrouvées lors des angiographies cérébrales pourrait s'expliquer par le fait que les vaisseaux atteints sont de trop petites taille.

D'autre part, l'angéite pourrait être une explication à l'hypoperfusion retrouvée lors des SPECT dans l'étude de FORCHETTI. [27]

Le fait que, dans l'observation de NOLTE, les lésions se limitent au tronc cérébral est, selon l'auteur, probablement en rapport avec le fait qu'au moment de l'autopsie les lésions n'étaient pas encore étendues.

Cette hypothèse d'angéite cérébrale semble la mieux adaptée pour expliquer l'atteinte neurologique ; certes, le peu d'autopsies réalisées ne permet pas de confirmer de façon certaine cette hypothèse et il faudrait, à l'avenir, pouvoir rassembler d'autres résultats similaires.

Une remarque particulière mérite d'être apportée, il s'agit de la description, dans une étude réalisée par CANTON et al. en 2000, d'une observation dans laquelle une patiente développe une encéphalopathie alors qu'elle était atteinte d'une maladie de BASEDOW.[30]

Ceci n'infirmes pas notre hypothèse mais, au contraire, la conforte en élargissant à d'autres pathologies thyroïdiennes auto-immunes. Il faudrait alors parler, non plus d'encéphalopathie de HASHIMOTO, mais d'encéphalopathie associée aux thyroïdites auto-immunes.

En résumé, l'hypothèse de l'angéite semble la mieux adaptée pour expliquer l'encéphalopathie, mais il peut coexister plusieurs mécanismes avec, peut-être, une certaine toxicité de la TRH sur un cerveau fragilisé.

Ceci étant, notons que si la thyroïdite de Hashimoto est une pathologie relativement fréquente, l'encéphalopathie qui peut s'y associer est d'une rareté que l'on ne s'explique pas.

CONCLUSION

Nous avons donc décrit, à travers la revue de la littérature et l'étude de nos quatre observations, une encéphalopathie liée à une thyroïdite de HASHIMOTO. Il s'agit d'une pathologie rare, dont la fréquence ne peut être à ce jour déterminée de façon précise. Cependant, il s'agit d'une pathologie encore sous-estimée et probablement sous-diagnostiquée.

C'est pour pourquoi nous pensons que quelques conseils peuvent être suggérés :

- devant une encéphalopathie d'origine inconnue, l'apparition d'une détérioration cognitive rapide chez un patient plutôt jeune ou encore la présence de désordres neurologiques récidivants, polymorphes, qui plus est s'ils sont associés à un électroencéphalogramme montrant des rythmes lents et à une élévation de la protéinorachie lorsque sont éliminées les causes vasculaires, tumorales, toxiques, systémiques, penser à vérifier la thyroïde par la palpation, la réalisation du dosage de la TSH, mais surtout doser les anticorps anti-thyroïdiens ;
- d'autre part, en cas d'encéphalopathie associée à une thyroïdite de HASHIMOTO, un traitement par corticothérapie doit être débuté rapidement.

D'autres études seront nécessaires pour déterminer exactement les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette encéphalopathie, notamment la réalisation d'autopsies avec examen neuropathologique, afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse semblant la plus plausible d'angéite cérébrale.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) **DAYAN C.M., DANIELS G.H.** – Chronic Autoimmune Thyroiditis. *The New England Journal Of Medicine*, 1996, 335, 2, pp 99-105.
- 2) **DELCOUX M.** – Thyroidites lymphocytaires chroniques. *La Thyroïde*. Paris : Ed Expansion Scientifique Française, 573 p.
- 3) **MARECHAUD R.** – Thyroidites . *Editions Techniques Encyclopédie Médico Chirurgicale Endocrinologie Nutrition*, 1992, 1, 10008 A 40 10 p.
- 4) **WEMEAU J.L., D'HERBOMEZ-BOIDEIN M.** – Hypothyroïdies auto-immunes. *La Revue du Praticien*, 1998, 48, pp 2006-2012.
- 5) **ARCHAMBEAUD- MOUVEROUX F., TESSIER M.P., HUC M.C.** – Hypothyroïdies acquises de l'adulte. *Editions Techniques Encyclopédie Médico Chirurgicale Endocrinologie Nutrition*, 1991, 10005 B 10, 8 p.
- 6) **VIATEAU-PONCIN J.** – Echographie thyroïdienne. PARIS : VIGOT ,1992.
- 7) **FOGELMAN J.** – *Medecine Nucléaire* .PARIS : Les Grands Atlas Médicaux.
- 8) **PAGES A., MARTY-DOUBLE Ch.** – Histopathologie Endocrinienne. Paris : Masson 1977.
- 9) **MASSOL J.** – Traitement de l'hypothyroïdie. *La Revue du Praticien*, 1998, 48, pp 2027-2033.
- 10) **BRAIN L., JELLINEK E.H., BALL K.** – Hashimoto's disease and encephalopathie. *Lancet*, 1966, 2, pp 5512-5514.
- 11) **JELLINEK E.H., BALL K.** – Hashimoto's disease, encephalopathie and splenic atrophie. *Lancet*, 1976, 1,p 1248.
- 12) **THRUSH D.C, H.G BODDIE.** – Episodic encephalopathy associated with thyroid disorders. *J. Neurol., Neurosurgery, Pshychiatry*, 1974, 37, pp 696-700.
- 13) **BONIFACE P.** – Thyroïdite de Hashimoto et encéphalopathie .*Thèse Medecine Bordeaux*, 1980, n°489.
- 14) **MAURIAC L., ROGER P., KERN A.M., MANCIET G., RIVIERE L., HENRY P.** – Thyroïdite de Hashimoto et encéphalopathie. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1982, 23, 2 (mars- avril), pp 147-150.
- 15) **LATINVILLE D., BERNARDI O., COUGOULE J.P., BIOULAC B., HENRY P., LOISEAU P., MAURIAC L.** – Thyroïdite de Hashimoto et encéphalopathie myoclonique. Hypothèses pathogéniques. *Rev. Neurol.(Paris)*, 1985, 141, 1, pp 60-64.

- 16) SHEIN M., APTER A., DICKERMAN Z., TYANO S., GADOTH N. – Encephalopathy in compensated Hashimoto thyroiditis: a clinical expression of autoimmune cerebral vasculitis. *Brain and development*, 1986, 8, 1, pp 60-64.
- 17) SHAW P.J., WALLS T.J., NEWMAN P.K., CLELAND P.G., CARTLIDGE N.E.F – Hashimoto's encéphalopathy : a steroid-reponsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers. Report of 5 cases. *Neurology*, 1991, 41, pp 228-233.
- 18) GHAWCHE F., BORDET R., DESTEE A. – Encéphalopathie d'Hashimoto : toxique ou auto-immune ? *Revue neurologique (Paris)*, 1992, 148, 5, pp 371-373.
- 19) SELLAL F., GRUNENBERGER F., ANDRES E., VOGEL T., SCHLIENGER J.L., IMLER M. – Une nouvelle entité : l'encéphalopathie de Hashimoto.
- 20) TAKAHASHI S., MITAMURA R., ITOH Y., SUSUKI N., OKUNO A. – Hashimoto encephalopathy : etiologic considerations. *Pediatric Neurology*, 1994, 11, pp 328-331.
- 21) CLAUSSMAN C., OFFNER C., CHEVALIER Y., SELLAL F., COLLARD M. – Encéphalopathie et thyroidite de Hashimoto. *Revue Neurologique*, 1994, 150, 2, pp 166-168.
- 22) HENCHEY R., CIBULA J., HELVESTON W., MALONE J., GILMORE L. – Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*, 1995, 45, pp 977-981.
- 23) BARKER R., ZAJICEK J., WILKINSON L. – Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy.
- 24) MANTO M., GOLDMAN S., BODUR H. – Syndrome cérébelleux associé à une encéphalopathie d'Hashimoto. *Revue neurologique (Paris)*, 1996, 152, 3, pp 202-204.
- 25) KOTHBAUER-MARGREITER I., STURZENEGGER M., KOMOR J., BAUMGARTNER R., HESS C.W. – Encephalopathie associated with Hashimoto thyroiditis : diagnosis and treatment. *J Neurol*, 1996, 243, pp 585-593.
- 26) BOHNEN N.I., PARNELL K.J., HARPER C.M. – Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*, 1997, 49, pp 246-247.
- 27) FORCHETTI C.M., KATSAMAKIS G., GARRON D.C. – Auto-immune thyroiditis and a rapidly progressive dementia : global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology*, 1997, 49, pp 623-626.
- 28) SEIPELT M., ZERR I., NAU R., MOLLENHAUER B. Et all. – Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 66, pp 172-176.

- 29) **NOLTE K.W., UNBEHAUN A., SIEKER H., KLOSS T.M., PAULUS W.** – Hashimoto's encephalopathy : a brainstem vasculitis. *Neurology*, 2000, 54, pp 769-770.
- 30) **CANTON A., DE FABREGAS O., TINTORE M., MESA J., CODINA A., SIMO R.** – Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease : a more appropriate term for an underestimated condition ? *Journal of Neurological Sciences*, May, 1, 2000, 176, 1, pp 65-69.
- 31) **MAS J.L., LOUARN F., DEGOS J.D.** – Angéites non spécifiques et système nerveux central. *Revue Neurologique*, 1983, 139, 8-9, pp 467-484.
- 32) **MENAGE P., AUTRET M.** – Manifestations neurologiques des vascularites. *Neurologie*, Ed Ellipses.
- 33) **JELLINEK E.H.** – Fits , faints, coma and dementia in myxedema. *The Lancet*, November, 17, 1962 pp 1010-1012.
- 34) **CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H.** – Neurologie. Ed MASSON 1994, 599 p.
- 35) **MAYER A., ORGIAZZI J.** – Auto-immunité et thyroïde. *Editions techniques encyclopédie médico chirurgicale Endocrinologie Nutrition*, 1002 G 10, 13 p.
- 36) **BENE M.C.** – Dysthyroïdie et auto-immunité. *La Thyroïde (Paris)*, Ed Expansion Scientifique Française, 573 p.
- 37) **YOUINOU P., SCHERBAUM W.A., TATER D., BOTTAZZOG F.** – Conception actuelle des polyendocrinopathies auto-immunes. *La Presse Médicale*, 5 Octobre 1985, 14, 33, pp 1731-1732.
- 38) **Association des Enseignants d'Immunologie des universités de langue française.** – Immunologie générale. Ed MEDSI/ Mc GRAW-HILL, 1991, 359 p.
- 39) **JACKSON I.** – Thyrotropin- releasing Hormone . *The New England journal Of Medicine*, Jan. 21, 1982, 306, 3, p 145-154.
- 40) **DENIKER P., GINESTET D., LOO H., ZARIFIAN E., COTTEREAU M.J.** - Etude préliminaire de l'action de la thyrostimuline hypothalamique (thyrotropin releasing hormone ou TRH) dans les états dépressifs. *Ann med psychol* , 1974, 132, pp249-255.
- 41) **KASTIN J., SCHALCH S., EHRENSING H., ANDERSON S.** – Improvement in mental depression with decreased thyrotropin reponse after administration of thyrotropin- releasing hormone. *The lancet*, October 7, 1972, 11, pp 740-741.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 106.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Valérie **DEPRET** épouse **FAYE**
L'ENCEPHALOPATHIE DE HASHIMOTO

96 p. – Thèse : Médecine, Limoges - 2001

RESUME

L'encéphalopathie de Hashimoto est une pathologie rare, survenant chez des patients d'âge moyen (45 ans) et souffrant d'une thyroïdite de Hashimoto.

Les manifestations cliniques sont variables : épisodes déficitaires, crises convulsives, syndrome confusionnel, myoclonies ou détérioration mentale insidieuse.

Les patients sont en euthyroïdie ou en légère hypothyroïdie, les anticorps anti-thyroperoxydase sont toujours élevés, sans rapport avec l'état clinique.

De façon typique, il existe une hyperprotéïnorachie et des anomalies diffuses à l'électroencéphalogramme. Le scanner cérébral et l'IRM encéphalique sont habituellement normaux ou montrent des images non spécifiques.

L'évolution est favorable sous corticothérapie.

Un mécanisme auto-immun semble être à l'origine de l'affection par le biais d'une angéite cérébrale.

MOTS CLES

Thyroïdite de Hashimoto.

Anticorps anti-thyroperoxydase.

Encéphalopathie.

Pathologie auto-immune.

Corticothérapie.

Angéite cérébrale.

JURY

PRESIDENTE

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD

JUGES

Monsieur le Professeur P. COURATIER

Monsieur le Professeur R. TREVES

Monsieur le Professeur J.M. VALLAT

MEMBRE INVITE

Monsieur le Docteur Y. REGOUBY