

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Anomalies biologiques retrouvées  
dans le syndrome catatonique :  
étude rétrospective entre 2016 et 2023  
dans le service de Psychiatrie du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2024  
à 13H00 au pôle Formation

**Par Lucie CHERRUAUD**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

**Assesseurs :**

Madame la Docteure Maéva MAGNAT

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Ali AMAD

---

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ADN</b>    | Acide DésoxyRibonucléique  |
| <b>AINS</b>   | Anti-Inflammatoires Non Stéreoïdiens   |
| <b>ALAT</b>   | Alanine aminotransférase (transaminase)  |
| <b>ASAT</b>   | Aspartate aminotransférase (transaminase)  |
| <b>BFCRS</b>  | <i>Bush Francis Catatonia Rating Scale</i>   |
| <b>CGH</b>    | <i>Comparative Genomic Hybridization</i>   |
| <b>CHU</b>    | Centre Hospitalo-Universitaire   |
| <b>CMV</b>    | Cytomégalovirus  |
| <b>CNP</b>    | <i>Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase</i>   |
| <b>CPK</b>    | Créatinine PhosphoKinase   |
| <b>CRP</b>    | <i>C-Reactive Protein</i>  |
| <b>CRP-hs</b> | Protéine C-réactive hautement sensible   |
| <b>CTCEA</b>  | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Effects</i>                                 |
| <b>DFG</b>    | Débit de Filtration Glomérulaire   |
| <b>DSM-5</b>  | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (voir MDS-5)</i> |
| <b>EBV</b>    | Virus d'Epstein-Barr   |
| <b>ECBU</b>   | Examen Cyto-Bactériologique des Urines   |
| <b>ECT</b>    | Electroconvulsivothérapie  |
| <b>EEG</b>    | Electro-Encéphalogramme  |
| <b>FDG</b>    | Fluoro-Désoxy-Glucose  |
| <b>FISH</b>   | <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>  |
| <b>G6PD</b>   | Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase   |
| <b>GABA</b>   | Acide Gamma-Amino-Butyrique  |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>GGT</b>   | Gamma-Glutamyl Transférase   |
| <b>HBPM</b>  | Héparine de Bas Poids Moléculaire  |
| <b>HDL</b>   | <i>High Density Lipoprotein</i>  |
| <b>HHV</b>   | Herpès Virus Humain  |
| <b>HSV</b>   | <i>Herpes Simplex Virus</i>  |
| <b>HTIC</b>  | Hypertension intracrânienne  |
| <b>IC95</b>  | Intervalle de Confiance à 95%  |
| <b>IMC</b>   | Indice de Masse Corporelle   |
| <b>IRM</b>   | Imagerie par Résonnance Magnétique   |
| <b>IV</b>    | Intra-Veineuse   |
| <b>LCR</b>   | Liquide Céphalo-Rachidien  |
| <b>LDL</b>   | <i>Low Density Lipoprotein</i>   |
| <b>MAD</b>   | <i>Mediane Absolute Deviation</i>  |
| <b>Mbp</b>   | <i>Myelin Basic Protein</i>  |
| <b>MDS-5</b> | Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux – 5e édition                             |
| <b>MELAS</b> | <i>Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes Syndrome</i> |
| <b>NFS</b>   | Numération Formule Sanguine  |
| <b>NMDA</b>  | Acide N-Méthyl-D-Aspartique  |
| <b>PCR</b>   | <i>Polymerase Chain Reaction</i>   |
| <b>PCRS</b>  | <i>Pediatric Catatonia Rating Scale</i>  |
| <b>PNDS</b>  | Protocole National de Diagnostic et de Soins   |
| <b>PO</b>    | Per Os   |
| <b>PP</b>    | <i>Pellagra Preventing</i>   |
| <b>PTH</b>   | <i>Parathyroid Stimulating Hormone</i>   |
| <b>rTMS</b>  | Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive   |
| <b>SAOS</b>  | Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil  |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>SC</b>   | Sous-Cutané                                       |
| <b>SMN</b>  | Syndrome Malin des Neuroleptiques                 |
| <b>SNG</b>  | Sonde nasogastrique                               |
| <b>TCA</b>  | Temps de Céphaline Activée                        |
| <b>tDCS</b> | Stimulation transcrânienne à Courant Direct       |
| <b>TDM</b>  | Tomo-Densitométrie                                |
| <b>TEP</b>  | Tomographie par Emission de Positons              |
| <b>TOC</b>  | Trouble Obsessionnel Compulsif                    |
| <b>TP</b>   | Taux de Prothrombine                              |
| <b>TPHA</b> | <i>Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay</i> |
| <b>TSA</b>  | Trouble du Spectre de l'Autisme                   |
| <b>TSH</b>  | <i>Thyroïd Stimulating Hormone</i>                |
| <b>VDRL</b> | <i>Veneral Disease Research Laboratory</i>        |
| <b>VHB</b>  | Virus hépatique B                                 |
| <b>VHC</b>  | Virus hépatique C                                 |
| <b>VIH</b>  | Virus de l'Immunodéficience Humaine               |
| <b>VZV</b>  | <i>Varicella-Zoster Virus</i>                     |

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Avertissement.....  | 2  |
| Sigles.....   | 3  |
| Sommaire .....  | 6  |
| <br>  |    |
| INTRODUCTION .....  | 10 |
| 1    Syndrome catatonique.....  | 10 |
| 1.1    Epidémiologie.....   | 10 |
| 1.1.1    Prévalence .....   | 10 |
| 1.1.2    Pronostic et mortalité .....   | 11 |
| 1.2    Hypothèses physiopathologiques .....   | 12 |
| 1.2.1    Hypothèse d'une altération du contrôle moteur sous-tendue par une dysrégulation des neurotransmetteurs ..... | 12 |
| 1.2.2    Hypothèse neuro-inflammatoire .....  | 13 |
| 1.2.3    Hypothèse génétique .....  | 14 |
| 1.3    Diagnostic.....  | 15 |
| 1.3.1    Diagnostic positif.....  | 15 |
| 1.3.2    Diagnostic différentiel.....   | 16 |
| 1.3.3    Diagnostic étiologique.....  | 18 |
| 1.3.3.1    Etiologies psychiatriques .....  | 18 |
| 1.3.3.2    Etiologies non psychiatriques .....  | 20 |
| 1.4    Bilan complémentaire .....   | 20 |
| 1.4.1    Biologie .....   | 20 |
| 1.4.1.1    Bilan sanguin initial systématique .....   | 20 |
| 1.4.1.2    Bilan initial complémentaire .....   | 21 |
| 1.4.2    Imagerie .....   | 22 |
| 1.4.3    Electrophysiologie.....  | 23 |
| 1.5    Traitement .....   | 23 |
| 1.5.1    Traitement par benzodiazépine.....   | 23 |
| 1.5.2    Traitement par électroconvulsivothérapie .....   | 24 |
| 1.5.3    Prévention et traitement des complications.....  | 25 |
| 1.5.3.1    Complications relatives à la nutrition et à l'hydratation .....  | 25 |
| 1.5.3.2    Complications relatives au décubitus.....  | 25 |
| 1.5.3.3    Autres complications.....  | 26 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1.5.4   | Traitements du trouble sous-jacent.....  | 26 |
| 1.5.5   | Autres traitements.....  | 27 |
| 1.5.5.1 | Autres traitements médicamenteux .....   | 27 |
| 1.5.5.2 | Autres traitements par neuromodulation.....  | 27 |
| 2       | Illustrations cliniques .....  | 28 |
| 2.1     | Cas pédiatrique de syndrome catatonique révélant une encéphalite à Sars-COV2 .....   | 28 |
| 2.2     | Cas adulte de syndrome catatonique révélant une hypovitaminose B12 dans un contexte de polyendocrinopathie auto-immune avec anémie de Biermer..... | 33 |
| 3       | Anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique : revue de la littérature.....   | 37 |
| 4       | Objectifs .....  | 40 |
|         | <br>MATERIEL ET METHODES.....  | 41 |
| 1       | Design de l'étude.....   | 41 |
| 2       | Participants de l'étude .....  | 41 |
| 2.1     | Critères d'inclusion .....   | 41 |
| 2.2     | Critères d'exclusion .....   | 42 |
| 2.3     | Modalités de recrutement des patients.....   | 42 |
| 3       | Données de l'étude.....  | 43 |
| 3.1     | Données biologiques .....  | 43 |
| 3.2     | Données cliniques .....  | 44 |
| 4       | Critères de jugement .....   | 45 |
| 4.1     | Critère de jugement principal.....   | 45 |
| 4.2     | Critères de jugement secondaires .....   | 45 |
| 5       | Analyses statistiques .....  | 46 |
| 5.1     | Analyses univariées.....   | 46 |
| 5.2     | Analyses bivariées.....  | 47 |
| 5.3     | Analyses multivariées.....   | 48 |
| 5.4     | Significativité .....  | 48 |
| 6       | Aspects réglementaires .....   | 48 |
|         | <br>RESULTATS .....  | 49 |
| 1       | Diagramme de flux .....  | 49 |
| 2       | Description des patients .....   | 50 |
| 3       | Description qualitative et quantitative des anomalies biologiques .....  | 55 |
| 3.1     | Description qualitative des anomalies biologiques .....  | 55 |

|       |  |           |
|-------|--|-----------|
| 3.1.1 | Numération formule sanguine .....  | 56        |
| 3.1.2 | Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale .....  | 57        |
| 3.1.3 | Bilan hépatique .....  | 57        |
| 3.1.4 | Marqueurs inflammatoires – immunitaires .....  | 57        |
| 3.1.5 | Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels .....  | 58        |
| 3.1.6 | Vitamines .....  | 58        |
| 3.1.7 | Sérologies .....   | 58        |
| 3.2   | Description quantitative des anomalies biologiques .....   | 62        |
| 4     | Comparaison des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines.....                            | 65        |
| 4.1   | Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines .....           | 65        |
| 4.2   | Comparaison de la moyenne des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines .....             | 66        |
| 5     | Comparaison qualitative et quantitative des anomalies biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité..... | 67        |
| 5.1   | Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité .....            | 67        |
| 5.2   | Comparaison de la moyenne des mesures biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité .....                | 69        |
| 6     | Comparaison qualitative et quantitative des anomalies biologiques entre cas et témoins .....                                 | 70        |
| 6.1   | Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre cas et témoins .....   | 71        |
| 6.2   | Comparaison de la moyenne des mesures biologiques entre cas et témoins .....   | 73        |
|       | <b>DISCUSSION .....</b>  | <b>75</b> |
| 1     | Principaux résultats .....   | 75        |
| 2     | Discussion des résultats .....   | 76        |
| 3     | Discussion de la méthode .....   | 80        |
| 4     | Perspectives / signification clinique.....   | 80        |
|       | <b>Liste des tables.....</b>   | <b>83</b> |
|       | <b>Liste des figures .....</b>   | <b>84</b> |
|       | <b>Références .....</b>  | <b>85</b> |
|       | <b>Annexe 1 .....</b>  | <b>91</b> |

|  |     |
|--|-----|
| <i>Table A1 : Détection et estimation de la proportion des valeurs aberrantes (outliers) pour les paramètres biologiques retrouvant les anomalies les plus fréquentes et/ou jugés les plus pertinents.....</i> | 91  |
| Annexe 2 .....   | 93  |
| <i>Table A2 : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondreurs aux benzodiazépines .....</i>  | 93  |
| Annexe 3 .....   | 96  |
| <i>Table A3 : Comparaison de la moyenne des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondreurs aux benzodiazépines .....</i>  | 96  |
| Annexe 4 .....   | 99  |
| <i>Table A4 : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité .....</i>  | 99  |
| Annexe 5 .....   | 102 |
| <i>Table A5 : Comparaison de la moyenne des mesures biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité .....</i>  | 102 |
| Annexe 6 .....   | 105 |
| <i>Table A6 : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre cas et témoins .....</i>   | 105 |
| Annexe 7 .....   | 107 |
| <i>Table A7 : Comparaison de la moyenne des mesures biologiques entre cas et témoins .....</i>   | 107 |

# INTRODUCTION

## 1 Syndrome catatonique

Le syndrome catatonique est un syndrome psychomoteur complexe, qui associe des signes moteurs, comportementaux, affectifs et parfois neurovégétatifs. Sa présentation clinique est variable d'un patient à l'autre et peut fluctuer au cours du temps, ce qui peut rendre le diagnostic difficile [1].

Après avoir été considéré comme un sous-type de schizophrénie pendant près d'un siècle, le syndrome a retrouvé son caractère transnosographique, tel qu'il a été initialement décrit par Kahlbaum à la fin du XIXe siècle, partiellement à partir des années 1990, puis globalement en 2013 à l'occasion de l'édition du DSM-5. Dans le manuel, la catatonie est en effet décrite comme une entité à part entière, qui peut être utilisée dans le cadre de diagnostic de syndrome catatonique dû à une affection médicale générale ou pour spécifier le diagnostic de dépression, de trouble bipolaire, de schizophrénie ou des autres troubles psychotiques. Elle peut aussi être considérée de façon non spécifiée, dans les situations où le diagnostic étiologique n'est pas identifié. En 2022, la révision de la CIM-11 a finalement reconnue la catatonie comme une entité diagnostique indépendante, au même titre que les troubles de l'humeur et la schizophrénie, qui peut ainsi être rattachée à n'importe quelle étiologie.

### 1.1 Epidémiologie

#### 1.1.1 Prévalence

La prévalence du syndrome catatonique atteint 9,2% parmi les sujets pris en charge pour une pathologie psychiatrique ou non, d'après une récente méta-analyse incluant 74 études, soit 107 304 individus à travers le monde [2]. L'estimation de cette prévalence diffère toutefois de façon notable au sein des études, en fonction des critères adoptés pour définir la catatonie et des outils standardisés utilisés ou non en support.

A la lumière du caractère transnosographique susmentionné, le chiffre varie en fonction de l'étiologie retrouvée. On retient de façon schématique que le syndrome est majoritairement observé en psychiatrie (75 à 80% des étiologies), bien qu'il puisse

également être retrouvé dans d'autres spécialités médicales (20 à 25% des cas). Dans le premier cas de figure, chez l'adulte, la prévalence de la catatonie est la plus élevée chez les patients atteints de troubles de l'humeur (14 à 71%), supérieure à celle retrouvée chez les personnes avec schizophrénie (4 à 67%). Chez l'enfant et l'adolescent, parmi les étiologies psychiatriques du syndrome catatonique, la schizophrénie à début précoce est plus fréquente chez le garçon tandis que le trouble bipolaire est plus fréquent chez la fille. Les troubles du neurodéveloppement constituent un facteur de vulnérabilité mais ne rendent pas compte, à eux seuls, de la survenue d'une catatonie ; il est donc nécessaire de rechercher d'autres facteurs étiologiques chez ces patients. Dans le deuxième cas de figure, les étiologies des syndromes catatoniques parmi les autres affections médicales correspondent principalement à des pathologies auto-immunes, génétiques et/ou neuro-métaboliques ; le chiffre de prévalence varie alors entre 4 et 46% en fonction des études. Chez l'enfant et l'adolescent, il est estimé autour de 20,6%.

En parallèle, des variations de la prévalence sont évidemment retrouvées en lien avec le type de prise en charge. En effet, les patients hospitalisés présentent plus souvent une catatonie, d'autant plus qu'ils sont traités par ECT (où le chiffre atteint 24% dans la méta-analyse).

### 1.1.2 Pronostic et mortalité

Il existe peu d'études évaluant le pronostic à long terme et la mortalité associés au syndrome catatonique.

Lorsqu'il est reconnu et pris en charge de façon précoce et adaptée, le pronostic est généralement favorable, sans augmentation de la mortalité [3,4]. Les complications fréquemment décrites, notamment en lien avec le décubitus (risque thrombo-embolique et risque cutané) et la déshydratation et/ou dénutrition conséquentes au refus alimentaire (insuffisance rénale aigue et troubles métaboliques), engendrent néanmoins un allongement de la durée d'hospitalisation en comparaison avec des patients non catatoniques [5]. En cas de catatonie hyperkinétique avec agitation, il existe également un risque marqué de troubles graves du comportement, sur un versant auto- et/ou hétéro-agressif. De façon générale, le pronostic dépend du trouble sous-jacent (psychiatrique ou non) et de sa sévérité. Il serait par exemple meilleur pour les troubles de l'humeur que pour les troubles psychotiques [6].

Parmi les différentes formes cliniques, la catatonie maligne, se définissant par la présence associée d'anomalies neurovégétatives, représente une urgence diagnostique et thérapeutique. Son taux de mortalité est en effet élevé, estimé entre 10 et 20% malgré le traitement [7,8] ; il pourrait atteindre 100% en l'absence de tout traitement approprié [9–11].

Par ailleurs, il apparaît important de noter que certains syndromes catatoniques ont une évolution chronique. S'il n'existe pas de définition consensuelle sur la durée minimale permettant de parler de catatonie chronique, plusieurs séries de cas

rapportent des évolutions pendant plusieurs mois, mais également plusieurs années. Les complications précédemment décrites sont d'autant plus fréquentes que la prise en charge est souvent trop peu interventionniste, augmentant le risque de mortalité chez ces patients. Cette forme de catatonie peut relever de situations de retard diagnostique, du caractère évolutif de la pathologie sous-jacente ou encore de situations au cours desquelles les explorations ne permettent pas de diagnostiquer le trouble sous-jacent, qui reste donc non traité ; ces différents cas de figure sont d'ailleurs parfois intriqués chez un même patient. Elle est nettement plus fréquente en cas de troubles du neurodéveloppement, qu'ils soient ou non (encore) caractérisés sur le plan génétique. Par conséquent, le diagnostic d'une catatonie chronique nécessite de solliciter l'avis auprès d'un généticien et/ou d'un CRMR, afin que des explorations plus poussées soient réalisées [12].

## 1.2 Hypothèses physiopathologiques

La physiopathologie du syndrome catatonique reste à ce jour assez mal connue. Plusieurs modèles étiopathogéniques ont cependant émergé au cours des dernières décennies, relativement complémentaires et inclusifs, reflétant la multiplicité des étiologies liées au syndrome.

### 1.2.1 Hypothèse d'une altération du contrôle moteur sous-tendue par une dysrégulation des neurotransmetteurs

L'hypothèse physiopathologique la plus admise relève d'un déséquilibre des neurotransmetteurs impliqués dans les voies cérébrales du circuit du contrôle des mouvements moteurs volontaires, notamment la voie méso-corticale.

Le modèle d'une altération du contrôle moteur, sous-tendant les anomalies motrices hyper- et/ou hypokinétiques observées dans le syndrome catatonique, est soutenu par les résultats obtenus en neuro-imagerie au cours des dernières années. De façon résumée, les ganglions de la base, le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire ainsi que le cortex orbitofrontal seraient les principales régions impliquées [13,14]. La revue systématique de littérature réalisée par Haroche et collaborateurs en 2020 montre que des anomalies d'imagerie structurelle sont retrouvées dans plus des trois quarts des cas de catatonie, essentiellement à type de lésions diffuses de la substance blanche, dans un large éventail de zones cérébrales [15]. En parallèle, les études réalisées en imagerie fonctionnelle retrouvent globalement une hypoperfusion des ganglions frontaux, temporaux et orbitaux. Des études de cas évaluant des sujets en IRM fonctionnelle après épisode catatonique montrent également une hypoactivation du cortex orbitofrontal, une hyperactivation du

cortex préfrontal médian de même qu'une dysconnectivité entre les zones frontales et motrices [15].

Au niveau moléculaire, le syndrome catatonique résulterait d'une dysrégulation des neurotransmetteurs, en particulier le GABA, le glutamate et la dopamine [16]. Un déséquilibre de la balance excitation (médiée par le glutamate, hyperactive) – inhibition (médiée par le GABA, hypo-active) serait observé au niveau des voies mésocorticale et mésolimbique [17]. L'hypothèse principale est que ce déséquilibre serait médié par une hypodopaminergie, de manière plus ou moins directe : la diminution de la dopamine implique en effet que le système qui l'inhibe soit hypo-activé (GABA) et que celui qui l'active soit hyper-activé (glutamate). L'efficacité très rapide des benzodiazépines, agonistes GABAergiques, confirme l'implication de ce système dans la physiopathologie de la catatonie. Une étude en neuro-imagerie métabolique a d'ailleurs montré une diminution de la densité des récepteurs GABAergiques chez les patients catatoniques, notamment au niveau du cortex orbitofrontal droit [18]. En parallèle, l'efficacité supposée des traitements antagonistes des récepteurs NMDA, plus modérée et moins rapide, supporte l'implication du système glutamatergique. La mauvaise tolérance des traitements antipsychotiques appuie quant à elle l'hypothèse hypo-dopaminergique.

### 1.2.2 Hypothèse neuro-inflammatoire

A l'image des cas cliniques développés plus tard dans ce travail de thèse, l'apparition d'un syndrome catatonique intervient fréquemment dans des contextes inflammatoires et/ou dysimmunitaires, qu'il s'agisse de l'étiologie retenue ou d'une comorbidité. L'hypothèse neuro-inflammatoire qui en découle est investiguée de façon globale dans la revue de littérature réalisée par Rogers et collaborateurs en 2019 [19].

L'une des hypothèses ainsi formulées est que l'activation du système immunitaire inné pourrait être lié aux caractéristiques neurovégétatives de la catatonie (entre autres le mutisme, le retrait et le ralentissement psychomoteur). Les preuves actuelles concernant l'activation de la phase inflammatoire aigue dans la catatonie sont cependant insuffisantes, les études retrouvant souvent des résultats contradictoires, au sein d'échantillons de faible effectif. Lorsque l'inflammation périphérique est argumentée, il n'est pas non plus possible de savoir si elle est inhérente à la catatonie en elle-même ou si elle est secondaire à l'immobilité et à la rigidité parfois extrêmes des patients.

Les auteurs de la revue suggèrent que les symptômes catatoniques dans le cas d'étiologie inflammatoire et/ou dysimmunitaire seraient en fait davantage expliqués par les actions spécifiques sur des antigènes extra-cellulaires circulants que par l'inflammation systémique. Les étiologies de ce registre bien documentées dans la catatonie, qu'il s'agisse d'infections virales, bactériennes, parasitaires ou encore de maladies auto-immunes, relèvent en effet d'atteintes préférentielles du système nerveux central. Notamment, la revue de littérature orientée vers le système

immunitaire adaptatif met en évidence l'association forte et spécifique de la catatonie avec l'encéphalite à anticorps anti-récepteur NMDA, qui représenterait un tiers de l'ensemble des étiologies non psychiatriques [20,21]. Impliquant le système glutamatergique, cette association rejoue de surcroît le modèle d'une dysrégulation de la balance excitation-inhibition déjà mentionné.

### 1.2.3 Hypothèse génétique

En parallèle, la meilleure connaissance et prise en charge actuelle des maladies rares à expression psychiatrique suscite une nouvelle expansion du champ d'études évaluant une participation génétique à la survenue d'un syndrome catatonique.

On rappelle ici que la catatonie est désormais identifiée comme une complication récurrente des troubles du neurodéveloppement, estimée entre 12 et 17%, sachant qu'elle est probablement minimisée du fait d'une évolution souvent chronique intriquée au tableau sous-jacent [22]. Cette donnée épidémiologique est confortée par une étude récente en neuro-imagerie, qui montre une association significative de la catatonie à certains types de patterns de gyration au niveau du cortex orbitofrontal [23]. En parallèle, les troubles neurodéveloppementaux sont aujourd'hui associés à un taux significatif de diagnostic moléculaire (allant d'environ 9% pour l'autisme sans déficience intellectuelle jusqu'à 50-60% pour le trouble déficience intellectuelle en passant par 23-29% pour l'autisme avec déficience intellectuelle), posant raisonnablement la question d'une participation génétique au syndrome catatonique [24–26]. L'équipe du Centre de Référence des Maladies Rares à expression psychiatrique de l'Enfant et de l'Adolescent de La Pitié Salpêtrière a ainsi publié une étude de cohorte en 2018, décrivant les premières données systématiques de génétique moléculaire pour le syndrome (caryotype et/ou CGH avec FISH et/ou panel de gènes spécifiques) : parmi les 51 jeunes patients catatoniques étudiés en biologie moléculaire, 19 d'entre eux présentent une anomalie génétique, qu'il s'agisse d'un SNP, d'un CNV ou d'une anomalie du nombre de chromosomes [27]. Les diagnostics génétiques retrouvés sont cohérents avec les données de la littérature, qui montrent une association forte et spécifique de certains syndromes neurogénétiques avec la survenue de tableaux catatoniques. On peut par exemple citer le syndrome de Phelan-McDermid impliquant le gène *SHANK3* ou encore le syndrome de Kleefstra par délétion 9q34, sans parler des maladies génétiques plus fréquentes comme le syndrome de DiGeorge par micro-délétion 22q11.2 ou le syndrome de l'X fragile impliquant le gène *FMR1* [28].

Les données issues de ces phénotypes génétiques rejoignent indirectement celles de l'héritabilité retrouvée hors du champ des maladies rares. A savoir, les apparentés au premier degré de patients ayant développé une catatonie seraient plus susceptibles de souffrir de troubles de l'humeur. L'héritabilité a particulièrement été décrite dans le cas de la catatonie périodique telle que définie par Karl Léonhard, qui pourrait atteindre 27%. Celle-ci serait rattachée au bras long des chromosomes 15 (15q15) et 22 (22q13). Par ailleurs, il existe également des études animales décrivant

un modèle de catatonie spontanée au cours du vieillissement chez des souris présentant un génotype hétérozygote particulier (mbp +/- et CNP +/-), impliqué dans la fonction oligo-dendrogliale et dans la myélinisation. De façon translationnelle, on retrouve de façon intéressante un taux plus important de génotype CNP +/- chez les patients avec schizophrénie présentant des symptômes catatoniques [13].

## 1.3 Diagnostic

### 1.3.1 Diagnostic positif

Le diagnostic de syndrome catatonique est clinique. Il est défini dans le DSM-5 par la présence d'au moins trois des douze critères suivants, retrouvés à l'examen clinique et/ou à l'interrogatoire des proches [3,12] :

- 1) Stupeur : absence d'activité psychomotrice ; pas de relation active avec l'environnement ;
- 2) Catalepsie : induction d'une posture maintenue passivement contre la gravité ;
- 3) Flexibilité cireuse : résistance légère ou nette à la mobilisation passive exercée par l'examinateur ;
- 4) Mutisme : absence ou quasi-absence de réponse verbale (à exclure si secondaire à une aphasic connue) ;
- 5) Négativisme : opposition ou absence de réponse à des instructions ou à des stimuli extérieurs ;
- 6) Prise de posture : maintien actif, contre la gravité, d'une posture adoptée spontanément ;
- 7) Maniérisme : caricatures bizarres ou solennelles d'actions ordinaires ;
- 8) Stéréotypie : mouvements non dirigés vers un but, répétitifs et anormalement fréquents ;
- 9) Agitation : non influencée par des stimuli externes ;
- 10) Expression faciale grimaçante ;
- 11) Echolalie : répétition des paroles de l'examinateur ;
- 12) Echopraxie : reproduction des mouvements de l'examinateur.

D'autres symptômes, non retenus dans les critères DSM-5, peuvent également être observés, parmi lesquels [1] :

- La verbigération : répétition de phrases en boucle (« en disque rayé ») ;
- L'obéissance automatique : coopération exagérée avec l'examinateur ;
- L'obéissance passive ou mitgehen : élévation du bras en « lampe d'architecte » en réponse à une légère pression du doigt, en dépit d'instruction contraire ;

- L'ambitendance : ambivalence motrice (le patient paraît « coincé » sur le plan moteur, avec des mouvements indécis et hésitants).

D'autres signes ont une place moins validée dans le syndrome catatonique, bien qu'ils soient fréquemment décrits et qu'ils présentent un intérêt clinique certain, notamment dans un contexte pédiatrique et/ou neurodéveloppemental. On peut citer les troubles sphinctériens (incontinence, rétention) [29] et les troubles de la déglutition [30].

Lorsque le diagnostic de catatonie est posé, il est impératif de rechercher la présence de critères de malignité, correspondant à des anomalies neurovégétatives pouvant engager le pronostic vital à court terme [12] :

- Sueurs ;
- Hypotension ou hypertension artérielle ;
- Hyperthermie  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ou hypothermie  $< 35^{\circ}\text{C}$  ;
- Polypnée ou bradypnée.

La surveillance des constantes vitales du patient doit ainsi être répétée de façon quotidienne.

Au-delà de son caractère malin ou non, la sévérité du syndrome catatonique doit être évaluée, au besoin d'outils standardisés. L'échelle de référence utilisée est la Bush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), qui comporte 23 items cotés de 0 à 3, aboutissant à un score total sur 69. Simple d'utilisation, elle permet notamment le suivi de l'évolution du syndrome et de sa réponse aux traitements. C'est également le cas d'autres échelles décrites dans la littérature, auxquelles on a cependant moins recours en pratique clinique ; on peut par exemple citer l'échelle de catatonie de Northoff, qui a pour particularité d'inclure des items évaluant une dimension affective. Chez l'enfant et l'adolescent, l'évaluation de la sévérité par l'échelle Pediatric Catatonia Rating Scale (PCRS) est validée et couramment utilisée dans cette population ; elle inclut de façon singulière des symptômes faisant référence à un état de régression, comme l'incontinence.

### **1.3.2 Diagnostic différentiel**

Les diagnostics différentiels doivent être recherchés avec attention, à l'égard de l'histoire neurodéveloppementale, des antécédents médico-chirurgicaux et psychiatriques, de l'histoire d'apparition des symptômes, des examens neurologiques et psychiatriques antérieurs et actuels ainsi que de l'examen des autres organes. L'évaluation des traitements administrés, notamment ceux récemment introduits ou arrêtés, doit également être réalisée avec précision [12].

Les principaux diagnostics différentiels de la catatonie sont résumés dans la **Table 1**. Pour la grande majorité, ils concernent un seul versant sémiologique du syndrome, qu'il s'agisse des manifestations motrices (sur le versant hyper- ou hypokinétique), des manifestations comportementales et/ou affectives ou encore des manifestations frontales, sans rendre compte de l'ensemble du tableau clinique catatonique. Cependant, la difficulté relève souvent du fait qu'une pathologie psychiatrique ou neurologique peut être à la fois diagnostic différentiel et diagnostic comorbide, voire étiologique, du syndrome catatonique. Le cas déjà évoqué des troubles du neurodéveloppement est particulièrement représentatif de cette situation, que l'on retrouve également en cas de pathologie neuro-dégénérative. Dans une moindre mesure, certains cas de catatonie sont également décrits en association à un Syndrome de Gilles de la Tourette [31] et à un TOC [32].

| Diagnostics différentiels du syndrome catatonique  |  |
|--|--|
| <b>Diagnostics différentiels en lien avec les manifestations motrices hyperkinétiques</b>                          |  |
| Dystonie aiguë en contexte iatrogène   | Contractions musculaires prolongées donnant lieu à des positions anormales et/ou des mouvements répétitifs   |
| Dyskinésie tardive en contexte iatrogène   | Mouvements répétitifs, involontaires et non contrôlés, essentiellement au niveau de la bouche  |
| Akathisie en contexte iatrogène  | Besoin irrépressible de bouger (à la fois subjectif et objectif)   |
| Tics moteurs / Tics vocaux / Syndrome de Gilles de la Tourette   | Mouvements ou émissions vocales, par contraction musculaire soudaine, brève, intermittente et répétitive   |
| TOC  | Compulsions correspondant à des comportements ou actes mentaux répétitifs que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse aux obsessions  |
| Stéréotypies isolées en contexte de trouble du neurodéveloppement  | Mouvements involontaires, répétitifs, rythmés, sans orientation précise mais ressemblant à des séquences gestuelles ritualisées  |
| <b>Diagnostics différentiels en lien avec les manifestations motrices hypokinétiques</b>                           |  |
| Syndrome extra-pyramidal en contexte iatrogène ou de pathologie neurodégénérative                                  | Bradykinésie, rigidité, tremblements, instabilité posturale  |
| TOC  | Obsessions correspondant à des pensées / images répétitives ressenties comme intrusives, entraînant une détresse importante chez le sujet, pouvant entraîner une lenteur à l'accomplissement des actions en lien avec l'indécision |
| <b>Diagnostics différentiels en lien avec les manifestations comportementales et/ou affectives et/ou frontales</b> |  |
| Mutisme sélectif   | Trouble anxieux se manifestant par l'incapacité régulière à parler dans certaines situations sociales, sans trouble de la communication associée   |
| Etat de stress aigu  | Éléments dissociatifs en contexte post-traumatique immédiat  |
| Apathie isolée en contexte de pathologie psychiatrique ou neurodégénérative  | Déficit persistant de la motivation dans les dimensions comportementales (diminution des comportements dirigés vers un but), cognitives et émotionnelles   |
| Symptômes frontaux isolés en contexte de pathologie neurologique   | Syndrome frontal de type inhibé ou désinhibé, pouvant inclure une dépendance à l'environnement comprenant des échophénomènes   |
| <b>Diagnostics différentiels potentiellement en lien avec l'ensemble des manifestations</b>                        |  |
| Epilepsie  | Manifestations motrices, comportementales et/ou affectives transitoires, survenant par crises, qui résultent de décharges électriques brusques et excessives au niveau cérébral  |
| Crises dissociatives fonctionnelles  | Changements paroxystiques de l'expérience subjective, de la réactivité, des mouvements ou du comportement avec un contrôle de soi réduit ou absent   |

**Table 1 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome catatonique**  
(Table récapitulative inspirée du PNDS et de C. Quiles et A. Amad, 2024)

Concernant les diagnostics différentiels en lien avec les manifestations motrices, il est important de noter que les mouvements anormaux pouvant être confondus avec la catatonie relèvent fréquemment d'effets indésirables induits par les traitements psychotropes (antipsychotiques, antidépresseurs, antiépileptiques). C'est notamment le cas de la dystonie aigue, de la dyskinésie tardive, de l'akathisie et parfois du syndrome extra-pyramidal. Quant à la question du syndrome malin des neuroleptiques, elle reste encore débattue aujourd'hui : certains auteurs la considèrent comme un diagnostic différentiel alors que d'autres affirment au contraire qu'il s'agit d'une forme iatrogène de syndrome catatonique malin. On rappelle en effet que le SMN est défini par la présence d'une hyperthermie avec dysautonomie, d'une leucocytose, de tremblements, d'une augmentation de la concentration sérique de CPK et d'une rigidité musculaire extrême, avec imputation post-hoc à un traitement anti-dopaminergique.

### 1.3.3 Diagnostic étiologique

De façon inhérente à la définition même de syndrome, la présence du syndrome catatonique ne préjuge pas du trouble sous-jacent. Les étiologies possibles sont variées, se répartissant, comme déjà mentionné, entre les causes psychiatriques pour deux tiers des cas et les causes non psychiatriques pour le tiers restant.

#### 1.3.3.1 Etiologies psychiatriques

**Chez l'adulte**, les troubles de l'humeur (trouble bipolaire et trouble unipolaire) constituent l'étiologie la plus fréquente : environ 25 à 50% des personnes qui présentent des éléments catatoniques présentent également les critères d'un trouble de l'humeur [33]. En dépit de l'historique nosographique de la catatonie, ils sont plus fréquemment associés au syndrome que les troubles du spectre de la schizophrénie [34,35]. Dans une moindre mesure, la littérature retrouve des rapports de cas de syndromes catatoniques associés au TOC, au trouble stress post-traumatique et à d'autres troubles du registre anxieux [31,32,36].

**Chez l'enfant et l'adolescent**, on rappelle que la schizophrénie à début précoce est plus fréquente chez le garçon tandis que le trouble bipolaire est plus fréquent chez la fille. Concernant les troubles du neurodéveloppement, une méta-analyse de 2022, incluant douze études, retrouve que 10,4% des personnes avec TSA souffrent de catatonie, avec un pic identifié à la fin de l'adolescence entre 15 et 19 ans [37]. Le Trouble Déficience Intellectuelle constitue également un facteur de vulnérabilité de la survenue d'un syndrome catatonique.

**Chez le sujet âgé**, les étiologies psychiatriques rejoignent celles décrites à l'âge adulte, bien qu'il existerait plus fréquemment des étiologies non psychiatriques, y compris de façon intriquée à l'évolution d'un trouble psychiatrique chronique. Ces causes non psychiatriques sont surtout des causes organiques vasculaires ou dégénératives, une fois éliminées les causes iatrogéniques [12].

| Etiologies non psychiatriques du syndrome catatonique |  |
|---|--|
| Pathologie inflammatoire ou auto-immune du SNC        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encéphalite à anticorps anti-NMDA</li> <li>- Sclérose en plaques</li> <li>- Autres encéphalites auto-immunes, y compris les syndromes paranéoplasiques</li> <li>- Lupus érythémateux disséminé</li> </ul>   |
| Pathologie infectieuse du SNC                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encéphalite ou méningite bactérienne ou virale</li> <li>- Neuropaludisme</li> <li>- Encéphalopathie VIH</li> <li>- Maladie du prion</li> <li>- Neurosyphilis</li> <li>- Panencéphalite subaiguë sclérosante</li> </ul>  |
| Lésions neurologiques focales                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion traumatique</li> <li>- Tumeur cérébrale</li> <li>- Atteinte vasculaire</li> </ul>  |
| Pathologies neurodégénératives                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Démence à corps de Lewy</li> <li>- Démence fronto-temporale</li> <li>- Maladie de Parkinson</li> </ul>  |
| Pathologie endocrinologique                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie d'Addison</li> <li>- Maladie de Cushing</li> <li>- Hyper- ou hypothyroïdie</li> <li>- Hypoparathyroïdie</li> <li>- Panhypopituitarisme</li> <li>- Phéochromocytome</li> </ul>   |
| Troubles métaboliques                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidocétose diabétique</li> <li>- Déficit en G6PD</li> <li>- Encéphalopathie hépatique</li> <li>- Hyperhomocystéinémie</li> <li>- Hypercalcémie</li> <li>- Hyponatrémie</li> <li>- Porphyrie</li> <li>- Xanthomatose</li> <li>- Anomalie du cycle de l'urée</li> <li>- Déficit en vitamine B12</li> <li>- Encéphalopathie de Gaye-Wernicke</li> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Maladie de Niemann-Pick de type C</li> </ul>                                     |
| Consommation de substances ou médicaments             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antirétroviraux</li> <li>- Azythromycine</li> <li>- Antipsychotiques</li> <li>- Baclofène</li> <li>- Antibiotiques : bétalactamines / fluoroquinolones</li> <li>- Cannabis et cannabinoïdes</li> <li>- Ciclosporine</li> <li>- Corticostéroïdes</li> <li>- Psychostimulants</li> <li>- Kétamine</li> <li>- Lévétiracétam</li> <li>- Lithium</li> <li>- LSD</li> <li>- Méthoxéthamine</li> <li>- Opioïdes</li> <li>- Phénacyclidine</li> <li>- Tacrolimus</li> </ul> |
| Arrêt de substances ou médicaments                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcool</li> <li>- Benzodiazépines</li> <li>- Clozapine</li> <li>- Gabapentine</li> <li>- Zolpidem</li> </ul>  |
| Maladie génétique                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndromes de DiGeorge</li> <li>- Syndrome de l'X fragile</li> <li>- Syndrome de Down</li> <li>- Prader-Willi</li> <li>- MELAS</li> <li>- Phelan-McDermid</li> </ul>   |
| Épilepsie   |  |
| Autres  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brûlures</li> <li>- Electrocution</li> <li>- Narcolepsie</li> </ul>   |

**Table 2 : Pathologies non psychiatriques associées au syndrome catatonique**  
(d'après Rogers et al, 2023)

### **1.3.3.2 Etiologies non psychiatriques**

Des pathologies ou contextes non psychiatriques expliquent en effet la survenue d'un syndrome catatonique dans 20 à 50% des cas selon les études, sélectionnées dans une population de sujets hospitalisés dans les services de MCO. Ces étiologies regroupent principalement des pathologies inflammatoires ou auto-immunes, génétiques et/ou neurométaboliques, sans oublier les cas en lien avec une intoxication ou un sevrage à une substance. Résumées dans la **Table 2**, elles relèvent d'une atteinte du système nerveux central pour près de 70% d'entre elles [38].

## **1.4 Bilan complémentaire**

Si le diagnostic de catatonie est clinique, il apparaît néanmoins essentiel de réaliser certains examens complémentaires, afin d'effectivement investiguer une pathologie sous-jacente, mais également d'évaluer le retentissement des symptômes, voire de rechercher des complications éventuelles. Certains examens entrent de surcroît dans le cadre du bilan pré-thérapeutique préalable aux ECT, en cas de résistance au traitement médicamenteux.

### **1.4.1 Biologie**

#### **1.4.1.1 Bilan sanguin initial systématique**

Il doit comprendre [12] :

- La recherche d'une pathologie métabolique ou endocrinienne, qu'elle soit congénitale ou acquise :
  - TSH ;
  - Glycémie à jeun ;
  - Bilan du métabolisme calcique : calcium, phosphore, vitamine D, PTH ;
  - Vitamines B9 et B12 ;
  - Vitamine B1, B6 et PP ;
  - Ferritine ;
  - Ammoniémie ;
  - Homocystéinémie ;
  - Exploration d'une anomalie lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides ;
  - Cortisol à 8H ; cortisolurie des 24H ;
- La recherche d'une pathologie inflammatoire infectieuse ou dysimmunitaire :
  - NFS-P ;
  - CRP ;
  - Electrophorèse des protéines sériques ;

- Sérologies VIH, VHB, VHC, syphilis (associant un test tréponémique – TPHA et non tréponémique – VDRL) ;
- Anticorps antinucléaires, avec recherche systématique d'anticorps anti-ADN natif ou anti-nucléaires solubles en cas de positivité ;
- Anticorps anti-streptococciques : anti-streptolysine et anti-streptodornase ;
- La recherche d'une origine toxique ou iatrogène :
  - Dosage des toxiques urinaires ;
  - Dosages plasmatiques médicamenteux ;
- L'évaluation du retentissement des symptômes et la recherche d'éventuelles complications :
  - Ionogramme sanguin ;
  - Fonction rénale : urée, créatinine, estimation du DFG ;
  - CPK – enzymes musculaires ;
  - Albumine et pré-albumine ;
- L'élimination de toute contre-indication à des examens plus invasifs (ponction lombaire) et la réalisation du bilan pré-thérapeutique médicamenteux et aux ECT :
  - Hémostase : TP, TCA ;
  - Fonction hépatique : ASAT, ALAT, GGT, bilirubine.

**Aussi, un bilan reprenant l'ensemble de ces paramètres biologiques a été mis en place de façon standardisée en 2016 au CHU de Lille, dénommé ci-après « CATA 1 ». Il est réalisé de façon systématique pour l'ensemble des patients présentant un épisode catatonique pris en charge dans le service de Psychiatrie adulte.**

#### **1.4.1.2 Bilan initial complémentaire**

En fonction des arguments associés, la biologie du LCR doit également être réalisée, par le biais d'une ponction lombaire. C'est le cas devant des signes neurologiques orientant vers une encéphalite (altération de la vigilance, caractère subaigu de l'installation du tableau clinique, signe neurologique focal à l'examen, manifestations d'allure critique ou anomalies EEG en faveur), mais aussi devant des signes systémiques inflammatoires isolés. Tout syndrome catatonique dans un contexte fébrile ou infectieux sans point d'appel extra-neurologique évident doit en effet faire réaliser une ponction lombaire en urgence afin d'éliminer une encéphalite, notamment infectieuse [12]. Par ailleurs, la ponction lombaire peut être discutée de façon moins spécifique en cas de syndrome catatonique atypique et/ou résistant au traitement, en l'absence des éléments susmentionnés. Les analyses biologiques réalisées sur le LCR doivent comprendre au minimum la cytologie, la bactériologie (examen direct et culture), la biochimie (glycorachie, protéinorachie), la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (bandes oligoclonales) ainsi que la virologie (PCR HSV, VZV, CMV). En fonction du contexte, d'autres analyses peuvent également être demandées auprès de laboratoires

spécialisés, à savoir la recherche d'anticorps anti-neuronaux spécifiques et d'anticorps associés aux encéphalites ou encore le dosage de marqueurs de dégénérescence en cas de suspicion de maladie dégénérative sous-jacente [12].

Selon les cas, le bilan sanguin est parfois lui-même complété par la recherche de biomarqueurs spécifiques d'une maladie rare du métabolisme [12] :

- Lactatémie et pyruvatémie à jeun et en post-prandial ;
- Chromatographie des acides aminés et organiques dans le sang et les urines ;
- Recherche d'une maladie de Wilson : céruleoplasmine, cuivre sérique, cuprurie des 24H ;
- Recherche d'une xanthomatose cérébro-tendineuse : cholestanol plasmatique ;
- Acides gras à très longues chaînes ;
- Recherche d'une maladie de Niemann-Pick de type C : oxystérols plasmatiques ;
- Recherche d'une gangliosidose à GM2 : hexosaminidase A et B lysosomale ;
- Recherche d'une leucodystrophie métachromatique : arylsulfatase A ;
- Recherche d'une porphyrie aigue : porphobilinogènes urinaires.

En pratique, la maladie de Wilson et la maladie de Niemann-Pick de type C sont plus facilement recherchées, à la faveur de l'existence d'un traitement spécifique permettant leur guérison.

S'il existe des arguments cliniques ou biologiques, les anticorps antithyroïdiens peuvent également être dosés.

Enfin, il est tout à fait intéressant de noter que la survenue d'un syndrome catatonique au cours de l'évolution d'un trouble psychiatrique majeur est identifiée par le Plan France Médecine Génomique 2025 comme l'un des critères permettant possiblement d'envisager la recherche d'une anomalie génétique par séquençage haut-débit du génome. Cette recherche est réalisée dans la mesure du possible en trio, avec prélèvement dans le même temps des deux parents du patient afin de faciliter l'interprétation des résultats moléculaires.

#### **1.4.2 Imagerie**

En parallèle, le bilan initial systématique comprend la réalisation d'une IRM cérébrale, examen de référence permettant de compléter l'investigation étiologique [39]. Les séquences minimales requises comprennent une séquence T1, FLAIR, de diffusion et T2 avec coupes coronales centrées sur les hippocampes.

En complément, la réalisation d'une TEP cérébrale au FDG est pertinente dans deux situations distinctes :

- La recherche d'arguments d'encéphalite surajoutés à ceux de l'examen du LCR et de la ponction lombaire ;

- La recherche d'arguments supplémentaires pour une pathologie neurodégénérative, orientée par la sémiologie présentée et les éventuelles anomalies identifiées à l'IRM.

### 1.4.3 Electrophysiologie

En cas de suspicion d'épilepsie ou de toute autre étiologie neurologique difficile à caractériser, un EEG peut enfin être réalisé [40]. Il a également sa place en cas de résistance aux traitements.

## 1.5 Traitement

### 1.5.1 Traitement par benzodiazépine

Les benzodiazépines sont le traitement de première intention du syndrome catatonique, dans toutes ses formes et à tous les âges. Précisément, le LORAZEPAM est la benzodiazépine de référence, permettant une efficacité dans 70 à 80% des cas selon les études [41–43].

Leur introduction suit généralement la réalisation d'un test thérapeutique (challenge test), qu'il s'agisse du test au LORAZEPAM ou du test au ZOLPIDEM, permettant de prédire la susceptibilité de réponse du patient aux benzodiazépines. En pratique, on administre un comprimé de 1 ou 2,5 mg de LORAZEPAM (ou de 10 mg de ZOLPIDEM), puis on réévalue la symptomatologie catatonique à 30 minutes de la prise. Le test est dit positif lorsqu'on observe une amélioration significative du syndrome catatonique, par exemple une réduction de 50% de la symptomatologie évaluée par la BFCRS [6]. En cas d'impossibilité d'administration per os, le test peut également être réalisé par voie intraveineuse, avec injection de 1 mg de LORAZEPAM IV puis réévaluation rapide à 5 minutes. La forme IV du LORAZEPAM est en effet accessible après demande d'autorisation d'accès compassionnel (anciennement « autorisation temporaire d'utilisation »), le syndrome catatonique étant répertorié dans les indications officielles d'utilisation.

La posologie initiale du traitement par benzodiazépine est de 1 à 2,5 mg, toutes les 4 à 12 heures, en fonction de la tolérance, de l'âge et des comorbidités associées. Elle est augmentée progressivement, par paliers de 24 à 48 heures, jusqu'à disparition des signes catatoniques, tout en évitant l'effet indésirable de sédation. Les doses usuelles sont comprises entre 8 et 24 mg par jour [6]. En pratique, cette augmentation progressive est tout autant poursuivie en cas de test thérapeutique négatif, qui trouve souvent sa place aux urgences ou dans le cas de situations incertaines. La réponse thérapeutique est souvent moins élevée ou moins rapide s'agissant des formes

chroniques. Si le LORAZEPAM est le traitement le plus étudié et le plus efficace, d'autres benzodiazépines ont montré un bénéfice thérapeutique (DIAZEPAM ou CLONAZEPAM par exemple).

Après rémission de l'épisode catatonique, l'arrêt du traitement par benzodiazépine doit suivre une décroissance progressive, dont la vitesse prend en compte la balance des bénéfices et des risques liés aux effets de sevrage et au potentiel addictogène de la molécule. En cas de résurgence du syndrome catatonique après diminution et/ou arrêt des benzodiazépines, il convient de vérifier que toute pathologie sous-jacente a été traitée de façon adéquate ; une décroissance plus lente peut alors être tentée [44].

### 1.5.2 Traitement par électroconvulsivothérapie

En l'absence de réponse aux benzodiazépines après trois jours à posologie stable, en cas de réponse partielle et/ou transitoire, en cas de mauvaise tolérance ou bien lorsque le pronostic vital du patient est engagé (du fait de la présence de critères de malignité ou de l'existence de certaines comorbidités), l'ECT est indiqué [6,45]. En théorie, l'échec au test thérapeutique devrait constituer une indication directe à l'ECT, stratégie difficilement applicable en France en rapport aux contrariétés d'accès à ce traitement. Son efficacité dans la prise en charge de la catatonie est pourtant particulièrement importante, estimée entre 80 et 100% chez les adultes et les enfants [46–48].

En pratique, il nécessite en amont la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique, comprenant une IRM cérébrale, un bilan sanguin pré-anesthésique et une consultation d'anesthésie. Une fois éliminée toute contre-indication au traitement, l'existence d'une HTIC constituant la seule contre-indication absolue, les séances peuvent débuter, à une fréquence au moins bi-hebdomadaire. L'intensité du courant délivré répond soit à la méthode de titration, qui consiste à l'augmenter progressivement jusqu'à détermination du seuil épileptique, soit à la méthode « âge-dose », consistant à débuter le traitement par une intensité égale à l'âge du patient divisé par deux. Il est conseillé de placer les électrodes de façon bilatérale (schéma bitemporal ou bifrontal), permettant d'optimiser la vitesse de réponse, notamment dans les situations d'urgence [46–48]. Le nombre total de séances varie entre 3 et 35 dans la littérature, avec une moyenne de 9 [46]. Il convient de retenir que la durée de la cure d'ECT varie considérablement d'un patient à l'autre : elle doit être guidée par la réponse clinique, la balance bénéfice/risque et la présence éventuelle d'effets indésirables [44,48]. Les plus fréquents d'entre eux correspondent, à la phase aigüe du traitement, à des céphalées, à des nausées et/ou vomissements ainsi qu'à des symptômes confusionnels post-comitiaux, en plus des complications propres aux agents anesthésiques. On peut aussi observer des troubles mnésiques transitoires, qui n'excèdent pas quelques mois.

Concernant le traitement par benzodiazépines, il est maintenu durant la cure d'ECT, l'association des deux permettant un effet synergique (supériorité de l'association des deux sur chacun des traitements proposés seuls). Cependant, il est conseillé de suspendre la prise du LORAZEPAM entre 8 à 12 heures avant une séance d'ECT, afin de ne pas compromettre l'atteinte du seuil épileptogène et donc le succès de la cure [49].

### 1.5.3 Prévention et traitement des complications

En parallèle de la mise en place de ces traitements symptomatiques propres au syndrome, la prise en charge des patients catatoniques relève d'une approche globale et pluridisciplinaire, en vue de dépister et de traiter les éventuelles complications associées [50].

#### 1.5.3.1 Complications relatives à la nutrition et à l'hydratation

Le PNDS recommande une surveillance clinico-biologique hebdomadaire, permettant le dépistage de toute situation de déshydratation et/ou dénutrition, comprenant [12] :

- L'évaluation du poids avec calcul de l'IMC ;
- La recherche de signes cliniques de déshydratation ;
- Le dosage sanguin de la pré-albumine et de l'albumine.

Selon les cas, une surveillance quotidienne des apports oraux solides et liquides peut être mise en place, ainsi qu'une évaluation diététique spécialisée des besoins protido-énergétiques.

S'il met en évidence des critères de dénutrition et/ou de déshydratation, ce bilan doit conduire à la mise en place de mesures spécifiques et adaptées à la situation du patient, allant de la prescription de compléments nutritionnels oraux à la pose d'une sonde nasogastrique pour renutrition entérale, en passant par la pose d'une voie veineuse pour réhydratation IV.

#### 1.5.3.2 Complications relatives au décubitus

La prévention des escarres, complications fréquentes du syndrome catatonique, doit faire l'objet d'une attention toute particulière [12]. Cela implique, en plus du maintien évoqué d'un bon état nutritionnel et hydrique, d'éviter toute situation de pression prolongée, par la mise au fauteuil, la mobilisation quotidienne avec prise en charge kinésthérapeutique précoce, la préservation d'une bonne hygiène cutanée, ainsi que l'utilisation de supports adaptés (matelas et coussins à air, par exemple).

Comme pour tout patient présentant une réduction de mobilité supérieure à trois jours, la prescription d'un traitement préventif du risque thrombo-embolique par HBPM à posologie adaptée est indiquée le cas échéant [12].

#### **1.5.3.3 Autres complications**

Des troubles de la déglutition sont également décrits chez les patients catatoniques, imposant un dépistage clinique systématique (vérification de l'absence de toux ou d'autres difficultés en faveur d'une fausse route lors de la prise d'un verre d'eau) ; une évaluation orthophonique spécialisée peut être requise [12]. En présence de ces troubles, l'adaptation des textures (eau gélifiée par exemple) est la première mesure à adopter ; l'alimentation entérale par SNG et/ou l'hydratation IV peuvent être à nouveau indiquées dans ce contexte.

Des cas de rétention aigue d'urine sont également rapportés, nécessitant la mise en place d'une sonde urinaire.

Dénutrition, troubles de la déglutition et rétention aigue d'urine sont autant de facteurs favorisant la survenue d'une complication infectieuse, notamment pulmonaire ou urinaire. La surveillance des marqueurs inflammatoires biologiques est par conséquent hebdomadaire, incluant la NFS et la CRP. Tout point d'appel clinique doit être documenté dans la mesure du possible, permettant la mise en place d'un traitement anti-infectieux adapté.

Certains états de contractures musculaires en lien avec le syndrome catatonique peuvent de surcroît aboutir à une rhabdomyolyse sur le plan biologique, laquelle peut engendrer une atteinte rénale [12]. Les CPK, l'ionogramme sanguin et la fonction rénale sont ainsi surveillés lors du bilan biologique hebdomadaire. Les soins de nursing et la prise en charge précoce en kinésithérapie trouvent à nouveau une place centrale dans cette situation.

#### **1.5.4 Traitement du trouble sous-jacent**

Le traitement du trouble sous-jacent au syndrome catatonique est primordial, participant à la fois à la résolution de l'épisode aigu et à la prévention d'une éventuelle rechute [44].

Selon l'étiologie retrouvée, il peut s'agir de la mise en place [1] :

- D'un traitement psychotrope de fond : antidépresseur ou thymorégulateur ou antipsychotique ;
- D'un traitement anti-infectieux : antibiotique ou antiviral ;
- D'un traitement immunologique : anti-inflammatoire (corticothérapie) ou immunosuppresseur ou immunomodulateur ;
- D'un traitement chirurgical : par exemple une résection tumorale en cas de syndrome paranéoplasique.

Concernant la place des antipsychotiques dans la prise en charge des patients catatoniques, elle est controversée s'agissant du traitement du trouble sous-jacent. Il est en effet généralement recommandé d'arrêter tout traitement antipsychotique dès lors qu'un diagnostic de catatonie est posé, en rapport avec le risque d'aggravation et/ou de transformation en syndrome malin des neuroleptiques [6,44]. Cependant, il

est également décrit dans la littérature que certains cas de catatonie sont améliorés sous l'effet de ces traitements [5,40]. Après mise en place du traitement par benzodiazépine ou ECT, il est donc possible d'utiliser des antagonistes dopaminergiques (en privilégiant ceux ayant la plus faible affinité pour les récepteurs, à savoir la QUETIAPINE, l'OLANZAPINE ou la CLOZAPINE) ou bien un agoniste dopaminergique partiel (ARIPIPRAZOLE) comme traitement aigu et/ou prophylactique dans les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur. Leur maniement doit rester prudent, du fait de preuves limitées en faveur de leur utilisation. La situation particulière du sevrage en CLOZAPINE doit bien-sûr être distinguée, la réintroduction du traitement permettant généralement la levée du syndrome catatonique [44,51].

S'éloignant de la question spécifique de l'utilisation des traitements antipsychotiques, les situations associées à un syndrome catatonique s'avèrent de toute façon souvent complexes. Il est par conséquent conseillé de s'appuyer sur différents outils cliniques et paracliniques afin de guider la prise en charge, notamment les dosages médicamenteux et pharmacogénétiques [52].

### 1.5.5 Autres traitements

#### 1.5.5.1 Autres traitements médicamenteux

Parmi les traitements de deuxième ou troisième intention du syndrome catatonique, les antagonistes des récepteurs NMDA sont rapportés. Ils peuvent être utilisés en cas d'impossibilité d'accès rapide à l'ECT ou bien en cas d'échec de cette dernière [45]. L'AMANTADINE est administrée avec des doses quotidiennes allant de 100 à 600 mg par jour tandis que la MEMANTINE est prescrite entre 10 et 20 mg par jour [45,53]. Il est important de retenir que le niveau de preuve reste aujourd'hui insuffisant, devant l'absence d'essais contrôlés randomisés, bien que la plupart des études aient montré une amélioration rapide de l'état clinique des patients.

Concernant l'utilisation des traitements antiépileptiques, les preuves sont à nouveau limitées, reposant uniquement sur des séries et rapports de cas. La CARBAMAZEPINE et l'ACIDE VALPROIQUE sont les deux molécules les plus recensées ; la première est associée plus spécifiquement à une amélioration de la symptomatologie catatonique dans un contexte de trouble de l'humeur, tandis que l'efficacité de la deuxième est davantage décrite chez des patients catatoniques atteints de schizophrénie [6,44,45]. A l'instar des benzodiazépines, il est conseillé de suspendre la prise des traitements anticonvulsivants avant une séance d'ECT ou d'augmenter l'intensité du courant délivré, dans le cas où les deux traitements sont mis en place en parallèle [49].

#### 1.5.5.2 Autres traitements par neuromodulation

Lorsque la mise en place de l'ECT est impossible, d'autres traitements par neuromodulation peuvent également être envisagés :

- Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) [54] ;

- Stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) [55,56].

A nouveau, le niveau de preuve de ces techniques reste faible, reposant essentiellement sur des séries ou rapports de cas.

## 2 Illustrations cliniques

Grâce à l'expertise du service de Psychiatrie du CHU de Lille dans le diagnostic et le traitement du syndrome catatonique tels que précédemment décrits, la participation à la prise en charge de différents patients au fil des années d'internat a permis l'émergence de ce travail de thèse, questionnant à différents niveaux les anomalies biologiques associées. Deux cas cliniques illustratifs sont ainsi décrits ci-dessous.

### 2.1 Cas pédiatrique de syndrome catatonique révélant une encéphalite à Sars-COV2

Le premier cas décrit est celui d'une jeune patiente de 12 ans et 7 mois, dénommée ci-après CV, prise en charge dans le service de Neuropédiatrie du CHU de Lille en janvier 2022, adressée depuis le service de Pédiatrie de Tourcoing pour céphalées et modification comportementale dans le cadre d'une infection à Sars-COV2.

Au niveau des antécédents personnels, on relève :

- Une dysplasie congénitale de hanche droite diagnostiquée tardivement devant une absence de marche à 16 mois, qui a été prise en charge orthopédiquement par traction puis chirurgicalement à 4 ans ;
- Une maladie migraineuse évoluant depuis l'âge de 6 ans, avec de rares auras visuelles ou langagières, sans suivi spécialisé mis en place ni traitement de fond ; les épisodes migraineux répondent aux AINS.

Les vaccinations sont à jour dans le carnet de santé (on note l'absence de vaccin réalisé contre le méningocoque C, non obligatoire).

Au niveau des antécédents familiaux, il est également rapporté une maladie migraineuse avec aura chez une apparentée au premier degré (mère).

En retracant l'histoire neurodéveloppementale, la grossesse est décrite sans particularité, avec un suivi échographique normal. La patiente est née à terme, eutrophe, sans difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine (Apgar 10/10). Le séjour en maternité a été simple, sans hospitalisation dans la période néonatale.

Le développement psychomoteur précoce est marqué par un retard isolé de la motricité globale, en rapport avec la dysplasie congénitale de hanche susmentionnée :

- *Motricité globale* : station assise seule acquise vers 3 ans après prise en charge par traction ; marche acquise à 4 ans après intervention chirurgicale ;
- *Langage* : premiers mots vers 1 an ; langage intelligible avec phrases construites à 3 ans ;
- *Motricité fine* : pince pouce-index acquise à l'âge attendu ; graphisme et dessin adaptés à l'âge ;
- *Interactions sociales* : pointage proto-déclaratif, gestes symboliques et jeux d'imitation acquis aux âges attendus ; bonne réciprocité sociale, sans difficultés d'intégration ni d'interactions avec ses pairs.

La patiente a suivi un parcours scolaire en milieu ordinaire depuis l'école maternelle jusqu'au collège actuel, sans difficulté d'apprentissage rapportée.

Il n'y a habituellement aucun traitement au domicile.

CV est la deuxième enfant d'une fratrie de deux, issue du couple parental non apparenté ; elle a un frère de 16 ans décrit en bonne santé. Elle vit au domicile familial avec ses deux parents et son frère. Elle est scolarisée en classe de cinquième au moment de la prise en charge ; les résultats sont décrits corrects ; il n'y a pas de difficultés d'intégration avec ses pairs. Sur le plan extra-scolaire, elle pratique l'équitation de façon hebdomadaire.

L'histoire de la maladie débute à l'occasion d'un test PCR COVID positif le 17/01/2022, réalisé dans un contexte de contagion familial (son frère ayant présenté un COVID strictement asymptomatique, diagnostiqué sept jours auparavant par PCR réalisée à titre systématique avant une chirurgie programmée pour avulsion des dents de sagesse). Il n'y a alors pas de notion d'éruption cutanée, pas de symptôme ORL infectieux ni fièvre au domicile à cette date.

Le 18/01/2022, CV se plaint en début d'après-midi d'une fatigue associée à des céphalées bifrontales ; redoutant une nouvelle crise migraineuse, elle va faire une sieste pendant environ 1H30. A son réveil, elle apparaît avec un contact inhabituel auprès de ses parents, manifestant une anxiété marquée. En fin d'après-midi, la patiente tient des propos incohérents, avec des phrases stéréotypées et des perséverations verbales à type de « je vais mourir, c'est très grave ». Ses parents l'accompagnent aux Urgences le soir-même ; à son arrivée, elle est décrite

paradoxalement souriante, avec un bon contact initial. La présentation reste en fait marquée par des verbigérations, répétant « je vais bien » en disque rayé.

Prise en charge aux Urgences de Tourcoing le 18/01/2022 :

- La patiente est apyrétique à 37,5°C ; l'hémodynamique est stable ;
- L'examen clinique retrouve en effet un comportement inhabituel : il est décrit une alternance de phases de stupeur avec mutisme et de phases d'agitation non dirigée avec perséverations et stéréotypies verbales ; il est également noté une légère hypertonie sur le plan axial, contrastant avec une hypotonie périphérique ;
- Le bilan biologique revient normal, ne retrouvant notamment pas de syndrome inflammatoire biologique (CRP < 1 g/L, PCT à 0,03 ng/mL, leucocytes à 7 G/L) ; la recherche de toxiques urinaires est négative ;
- Une ponction lombaire est réalisée devant la suspicion d'encéphalite, revenant normale (hématies 390/mm<sup>3</sup>, leucocytes 2/mm<sup>3</sup>, glycératine 0,58 g/L, protéinorrachie 0,32 g/L, PCR herpès et entérovirus négatives) ;
- Une imagerie cérébrale par TDM est réalisée, également sans particularité.

CV est alors hospitalisée dans le service de Pédiatrie de Tourcoing.

Evolution dans le service de Pédiatrie de Tourcoing du 18/01/2022 au 20/01/2022 :

- La patiente est fébrile dans le service ; l'hémodynamique reste stable ;
- Elle garde un comportement décrit anormal, avec somnolence diurne (réveillable à la stimulation verbale et physique), phases de stupeur et mutisme ponctuées de moments d'agitation non dirigée, maintenant des verbigérations ;
- L'examen neurologique objectif ne retrouve pas de syndrome pyramidal, pas de syndrome extra-pyramidal, pas de syndrome cérébelleux ; il n'y a pas de signe de focalisation ; les réflexes ostéotendineux sont normaux et symétriques ;
- Un EEG est réalisé le 19/01/2022, qui retrouve une souffrance cérébrale diffuse (tracé ralenti), compatible avec une encéphalite.

Devant ce tableau encéphalitique en contexte d'infection au COVID, CV est transférée dans le service de Neuropédiatrie du CHU de Lille pour suite de la prise en charge.

**A son arrivée dans le service, le diagnostic de syndrome catatonique est posé devant la présence des symptômes suivants :**

- Agitation non dirigée avec activité motrice constante ;
- Mutisme ;
- Négativisme avec mouvement de retrait, évitemennt du regard visuel et opposition à l'examen ; refus de boire et manger évoluant depuis plus de 24H ;
- Stéréotypies motrices fréquentes, essentiellement buccales ;
- Verbigération occasionnelle, diminuée par rapport au tableau initial ;

- Maniérisme occasionnel ;
- Expression faciale grimaçante occasionnelle ;
- Troubles sphinctériens avec plusieurs épisodes d'incontinence urinaire au cours des dernières 48H.

Le score PCRS à l'entrée est estimé à 17/60, significatif, en faveur du diagnostic.

Le reste des examens neurologique, cardiaque, respiratoire, digestif et urologique est sans particularité.

#### Synthèse du bilan étiologique d'encéphalite réalisé dans le service de Neuropédiatrie :

- *Bilan sanguin* : absence de syndrome inflammatoire biologique ; électrophorèse des protéines sériques retrouvant une **hypogammaglobulinémie isolée** à 6,3 g/dL ; anticorps antinucléaires négatifs, anticorps thyroïdiens négatifs, anticorps antiphospholipides négatifs, facteur rhumatoïde négatif, anticorps NMDAR, onconeurnaux et neuropile négatifs ; glycémie, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique, fonction rénale, bilan hépatique, hémostase, TSH, ammoniémie normaux ; sérologies virales en faveur d'infections anciennes (EBV, CMV), recherche large de toxiques négative ;
- *Bilan du LCR* : cytologie normale (leucocytes 2/mm<sup>3</sup>), biochimie normale (glycorrachie à 0,58 g/L, protéinorrachie à 0,32 g/L), bactériologie négative (examen direct, recherche de *M. pneumoniae*), virologie négative (PCR HSV 1 et 2, entérovirus, adénovirus, HHV6 et HHV7) ; anticorps NMDAR, onconeurnaux et neuropile négatifs ;
- *Bilan urinaire* : recherche de toxiques urinaire négative ;
- *Bilan respiratoire* : PCR virus respiratoires et entérovirus négative ; **PCR Sars-COV2 positive (variant Delta)** ;
- *Imagerie par IRM cérébrale* : échec de la réalisation de l'examen le 20/01/2022 devant l'état d'agitation de la patiente ; IRM cérébrale après levée de la catatonie le 25/01/2022 mettant en évidence une **thrombose veineuse cérébrale d'une veine frontale droite**, sans anomalie associée à une encéphalite visible ;
- *Fond d'œil* : normal, sans signe d'HTIC.

**Au total, le diagnostic retenu, de façon probabiliste, est celui d'encéphalite post-infectieuse précoce avec syndrome catatonique dans le cadre d'une infection à Sars-COV2, compliquée d'une thrombose veineuse cérébrale.**

Une triple prise en charge est alors mise en place de façon conjointe :

- *Traitements symptomatique du syndrome catatonique* : introduction d'un traitement par LORAZEPAM, initialement par voie IV du fait de l'impossibilité d'un traitement PO, à la posologie de 1 mg toutes les huit heures ;

- *Traitemennt anti-inflammatoire de l'encéphalite sous-jacente* : bolus IV de corticoïdes à dose encéphalitique, soit 30 mg/kg, poursuivis pendant cinq jours ;
- *Traitemennt de la complication thrombotique par anticoagulation* : prescription d'une HBPM à dose curative (ENOXAPARINE 100 UI/kg par voie SC à raison de deux administrations par jour), avec relai PO par RIVAROXABAN à la posologie de 15 mg par jour pendant au moins trois mois, jusqu'à contrôle de l'imagerie cérébrale.

Evolution dans le service de Neuropédiatrie :

- *Sur le plan catatonique* : L'introduction du LORAZEPAM IV le 21/01/2022 permet une levée rapide et spectaculaire du syndrome catatonique, la patiente retrouvant quasiment son comportement habituel en quelques heures, en dehors de la persistance d'un léger ralentissement psychomoteur ; la PCRS est évaluée à 0/60 à 24H du début du traitement ; un relai PO à 2 mg à raison de trois fois par jour est alors réalisé, diminué à 1 mg trois fois par jour à 48H du maintien de l'amélioration clinique ;
- *Sur le plan infectieux et inflammatoire* : CV reste apyrétique durant toute l'hospitalisation ; elle ne développe aucun symptôme respiratoire, restant eupnéique en air ambiant ; les bolus de corticothérapie sont bien tolérés, tant au niveau clinique que biologique, soutenus par une supplémentation en calcium et vitamine D de même que la mise en place d'un régime adapté ; un relai PO par PREDNISOLONE à la dose d'1 mg/kg est ensuite réalisé ;
- *Sur le plan de la complication thrombotique* : Après levée du syndrome catatonique, la patiente réitère la plainte initiale de céphalées intermittentes, prises en charge par antalgiques adaptés en parallèle de l'anticoagulation curative ; le bilan d'hémostase est contrôlé normal sous HBPM.

La sortie est ainsi autorisée le 27/01/2024, avec diminution progressive du LORAZEPAM au domicile à raison de 1 mg par semaine, poursuite de la corticothérapie orale par PREDNISOLONE pendant 6 semaines et poursuite de l'anticoagulation orale.

La patiente est réévaluée en hospitalisation de jour à 2 mois post-encéphalite :

- L'évolution clinique reste tout à fait favorable : CV est décrite en très bon état général, ayant repris son fonctionnement habituel ;
- La décroissance progressive du LORAZEPAM s'est bien déroulée, jusqu'à arrêt total, sans recrudescence de symptômes catatoniques ; les traitements par PREDNISOLONE et RIVAROXABAN sont par ailleurs bien tolérés ;
- L'EEG de veille réalisé est normal ; le bilan biologique de contrôle sous anticoagulants oraux et corticothérapie est également sans particularité ;
- Le bilan neuropsychologique effectué ne retrouve pas de difficultés cognitives séquellaires.

Elle est à nouveau réévaluée en hospitalisation de jour à 4 mois post-encéphalite :

- L'évolution favorable persiste, sans recrudescence d'aucune symptomatologie après décroissance du traitement par PREDNISOLONE ;
- L'IRM cérébrale de contrôle montre une régression complète de la thrombose veineuse corticale, permettant l'arrêt du traitement anticoagulant.

Enfin, une consultation est réalisée à 6 mois post-encéphalite, confirmant l'évolution favorable, permettant l'arrêt du suivi spécialisé.

## **2.2 Cas adulte de syndrome catatonique révélant une hypovitaminose B12 dans un contexte de polyendocrinopathie auto-immune avec anémie de Biermer**

Le deuxième cas décrit correspond à une patiente adulte de 70 ans, dénommée par la suite MB, prise en charge dans le service de Psychiatrie adulte du CHU de Lille entre fin avril et début mai 2020 pour récidive d'un syndrome catatonique contextuel d'une hypovitaminose B12 en lien avec une maladie de Biermer.

Concernant les antécédents personnels psychiatriques, on retrouve :

- Plusieurs épisodes catatoniques compliquant une hypovitaminose B12 en lien avec une maladie de Biermer : résolutifs après traitement symptomatique par LORAZEPAM et correction vitaminique, sans adjonction d'un traitement psychotrope au long cours ;

*A savoir, le premier épisode catatonique remonte à octobre 2011 ; le bilan biologique étiologique a mis en évidence une hypovitaminose B12, ayant précisément conduit au diagnostic de maladie de Biermer ; alors que des rechutes de syndrome catatonique sont apparues à chaque fois que les taux de cobalamine étaient bas, une supplémentation vitaminique mensuelle a été mise en place ;*

- Un épisode dépressif caractérisé en 2010 ;
- Une notion d'épisode dépressif du post-partum, non médicalisé.

S'agissant des antécédents personnels non psychiatriques, on relève :

- Une polyendocrinopathie de type 3 ou 4 probable, incluant la maladie de Biermer susmentionnée, supplémentée par injections IM mensuelles de vitamine B12, et une thyroïdite de Hashimoto, supplémentée par LEVOTHYROXINE au long cours ;

- Une otospongiose avec hypoacusie bilatérale, appareillée par implants cochléaires ;
- Une insuffisance ovarienne précoce à 39 ans, compliquée d'une ostéoporose fracturaire, qui a motivé un traitement hormonal substitutif pendant environ 10 ans ;
- Une hypertension artérielle essentielle, compliquée d'une insuffisance rénale chronique sur néphro-angiosclérose : la créatinine de base est à 11 mg/L ;
- Un SAOS, appareillé par pression positive continue la nuit ;
- Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, surveillée biologiquement ;
- Une hernie discale L5-S1, prise en charge chirurgicalement en 2017.

Il est à noter des allergies documentées au produit de contraste iodé (dont l'administration a provoqué un choc anaphylactique), au RACECADOTRIL (papules érythémateuses prurigineuses), au Nickel et au Chrome.

Au niveau des antécédents familiaux, on relève une hypothyroïdie et un vitiligo chez un apparenté au premier degré (sœur) ; il n'y a pas d'antécédent psychiatrique familial.

#### Son traitement habituel comporte :

- TELMISARTAN 20 mg le matin ;
- LEVOTHYROXINE 87,5 µg le matin du lundi au vendredi et 100 µg le matin les weekends.

L'histoire récente de la maladie retrouve une nouvelle rupture avec l'état antérieur il y a une semaine ; le mari de MB décrit alors un retrait au domicile, avec stupeur et refus alimentaire. Il fait également mention de symptômes affectifs à type d'anxiété sévère et de tristesse marquée par des pleurs. Depuis trois jours, il est décrit à l'inverse l'apparition d'une agitation, dirigée et non dirigée, associée à des éléments délirants polymorphes, notamment de persécution et de jalousie, de mécanisme essentiellement intuitif. Des hallucinations auditives sont également suspectées (« bruits au grenier »), avec idées d'intrusion d'individus au domicile.

Dans la nuit du 25 au 26/04/2020, la patiente présente des troubles du comportements majeurs, avec agitation, hétéro-agressivité envers son mari et fugue du domicile. Elle est alors transférée aux Urgences du CHU de Lille pour suspicion de récidive catatonique.

#### Prise en charge aux Urgences du CHU de Lille :

- A l'examen d'entrée, la constatation d'un syndrome confusionnel fébrile, avec désorientation temporo-spatiale et propos incohérents, fait d'abord suspecter une méningo-encéphalite : elle est alors hospitalisée pendant 48H à l'UHCD pour exploration sur le plan neurologique et traitement probabiliste anti-infectieux ;
- Il n'y a cependant pas de signe de focalisation neurologique ; l'examen physique est décrit normal ;
- Le bilan sanguin initial retrouve un syndrome inflammatoire biologique avec leucocytes corrigés à 20 G/L et CRP à 13 g/L, ainsi qu'une hypokaliémie à 3,1 mmol/L associée à une insuffisance rénale aigue sur insuffisance rénale chronique (augmentation de la créatinine plasmatique à 13 mg/L) ; il existe également une hypovitaminose B12 à 0,2 ng/mL et une hypothyroïdie avec TSH augmentée à 6,56 UI/mL ;
- La ponction lombaire retrouve un LCR clair, avec biologie normale à tous les plans (cytologique, biochimique, bactériologique, virologique), permettant d'arrêter le traitement anti-infectieux probabiliste ; l'EEG de veille est également décrit normal, sans argument pour une encéphalite ; l'IRM cérébrale ne retrouve pas non plus d'anomalie en faveur, sous réserve de l'interruption précoce de l'examen en raison de l'agitation de la patiente ;
- Afin d'éliminer un autre épisode infectieux, malgré l'absence de point d'appel clinique, un ECBU et un scanner thoracique sont réalisés, revenant normaux ; la PCR COVID effectuée en contexte pandémique est de surcroît négative ;
- En parallèle, MB est évaluée par l'équipe de Psychiatrie des Urgences, qui retrouve un syndrome catatonique, avec mutisme, flexibilité cireuse, négativisme, phases de stupeur alternant avec phases d'agitation et impulsivité ; la BFCRS est estimée à 35/69 le 26/04/2020 ; un essai de traitement par 10 mg de DIAZEPAM IV est réalisé devant l'impossibilité d'administration PO, mal toléré avec sédation marquée et épisode transitoire de désaturation ;
- Lors de la réévaluation psychiatrique le 27/04/2020, le syndrome persiste malgré une nette diminution de la BFCRS (10/69) ; un nouveau test thérapeutique au LORAZEPAM est réalisé, permettant une diminution de 60% de la BFCRS.

Devant la régression spontanée de la fièvre en quelques heures, l'absence d'étiologie infectieuse documentée et la diminution des leucocytes à 14 G/L le 27/04/2020, MB est transférée dans le service de Psychiatrie adulte.

#### Examen clinique à l'entrée dans le service de Psychiatrie adulte le 28/04/2020 :

- *Sur le plan catatonique* : Les éléments sont décrits fluctuants, à type de stupeur, mutisme, léger négativisme et hypertension modérée ; la BFCRS est évaluée à 6/69 à l'examen d'entrée ;

- *Sur le plan psychotique* : Il persiste des éléments de discours délirants, à thématique de persécution, de mécanisme essentiellement intuitif ; il n'y a pas de phénomène hallucinatoire rapporté ni attitude d'écoute ; le discours est légèrement diffluent, à confronter aux symptômes confusionnels associés, sans désorganisation comportementale ni affective ;
- *Sur le plan thymique* : MB présente une certaine labilité émotionnelle associée à des ruminations anxieuses ; elle rapporte également une hyporexie, à confronter avec le refus alimentaire mentionné ; le sommeil est perturbé uniquement depuis la veille de l'admission aux Urgences, de façon conjointe à l'agitation déjà décrite ;
- *Sur le plan des idées suicidaires* : La patiente ne verbalise pas d'idée suicidaire ; la projection dans l'avenir est conservée ;
- *Sur le plan non psychiatrique* : L'examen retrouve de façon isolée un œdème et une ecchymose de la cheville droite, associés à une douleur d'intensité faible à modérée, mis en lien avec une chute lors de l'épisode de fugue du domicile ; l'évaluation est en faveur d'une entorse non grave.

Une triple prise en charge est alors mise en place de façon conjointe :

- *Traitements symptomatiques du syndrome catatonique* : Introduction d'un traitement par LORAZEPAM, à la posologie de 1 mg à raison de cinq prises par jour ;
- *Traitements du trouble endocrinologique sous-jacent* : Injection IM d'une ampoule de vitamine B12 ; augmentation du traitement par LEVOTHYROXINE à 100 µg tous les matins ;
- *Traitements des complications* : prise en charge de l'entorse de cheville non grave par immobilisation, glaçage et antalgiques de palier I ; hydratation orale et suspension transitoire du traitement anti-hypertenseur par TELMISARTAN en contexte d'IRA, switché par AMLODIPINE 5 mg.

Evolution au cours de l'hospitalisation :

- *Sur le plan psychiatrique* : Le traitement par benzodiazépines permet la levée du syndrome catatonique en 24H, avec BFCRS contrôlée à 0/69 dès le 29/04/2020 après-midi ; les éléments à la fois du registre confusionnel et du registre psychotique (idées délirantes de persécution) ont également diminué progressivement, jusqu'à amendement total au bout de 7 à 10 jours ; il est décrit au cours de l'hospitalisation une hyperesthésie émotionnelle, ponctuée d'épisodes de pleurs, qui demeure habituelle chez cette patiente après levée des épisodes catatoniques ;
- *Sur le plan endocrinologique* : Le dosage de la vitamine B12 est contrôlé à 1,4 ng/mL le 29/04/2020 ;

- *Sur le plan infectieux ou inflammatoire* : MB reste apyrétique pendant toute la durée d'hospitalisation, sans apparition d'aucun point d'appel infectieux ni symptomatologie systémique ; le syndrome inflammatoire biologique est d'abord contrôlé le 29/04/2020, retrouvant des leucocytes à 9 G/L mais une CRP augmentée à 30 mg/L ; il connaît finalement une régression spontanée, le bilan du 12/05/2020 retrouvant une normalisation des leucocytes à 7 G/L et une diminution nette de la CRP à 7 g/L ; les sérologies virales reviennent par ailleurs négatives ;
- *Sur le plan traumatique* : La douleur associée à l'entorse de cheville droite s'amende rapidement.

La sortie est ainsi autorisée le 13/05/2020, avec poursuite du traitement par LORAZEPAM 1 mg à raison de cinq prises par jour, à maintenir. En concertation avec les collègues endocrinologues, la fréquence de supplémentation IM en CYANOCOBALAMINE est augmentée à une injection toutes les trois semaines.

La patiente est réévaluée en hospitalisation à durée programmée à 1 mois du syndrome catatonique :

- L'évolution clinique est favorable, sans recrudescence d'aucune symptomatologie psychiatrique ;
- Le bilan biologique s'est normalisé, tant au niveau endocrinologique (vitamine B12 à 0,6 ng/mL, TSH à 0,481 UI/mL) qu'inflammatoire (NFS normale, CRP négative) ;
- Le traitement par LORAZEPAM 1 mg est alors diminué très progressivement, avec passage à quatre prises quotidiennes ; aucun traitement psychotrope de fond n'est introduit.

### **3 Anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique : revue de la littérature**

A l'instar des deux cas cliniques présentés, il est fréquent de retrouver des anomalies biologiques associées au syndrome catatonique. En général, ces perturbations reflètent soit le diagnostic étiologique, soit un diagnostic comorbide, soit une complication du syndrome.

La revue de la littérature sur le sujet retrouve ainsi plusieurs rapports et séries de cas de catatonie mis en lien avec une dérégulation biologique. De façon non

systématique, on peut citer l'apparition d'un syndrome catatonique associé à une hypercalcémie par hyperparathyroïdie ; la régulation de la calcémie par CINACALCET a ainsi participé à la résolution progressive de la symptomatologie chez un patient atteint de trouble schizo-affectif dont l'hyperparathyroïdie était imputée au traitement par LITHIUM [57–59]. Parmi les anomalies biologiques recensées, les hypovitaminoses occupent une place importante ; certains cas d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke par carence en thiamine (vitamine B1) ont ainsi montré une présentation catatonique [60,61], de même que certains cas d'hypovitaminose B9 [62].

En particulier, on retrouve une association forte et spécifique du syndrome catatonique avec l'hypovitaminose B12 [63–67]. Pareillement au deuxième cas clinique présenté, les symptômes peuvent apparaître à des niveaux de carence assez faibles, proches de la norme inférieure de 0,2 ng/mL, justifiant une supplémentation systématique des patients. Sur le plan biologique, il est également intéressant de noter que l'anémie macrocytaire associée n'est pas obligatoirement retrouvée chez ces patients. La recharge en vitamine B12, par voie orale ou intramusculaire, permet souvent la résolution de l'épisode catatonique, qui peut être soutenue par un traitement symptomatique transitoire par LORAZEPAM. Connaissant le rôle crucial de la cobalamine dans la neurotransmission et la signalisation neuronale, essentielle dans les processus de myélinisation et de méthylation des neurotransmetteurs, plusieurs auteurs suggèrent une physiopathologie causale rejoignant le modèle d'une altération des voies cérébrales impliquées dans le contrôle moteur.

En lien avec l'hypothèse neuro-inflammatoire, qui découle précisément de l'observation de catatonies en contexte infectieux et/ou dysimmunitaire, une certaine littérature suggère que les anomalies biologiques inflammatoires pourraient également être liées au syndrome catatonique en lui-même.

Dans les années 1990, plusieurs études ont supporté l'hypothèse d'une diminution du fer sérique chez des patients catatoniques, qui pourrait de surcroît être un facteur prédictif de progression en syndrome malin des neuroleptiques [68–70]. Par exemple, Peralta et collaborateurs ont comparé en 1999 deux groupes de patients avec (n=40) ou sans catatonie (n=40), mettant en évidence à la fois une moyenne de fer sérique significativement plus basse et une prévalence de ferropénie significativement plus importante chez les patients catatoniques (35%) par rapport aux non catatoniques (7,5%). Les résultats de ces études ont été récemment repliqués par Rogers et collaborateurs en 2021, qui ont montré un taux moyen de fer plus bas en comparant les données biologiques de 46 patients catatoniques avec celles de 1655 patients témoins non catatoniques ( $p=0,04$  après ajustement sur l'âge, le sexe et l'ethnicité) [5]. L'interprétation du fer sérique en tant que marqueur inflammatoire reste cependant difficile, soumise à une variabilité importante en lien avec le nycthémère, les interactions médicamenteuses et bien-sûr le niveau de réserve martiale, autant de facteurs non pris en compte dans les différents articles cités. La seule étude retrouvée qui a appareillé les deux groupes de comparaison en fonction du traitement reçu n'a

pas retrouvé cette différence [71]. Le dosage isolé du fer sérique n'est d'ailleurs pas recommandé, qu'il s'agisse d'une investigation sur le plan inflammatoire ou bien sur le plan carentiel, où celui de la ferritine est préféré.

Aussi, dans l'étude de Rogers et collaborateurs, la plus vaste à ce jour sur la catatonie, aucune différence n'est retrouvée entre les deux groupes s'agissant de la CRP (comparaison des données biologiques entre 147 patients catatoniques et 5253 patients non catatoniques) et de la numération leucocytaire (comparaison des bilans biologiques entre 195 patients catatoniques et 8719 patients témoins) [5]. Le résultat est également négatif concernant les leucocytes dans une étude de plus faible effectif déjà citée [71]. En revanche, il existe aujourd'hui des arguments en faveur d'une inflammation chronique de bas grade : Zhou et collaborateurs ont notamment observé en 2020 des niveaux significativement plus élevés de CRP hautement sensible (CRP-hs) chez les patients catatoniques, indépendamment des diagnostics psychiatriques sous-jacents et d'un certain nombre d'autres facteurs confondants [72]. Ce résultat vient généraliser une analyse exploratoire réalisée chez des patients atteints de schizophrénie qui relevait des taux de CRP-hs augmentés en cas de symptômes catatoniques associés [73].

En parallèle, les niveaux de CPK ont été assez largement étudiés dans le cadre de la catatonie. En 2021, Rogers et collaborateurs ont pu recueillir la mesure de ce paramètre chez 74 patients catatoniques, qui montrent des niveaux significativement plus élevés par rapport aux 1881 témoins [5]. D'autres études investiguant le syndrome ont également mis en évidence des niveaux élevés de CPK chez un nombre manifeste de patients, corroborant l'hypothèse de lésions musculaires associées à la catatonie [72,74]. En 1996, il est intéressant de noter que Northoff proposait déjà d'utiliser les CPK comme biomarqueur permettant de différencier un sous-type du syndrome associé à des mouvements dyskinétiques. La littérature indique en effet que les complications musculaires sont fréquentes mais non systématiques dans la catatonie. D'ailleurs, on peut relever dans l'étude de Zhou et collaborateurs que le taux de CPK correspond, après correction, à la seule variable significativement corrélée au niveau de CRP-hs chez les patients catatoniques. Ainsi, il n'est pas possible de savoir si l'inflammation de bas grade argumentée dans la catatonie est en fait la conséquence de l'atteinte musculaire.

Au total, la littérature explorant la question des anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique reste à ce jour assez pauvre, parfois contradictoire, du fait d'une majorité d'études anciennes de faible puissance. Concernant les études plus récentes avec de grands effectifs, l'une des limites importantes reste le phénotypage incertain des patients étudiés, le diagnostic de syndrome catatonique étant réalisé de façon rétrospective par recherche automatique de mots clés dans les dossiers.

## **4 Objectifs**

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique évaluant les anomalies biologiques effectivement retrouvées au sein du bilan biologique standardisé « CATA 1 » réalisé chez tous les patients catatoniques pris en charge dans le service de Psychiatrie du CHU de Lille.

Ainsi, ce travail poursuit de façon originale un double objectif : (i) celui de réaliser un état des lieux des anomalies biologiques (fréquences, types, sévérité) effectivement retrouvées dans une population bien phénotypée de patients présentant un syndrome catatonique, dans un centre de référence français comme le CHU de Lille et (ii) celui de rechercher des arguments indirects en faveur d'une participation inflammatoire et/ou métabolique spécifique à la physiopathologie propre du syndrome catatonique, notamment par comparaison avec des patients non catatoniques.

# MATERIEL ET METHODES

## 1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique descriptive sur données, n'impliquant pas la personne humaine, hors loi Jardet. Elle suit un double design : (i) celui d'une cohorte historique de patients pris en charge dans le service de Psychiatrie adulte du CHU de Lille ayant présenté un syndrome catatonique entre 2016 et 2023 et (ii) celui d'une étude cas-témoin comparant ces mêmes patients à des témoins n'ayant pas présenté de syndrome catatonique, appariés sur l'âge, le sexe, la pathologie psychiatrique sous-jacente et l'année de prise en charge dans le service.

Tous les patients consécutifs répondant aux critères d'éligibilité ont été inclus dans l'étude.

## 2 Participants de l'étude

### 2.1 Critères d'inclusion

Les patients éligibles dans la cohorte historique ont présenté un syndrome catatonique, diagnostiqué selon les critères du DSM-5, entre 2016 et 2023 dans le service de Psychiatrie adulte du CHU de Lille.

Les autres critères d'inclusion comprennent :

- Âge supérieur ou égal à 16 ans ;
- Réalisation du bilan biologique standardisé « CATA 1 » ;
- Non opposition à l'utilisation des données médicales ou patient décédé.

Les patients inclus dans cette cohorte rétrospective constituent les cas validés de la partie cas-témoin du projet.

Les témoins de l'étude correspondent à des patients également pris en charge dans le service de Psychiatrie adulte entre 2016 et 2023, n'ayant pas présenté de syndrome catatonique, appariés avec les cas selon les critères suivants :

- Âge ;
- Sexe ;
- Pathologie psychiatrique présentée selon la catégorie de code CIM du PMSI, confirmée à la lecture du dossier ;
- Année de prise en charge.

## 2.2 Critères d'exclusion

Il n'y a pas de critère d'exclusion supplémentaire concernant la cohorte historique de l'étude.

En revanche, certains patients issus de cette cohorte sont exclus de l'analyse cas-témoin en cas d'absence de diagnostic psychiatrique étiologique sous-jacent au syndrome catatonique :

- Diagnostic étiologique non psychiatrique exclusif ;
- Absence de diagnostic étiologique retrouvé.

Dans le cas où plusieurs bilans biologiques « CATA 1 » sont extraits à des dates différentes chez un même patient, un seul bilan est alors analysé dans cette partie de l'étude, correspondant au plus ancien.

## 2.3 Modalités de recrutement des patients

A ce jour, l'analyse porte sur les données de patients issus d'un seul centre, à savoir le Centre Hospitalo-Universitaire de Lille.

Les patients constituant la cohorte historique sont recrutés selon trois modalités complémentaires :

- Une base de données interne au service de Psychiatrie Adulte, implantée de façon prospective depuis 2015 par le Professeur Ali AMAD ;
- Le codage CIM10 du PMSI correspondant à un diagnostic de syndrome catatonique, à savoir F20.2 (Schizophrénie catatonique) ou F06.1 (Catatonie organique), dans les différentes UF relevant du service de Psychiatrie adulte ;
- La recherche du terme « catatonie » ou « catatonique » dans les dossiers des patients issus de ces mêmes UF, stockés dans l'entrepôt de données de santé « INCLUDE » du CHU de Lille.

Pour ces deux dernières modalités de recrutement, les dossiers éligibles ont ensuite été relus par un clinicien, permettant la confirmation ou l'infirmation du diagnostic de syndrome catatonique selon les critères du DSM-5.

Les témoins ont été sélectionnés à partir de la base de données du PMSI, en appariant sur les critères susmentionnés. En pratique, pour chaque diagnostic étiologique psychiatrique codé en CIM10 dans la cohorte historique, le même codage FX a été recherché dans la base de données du PMSI au cours de l'année de prise en charge correspondante, chez des patients du même âge et du même sexe. La relecture par un clinicien de tous les dossiers de ces patients témoins éligibles a permis de sélectionner ceux n'ayant pas présenté de syndrome catatonique.

### 3 Données de l'étude

#### 3.1 Données biologiques

Les paramètres biologiques mesurés systématiquement via le bilan standardisé « CATA 1 » ont été recueillis pour chaque patient de la cohorte rétrospective ayant présenté un syndrome catatonique. Ces paramètres sont résumés dans la **Table 3**, associés à leurs identifiants.

| Paramètre biologique                               | Identifiant | Paramètre biologique                            | Identifiant | Paramètre biologique                    | Identifiant | Paramètre biologique                                  | Identifiant |
|--|-------------|---|-------------|---|-------------|---|-------------|
| Numération formule sanguine                        |             | Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale |             | Marqueurs inflammatoires - immunitaires |             | Marqueurs endocriniens – métaboliques - nutritionnels |             |
| Leucocytes corrigés                                | LEUCC       | Glucose   | GLU         | Protéine C-réactive                     | CRP         | Créatinine phosphokinases                             | CPK         |
| Erythrocytes                                       | ERYTH       | Sodium  | NA          | Ferritine                               | FERB        | Thyréostimuline                                       | TSH         |
| Hémoglobine  | HHB         | Potassium                                       | K           | Anticorps anti-nucléaires               | AAN         | Parathormone  | PTH         |
| Hématocrite  | HTE         | Chlore  | Cl          | Bilan hépatique                         |             | Cortisol à 8H   | CORTI       |
| Volume globulaire moyen                            | VGM         | Protéines                                       | PROT        | Transaminases ASAT                      | TGOPP       | Céroléoplasmine                                       | CERU        |
| Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine        | TCMH        | Calcium   | CA          | Transaminases ALAT                      | TGPPP       | Cuivre plasmatique                                    | CUPL        |
| Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine | CCMH        | Urée  | UREE        | Phosphatases alcalines                  | PAL         | Pré-albumine  | PREA        |
| Numération plaquettaire                            | NPLAQ       | Créatinine                                      | CREA        | Gamma glutamyl transférases             | GGT         | Albumine  | ALB         |
| Volume plaquettaire moyen                          | VPM         | Electrophorèse des protéines sériques           |             | Sérologies                              |             | Vitamines   |             |
| Polynucléaires neutrophiles                        | PNNA        | Albumine  | ALBGL       | Virus hépatique A                       | HA          | 25OH Vitamine D                                       | V25D        |
| Polynucléaires éosinophiles                        | PNEA        | Alpha 1 globulines                              | A1GL        | Virus hépatique B                       | HEPB        | Vitamine B9   | FOS         |
| Polynucléaires basophiles                          | PNBA        | Alpha 2 globulines                              | A2GL        | Virus hépatique C                       | HC          | Vitamine B12  | B12         |
| Lymphocytes  | LYA         | Bêta globulines                                 | BGL         | Virus immunodéficient humain            | VIH         | Vitamine B1   | VB1         |
| Monocytes  | MONOA       | Gamma globulines                                | GGL         | Syphilis                                | SYPH        | Vitamine PP   | VPP         |

Table 3 : Paramètres biologiques dosés dans le bilan standardisé « CATA 1 »

Ces données biologiques ont été extraites de façon automatisée à partir de l'entrepôt de données de santé « INCLUDE » : tous les bilans identifiés comme « CATA 1 » ont été extraits pour chaque patient identifié comme ayant présenté au moins un syndrome catatonique entre 2016 et 2023.

### 3.2 Données cliniques

Les données suivantes ont également été recueillies pour chaque patient :

- Les données démographiques et administratives : âge, sexe, date d'admission, mode d'hospitalisation ;
- Les données cliniques générales : nombre d'épisodes catatoniques connus, antécédents psychiatriques, antécédents non psychiatriques, présence d'une comorbidité chronique non psychiatrique ;
- Les données cliniques relatives à la description du syndrome catatonique présenté : scores BFCRS et DSM-5 initiaux, forme cinétique présentée, présence ou absence de critères de malignité, présence ou absence de chacun des douze signes cliniques principaux retenus par le DSM-5, présence ou absence de symptômes psychotiques associés ;
- Les données diagnostiques étiologiques et contextuelles : diagnostic de l'épisode psychiatrique sous-jacent, diagnostic psychiatrique de fond sous-jacent, diagnostic non psychiatrique sous-jacent, présence ou non d'un contexte iatrogène, présence ou non d'un contexte de sevrage médicamenteux ou toxique, présence ou non d'un épisode infectieux intercurrent, présence ou non d'une autre maladie inflammatoire intercurrente (incluant maladie systémique dysimmunitaire et/ou néoplasique) ;
- Les données paracliniques d'imagerie : présence ou non d'une anomalie à l'IRM en cas de disponibilité d'un compte-rendu IRM, anomalie IRM décrite le cas échéant, présence ou non d'une anomalie à la TEP-FDG cérébrale en cas de disponibilité d'un compte-rendu TEP-FDG, anomalie TEP décrite le cas échéant, présence ou non d'une anomalie au DAT-scanner cérébral en cas de disponibilité d'un compte-rendu DAT-scanner, anomalie DAT décrite le cas échéant ;
- Les données concernant le traitement : réponse ou non aux BENZODIAZEPINES, molécule de la classe des BENZODIAZEPINES utilisée, posologie de BENZODIAZEPINE utilisée, prescription ou non d'un traitement de deuxième ligne, molécule de deuxième ligne utilisée le cas échéant, réalisation ou non d'un traitement par électro convulsivothérapie, nombre de séances d'électro convulsivothérapie le cas échéant, association ou non d'un traitement antipsychotique, molécule antipsychotique utilisée le cas échéant, association ou non d'un traitement antidépresseur, molécule antidépressive utilisée le cas échéant, association ou non d'un traitement thymorégulateur,

molécule thymorégulatrice utilisée le cas échéant, association ou non d'un autre type de traitement, molécule utilisée le cas échéant ;

- Les données pronostiques : durée du séjour hospitalier, durée du syndrome catatonique, scores BFCRS et DSM-5 finaux, présence ou non d'une rémission complète, partielle ou absente, mortalité.

## 4 Critères de jugement

### 4.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal retenu pour décrire les anomalies biologiques rencontrées dans le syndrome catatonique est la **fréquence** des résultats retrouvés en dehors des normes attendues pour chaque paramètre du bilan « CATA 1 ». Ces normes attendues sont celles du laboratoire du CHU de Lille, résumées dans la **Table 4**, représentatives des consensus internationaux. Concernant les variables catégorielles, sont considérées comme anomalies biologiques respectivement la présence d'anticorps antinucléaires au seuil de 1/80, un profil sérologique anormal obtenu par électrophorèse des protéines ou encore la positivité de la sérologie au virus hépatique A, B, C, au VIH ou à la syphilis.

### 4.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires suivants sont également retenus :

- La description des **moyennes** et **médianes** des résultats biologiques du bilan « CATA 1 » ;
- La comparaison de la **fréquence** des anomalies biologiques retrouvées entre les **cas** présentant un syndrome catatonique et les **témoins** souffrant de la même pathologie psychiatrique sous-jacente n'en présentant pas ;
- La comparaison de la **moyenne** des anomalies retrouvées entre les **cas** présentant un syndrome catatonique et les **témoins** souffrant de la même pathologie psychiatrique sous-jacente n'en présentant pas ;
- La comparaison de la **fréquence** des anomalies biologiques retrouvées entre les patients catatoniques **répondeurs** aux benzodiazépines et ceux **non répondreurs** ;

- La comparaison de la **moyenne** des anomalies biologiques retrouvées entre les patients catatoniques **répondeurs** aux benzodiazépines et ceux **non répondreurs** ;
- La comparaison de la **fréquence** des anomalies biologiques retrouvées entre les patients catatoniques présentant des **critères de malignité** et ceux n'en présentant pas ;
- La comparaison de la **moyenne** des anomalies biologiques retrouvées entre les patients catatoniques présentant des **critères de malignité** et ceux n'en présentant pas.

| Paramètre biologique | Normes de laboratoire                                 | Unité  | Paramètre biologique | Normes de laboratoire | Unité     |
|----------------------|---|--------|----------------------|-----------------------|-----------|
| LEUCC                | [4,0 ; 10,0]  | G/L    | A2GL                 | [5,1 ; 8,5]           | g/L       |
| ERYTH                | [3,8 ; 5,8]   | G/L    | BGL                  | [6,0 ; 9,4]           | g/L       |
| HHB                  | [12,0 ; 16,0]   | g/dL   | GGL                  | [8,0 ; 13,5]          | g/L       |
| HTE                  | [37 ; 47]   | %      | CRP                  | [0 ; 6[               | mg/mL     |
| VGM                  | [82 ; 98]   | fL     | FERB                 | [30 ; 400]            | ng/mL     |
| TCMH                 | [27 ; 32]   | pg     | TGOPP                | [10 ; 35]             | UI/L      |
| CCMH                 | [32 ; 36]   | g/dL   | TGPPP                | [10 ; 35]             | UI/L      |
| NPLAQ                | [150 ; 400]   | G/L    | PAL                  | [35 ; 104]            | UI/L      |
| VPM                  | [8,0 ; 12,0]  | fL     | GGT                  | [5 ; 30]              | UI/L      |
| PNNA                 | [1,5 ; 7,0]   | G/L    | CPK                  | [20 ; 180]            | UI/L      |
| PNEA                 | [0 ; 0,4]   | G/L    | TSH                  | [0,4 ; 3,6]           | μUI/ml    |
| PNBA                 | [0 ; 0,1]   | G/L    | PTH                  | [12 ; 88]<br>[9 ; 22] | pg/mL     |
| LYA                  | [1,5 ; 4,0]   | G/L    | CORTI                | (prélèvement à 8H)    | μg/100 mL |
| MONOA                | [0,2 ; 0,8]   | G/L    | CERU                 | [0,20 ; 0,60]         | g/L       |
| GLU                  | [0,65 ; 1,00]   | g/L    | CUPL                 | [600 ; 1700]          | μg/L      |
| NA                   | [135 ; 145]   | mmol/L | CUU24                | [0 ; 50]              | μg/24H    |
| K                    | [3,5 ; 5,0]   | mmol/L | PREA                 | [0,20 ; 0,40]         | g/L       |
| CL                   | [95 ; 107]  | mmol/L | ALB                  | [35,0 ; 52,0]         | g/L       |
| PROT                 | [65,0 ; 85,0]   | g/L    | V25D                 | [30 ; 60]             | ng/mL     |
| CA                   | [85 ; 105]  | mg/L   | FOS                  | [3,1 ; 19,9]          | ng/mL     |
| UREE                 | [0,15 ; 0,50]   | g/L    | B12                  | [0,2 ; 1]             | ng/mL     |
| CREA                 | [6 ; 8] chez les femmes /<br>[6 ; 11] chez les hommes | mg/L   | VB1                  | [95 ; 180]            | nmol/L    |
| ALBGL                | [38 ; 47,6]   | g/L    | VB6                  | [20 ; 121]            | nmol/L    |
| A1GL                 | [2,1 ; 3,5]   | g/L    | VPP                  | [35 ; 56] (à jeun)    | μmol/L    |

Table 4 : Normes de laboratoire des paramètres biologiques du bilan « CATA 1 »

## 5 Analyses statistiques

### 5.1 Analyses univariées

Des analyses statistiques descriptives classiques ont d'abord été réalisées sur l'ensemble des données recueillies.

Afin de répondre au critère de jugement principal, toutes les variables quantitatives inhérentes au bilan biologique « CATA 1 » ont été transformées en variables qualitatives : (i) binaires en considérant les deux catégories « ANORMAL » et « NORMAL » ainsi que (ii) non binaires discrètes en considérant les trois catégories « DIMINUE », « NORMAL » et « AUGMENTE ». Ces variables sont exprimées en effectif et en fréquence (sous forme de pourcentage), de même que les variables qualitatives initiales non transformées. Les intervalles de confiance des proportions à 95% (IC95) sont calculés à l'aide d'une loi binomiale.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (SD, *standard deviation*) si l'histogramme révèle une distribution d'allure symétrique, et médiane, premier et troisième quartile (Q1, Q3) dans le cas contraire. Les intervalles de confiance des moyennes à 95% (IC95) sont calculés à l'aide d'une loi de Student. De façon pragmatique, les valeurs censurées concernant la CRP et les paramètres vitaminiques (D, B6, B9, B12) ont été remplacées par une estimation égale à la moitié de la limite de détection, permettant de préserver partiellement l'information sur les faibles niveaux biologiques [75,76].

Le nombre de données manquantes a été précisé pour chaque variable correspondant à chacun des paramètres biologiques du bilan « CATA 1 ».

Pour les paramètres biologiques retrouvant la fréquence d'anomalie la plus élevée, les mesures aberrantes (outliers) ont de surcroît été identifiées via la méthode du filtre Hampel, basé sur l'utilisation de la médiane et de la déviation absolue médiane (MAD). Les valeurs sont considérées aberrantes si elles se situent en dehors de l'intervalle [médiane – 3 MAD ; médiane + 3 MAD].

## 5.2 Analyses bivariées

L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test du  $\text{Khi}^2$  si les conditions d'application sont respectées ou d'un test exact de Fisher dans le cas contraire. S'agissant des données appariées relatives à l'analyse cas-témoin, un test de McNemar est réalisé, avec suppression des paires contenant une donnée manquante.

L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative, autrement dit la comparaison de deux moyennes en fonction de deux catégories, est testée à l'aide d'un test t de Student si les conditions d'application sont respectées ou d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney dans le cas contraire. Pour l'analyse cas-témoin avec données appariées, un test de Student apparié est effectué.

L'indépendance entre deux variables quantitatives est testée à l'aide du test de nullité du coefficient de corrélation de Pearson si les conditions d'application sont

respectées ou du test de nullité du coefficient de corrélation de Spearman dans le cas contraire.

### 5.3 Analyses multivariées

Les relations entre les covariables candidates et une variable binaire sont modélisées et testées à l'aide d'une régression logistique. Les résultats sont exprimés en termes d'odds ratio (OR) assorti d'un intervalle de confiance à 95%.

Les covariables ayant montré une significativité statistique en analyse bivariée ainsi que certaine(s) covariable(s) sélectionnée(s) sur la base de critères théoriques sont incluses dans l'analyse et filtrées itérativement à dire d'expert.

### 5.4 Significativité

S'agissant d'une étude exploratoire, les analyses ont été réalisées au seuil alpha bilatéral de 5%. Il est à noter qu'aucune correction du risque de première espèce n'a été prévue. Les intervalles de confiance des différentes estimations sont calculés à 95%.

Le logiciel R studio (version 2024.04.0+735) a été utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques susmentionnées.

## 6 Aspects réglementaires

Aucune approbation éthique n'était requise pour cette étude rétrospective sur données, n'impliquant pas la personne humaine, hors loi Jardet. Elle est conforme à la Méthodologie de référence MR004 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). On rappelle ici qu'aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche.

Cette étude n'a bénéficié d'aucun financement.

# RESULTATS

## 1 Diagramme de flux

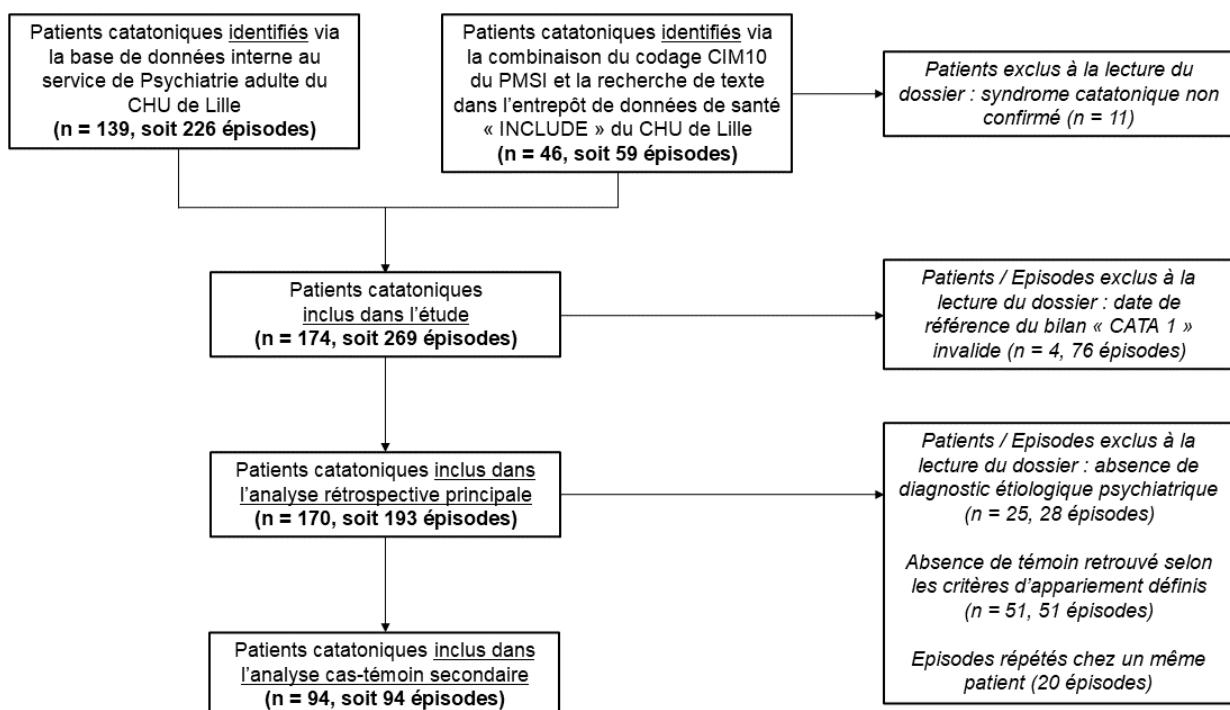


Figure 1 : Diagramme de flux

La base de données interne au service de Psychiatrie adulte du CHU de Lille comptabilise 139 patients ayant présenté un syndrome catatonique aux dates d'inclusion de l'étude, pour lesquels 226 séjours retrouvent la réalisation du bilan biologique « CATA 1 ». En parallèle, la combinaison du codage CIM10 du PMSI et la recherche de texte (termes « catatonique » et/ou « catatonie ») dans l'entrepôt de données de santé « INCLUDE » a permis d'identifier 46 patients éligibles supplémentaires. Parmi ces 46 patients, un syndrome catatonique a été confirmé chez 35 d'entre eux, avec extraction automatisée de 59 bilans « CATA 1 ». Au total, 174 patients ont donc été inclus dans l'étude, pour lesquels l'extraction automatisée du bilan « CATA 1 » a identifié 269 « épisodes catatoniques ». En effet, le bilan biologique standardisé a parfois été réalisé plusieurs fois chez un même patient, répété lors de la survenue d'un nouveau syndrome catatonique.

La relecture des dossiers par un clinicien a cependant permis d'éliminer 4 patients et 76 « épisodes », aucune symptomatologie catatonique n'étant en fait

synchroniquement retrouvée à la date de référence du bilan extrait automatiquement. Par conséquent, 193 bilans réalisés chez 170 patients ont été inclus dans l'analyse rétrospective principale.

Concernant l'analyse cas-témoin, répondant à l'un des critères de jugement secondaire, 94 cas correspondant à 94 bilans biologiques ont été inclus, après prise en compte des critères d'exclusion supplémentaires et des critères d'appariement propres à cette partie de l'étude.

## 2 Description des patients

Les caractéristiques cliniques des patients catatoniques inclus dans l'étude sont décrites dans la **Table 5**. Les éléments jugés les plus pertinents sont résumés ci-dessous concernant la population inclue dans l'analyse rétrospective principale (cohorte historique) :

- L'âge médian des patients catatoniques est de 56 ans (Q1-Q3 41 ; 67) ;
- On retrouve deux tiers de femmes et un tiers d'hommes ;
- Le syndrome catatonique est expliqué par une cause psychiatrique dans plus des trois quarts des épisodes inclus ;
- Le diagnostic étiologique psychiatrique relève d'un épisode thymique pour plus de la moitié de la cohorte (43,00% d'épisodes dépressifs, 6,73% d'épisodes (hypo)maniaques et 3,63% d'épisodes mixtes) et d'un épisode psychotique pour 19,17% des cas ;
- Le trouble psychiatrique sous-jacent correspond à un trouble de l'humeur chronique dans un tiers des cas (24,87% de trouble bipolaires et 6,74% de troubles dépressifs récurrents) et à un trouble psychotique chronique dans 19,69% des cas (équpartition entre schizophrénie et trouble schizo-affectif) ; on peut noter l'identification d'un trouble neurodéveloppemental chez 6,22% des patients catatoniques inclus dans la cohorte ;
- En parallèle, il y a une étiologie non psychiatrique, seule ou comorbide au trouble psychiatrique, retrouvée dans environ un tiers des cas ; les troubles neurodégénératifs majeurs sont particulièrement représentés dans notre cohorte (19,17%) ;
- Le score BFCRS médian à l'entrée est de 19 (Q1-Q3 14 ; 24), pour une médiane de 4 critères DSM-5 validés (Q1-Q3 3 ; 5) ;
- La forme hypokinétique ou stuporeuse est la forme cinétique majoritairement représentée dans cette cohorte de patients catatoniques ;
- Les critères de malignité, sous réserve de près de 20% de données manquantes, sont retrouvés chez 31 patients (16,06%) ;

- La réponse aux benzodiazépines seules n'atteint pas la moitié de cette population (45,08%), nécessitant le recours à l'ECT chez 39,38% des patients ;
- Les traitements psychotropes utilisés en association sont, par ordre de fréquence, les antipsychotiques (43,01%), les thymorégulateurs (33, 68%) puis les antidépresseurs (30,57%) ;
- On observe finalement une rémission complète du syndrome catatonique pour près des deux tiers des patients.

| <b>Caractéristiques</b>                 | <b>Patients catatoniques inclus dans l'analyse rétrospective principale<br/>(n = 170, soit 193 épisodes)</b> | <b>Patients catatoniques inclus dans l'analyse cas-témoin secondaire<br/>(n = 94, soit 94 épisodes)</b> |
|---|--|---|
|   | <b>Effectif (%)</b>  | <b>Effectif (%)</b>   |
| Sexe                                    |  |   |
| Féminin                                 | 128 (66,32%)   | 59 (62,77%)   |
| Masculin                                | 65 (33,68%)  | 35 (37,23%)   |
| Âge                                     |  |   |
| Médiane (Q1 ; Q3)                       | 56,00 (41,00 ; 67,00)  | 55,00 (39,25 ; 63,00)   |
| Moyenne (SD)                            | 53,45 (17,61)  | 50,64 (16,52)   |
| Nombre d'épisodes connus                |  |   |
| Médiane (Q1 ; Q3)                       | 1,00 (1,00 ; 2,00)   | 1,00 (1,00 ; 2,00)  |
| Moyenne (SD)                            | 1,70 (1,22)  | 1,54 (1,16)   |
| Mode d'hospitalisation                  |  |   |
| Soins sans consentement                 | 53 (27,46%)  | 25 (26,60%)   |
| Soins libres                            | 136 (70,47%)   | 67 (71,28%)   |
| Donnée manquante                        | 4 (2,07%)  | 2 (2,13%)   |
| Antécédents psychiatriques              | 154 (79,79%)   | 76 (80,85%)   |
| Antécédents de tentative de suicide     | 50 (26,91%)  | 28 (29,79%)   |
| Donnée manquante                        | 10 (5,18%)   | 3 (3,19%)   |
| Antécédents non psychiatriques          | 151 (78,24%)   | 73 (77,66%)   |
| Comorbidité chronique non psychiatrique | 87 (45,08%)  | 41 (43,62%)   |
| Donnée manquante                        | 35 (18,13%)  | 18 (19,15%)   |

|  |              |             |
|--|--------------|-------------|
| Diagnostic étiologique psychiatrique (épisode) | 142 (73,58%) | 82 (87,23%) |
| Episode dépressif                              | 83 (43,00%)  | 51 (54,26%) |
| Unipolaire                                     | 59 (30,57%)  | 36 (38,30%) |
| Bipolaire                                      | 24 (12,44%)  | 15 (15,96%) |
| Avec caractéristiques psychotiques             | 50 (25,90%)  | 27 (28,72%) |
| Sans caractéristiques psychotiques             | 33 (17,10%)  | 24 (25,53%) |
| Episode (hypo)maniaque                         | 13 (6,73%)   | 8 (8,51%)   |
| Avec caractéristiques psychotiques             | 9 (4,66%)    | 4 (4,26%)   |
| Sans caractéristiques psychotiques             | 4 (2,07%)    | 4 (4,26%)   |
| Episode mixte                                  | 7 (3,63%)    | 3 (3,19%)   |
| Avec caractéristiques psychotiques             | 6 (3,11%)    | 2 (2,13%)   |
| Sans caractéristiques psychotiques             | 1 (0,52%)    | 1 (1,06%)   |
| Episode psychotique                            | 37 (19,17%)  | 19 (20,21%) |
| Episode anxieux                                | 2 (1,04%)    | 1 (1,06%)   |
| Absence d'épisode caractérisé                  | 32 (16,58%)  | 5 (5,32%)   |
| Donnée manquante                               | 19 (9,84%)   | 7 (7,45%)   |
| Diagnostic étiologique psychiatrique (fond)    | 115 (59,59%) | 59 (62,77%) |
| Trouble de l'humeur                            | 61 (31,61%)  | 37 (39,36%) |
| Trouble bipolaire                              | 48 (24,87%)  | 31 (32,98%) |
| Trouble dépressif récurrent                    | 13 (6,74%)   | 6 (6,38%)   |
| Trouble psychotique                            | 38 (19,69%)  | 13 (13,83%) |
| Schizophrénie                                  | 19 (9,84%)   | 7 (7,45%)   |
| Trouble schizo-affectif                        | 19 (9,84%)   | 6 (6,38%)   |
| Trouble du neurodéveloppement                  | 12 (6,22%)   | 6 (6,38%)   |
| Trouble déficience intellectuelle              | 9 (4,66%)    | 3 (3,19%)   |
| Trouble du spectre autistique                  | 2 (1,04%)    | 1 (1,06%)   |
| Autre trouble du neurodéveloppement            | 2 (1,04%)    | 2 (2,13%)   |
| Autre trouble psychiatrique                    | 3 (1,55%)    | 3 (3,19%)   |
| Absence de trouble de fond caractérisé         | 70 (36,27%)  | 33 (35,11%) |
| Donnée manquante                               | 8 (4,15%)    | 2 (2,13%)   |

|   |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Diagnostic étiologique non psychiatrique    | 64 (33,16%)        | 29 (30,85%)        |
| Trouble neurodégénératif                    | 37 (19,17%)        | 15 (15,96%)        |
| Maladie d'Alzheimer                         | 6 (3,11%)          | 2 (2,13%)          |
| Maladie de Parkinson                        | 2 (1,04%)          | 1 (1,06%)          |
| Maladie à corps de Lewy                     | 10 (5,18%)         | 7 (7,45%)          |
| Dégénérescence fronto-temporale             | 9 (4,66%)          | 2 (2,13%)          |
| Autre trouble neurodégénératif              | 10 (5,18%)         | 3 (3,19%)          |
| Syndrome neuro-génétique                    | 3 (1,55%)          | 3 (3,19%)          |
| Autre diagnostic neurologique               | 12 (6,22%)         | 6 (6,38%)          |
| Maladie auto-immune                         | 3 (1,55%)          | 1 (1,06%)          |
| Maladie infectieuse                         | 1 (0,52%)          | 1 (1,06%)          |
| Autre diagnostic non psychiatrique          | 8 (4,15%)          | 3 (3,19%)          |
| Absence d'étiologie non psychiatrique       | 110 (56,99%)       | 61 (64,89%)        |
| Donnée manquante                            | 19 (9,84%)         | 4 (4,26%)          |
| Contexte iatrogène                          | 40 (20,73%)        | 23 (24,47%)        |
| Donnée manquante                            | 8 (4,15%)          | 4 (4,26%)          |
| Contexte de sevrage                         | 24 (12,44%)        | 12 (12,77%)        |
| Donnée manquante                            | 14 (7,25%)         | 5 (5,32%)          |
| Contexte infectieux intercurrent            | 43 (22,28%)        | 16 (17,02%)        |
| Donnée manquante                            | 26 (13,47%)        | 9 (9,57%)          |
| Autre contexte inflammatoire intercurrent   | 17 (8,81%)         | 9 (9,57%)          |
| Donnée manquante                            | 27 (13,99%)        | 9 (9,57%)          |
| Evaluation initiale du syndrome catatonique |                    |                    |
| Nombre de critères DSM-5                    |                    |                    |
| Médiane (Q1 ; Q3)                           | 4,00 (3,00 ; 5,00) | 4,00 (3,00 ; 5,00) |
| Moyenne (SD)                                | 4,50 (1,79)        | 4,32 (1,52)        |
| Donnée manquante                            | 40 (20,73%)        | 16 (17,02%)        |
| Score BFCRS                                 |                    |                    |

|   |                       |                       |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Médiane (Q1 ; Q3)                         | 19,00 (14,00 ; 24,00) | 19,00 (14,00 ; 24,00) |
| Moyenne (SD)                              | 19,75 (7,64)          | 19,00 (6,85)          |
| Donnée manquante                          | 54 (27,98%)           | 21 (22,34%)           |
| Evaluation finale du syndrome catatonique |                       |                       |
| Nombre de critères DSM-5                  |                       |                       |
| Médiane (Q1 ; Q3)                         | 0,00 (0,00 ; 1,00)    | 0,00 (0,00 ; 0,00)    |
| Moyenne (SD)                              | 0,67 (1,35)           | 0,57 (1,16)           |
| Donnée manquante                          | 45 (23,32%)           | 19 (20,21%)           |
| Score BFCRS                               |                       |                       |
| Médiane (Q1 ; Q3)                         | 0,00 (0,00 ; 3,00)    | 0,00 (0,00 ; 3,25)    |
| Moyenne (SD)                              | 2,64 (4,48)           | 2,68 (4,80)           |
| Donnée manquante                          | 50 (25,91%)           | 18 (19,15%)           |
| Forme cinétique principale                |                       |                       |
| Hypokinétique                             | 100 (51,81%)          | 48 (51,06%)           |
| Hyperkinétique                            | 32 (16,58%)           | 16 (17,02%)           |
| Mixte                                     | 22 (11,40%)           | 10 (10,64%)           |
| Donnée manquante                          | 39 (20,21%)           | 20 (21,28%)           |
| Présence de critères de malignité         |                       |                       |
| Donnée manquante                          | 31 (16,06%)           | 16 (17,02%)           |
| Donnée manquante                          | 38 (19,69%)           | 18 (19,15%)           |
| Réponse aux benzodiazépines               |                       |                       |
| Donnée manquante                          | 87 (45,08%)           | 49 (52,13%)           |
| Donnée manquante                          | 17 (6,74%)            | 5 (5,32%)             |
| Posologie de LORAZEPAM (mg)               |                       |                       |
| Médiane (Q1 ; Q3)                         | 15,00 (10,00 ; 20,00) | 15,00 (10,00 ; 22,00) |
| Moyenne (SD)                              | 15,95 (7,70)          | 16,79 (8,22)          |
| Donnée manquante                          | 27 (13,99%)           | 13 (13,83%)           |
| Traitement de deuxième ligne (AMANTADINE) |                       |                       |
| Donnée manquante                          | 58 (30,05%)           | 26 (27,66%)           |
| Donnée manquante                          | 12 (6,22%)            | 5 (5,32%)             |
| Electro-convulsivothérapie                |                       |                       |
|   | 76 (39,38%)           | 31 (32,98%)           |

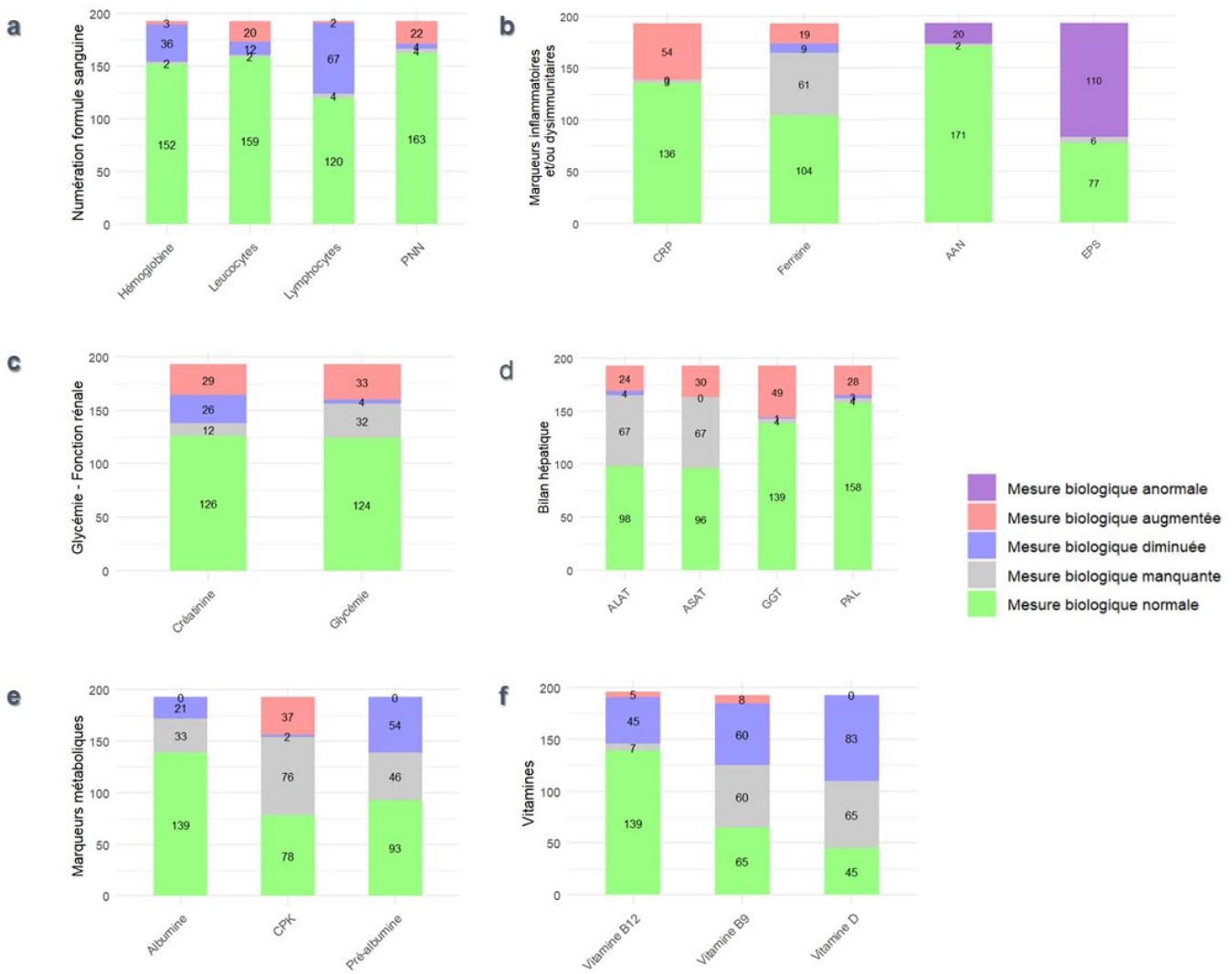
| Nombre de séances                  |                       |                       |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Médiane (Q1 ; Q3)                  | 15,00 (12,00 ; 20,00) | 16,00 (10,00 ; 19,00) |
| Moyenne (SD)                       | 16,25 (6,88)          | 16,00 (6,85)          |
| Donnée manquante                   | 7 (3,63%)             | 2 (2,13%)             |
| <br>Traitement psychotrope associé |                       |                       |
| Traitement antipsychotique         | 83 (43,01%)           | 41 (43,62%)           |
| Traitement antidépresseur          | 59 (30,57%)           | 35 (37,23%)           |
| Traitement thymorégulateur         | 65 (33,68%)           | 32 (34,04%)           |
| Autre traitement                   | 16 (8,29%)            | 10 (10,64%)           |
| Donnée manquante                   | 11 (5,70%)            | 3 (3,19%)             |
| <br>Rémission                      |                       |                       |
| Total                              | 132 (68,39%)          | 69 (73,40%)           |
| Partielle                          | 34 (17,62%)           | 15 (15,96%)           |
| Absente                            | 13 (6,74%)            | 7 (7,45%)             |
| Donnée manquante                   | 15 (7,77%)            | 4 (4,26%)             |

**Table 5 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude**

### 3 Description qualitative et quantitative des anomalies biologiques

#### 3.1 Description qualitative des anomalies biologiques

La description des effectifs et des fréquences en pourcentage des anomalies biologiques retrouvées dans le bilan « CATA 1 » a été réalisée à partir des 170 patients inclus dans l'analyse principale, correspondant à 193 épisodes catatoniques ; elle est résumée dans la **Table 6**. Il est intéressant de noter que 97,93% des bilans analysés présentent au moins une perturbation, tout paramètre biologique confondu. Les résultats les plus pertinents sont représentés au sein de diagrammes en barres empilées dans la **Figure 2**.



**Figure 2 : Diagramme en barres empilées décrivant les anomalies biologiques les plus pertinentes retrouvées dans le bilan « CATA 1 »**

a) Numération formule sanguine ; b) Marqueurs inflammatoires – dysimmunitaires ; c) Glycémie – fonction rénale ; d) Bilan hépatique ; e) Marqueurs métaboliques – nutritionnels ; f) Vitamines

### 3.1.1 Numération formule sanguine

Au niveau de la NFS, on retrouve une anomalie du nombre de leucocytes pour 32 épisodes catatoniques, soit 16,58%, dont 20 épisodes sont concernés par une hyperleucocytose (10,36%). La formule leucocytaire montre une anomalie du nombre de PNN pour 26 syndromes catatoniques, soit 13,47%, dont 22 correspondent à une neutrophilie (11,40%), ainsi qu'une monocytose pour 21 épisodes catatoniques, c'est-à-dire 10,88% de la totalité. La fréquence d'anomalie retrouvée concomitante à la symptomatologie catatonique est la plus élevée pour le taux de lymphocytes, s'élargissant à 69 cas (35,75%), avec une lymphopénie retrouvée pour 67 d'entre eux (34,72%).

En parallèle, l'hémoglobine est perturbée pour 39 catatonies (20,21%), relevant d'une anémie pour 36 d'entre elles (18,65%). On peut noter que le VGM est modifié (7,77%) de façon quasiment équitable entre macrocytose et microcytose.

On observe par ailleurs une anomalie des plaquettes pour 17 des 193 épisodes (8,81%), prédominée par une thrombocytose (13 épisodes, soit 6,74%).

### **3.1.2 Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale**

Concernant la glycémie, on obtient 37 anomalies (19,17%), relevant d'une hyperglycémie pour 33 des épisodes (17,10%).

Le pourcentage de perturbations de l'ionogramme sanguin reste inférieur à 10%, qu'il s'agisse de la natrémie, de la kaliémie, de la chlorémie ou encore de la calcémie.

Il existe en revanche une anomalie de la créatinine pour 55 épisodes, soit 28,50% : sur un versant augmenté, marqueur d'insuffisance rénale, pour 29 d'entre eux (15,03%) et sur un versant diminué pour 26 d'entre eux (13,47%). De façon similaire, l'urée est augmentée pour 14 syndromes catatoniques inclus (7,25%) et diminuée pour 11 d'entre eux (5,70%).

### **3.1.3 Bilan hépatique**

Le bilan hépatique est perturbé dans environ 15% des cas, retrouvant ce même pourcentage en termes de cytolysé (augmentation des ASAT et/ou des ALAT) et de cholestase (augmentation des PAL), sous réserve d'un nombre de données manquantes s'élevant à 67 (34,72%) s'agissant des transaminases. Il existe une augmentation des GGT pour 49 épisodes catatoniques inclus dans la population d'analyse principale, correspondant à 25,39%.

### **3.1.4 Marqueurs inflammatoires – immunitaires**

Lorsque l'on se concentre sur les marqueurs inflammatoires, on observe un taux d'anomalie de la CRP s'élevant à 27,98%, concernant 54 épisodes catatoniques. La ferritine est augmentée dans près de 10% des cas (9,84% correspondant à 19 épisodes).

En parallèle, l'électrophorèse des protéines sériques retrouve une anomalie pour 110 épisodes, soit 56,99% : le taux d'hyperalpha1globulinémie atteint 25,91%, celui d'hyperalpha2globulinémie 18,65%, celui d'hyperbêtaglobulinémie 7,77% et celui d'hypergammaglobulinémie 9,33%. On peut noter en parallèle la proportion importante d'hypogammaglobulinémie, qui atteint 26,95%.

Sur le plan dysimmunitaire, le taux de positivité des AAN au seuil de 1/80 s'élève à 10,36%, relatif à 20 syndromes catatoniques.

### **3.1.5 Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels**

Au niveau métabolique, il existe une augmentation des CPK retrouvée pour 37 épisodes, correspondant à 19,17% de la population d'analyse principale. Le rendement de l'exploration du cuivre est globalement nul, les 2 cas d'augmentation du cuivre plasmatique et les 4 cas de diminution de la céruleoplasmine se retrouvent en fait normalisés lors du contrôle biologique effectué au décours, sachant que la proportion de valeurs manquantes varie entre 70,98% et 36,79% pour ces deux paramètres.

Sur le plan endocrinien, la TSH est perturbée pour 25 épisodes catatoniques, soit 12,95%, avec équpartition des cas d'hypo et d'hyperthyroïdie. Le taux d'anomalie de la PTH reste quant à lui bien en deçà de 10%. On observe une anomalie du cortisol dosé à 8H pour 24 catatonies (12,44%), correspondant à une diminution pour 13 d'entre elles (6,74%) et à une augmentation pour 11 d'entre elles (5,70%).

Concernant l'évaluation de l'état nutritionnel, sous réserve des 20% de données manquantes, le pourcentage de diminution de la pré-albumine atteint 27,98% (relatif à 54 épisodes), avec hypoalbuminémie dans un peu moins de la moitié de ces cas (21 épisodes).

### **3.1.6 Vitamines**

Le bilan vitaminique retrouve une fréquence d'anomalie manifeste concernant la vitamine D, la vitamine B9 et la vitamine B12. On observe en effet une hypovitaminose D pour 83 syndromes catatoniques inclus, correspondant à un pourcentage de 43,01%. L'hypovitaminose B9 atteint un taux de 31,09%, représentant 60 syndromes. Celui d'hypovitaminose B12 s'élève à 23,32%, relatif à 45 d'entre eux.

En revanche, les fréquences des anomalies retrouvées pour les dosages vitaminiques B1, B6 et PP ne dépassent pas 10%.

### **3.1.7 Sérologies**

Enfin, la sérologie du virus hépatique A retrouve des IgG positives pour 38 épisodes catatoniques (19,69%), sans IgM retrouvées (qui seraient en faveur d'une infection encore active). On retrouve des anticorps anti-HBc positifs pour 9 patients (4,66%), en faveur d'une infection ancienne et guérie, tandis qu'on observe des antigènes HBs positifs pour 2 d'entre eux (1,04%), en faveur d'une hépatite B active. La sérologie du virus hépatique C est positive pour un seul patient (0,52%). Il n'y a pas de patient séropositif au VIH dans la cohorte historique. On compte en revanche 3 sérologies positives à la syphilis (1,55%).

| Paramètre Biologique               | Mesure biologique anormale*           | Mesure biologique diminuée            | Mesure biologique augmentée          | Mesure biologique manquante |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                                    | Effectif (%)<br>[IC95%]               | Effectif (%)<br>[IC95%]               | Effectif (%)<br>[IC95%]              | Effectif (%)                |
| <i>Numération formule sanguine</i> |                                       |                                       |                                      |                             |
| <b>Leucocytes</b><br>(LEUCC)       | <b>32 (16,58%)</b><br>[11,63 ; 22,59] | <b>12 (6,22%)</b><br>[3,25 ; 10,61]   | <b>20 (10,36%)</b><br>[6,45 ; 15,55] | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>Erythrocytes</b><br>(ERYTH)     | <b>20 (10,36%)</b><br>[6,45 ; 15,55]  | <b>20 (10,36%)</b><br>[6,45 ; 15,55]  | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]       | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>Hémoglobine</b><br>(HHB)        | <b>39 (20,21%)</b><br>[14,78 ; 26,57] | <b>36 (18,65%)</b><br>[13,42 ; 24,88] | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]    | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>Hématocrite</b><br>(HTE)        | <b>42 (21,76%)</b><br>[16,16 ; 28,26] | <b>38 (19,69%)</b><br>[14,33 ; 26,01] | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]    | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>VGM</b><br>(VGM)                | <b>15 (7,77%)</b><br>[4,42 ; 12,49]   | <b>7 (3,63%)</b><br>[1,47 ; 7,32]     | <b>8 (4,15%)</b><br>[1,81 ; 8,00]    | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>TCMH</b><br>(TCMH)              | <b>23 (11,92%)</b><br>[7,71 ; 17,34]  | <b>9 (4,66%)</b><br>[2,15 ; 8,67]     | <b>14 (7,25%)</b><br>[4,02 ; 11,87]  | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>CCMH</b><br>(CCMH)              | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]     | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]     | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]       | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>Plaquettes</b><br>(NPLAQ)       | <b>17 (8,81%)</b><br>[(5,22 ; 13,73]  | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]     | <b>13 (6,74%)</b><br>[3,63 ; 11,24]  | <b>2 (1,04%)</b>            |
| <b>VPM</b><br>(VPM)                | <b>12 (6,22%)</b><br>[3,25 ; 10,61]   | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]        | <b>12 (6,22%)</b><br>[3,25 ; 10,61]  | <b>4 (2,07%)</b>            |
| <b>Neutrophiles</b><br>(PNNA)      | <b>26 (13,47%)</b><br>[8,99 ; 19,11]  | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]     | <b>22 (11,40%)</b><br>[7,28 ; 16,75] | <b>4 (2,07%)</b>            |
| <b>Eosinophiles</b><br>(PNEA)      | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]     | -                                     | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]    | <b>4 (2,07%)</b>            |
| <b>Basophiles</b><br>(PNBA)        | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]        | -                                     | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]       | <b>4 (2,07%)</b>            |
| <b>Lymphocytes</b><br>(LYA)        | <b>69 (35,75%)</b><br>[29,00 ; 42,95] | <b>67 (34,72%)</b><br>[28,02 ; 41,89] | <b>2 (1,04%)</b><br>[0,13 ; 3,69]    | <b>4 (2,07%)</b>            |
| <b>Monocytes</b><br>(MONOA)        | <b>21 (10,88%)</b><br>[6,86 ; 16,15]  | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]        | <b>21 (10,88%)</b><br>[6,86 ; 16,15] | <b>4 (2,07%)</b>            |

#### Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale

|                         |                                       |                                    |                                       |                    |
|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Glucose</b><br>(GLU) | <b>37 (19,17%)</b><br>[13,87 ; 25,44] | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]  | <b>33 (17,10%)</b><br>[12,07 ; 23,17] | <b>32 (16,58%)</b> |
| <b>Sodium</b><br>(NA)   | <b>18 (9,33%)</b><br>[5,62 ; 14,34]   | <b>11 (5,70%)</b><br>[2,88 ; 9,97] | <b>7 (3,63%)</b><br>[1,47 ; 7,33]     | <b>4 (2,07%)</b>   |
| <b>Potassium</b><br>(K) | <b>10 (5,18%)</b><br>[2,51 ; 9,32]    | <b>5 (2,59%)</b><br>[0,85 ; 5,94]  | <b>5 (2,59%)</b><br>[0,85 ; 5,94]     | <b>5 (2,59%)</b>   |

|                              |  |                                      |                                       |                    |
|------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Chlore<br/>(CL)</b>       | <b>10 (5,18%)</b><br>[2,51 ; 9,32]     | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]    | <b>7 (3,63%)</b><br>[1,47 ; 7,33]     | <b>42 (21,76%)</b> |
| <b>Calcium<br/>(CA)</b>      | <b>8 (4,15%)</b><br>[1,81 ; 8,00]      | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]    | <b>5 (2,59%)</b><br>[0,85 ; 5,94]     | <b>4 (2,07%)</b>   |
| <b>Urée<br/>(UREE)</b>       | <b>25 (12,95%)</b><br>[8,56 ; 18,53]   | <b>11 (5,70%)</b><br>[2,88 ; 9,97]   | <b>14 (7,25%)</b><br>[4,02 ; 11,87]   | <b>12 (6,22%)</b>  |
| <b>Créatinine<br/>(CREA)</b> | <b>55 (28,50%)</b><br>[22,25 ; 35, 42] | <b>26 (13,47%)</b><br>[8,99 ; 19,11] | <b>29 (15,03%)</b><br>[10,30 ; 20,86] | <b>12 (6,22%)</b>  |

*Bilan hépatique*

|  |                                       |                                   |                                       |                    |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Transaminases ASAT<br/>(TGOPP)</b>        | <b>30 (15,54%)</b><br>[10,74 ; 21,44] | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]    | <b>30 (15,54%)</b><br>[10,74 ; 21,44] | <b>67 (34,72%)</b> |
| <b>Transaminases ALAT<br/>(TGPPP)</b>        | <b>28 (14,51%)</b><br>[9,86 ; 20,28]  | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22] | <b>24 (12,44%)</b><br>[8,13 ; 17,94]  | <b>67 (34,72%)</b> |
| <b>Phosphatases<br/>alcalines (PAL)</b>      | <b>31 (16,06%)</b><br>[11,18 ; 22,02] | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48] | <b>28 (14,51%)</b><br>[9,86 ; 20,28]  | <b>4 (2,07%)</b>   |
| <b>Gamma glutamyl<br/>transférases (GGT)</b> | <b>50 (25,91%)</b><br>[19,88 ; 32,69] | <b>1 (0,52%)</b><br>[0,01 ; 2,85] | <b>49 (25,39%)</b><br>[19,41 ; 32,14] | <b>4 (2,07%)</b>   |

*Marqueurs inflammatoires – immunitaires*

|   |                                       |                                   |                                       |                    |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Protéine C-réactive<br/>(CRP)</b>        | <b>54 (27,98%)</b><br>[21,77 ; 34,88] | -                                 | <b>54 (27,98%)</b><br>[21,77 ; 34,88] | <b>3 (1,55%)</b>   |
| <b>Ferritine<br/>(FERB)</b>                 | <b>28 (14,51%)</b><br>[9,86 ; 20,28]  | <b>9 (4,66%)</b><br>[2,15 ; 8,67] | <b>19 (9,84%)</b><br>[6,03 ; 14,95]   | <b>61 (31,61%)</b> |
| <b>Anticorps anti-<br/>nucléaires (AAN)</b> | <b>20 (10,36%)</b><br>[6,45 ; 15,55]  | -                                 | -                                     | <b>2 (1,04%)</b>   |

*Electrophorèse des protéines sériques*

|                                      |  |                                       |                                       |                  |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| <b>Alpha 1 globulines<br/>(A1GL)</b> | <b>51 (26,42%)</b><br>[20,35 ; 33,24]  | <b>1 (0,52%)</b><br>[0,01 ; 2,85]     | <b>50 (25,91%)</b><br>[19,88 ; 32,69] | <b>6 (3,11%)</b> |
| <b>Alpha 2 globulines<br/>(A2GL)</b> | <b>39 (20,21%)</b><br>[14,78 ; 26,57]  | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]     | <b>36 (18,65%)</b><br>[13,42 ; 24,88] | <b>6 (3,11%)</b> |
| <b>Bêta globulines<br/>(BGL)</b>     | <b>23 (11,92%)</b><br>[7,71 ; 17,34]   | <b>8 (4,15%)</b><br>[1,81 ; 8,00]     | <b>15 (7,77%)</b><br>[4,42 ; 12,49]   | <b>6 (3,11%)</b> |
| <b>Gamma globulines<br/>(GGL)</b>    | <b>70 (36,27%)</b><br>[29,49 ; 43,48]  | <b>52 (26,95%)</b><br>[20,82 ; 33,79] | <b>18 (9,33%)</b><br>[5,62 ; 14,34]   | <b>6 (3,11%)</b> |
| <b>Profil<br/>électrophorétique</b>  | <b>110 (56,99%)</b><br>[49,69 ; 64,08] | -                                     | -                                     | <b>6 (3,11%)</b> |

*Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels*

|   |                                       |                                     |                                       |                    |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Créatinine<br/>phosphokinase (CPK)</b> | <b>39 (20,21%)</b><br>[14,78 ; 26,57] | <b>2 (1,04%)</b><br>[0,13 ; 3,69]   | <b>37 (19,17%)</b><br>[13,87 ; 25,44] | <b>76 (39,38%)</b> |
| <b>Thyréostimuline<br/>(TSH)</b>          | <b>25 (12,95%)</b><br>[8,56 ; 18,53]  | <b>12 (6,22%)</b><br>[3,25 ; 10,61] | <b>13 (6,74%)</b><br>[3,63 ; 11,24]   | <b>6 (3,11%)</b>   |

|                                      |                                       |                                       |                                    |                     |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| <b>Parathormone<br/>(PTH)</b>        | <b>13 (6,74%)</b><br>[3,63 ; 11,24]   | <b>7 (3,63%)</b><br>[1,47 ; 7,33]     | <b>6 (3,11%)</b><br>[1,15 ; 6,64]  | <b>10 (5,18%)</b>   |
| <b>Cortisol à 8H<br/>(CORTI)</b>     | <b>24 (12,44%)</b><br>[8,13 ; 17,94]  | <b>13 (6,74%)</b><br>[3,63 ; 11,24]   | <b>11 (5,70%)</b><br>[2,88 ; 9,97] | <b>80 (41,45%)</b>  |
| <b>Céruleoplasmine<br/>(CERU)</b>    | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]     | <b>4 (2,07%)</b><br>[0,57 ; 5,22]     | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]     | <b>71 (36,79%)</b>  |
| <b>Cuivre plasmatique<br/>(CUPL)</b> | <b>2 (1,04%)</b><br>[0,13 ; 3,69]     | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]        | <b>2 (1,04%)</b><br>[0,13 ; 3,69]  | <b>137 (70,98%)</b> |
| <b>Cuivre urinaire<br/>(CUU)</b>     | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]        | -                                     | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]     | <b>186 (96,37%)</b> |
| <b>Pré-albumine<br/>(PREA)</b>       | <b>54 (27,98%)</b><br>[21,77 ; 34,88] | <b>54 (27,98%)</b><br>[21,77 ; 34,88] | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]     | <b>46 (23,83%)</b>  |
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>            | <b>21 (10,88%)</b><br>[6,86 ; 16,15]  | <b>21 (10,88%)</b><br>[6,86 ; 16,15]  | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]     | <b>33 (17,10%)</b>  |

#### Vitamines

|                                    |                                       |                                       |                                     |                     |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b> | <b>83 (43,01%)</b><br>[35,92 ; 50,31] | <b>83 (43,01%)</b><br>[35,92 ; 50,31] | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]      | <b>65 (33,68%)</b>  |
| <b>Vitamine B9<br/>(FOS)</b>       | <b>68 (35,23%)</b><br>[28,51 ; 42,42] | <b>60 (31,09%)</b><br>[24,64 ; 38,13] | <b>8 (4,15%)</b><br>[1,81 ; 8,00]   | <b>60 (31,09%)</b>  |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>      | <b>50 (25,91%)</b><br>[19,88 ; 32,69] | <b>45 (23,32%)</b><br>[17,54 ; 29,93] | <b>5 (2,59%)</b><br>[0,85 ; 5,94]   | <b>7 (3,63%)</b>    |
| <b>Vitamine B1<br/>(VB1)</b>       | <b>15 (7,77%)</b><br>[4,42 ; 12,49]   | <b>2 (1,04%)</b><br>[0,13 ; 3,69]     | <b>13 (6,74%)</b><br>[3,63 ; 11,24] | <b>148 (76,68%)</b> |
| <b>Vitamine B6<br/>(VB6)</b>       | <b>16 (8,29%)</b><br>[4,81 ; 13,11]   | <b>9 (4,66%)</b><br>[2,15 ; 8,67]     | <b>7 (3,63%)</b><br>[1,47 ; 7,33]   | <b>134 (69,43%)</b> |
| <b>Vitamine PP<br/>(VPP)</b>       | <b>18 (9,33%)</b><br>[5,62 ; 14,34]   | <b>15 (7,77%)</b><br>[4,42 ; 12,49]   | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48]   | <b>14 (7,25%)</b>   |

#### Sérologies

##### Virus hépatique A

|           |                                       |   |   |                     |
|-----------|---------------------------------------|---|---|---------------------|
| IgG (HA)  | <b>38 (19,69%)</b><br>[14,33 ; 26,01] | - | - | <b>111 (57,51%)</b> |
| IgM (HAM) | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89]        | - | - | <b>164 (84,97%)</b> |

##### Virus hépatique B (HEPBB)

|             |                                   |   |   |                    |
|-------------|-----------------------------------|---|---|--------------------|
| Ac anti-HBc | <b>9 (4,66%)</b><br>[2,15 ; 8,67] | - | - | <b>81 (41,97%)</b> |
| Ag HBs      | <b>2 (1,04%)</b><br>[0,13 ; 3,69] | - | - | <b>77 (39,90)</b>  |

##### Virus hépatique C (HC1)

|                      |                                |   |   |                    |
|----------------------|--------------------------------|---|---|--------------------|
| <b>VIH<br/>(VIH)</b> | <b>0 (0,00%)</b><br>[0 ; 1,89] | - | - | <b>23 (11,92%)</b> |
|----------------------|--------------------------------|---|---|--------------------|

|                             |                                   |   |   |                   |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|-------------------|
| <b>Syphilis<br/>(SSYPH)</b> | <b>3 (1,55%)</b><br>[0,32 ; 4,48] | - | - | <b>12 (6,22%)</b> |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|-------------------|

**Table 6 : Description qualitative (effectifs, %) des anomalies biologiques retrouvées dans le bilan « CATA 1 » chez les patients catatoniques inclus dans la population d'analyse principale**

\*Les taux de positivité aux AAN et aux sérologies sont également renseignés dans cette colonne

## 3.2 Description quantitative des anomalies biologiques

La description des mesures de position (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, écart interquartile) des paramètres biologiques retrouvés dans la population catatonique d'analyse principale est résumée dans la **Table 7**. Les valeurs minimales et maximales sont également précisées.

Les moyennes et médianes sont retrouvées dans les normes du laboratoire pour tous les paramètres biologiques du bilan « CATA 1 », à l'exception de deux d'entre eux :

- La moyenne de la CRP est calculée à 10,57 g/L, soit au-delà de la norme supérieure de 6,00 g/L ; cette légère élévation moyenne est expliquée par certaines valeurs extrêmes, dans la mesure où la médiane du paramètre est calculée à 1,50 g/L (1,50 ; 8,00) ;
- La moyenne et la médiane de la vitamine D sont respectivement calculées à 24,41 (12,29) et 23,00 (15,00 ; 33,25) ng/mL, montrant une hypovitaminose D chez la majorité des patients catatoniques étudiés.

| Paramètre biologique               | Moyenne (SD)<br>[IC95%] | Médiane (Q1 ; Q3)     | Minimum | Maximum | Nombre de mesures valides |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------------------------|
| <i>Numération formule sanguine</i> |                         |                       |         |         |                           |
| <b>Leucocytes<br/>(LEUCC)</b>      | 7,11 (3,04)             | 6,35 (5,18 ; 8,28)    | 2,88    | 30,03   | 191                       |
| <b>Erythrocytes<br/>(ERYTH)</b>    | 4,44 (0,51)             | 4,49 (4,16 ; 4,79)    | 2,99    | 5,62    | 191                       |
| <b>Hémoglobine<br/>(HHB)</b>       | 13,18 (1,47)            | 13,20 (12,40 ; 14,10) | 8,70    | 16,30   | 191                       |
| <b>Hématocrite<br/>(HTE)</b>       | 39,82 (4,13)            | 39,80 (37,40 ; 42,60) | 27,10   | 49,80   | 191                       |
| <b>VGM<br/>(VGM)</b>               | 89,88 (4,72)            | 89,90 (86,90 ; 92,55) | 69,20   | 103,00  | 191                       |
| <b>TCMH<br/>(TCMH)</b>             | 29,73 (1,72)            | 29,80 (28,80 ; 30,80) | 22,20   | 34,10   | 191                       |
| <b>CCMH<br/>(CCMH)</b>             | 33,07 (1,09)            | 33,10 (32,40 ; 33,70) | 28,20   | 35,70   | 191                       |

|  |                      |                          |        |         |     |
|--|----------------------|--------------------------|--------|---------|-----|
| <b>Plaquettes</b><br>(NPLAQ)                           | 274,31 (82,58)       | 259,00 (218,00 ; 315,50) | 103,00 | 587,00  | 191 |
| <b>VPM</b><br>(VPM)                                    | 10,41 (0,96)         | 10,30 (9,80 ; 10,90)     | 8,50   | 14,20   | 189 |
| <b>Neutrophiles</b><br>(PNNA)                          | 4,51 (2,62)          | 3,90 (2,90 ; 5,40)       | 0,80   | 25,70   | 189 |
| <b>Eosinophiles</b><br>(PNEA)                          | 0,16 (0,12)          | 0,10 (0,10 ; 0,20)       | 0,00   | 0,80    | 189 |
| <b>Basophiles</b><br>(PNBA)                            | 0,03 (0,05)          | 0,00 (0,00 ; 0,10)       | 0,00   | 0,10    | 189 |
| <b>Lymphocytes</b><br>(LYA)                            | 1,83 (1,08)          | 1,70 (1,30 ; 2,10)       | 0,70   | 13,80   | 189 |
| <b>Monocytes</b><br>(MONOA)                            | 0,57 (0,28)          | 0,50 (0,40 ; 0,70)       | 0,20   | 2,60    | 189 |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |                      |                          |        |         |     |
| <b>Glucose</b><br>(GLU)                                | 1,01 (0,37)          | 0,93 (0,83 ; 1,05)       | 0,53   | 4,19    | 161 |
| <b>Sodium</b><br>(NA)                                  | 140,16 (3,20)        | 140,00 (139,00 ; 142,00) | 130,00 | 154,00  | 189 |
| <b>Potassium</b><br>(K)                                | 4,16 (0,39)          | 4,15 (3,90 ; 4,33)       | 3,20   | 6,00    | 188 |
| <b>Chlore</b><br>(CL)                                  | 101,99 (3,57)        | 102,00 (100 ; 104)       | 92,00  | 115,00  | 151 |
| <b>Calcium</b><br>(CA)                                 | 94,80 (4,99)         | 95,00 (91,00 ; 97,00)    | 80,00  | 113,00  | 189 |
| <b>Urée</b><br>(UREE)                                  | 0,32 (0,18)          | 0,28 (0,21 ; 0,37)       | 0,08   | 1,49    | 181 |
| <b>Créatinine</b><br>(CREA)                            | 7,76 (2,73)          | 7,00 (6,00 ; 9,00)       | 3,00   | 22,00   | 181 |
| <i>Bilan hépatique</i>                                 |                      |                          |        |         |     |
| <b>Transaminases ASAT</b><br>(TGOPP)                   | 29,53 (16,39)        | 25,00 (19,00 ; 34,00)    | 10,00  | 111,00  | 126 |
| <b>Transaminases ALAT</b><br>(TGPPO)                   | 25,92 (19,94)        | 20,50 (16,00 ; 30,00)    | 8,00   | 197,00  | 126 |
| <b>Phosphatases</b><br>alcalines (PAL)                 | 81,27 (36,90)        | 75,00 (61,00 ; 95,00)    | 31,00  | 405,00  | 189 |
| <b>Gamma glutamyl</b><br><b>transférases (GGT)</b>     | 29,87 (54,04)        | 17,00 (13,00 ; 32,00)    | 0,00   | 678,00  | 189 |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>         |                      |                          |        |         |     |
| <b>Protéine C-réactive</b><br>(CRP)                    | <b>10,57 (22,72)</b> | 1,50 (1,50 ; 8,00)       | 1,50   | 196,00  | 190 |
| <b>Ferritine</b><br>(FERB)                             | 220,03 (244,36)      | 160,50 (71,50 ; 280,00)  | 11,00  | 2201,00 | 132 |
| <i>Electrophorèse des protéines sériques</i>           |                      |                          |        |         |     |
| <b>Alpha 1 globulines</b><br>(A1GL)                    | 3,29 (0,72)          | 3,20 (2,80 ; 3,60)       | 1,80   | 7,20    | 187 |

|                                     |             |                     |      |       |     |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|------|-------|-----|
| <b>Alpha 2 globulines</b><br>(A2GL) | 7,57 (1,47) | 7,40 (6,55 ; 8,35)  | 4,20 | 13,50 | 187 |
| <b>Bêta globulines</b><br>(BGL)     | 7,74 (1,30) | 7,60 (6,85 ; 8,45)  | 4,80 | 12,30 | 187 |
| <b>Gamma globulines</b><br>(GGL)    | 9,73 (2,67) | 9,60 (7,75 ; 10,90) | 5,10 | 20,00 | 187 |

*Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels*

|                                       |                  |                            |        |         |     |
|---------------------------------------|------------------|----------------------------|--------|---------|-----|
| <b>Créatinine phosphokinase</b> (CPK) | 163,32 (180,02)  | 105,00 (58,00 ; 210,00)    | 14,00  | 1260,00 | 117 |
| <b>Thyréostimuline</b> (TSH)          | 2,00 (3,95)      | 1,44 (0,96 ; 1,98)         | 0,06   | 52,00   | 187 |
| <b>Parathormone</b> (PTH)             | 36,74 (21,39)    | 32,00 (22,00 ; 47,00)      | 7,00   | 155,00  | 183 |
| <b>Cortisol à 8H</b> (CORTI)          | 14,99 (5,17)     | 14,90 (11,10 ; 18,50)      | 2,50   | 29,30   | 113 |
| <b>Céruleoplasmine</b> (CERU)         | 0,29 (0,06)      | 0,29 (0,25 ; 0,33)         | 0,17   | 0,49    | 122 |
| <b>Cuivre plasmatique</b> (CUPL)      | 1152,79 (262,07) | 1118,50 (979,20 ; 1281,00) | 730,00 | 1835,00 | 56  |
| <b>Cuivre urinaire</b> (CUU)          | 17,71 (14,68)    | 12,50 (10,45 ; 17,69)      | 691,00 | 49,20   | 7   |
| <b>Pré-albumine</b> (PREA)            | 0,21 (0,07)      | 0,21 (0,18 ; 0,25)         | 0,00   | 0,37    | 147 |
| <b>Albumine</b> (ALB)                 | 38,26 (5,91)     | 38,00 (35,00 ; 42,00)      | 21,00  | 51,00   | 160 |

*Vitamines*

|                                |                      |                              |       |        |     |
|--------------------------------|----------------------|------------------------------|-------|--------|-----|
| <b>25OH vitamine D</b> (25OHD) | <b>24,44 (12,23)</b> | <b>23,00 (15,00 ; 33,25)</b> | 2,00  | 53,00  | 128 |
| <b>Vitamine B9</b> (FOS)       | 14,44 (21,81)        | 7,60 (5,40 ; 12,40)          | 1,00  | 154,40 | 133 |
| <b>Vitamine B12</b> (B12)      | 0,39 (0,33)          | 0,30 (0,21 ; 0,40)           | 0,10  | 3,40   | 186 |
| <b>Vitamine B1</b> (VB1)       | 174,29 (71,97)       | 157,00 (134,00 ; 183,00)     | 76,00 | 401,00 | 45  |
| <b>Vitamine B6</b> (VB6)       | 57,19 (71,97)        | 36,00 (23,50 ; 59,50)        | 2,00  | 409,00 | 59  |
| <b>Vitamine PP</b> (VPP)       | 42,44 (6,28)         | 41,00 (39,00 ; 46,00)        | 28,00 | 74,00  | 179 |

*Table 7 : Description quantitative des mesures biologiques du bilan « CATA 1 » chez les patients catatoniques inclus dans la population d'analyse principale*

Afin de mieux appréhender la sévérité potentielle des anomalies biologiques retrouvées chez les patients catatoniques étudiés, la proportion de mesures aberrantes a été calculée pour les paramètres biologiques retrouvant les anomalies les plus fréquentes et/ou pertinentes. Ces résultats sont décrits dans la table de l'Annexe 1 ; il convient de retenir (i) que les mesures aberrantes sont très rares, nettement inférieures à 5% pour la grande majorité des paramètres testés, et (ii) que

les valeurs seuils identifiées par le filtre de Hampel correspondent à une sévérité de grade I ou II seulement selon le CTCAE [77].

## 4 Comparaison des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines

### 4.1 Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines

La comparaison des fréquences des anomalies biologiques entre répondeurs ( $n=87$ ) et non répondeurs ( $n=93$ ) aux benzodiazépines est résumée dans la table de l'[Annexe 2](#).

Le test du Chi<sup>2</sup> (ou test exact de Fischer si les conditions d'application ne sont pas respectées) réalisé pour chacun des paramètres biologiques ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour la plupart d'entre eux.

On retrouve néanmoins trois paramètres pour lesquels l'indépendance entre les variables est statistiquement vérifiée en analyse bivariée :

- La TCMH : les non répondeurs aux benzodiazépines présentent une anomalie dans 3,37% des cas tandis que les patients catatoniques répondeurs montrent une TCMH perturbée à hauteur de 8,99% (valeur du Chi<sup>2</sup> 6,2755 ;  $p=0,01224$ ) ;
- Les transaminases ASAT : on retrouve un taux d'anomalies de 7,63% chez les non répondeurs contre un taux de 16,95% chez les répondeurs (valeur du Chi<sup>2</sup> 7,133 ;  $p=0,007568$ ) ;
- La fraction Bêta des globulines sériques : le pourcentage d'anomalies est globalement divisé par deux chez les patients catatoniques répondeurs aux benzodiazépines (3,45%) par rapport à ceux qui n'y répondent pas (9,77%) (valeur du Chi<sup>2</sup> 5,2257 ;  $p=0,02225$ ).

On peut noter une tendance statistique en ce qui concerne la fréquence d'anomalies du VGM, en faveur d'un plus grand nombre de perturbations chez les patients catatoniques répondeurs au traitement de première intention (valeur du Chi<sup>2</sup> 3,4139 ;  $p=0,06465$ ).

Afin d'affiner cette analyse, ces quatre paramètres ont été inclus dans un modèle de régression logistique multiple permettant d'évaluer les effets combinés des

différentes anomalies biologiques sur la réponse aux benzodiazépines. La CRP et le terme d'interaction entre CRP et Bêta globulines ont également été intégrés. Les résultats du modèle multivarié sont présentés dans la **Table 8**.

- La fraction Bêta des globulines sériques reste significativement associée à une réduction de la probabilité de répondre aux benzodiazépines ( $OR=0,18$  ;  $p=0,0411$ ) ; les patients catatoniques montrant cette anomalie au niveau de l'électrophorèse des protéines sériques ont ainsi 82% moins de chance de répondre au traitement de première intention ;
- Les autres paramètres biologiques testés dans le modèle ne montrent finalement pas de relation significative avec la réponse aux benzodiazépines.

| Paramètre biologique<br>(Variable)    | Estimation | Erreur standard | Valeur z | Pr (>  z )      | Odds Ratio (OR)     |
|---------------------------------------|------------|-----------------|----------|-----------------|---------------------|
| <b>Intercept</b>                      | 0,07525    | 0,28083         | 0,268    | 0,7887          | 1,08 [0,62 ; 1,87]  |
| <b>TCMH<br/>(TCMH)</b>                | 0,64087    | 0,69627         | 0,920    | 0,3574          | 1,90 [0,48 ; 7,43]  |
| <b>Transaminases ASAT<br/>(TGOPP)</b> | -0,04615   | 0,46579         | -0,099   | 0,9211          | 0,95 [0,38 ; 2,38]  |
| <b>Bêta globulines<br/>(BGL)</b>      | -1,68910   | 0,82681         | -2,043   | <b>0,0411 *</b> | 0,18 [0,04 ; 0,93]  |
| <b>VGM<br/>(VGM)</b>                  | 0,36290    | 0,84298         | 0,430    | 0,6668          | 1,44 [0,28 ; 7,50]  |
| <b>Protéine C-réactive<br/>(CRP)</b>  | -0,59713   | 0,45909         | -1,301   | 0,1934          | 0,55 [0,22 ; 1,35]  |
| <b>Interaction BGL*CRP</b>            | 1,13531    | 1,47994         | 0,767    | 0,4430          | 3,11 [0,17 ; 56,60] |

**Table 8 : Régression logistique multiple comparant répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines**

\*Les valeurs significatives sont indiquées par : \*  $p < 0,05$

## 4.2 Comparaison de la moyenne des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines

Concernant la comparaison des moyennes des anomalies biologiques entre patients catatoniques répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines, les données sont résumées dans la table de l'**Annexe 3**.

De la même manière, l'indépendance statistique entre les variables quantitatives n'est pas retrouvée pour la très grande majorité des paramètres du bilan biologique « CATA 1 ».

Bien que les moyennes biologiques calculées restent dans les normes attendues du laboratoire dans les deux groupes de patients, le test de Student (ou test de Wilcoxon-Mann-Whitney dans le cas du non-respect des conditions d'application) retrouve une différence statistiquement significative pour les trois paramètres biologiques suivants :

- Le sodium : la taille d'effet de la différence entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines est cependant minime, inférieure à 1 mmol/L (valeur du test  $t = 2,2105$  ;  $p = 0,02838$ ) ;
- Les transaminases ASAT : la moyenne des patients répondeurs atteint la limite haute (34,29) tandis que celle des patients non répondeurs est calculée à 25,23 UI/L (valeur du test  $t = -2,9849$  ;  $p = 0,003773$ ) ;
- La fraction Alpha 1 des globulines sériques : les patients catatoniques améliorés sous LORAZEPAM ont un taux moyen d'Alpha 1 globulines légèrement diminué (3,15 g/L) par rapport à ceux qui n'y répondent pas (3,40 g/L) (valeur du test  $t = 2,3526$  ;  $p = 0,01978$ ).

On retrouve par ailleurs une tendance statistique au niveau du dosage de la ferritine : le taux moyen atteint 266,79 ng/mL dans le groupe de patients non répondeurs contre 185,18 dans le groupe de patients répondeurs (valeur du test  $t = 1,8102$  ;  $p = 0,07384$ ).

Ces variables quantitatives n'ont été incluses dans aucun modèle multivarié, du fait de l'absence de pertinence clinique retenue.

## 5 Comparaison qualitative et quantitative des anomalies biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité

### 5.1 Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité

La comparaison des fréquences des anomalies biologiques en fonction de la présence ou non de critère(s) de malignité est résumée dans la table de l'[Annexe 4](#). Il convient de noter qu'on dénombre 31 épisodes de catatonies malignes, contre 124 épisodes sans anomalie neurovégétative rapportée.

A nouveau, le test du Chi<sup>2</sup> (ou test exact de Fischer si les conditions d'application ne sont pas respectées) ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour la très grande majorité des paramètres biologiques du bilan « CATA 1 ».

Cette significativité statistique est cependant identifiée pour cinq paramètres en analyse bivariée, sous réserve de la disparité dans les effectifs :

- La TCMH : le taux d'anomalie ne dépasse pas 1% (0,65%) en cas de catatonie maligne tandis qu'il atteint 13,73% dans le cas contraire (valeur du Chi<sup>2</sup> = 3,9281 ; p = 0,04748) ;
- La glycémie : on observe près du double du pourcentage d'hyperglycémie en l'absence de critère de malignité (valeur du Chi<sup>2</sup> = 5,4868 ; p = 0,01916) ;
- La fraction Alpha2 des globulines sériques : le pourcentage d'anomalies reste supérieur (10,60%) en l'absence de critère de malignité, par rapport aux épisodes malins (7,28%) (valeur du Chi<sup>2</sup> = 8,232 ; p = 0,004116) ;
- La PTH : on retrouve une proportion d'anomalies de 2,01% en l'absence de critère de malignité et de 3,36% en leur présence (valeur du Chi<sup>2</sup> = 9,9892 ; p = 0,001575) ;
- Le cortisol à 8H : il existe à nouveau près du double de la fréquence d'anomalies en l'absence de critère de malignité (valeur du Chi<sup>2</sup> = 5,0419 ; p = 0,02474).

On peut également mettre en évidence une tendance statistique en ce qui concerne la proportion d'anomalies de la vitamine B1, en faveur d'un plus grand nombre de perturbations chez les patients ne présentant pas de catatonie maligne (valeur du Chi<sup>2</sup> = 3,4348 ; p = 0,06383).

Pour compléter, une régression logistique multiple a été réalisée, en incluant ces paramètres biologiques pour lesquels une indépendance statistique est retrouvée en analyse bivariée. La CRP est également intégrée au modèle, afin de s'assurer que les associations observées ne sont pas confondues avec des manifestations infectieuses ou inflammatoires systémiques, qui peuvent conduire à des anomalies neurovégétatives au même titre que la catatonie maligne. Les résultats multivariés sont résumés ans la **Table 9**.

- La fraction Alpha 2 des globulines sériques apparaît significativement associée à une augmentation de la probabilité de catatonie maligne (OR=10.12, p=0.017064) ;
- On retrouve également une association significative positive de la PTH (OR=84.23, p=0.005423) ;
- Le cortisol à 8H est lui aussi significativement associé à une augmentation de la probabilité de catatonie maligne (OR=5.76, p=0.049781) ; le risque est entre cinq et six fois supérieur en présence d'une telle anomalie ;

- Les autres paramètres biologiques testés dans le modèle ne sont finalement pas associés de façon significative avec la présence de critères de malignité, en particulier la CRP.

On note de surcroît que l'intercept est significativement négatif ( $OR=0.08$ ,  $p < 0.001$ ), ce qui suggère une faible probabilité de catatonie maligne en l'absence des anomalies biologiques étudiées.

| Paramètre biologique<br>(Variable)   | Estimation | Erreur standard | Valeur z | Pr ( $>  z $ )      | Odds Ratio (OR)<br>[IC95%] |
|--------------------------------------|------------|-----------------|----------|---------------------|----------------------------|
| <b>Intercept</b>                     | -2,5216    | 0,6945          | -3,631   | <b>0,000282 ***</b> | 0,08 [0,02 ; 0,31]         |
| <b>TCMH<br/>(TCMH)</b>               | -18,9237   | 2621,6707       | -0,007   | 0,994241            | 0,00 [0,00 ; Inf]          |
| <b>Glucose<br/>(GLU)</b>             | 0,4594     | 0,8799          | 0,522    | 0,601592            | 1,58 [0,28 ; 8,88]         |
| <b>Alpha 2 globulines<br/>(A2GL)</b> | 2,3146     | 0,9704          | 2,385    | <b>0,017064 *</b>   | 10,12 [1,51 ; 67,80]       |
| <b>Parathormone<br/>(PTH)</b>        | 4,4336     | 1,5944          | 2,781    | <b>0,005423 **</b>  | 84,23 [3,70 ; 1917,07]     |
| <b>Cortisol à 8H<br/>(CORTI)</b>     | 1,7511     | 0,8926          | 1,962    | <b>0,049781 *</b>   | 5,76 [1,00 ; 33,13]        |
| <b>Protéine C-réactive<br/>(CRP)</b> | -1,5187    | 1,0656          | -1,425   | 0,154090            | 0,22 [0,03 ; 1,77]         |

**Table 9 : Régression logistique multiple comparant catatonie maligne et non maligne**

\*Les valeurs significatives sont indiquées par : \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

## 5.2 Comparaison de la moyenne des mesures biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité

S'agissant de la comparaison des moyennes des mesures biologiques entre épisodes catatoniques malins ou non, les données sont résumées dans la table de l'[Annexe 5](#).

Une fois de plus, l'indépendance statistique entre les variables quantitatives n'est pas retrouvée pour la plupart des paramètres biologiques testés.

Les moyennes biologiques sont à nouveau calculées dans les normes attendues du laboratoire dans les deux groupes de patients. On retrouve cependant une différence statistiquement significative à l'issue du test de Student (ou test de Wilcoxon-Mann-Withney dans le cas du non-respect des conditions d'application), pour les cinq paramètres biologiques ci-dessous :

- Les PNN : la moyenne atteint 5,16 G/L en cas de catatonie maligne, contre 4,25 G/L en l'absence de malignité identifiée (valeur du test  $t = -2,2203$  ;  $p=0,02791$ ) ;
- Les Alpha 2 globulines : la taille d'effet de la différence en fonction de l'absence ou de la présence de critères malins est toutefois très faible, inférieure à 1 g/L (valeur du test  $t = -2,1682$  ;  $p=0,03173$ ) ;
- Les Bêta globulines : on observe à nouveau une taille d'effet très modeste de la différence en fonction de l'absence (7,37 g/L) ou de la présence (7,96 g/L) de malignité (valeur du test  $t = -3,8193$  ;  $p=0,0001958$ ) ;
- La vitamine PP : la moyenne s'élève à 44,48  $\mu\text{mol}/\text{L}$  en cas de catatonie maligne, soit légèrement au-dessus du taux moyen en l'absence de critère malin (41,72  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) (valeur du test  $t = -2,1878$  ;  $p=0,0303$ ).

On identifie de nouveau plusieurs tendances statistiques, au niveau des paramètres suivants du bilan « CATA 1 » :

- Les leucocytes : le taux moyen atteint 7,79 G/L dans le groupe malin contre 6,93 G/L dans le groupe non malin (valeur du test  $t = -1,7229$  ;  $p=0,08695$ ) ;
- Le VGM : le volume moyen est légèrement diminué dans le groupe de catatonies malignes (valeur du test  $t = 1,9257$  ;  $p=0,05602$ ) ;
- Les monocytes : la taille d'effet est une fois de plus minime, la différence étant en faveur d'une augmentation dans le groupe malin (valeur du test  $t = -2,0073$  ;  $p=0,0524$ ) ;
- La glycémie : le taux de glucose moyen mesuré dans le groupe des catatonies malignes relève de l'hyperglycémie, à 1,21 g/L, ce qui n'est pas le cas dans l'autre groupe (valeur du test  $t = -1,907$  ;  $p=0,065886$ ) ;
- Le calcium : la calcémie moyenne est calculée à 96,13 mg/L dans le cas des épisodes malins et à 94,19 mg/L dans le cas des autres épisodes catatoniques (valeur du test  $t = -1,9247$  ;  $p=0,05615$ ).

A nouveau, ces variables quantitatives n'ont été incluses dans aucun modèle multivarié.

## **6 Comparaison qualitative et quantitative des anomalies biologiques entre cas et témoins**

## 6.1 Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre cas et témoins

La comparaison des fréquences des anomalies biologiques entre cas présentant un syndrome catatonique ( $n=94$ ) et témoins n'en présentant pas ( $n=94$ ) est résumée dans la table de l'**Annexe 6**. Pour rappel, ces derniers correspondent à des patients d'âge et de sexe identiques pris en charge dans le service de Psychiatrie du CHU de Lille la même année que les cas, pour une pathologie psychiatrique sous-jacente similaire. Les résultats sont représentés au sein de diagrammes en barres groupées dans la **Figure 3**.

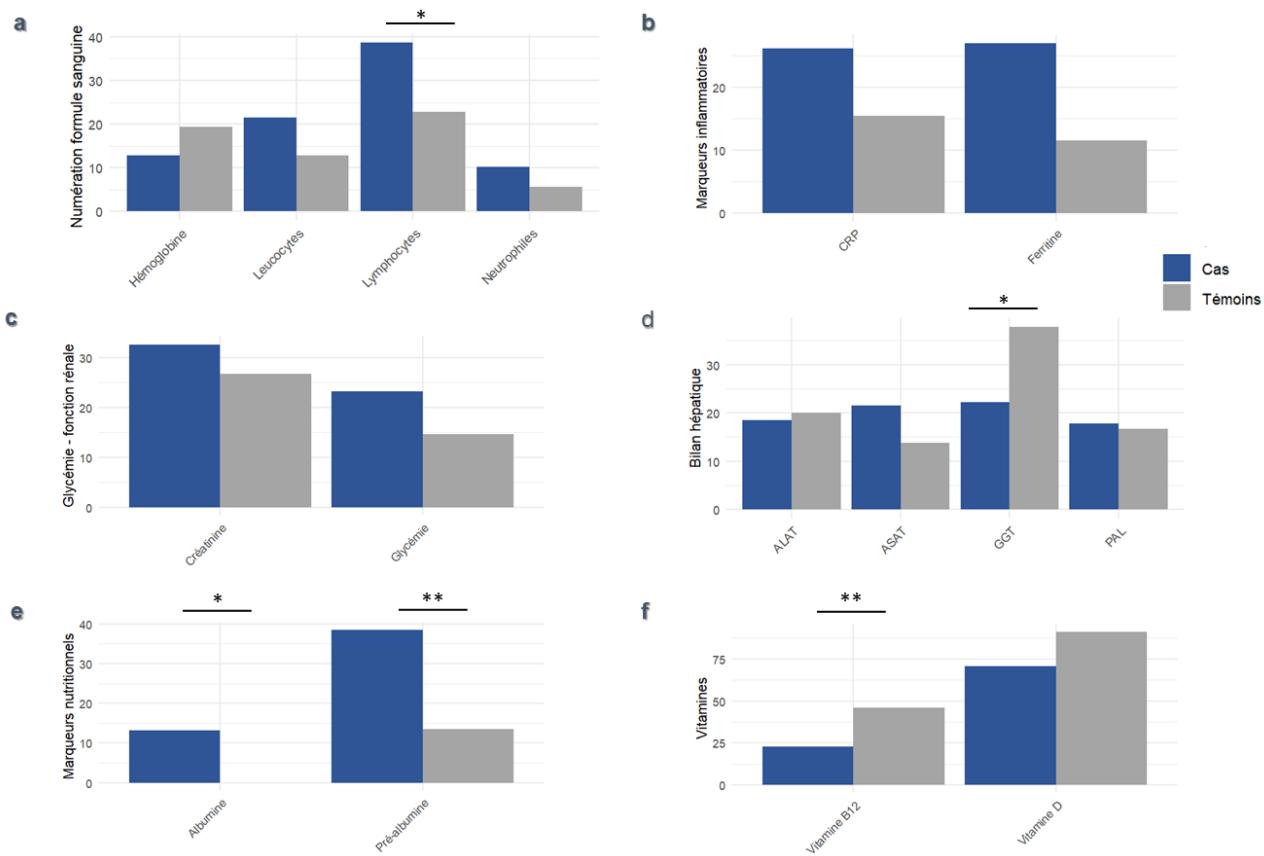
En préambule, il convient de noter que l'on retrouve une fréquence élevée d'anomalies dans les deux groupes de patients : la proportion de bilans analysés présentant au moins une perturbation, tout paramètre biologique confondu parmi les paramètres standards inclus dans cette analyse secondaire, atteint respectivement 95,74% et 94,68% chez les cas et les témoins.

Le test de McNemar (avec suppression des paires contenant une donnée manquante) vérifie une indépendance statistique entre cas et témoins pour cinq paramètres biologiques :

- Les lymphocytes : le taux d'anomalies atteint 38,64% dans le groupe de patients avec syndrome catatonique tandis qu'il est évalué à 22,73% dans le groupe de patients témoins sans syndrome catatonique (valeur du Chi<sup>2</sup> McNemar 4,4474 ;  $p=0,03496$ ) ;
- La pré-albumine : la proportion d'anomalies chez les patients catatoniques, calculée à 38,46%, est supérieure au double de celle observée chez les patients non catatoniques, estimée à 13,46% (valeur du Chi<sup>2</sup> McNemar 7,5789 ;  $p=0,005905$ ) ;
- L'albumine : il n'y a aucune perturbation de ce paramètre biologique chez les patients témoins alors qu'elle est retrouvée à hauteur de 13,21% chez les cas (valeur du Chi<sup>2</sup> McNemar 5,1429 ;  $p=0,02334$ ) ;
- Les GGT : le pourcentage d'augmentation des GGT est quant à lui plus élevé chez les témoins (37,78%) que chez les cas (22,22%) (valeur du Chi<sup>2</sup> McNemar 4,0238 ;  $p=0,04486$ ) ;
- La vitamine B12 : une perturbation est retrouvée chez 22,97% des patients catatoniques tandis que le chiffre s'élève à 45,95% chez les patients non catatoniques, sachant qu'il existe un nombre plus important de données manquantes dans ce groupe (17) (valeur du Chi<sup>2</sup> McNemar 7,3143 ;  $p=0,006841$ ).

Sous réserve d'un nombre de données manquantes élevé, il existe également une tendance statistique concernant la fréquence d'anomalies de la vitamine D, en faveur

à nouveau d'un plus grand nombre de carences chez les patients non catatoniques (valeur du Chi<sup>2</sup> McNemar 3,7647 ; p=0,05235).



**Figure 3 : Diagrammes en barres groupées comparant la fréquence des anomalies biologiques entre cas et témoins**

a) Numération formule sanguine ; b) Marqueurs inflammatoires ; c) Glycémie – fonction rénale ;  
d) Bilan hépatique ; e) Marqueurs nutritionnels ; f) Vitamines

\*Les valeurs significatives sont indiquées par : \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.

Considérant la limite imposée par les données manquantes au sein des paires, trois paramètres – les lymphocytes, la CRP ainsi que la pré-albumine – ont pu être inclus dans un modèle de régression logistique multiple conditionnelle, en vue d'évaluer leur association combinée avec la présence d'un syndrome catatonique. Les résultats du modèle multivarié sont résumés dans la **Table 10**.

- Le taux de perturbation des lymphocytes reste significativement plus élevé dans le groupe de patients catatoniques (OR = 3,14 ; p = 0,021) ;
- De même, une anomalie concernant la pré-albumine est fortement associée à la présence du syndrome catatonique (OR = 7,01 ; p = 0,004).

En revanche, l'association entre des niveaux élevés d'augmentation de la CRP et la présence d'un syndrome catatonique n'est pas statistiquement significative dans ce modèle (OR = 1,29 ; p = 0,646).

| Paramètre biologique<br>(Variable) | Estimation | Erreur standard | Valeur z | Pr ( $>  z $ )   | Odds Ratio (OR)<br>[IC 95%] |
|------------------------------------|------------|-----------------|----------|------------------|-----------------------------|
| Lymphocytes<br>(LYA)               | 1,1435     | 0,4959          | 2,306    | <b>0,0211 *</b>  | 3,14 [1,19 ; 8,29]          |
| Protéine C-réactive<br>(CRP)       | 0,2518     | 0,5481          | 0,459    | 0,6459           | 1,29 [0,44 ; 3,77]          |
| Pré-albumine<br>(PREA)             | 1,9472     | 0,6783          | 2,871    | <b>0,0041 **</b> | 7,01 [1,85 ; 26,49]         |

*Table 10 : Régression logistique multiple comparant cas et témoins*

\*Les valeurs significatives sont indiquées par : \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

## 6.2 Comparaison de la moyenne des mesures biologiques entre cas et témoins

La table de l'**Annexe 7** résume les résultats relatifs à la comparaison des moyennes des mesures biologiques entre les cas et les témoins, tels que préalablement définis.

Même si les moyennes biologiques demeurent dans les normes attendues du laboratoire au sein des deux groupes de patients, le test de Student apparié met en évidence une différence statistiquement significative pour les sept paramètres biologiques suivants :

- L'hémoglobine : la différence entre les cas (13,26 g/dL) et les témoins (13,70 g/dL) est cependant minime, inférieure à 1 g/dL (valeur du test t apparié = -2,176 ;  $p = 0,03212$ ) ;
- L'hématocrite : la taille d'effet est à nouveau inférieure à 1% entre le groupe de patients avec syndrome catatonique (39,86%) et le groupe de patients témoins (41,11%) (valeur du test t apparié = -2,1389 ;  $p = 0,03509$ ) ;
- Les monocytes : le taux moyen est calculé à 0,52 G/L chez les cas tandis qu'il s'élève très légèrement à 0,58 G/L chez les témoins (valeur du test t apparié = -2,1952 ;  $p = 0,03081$ ) ;
- L'urée : on retrouve à nouveau une faible taille d'effet, en faveur d'une augmentation chez les patients présentant un syndrome catatonique (0,33 g/L) par rapport à ceux n'en présentant pas (0,28 g/L) (valeur du test t apparié = 2,1654 ;  $p = 0,03319$ ) ;
- La pré-albumine : la moyenne se rapproche de la norme inférieure chez les cas (0,21 g/L) tandis qu'elle est observée à 0,26 g/L dans le groupe témoin (valeur du test t apparié = -4,7759 ;  $p = 0,00001$ ) ;

- L'albumine : il y a une différence de 2 points entre les patients catatoniques (38,66 g/L) et les patients non catatoniques (40,94 g/L) (valeur du test t apparié = -3,2601 ; p = 0,001968) ;
- La vitamine B12 : on retrouve paradoxalement un taux moyen de cobalamine plus élevé chez les cas, où il est estimé à 0,36 ng/mL, par rapport aux témoins, où il s'abaisse à 0,29 ng/mL (valeur du test t apparié = 2,7842 ; p = 0,006828).

Parmi les tendances statistiques qui se dégagent de cette analyse statistique appariée, trois montrent une taille d'effet notable :

- La CRP : la moyenne atteint 12,08 g/L chez les patients avec syndrome catatonique, au-dessus de la norme supérieure à 6 g/L, alors qu'elle est calculée à 4,81 g/L chez les patients témoins (valeur du test t apparié = 1,797 ; p = 0,07598) ;
- La ferritine : le taux moyen est largement supérieur chez les cas (220,19 ng/mL) par rapport aux témoins (130,45 ng/mL), sous réserve d'un nombre important de données manquantes (valeur du test t apparié = 1,8959 ; p = 0,06959) ;
- Les GGT : la moyenne est en revanche plus élevée dans le groupe de patients témoins, avec une différence d'environ 10 points, bien que les deux moyennes restent dans les normes attendues (valeur du test t apparié = -1,7196 ; p = 0,08899).

Les autres paramètres biologiques pour lesquels le test statistique réalisé montre une tendance statistique sont le VPM et le potassium.

# DISCUSSION

## 1 Principaux résultats

Répondant à son objectif principal, ce travail de thèse a permis de dresser l'état des lieux le plus exhaustif possible des anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique, au sein d'un centre expert français comme le CHU de Lille entre 2016 et 2023.

Avant toute chose, cette étude confirme la fréquence élevée des anomalies biologiques retrouvées chez les patients catatoniques, qui apparaissent comme la règle : 97,93% des bilans analysés présentent au moins une perturbation parmi l'ensemble des paramètres investigués de façon systématique et standardisée. Suivant les recommandations de prise en charge, ces paramètres relèvent à la fois du bilan étiologique et du bilan du retentissement et/ou des complications du syndrome catatonique.

Qualitativement, certains types d'anomalies s'avèrent particulièrement fréquents, retrouvés dans plus de 15 à 20% des cas ; ils sont résumés dans la **Figure 2**. Au niveau de la NFS, les paramètres concernés sont les leucocytes, l'hémoglobine et les lymphocytes ; de façon singulière, la lymphopénie atteint près de 35% des épisodes catatoniques étudiés. Sur le plan inflammatoire, il existe également une proportion considérable d'élévation de la CRP et de perturbation du profil électrophorétique des protéines sériques, cette dernière concernant plus de la moitié des syndromes catatoniques étudiés. S'agissant de mettre en évidence un facteur étiologique ou favorisant, les carences en vitamine occupent par ailleurs une place importante, notamment en vitamine B12, B9 et D. L'évaluation du retentissement et des complications du syndrome catatonique montre une hypo-préalbuminémie dans près d'un tiers des cas, tandis que les CPK sont augmentées dans environ 20% des épisodes. L'atteinte de la fonction rénale et de la fonction hépatique apparaissent également fréquentes, de même que les perturbations de la glycémie.

En revanche, le grade de sévérité des anomalies biologiques observées apparaît bas dans la grande majorité des épisodes catatoniques étudiés. En utilisant l'estimation des valeurs aberrantes comme approximation des anomalies sévères voire très sévères, on obtient des taux bien en-deçà de 5% pour la quasi-totalité des paramètres d'intérêt susmentionnés.

Dans l'ensemble, la présence de ces anomalies biologiques ne semble pas discriminante entre les différents patients présentant un syndrome catatonique, que ce

soit en termes de réponse au traitement de première intention par benzodiazépines ou en termes de présence ou non de critères de malignité. Quelques paramètres montrent pourtant une différence significative entre les groupes, y compris en analyse multivariée (fraction Bêta des globulines sériques dans le premier cas, fraction Alpha 2 des globulines sériques, PTH et cortisol à 8H dans le deuxième cas), dont la pertinence clinique à l'échelle individuelle est difficile à appréhender par cette seule étude rétrospective.

Secondairement, le design cas-témoins employé a permis d'appréhender l'attribution spécifique ou non de ces anomalies biologiques à la présence du syndrome catatonique. Cette spécificité n'est pas retrouvée pour les marqueurs biologiques inflammatoires usuels, à savoir la CRP et les leucocytes. De façon intéressante, l'analyse montre cependant une perturbation du taux de lymphocytes statistiquement plus élevée dans le groupe de patients présentant un syndrome catatonique par rapport au groupe de patients n'en présentant pas, y compris en ajustant sur la CRP et la pré-albumine dans le modèle multivarié. En outre, on retrouve une association forte du syndrome catatonique avec une altération des marqueurs biologiques nutritionnels, autant l'albumine que la pré-albumine. Cohérente avec le retentissement connu du syndrome catatonique sur la prise alimentaire, ce résultat met ainsi l'accent sur sa gravité, avec nécessité de prendre en charge ces patients de façon globale et rapide.

## 2 Discussion des résultats

Représentative des données de la littérature, la population étudiée dans cette étude rétrospective ( $n = 170$ , soit 193 épisodes) retrouve une cause psychiatrique au syndrome catatonique dans plus des trois quarts des épisodes inclus. Précisément, le diagnostic étiologique psychiatrique montre une prédominance des troubles de l'humeur, qu'il s'agisse de l'épisode psychiatrique ou du trouble chronique sous-jacent, par rapport aux troubles psychotiques. Il existe néanmoins une sous-représentation des troubles du neurodéveloppement, qui sont habituellement associés à une évolution chronique du syndrome catatonique. Parmi les étiologies non psychiatriques, les pathologies neuro-dégénératives occupent une proportion importante (près de 20% des épisodes étudiés), dans une population assez âgée, avec une médiane calculée à 56 ans. Relevant d'une prise en charge de recours dans un centre expert adulte, les patients inclus montrent par ailleurs une résistance nettement plus élevée aux benzodiazépines que celle décrite dans la littérature, mise en évidence dans plus de la moitié des épisodes. Le recours à l'ECT atteint près de 40% des cas étudiés.

Reflétant également la complexité des situations, les traitements psychotropes utilisés en association recouvrent une part importante d'antipsychotiques de deuxième génération.

Le bilan biologique « CATA 1 », mis en place en 2016 de façon standardisée et systématique chez tous les patients catatoniques pris en charge au CHU de Lille, suit les arguments retrouvés dans la littérature, édités sous forme de recommandations dans le PNDS en 2021. Il est résumé dans la **Table 3**. Il répond ainsi aux objectifs conjoints d'investigation étiologique (recherche d'une pathologie métabolique ou endocrinienne, recherche d'une pathologie inflammatoire infectieuse ou dysimmunitaire) et d'évaluation du retentissement des symptômes, associée à la recherche d'éventuelles complications. Sur le plan métabolique, l'homocystéinémie, l'ammoniémie et l'exploration d'une anomalie lipidique ne sont cependant pas incluses à titre systématique, ces dosages étant réalisés uniquement sur arguments clinico-biologiques spécifiques. Il convient pourtant de noter que l'hyperhomocystéinémie a été mise en lien avec des tableaux neuropsychiatriques assez variés dans la littérature, comprenant le syndrome catatonique. Si elle résulte majoritairement d'une carence vitaminique (B6, B9, B12), il est également décrit des formes génétiques, par exemple par mutation du gène MTHFR. L'ammoniémie a également sa place dans la recherche de maladies rares du métabolisme, bien que son prélèvement soit soumis à des contraintes particulières (refroidissement de l'échantillon dans la glace, analyse dans un délai très court) et son interprétation effectivement circonscrite au contexte clinique. La plupart du temps, l'exploration d'une anomalie lipidique est de toute façon réalisée à un autre moment de la prise en charge. Concernant la recherche plus étendue d'arguments en faveur d'une étiologie auto-immune, elle est également effectuée de façon standardisée au CHU de Lille, relevant du bilan « CATA 2 », en dehors de tout contexte spécifique faisant suspecter d'emblée une encéphalite. Cette recherche combinée dans le sang et dans le LCR, comprenant les anticorps antithyroïdiens, NMDAR, anti-MOG, anti-GABA-B-récepteur ainsi qu'un panel d'anticorps onconeuraux retrouvés dans les syndromes paranéoplasiques, est ainsi réalisée en deuxième intention, en l'absence d'étiologie retrouvée à l'issue des examens de première ligne.

Bien que les anomalies biologiques soient une variable peu décrite dans la littérature sur le syndrome catatonique, les résultats obtenus dans notre étude apparaissent globalement cohérents avec les données bibliographiques, que ce soit en termes de fréquence, de type et de sévérité. S'il s'agit de la première étude relevant la proportion d'épisodes associés à au moins une anomalie, tout paramètre biologique confondu, l'importance du chiffre obtenu (97,93%) reflète autant la multitude des facteurs étiologiques et/ou favorisants, répertoriés via des rapports de cas ou séries de cas, que l'ensemble du retentissement et des complications possibles décrits dans la littérature [12,19,50]. En parallèle, la faible sévérité estimée de ces anomalies, bien

qu'elle soit peu documentée, semble également concorder avec les différentes études. On peut par exemple citer les moyennes des mesures biologiques calculées pour le groupe de patients catatoniques dans l'étude de Rogers et collaborateurs, qui restent bien en-deçà des normes de laboratoire [5]. De façon générale, les types d'anomalies biologiques les plus fréquemment retrouvés dans cette étude représentent assez largement ceux mis en avant dans la littérature. Par exemple, on retrouve de façon attendue des fréquences élevées d'hypovitaminose B et D [60,63–66,78]. Il est cependant intéressant de noter que le taux de carence en vitamine B9 (31,09%) dépasse en fait celui de carence en vitamine B12 (23,32%), alors même que la revue de littérature retrouve un lien plus fort avec cette dernière. Les efforts de supplémentation chez ces patients ne doivent donc pas négliger la recharge en folates. Au niveau des CPK, l'augmentation retrouvée dans près de 20% des syndromes catatoniques étudiés appuie également les résultats des précédentes études, avec une moyenne de 163,32 UI/L qui relativise néanmoins le chiffre de 255,75 UI/L mis en évidence dans l'étude de Northoff en 1996 [79]. Concernant le syndrome inflammatoire biologique, il est également retrouvé dans une proportion significative d'épisodes catatoniques, s'exprimant par une élévation de la CRP (27,98%) et/ou des leucocytes (10,36%), à l'image des rapports de cas et des séries de cas de syndrome catatonique associé à cette condition dans la littérature [19].

Malgré des résultats contrastés, cette étude retrouve ainsi plusieurs arguments corroborant l'hypothèse d'une participation inflammatoire et/ou dysimmunitaire dans la physiopathologie du syndrome catatonique.

Certes, la proportion d'augmentation des marqueurs biologiques inflammatoires usuels, tels que la CRP et les leucocytes, n'est pas significativement augmentée chez les patients catatoniques dans l'analyse cas-témoins secondaire. Il existe toutefois une tendance statistique allant dans le sens d'une augmentation de la moyenne de la CRP chez ces patients.

Il convient par ailleurs de citer la fréquence élevée de lymphopénie (34,72%) mise en évidence dans notre population principale, laquelle est souvent impliquée dans des contextes de dysrégulation immunitaire (particulièrement dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique). Pouvant témoigner d'une certaine spécificité propre à la catatonie, l'analyse cas-témoins montre de surcroît une perturbation plus fréquente des lymphocytes dans le groupe des patients catatoniques. A partir d'un plus grand effectif, en comparant un groupe de 195 patients catatoniques (sous réserve d'un diagnostic posé à postériori par recherche de mots clés dans les dossiers) à un groupe de 8719 patients témoins, Rogers et collaborateurs ont précisément calculé un OR négatif à 0,67 ( $p < 0,001$ ) concernant ce taux de lymphocytes [5]. Le calcul du ratio neutrophiles sur lymphocytes (RNL) est d'ailleurs un biomarqueur de l'altération de l'immunité à médiation cellulaire, fréquemment associé à un état inflammatoire sous-jacent, qui n'a jamais été étudié dans la catatonie. Ici, la moyenne du RNL est ainsi calculée à 2,83, sachant que la valeur seuil

communément admise comme anormale est de 3 ; on observe donc un RNL anormal dans 31,09% des épisodes catatoniques étudiés dans cette cohorte. Lorsque l'on compare la moyenne du RNL dans chacun des groupes cas (2,65) et témoins (2,19) de l'étude, le test de Student apparié retrouve un résultat à la limite de la significativité ( $p=0,05944$ ).

Appuyant cette hypothèse neuro-inflammatoire, il existe également dans notre étude une fréquence élevée de perturbations au niveau du profil électrophorétique des protéines sériques. Précisément, l'élévation des Alpha 1 et Alpha 2 globulines, retrouvées respectivement dans 25,91% et 18,65% des cas, reflète directement le recrutement de protéines de l'inflammation : alpha 1-antritrypsine et orosomucoïde d'une part, haptoglobine et alpha 2-macroglobuline d'autre part. Il convient cependant de noter la part importante d'hypogammaglobulinémie (26,95%), qui renvoie plutôt à un déficit immunitaire possiblement en lien avec l'état de dénutrition sous-jacent, tandis que le taux d'hyper gammaglobulinémie témoignant de l'activation immunitaire humorale est observé dans moins de 10% des cas (9,33%). D'ailleurs, l'identification d'une maladie auto-immune en tant qu'étiologie du syndrome catatonique reste très rare dans la population étudiée, y compris parmi les 20 patients retrouvant un taux positif d'anticorps antinucléaires.

Aussi, les différentes fractions de l'électrophorèse des protéines sériques méritent une attention particulière, dans la mesure où elles semblent pouvoir discriminer certains sous-groupes au sein des syndromes catatoniques. Ainsi, une perturbation de la fraction Bêta des globulines sériques est associée à une réduction significative de la probabilité de répondre aux benzodiazépines. Si cette étude rétrospective ne permet évidemment pas d'envisager d'impact clinique à l'échelle du patient, il est cependant intéressant de noter que ces Bêta globulines recouvrent la fraction C3 du complément, jouant un rôle crucial dans l'activation de la réponse immunitaire. Cette dernière pourrait donc contribuer à l'augmentation de la résistance au traitement. En parallèle, l'association retrouvée dans notre étude entre la perturbation de la fraction Alpha 2 des globulines sériques de même que du cortisol à 8H et la présence de critères de malignité semble témoigner d'une inflammation chronique à bas bruit plus marquée dans ce sous-groupe de patients. L'alpha-2-macroglobuline, principale composante de la fraction Alpha 2, est un inhibiteur de protéases avec un rôle protecteur contre les dommages tissulaires lors d'inflammations prolongées, ce qui pourrait indiquer un mécanisme compensatoire en réponse à un stress inflammatoire chronique. Ces résultats restent néanmoins préliminaires, montrant de légères variations, difficiles à interpréter et à appréhender en pratique clinique, dans la mesure où les paramètres témoignant d'un syndrome inflammatoire biologique franc ne sont pas modifiés entre les groupes.

### **3 Discussion de la méthode**

Cette étude a dans tous les cas le mérite de dresser cet état des lieux, exhaustif, des anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique, sans sélection préalable de paramètres, permettant une exploration large et non biaisée du bilan réalisé au quotidien dans notre pratique clinique. Le large effectif de la cohorte étudiée constitue également un atout, offrant notamment une puissance statistique suffisante pour détecter des différences significatives entre les sous-groupes étudiés de façon secondaire. La qualité des données est également un point fort, avec un phénotypage rigoureux des patients et une vérification systématique de la synchronicité entre les symptômes catatoniques et les bilans biologiques effectués, garantissant ainsi la pertinence temporelle des analyses. S'agissant de l'analyse cas-témoins, le quadruple appariement sur l'âge, le sexe, l'année de prise en charge et le diagnostic psychiatrique sous-jacent est à noter entre les deux groupes.

Rétrospective, la nature de l'étude expose néanmoins à des imprécisions et à des données manquantes, sources potentielles de biais de mesure. Le caractère monocentrique annonce également des limites concernant la généralisation des résultats, d'autant plus qu'il s'agit d'un centre de recours recevant fréquemment les patients en deuxième ligne. Par exemple, on ne peut écarter qu'un patient ait été transféré depuis son secteur après prise en soin des premières complications liées au syndrome catatonique, non détectables sur la biologie après admission au CHU de Lille. Il convient de rajouter qu'un nombre significatif de bilans extraits n'est pas totalement conforme au protocole standardisé souhaité, comme en témoignent par exemple les prélèvements urinaires, souvent absents ou incomplets. Concernant la partie de l'étude suivant un design cas-témoin, l'absence de données cliniques et thérapeutiques chez les patients témoins constitue une autre limitation, entraînant un possible biais de sélection qui pourrait affecter la validité interne des comparaisons. Enfin, il convient de souligner que les analyses statistiques réalisées n'ont pas inclus l'ensemble des facteurs de confusion potentiels ainsi que les possibles interactions entre les variables incluses dans les modèles multivariés. Du fait de la nature exploratoire de ce travail, il n'y a pas de correction pour les comparaisons multiples.

### **4 Perspectives / significativité clinique**

Avant toute chose, cette étude rétrospective décrivant les anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique confirme la nécessité première de réaliser un bilan biologique complet et systématique chez ces patients. Les paramètres

biologiques retrouvant les anomalies les plus fréquentes relèvent à la fois des facteurs étiologiques et/ou favorisants et du retentissement et/ou complications du syndrome, apportant la preuve de la nécessité de combiner ces deux types de recherches au sein du bilan initial.

Certaines variables montrent cependant un mauvais rendement, à l'instar du bilan du cuivre qui n'a permis de mettre en évidence aucune anomalie cliniquement significative entre 2016 et 2023. Si la catatonie est une présentation psychiatrique historiquement décrite dans la maladie de Wilson, il s'agit cependant d'une situation rare, qui représenterait moins de 10% de l'ensemble des tableaux psychiatriques répertoriés dans cette condition médicale, elle-même très rare (prévalence estimée entre 1 : 56 000 et 1 : 66 000 dans les pays occidentaux) [80]. Il apparaît donc tout à fait légitime de questionner la place de cette investigation dans le bilan « CATA 1 », plutôt que dans le bilan de seconde intention déjà mentionné « CATA 2 ». A l'inverse, au vu d'une part des arguments retrouvés en faveur d'un contexte dysimmunitaire chez une proportion significative de patients et d'autre part du lien fort et spécifique retrouvé dans la littérature, l'inclusion de la recherche des anticorps NMDAR au niveau sanguin pourrait se discuter dans le bilan « CATA 1 », au même titre que les AAN. Loin d'avoir la sensibilité et la spécificité suffisantes pour poser le diagnostic d'encéphalite limbique, cette analyse permettrait toutefois un premier screening, apportant un argument fort à la réalisation d'une ponction lombaire en cas de positivité. La place de la ponction lombaire reste de toute façon une question en suspens, au vu de la proportion des étiologies non psychiatriques à tropisme neurologique dans le syndrome catatonique, en particulier chez les enfants et adolescents ainsi que chez les personnes âgées.

Si l'étude retrouve en effet certains arguments en faveur de l'hypothèse inflammatoire et/ou dysimmunitaire, ceux-ci restent indirects et largement insuffisants pour expliquer la participation de tels mécanismes dans la physiopathologie du syndrome catatonique. Dans ce contexte, d'autres études sont à mener dans ce domaine, par exemple en explorant certains marqueurs inflammatoires au niveau du LCS et en étudiant leur corrélation avec ceux retrouvés au niveau plasmatique. L'investigation de marqueurs immunitaires plus spécifiques, comme le dosage de certaines interleukines ou encore des protéines du complément dans le syndrome catatonique, pourrait également montrer un intérêt en ce sens. Le système du complément est en effet un élément central du système immunitaire, qui a montré son implication dans diverses maladies auto-immunes, tel que le lupus érythémateux systémique (où il est d'ailleurs un marqueur direct de l'activité de la maladie, utilisé en pratique clinique, alors même que la CRP reste normale).

Cependant, à l'instar des autres syndromes psychiatriques, le syndrome catatonique représente une entité clinique complexe et hétérogène, qui ne peut répondre positivement à la recherche d'un biomarqueur unique. La multitude des

étiologies non psychiatriques répertoriées témoigne précisément des différentes voies pathogéniques qui peuvent finalement rendre compte de ce tableau clinique. Aussi peut-on questionner ce paradigme de recherche et l'intérêt d'inverser cette démarche au profit d'études évaluant des prototypes dysimmunitaires ou génétiques bien caractérisés. L'encéphalite à anticorps NMDAR et le syndrome de Phelan-McDermid par atteinte du gène SHANK3 représentent par exemple des modèles intéressants dans ces deux domaines respectifs. Cette approche, aujourd'hui autorisée grâce aux progrès réalisés dans les maladies rares, pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de recherche et de prise en charge clinique via le développement d'une médecine de précision en psychiatrie.

# Liste des tables

|   |    |
|---|----|
| Table 1 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome catatonique ( <i>Table récapitulative inspirée du PNDS et de C. Quiles et A. Amad, 2024</i> ).....                                     | 17 |
| Table 2 : Pathologies non psychiatriques associées au syndrome catatonique ( <i>d'après Rogers et al, 2023</i> ) .....  | 19 |
| Table 3 : Paramètres biologiques dosés dans le bilan standardisé « CATA 1 ».....  | 43 |
| Table 4 : Normes de laboratoire des paramètres biologiques du bilan « CATA 1 » .  | 46 |
| Table 5 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude .....   | 55 |
| Table 6 : Description qualitative (effectifs, %) des anomalies biologiques retrouvées dans le bilan « CATA 1 » chez les patients catatoniques inclus dans la population d'analyse principale..... | 62 |
| Table 7 : Description quantitative des mesures biologiques du bilan « CATA 1 » chez les patients catatoniques inclus dans la population d'analyse principale.                                     | 64 |
| Table 8 : Régression logistique multiple comparant répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines .....   | 66 |
| Table 9 : Régression logistique multiple comparant catatonie maligne et non maligne .....   | 69 |
| Table 10 : Régression logistique multiple comparant cas et témoins. ....  | 73 |

# Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Diagramme de flux .....  | 49 |
| Figure 2 : Diagramme en barres empilées décrivant les anomalies biologiques les plus pertinentes retrouvées dans le bilan « CATA 1 »..... | 56 |
| Figure 3 : Diagrammes en barres groupées comparant la fréquence des anomalies biologiques entre cas et témoins .....                      | 72 |

# Références

- [1] Quiles C, Amad A. Catatonie (EMC). EMC - Psychiatr 2024;40. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(23\)46969-6](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(23)46969-6).
- [2] Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, et al. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. Schizophr Bull 2018;44:1133–50. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx157>.
- [3] Francis A. Catatonia: Diagnosis, Classification, and Treatment. Curr Psychiatry Rep 2010;12:180–5. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0113-y>.
- [4] Clark T, Rickards H. Catatonia 2: diagnosis, management and prognosis. Hosp Med 1999;60:812–4. <https://doi.org/10.12968/hosp.1999.60.11.1235>.
- [5] Rogers JP, Pollak TA, Begum N, Griffin A, Carter B, Pritchard M, et al. Catatonia: demographic, clinical and laboratory associations. Psychol Med 2023;53:2492–502. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004402>.
- [6] Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A Clinical Review of the Treatment of Catatonia. Front Psychiatry 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00181>.
- [7] Daniels J. Catatonia: Clinical Aspects and Neurobiological Correlates. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2009;21:371–80. <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.4.371>.
- [8] Dessens FM, van Paassen J, van Westerloo DJ, van der Wee NJ, van Vliet IM, van Noorden MS. Electroconvulsive therapy in the intensive care unit for the treatment of catatonia: a case series and review of the literature. Gen Hosp Psychiatry 2016;38:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.09.008>.
- [9] Recognition and Treatment of the Catatonic Syndrome - Fricchione - 1997 - Journal of Intensive Care Medicine - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1525-1489.1997.00135.pp.x> (accessed June 23, 2024).
- [10] Singerman B, Raheja R. Malignant Catatonia-A Continuing Reality. Ann Clin Psychiatry 1994;6:259–66. <https://doi.org/10.3109/10401239409149013>.
- [11] Wilson JE, Carlson R, Duggan MC, Pandharipande P, Girard TD, Wang L, et al. Delirium and Catatonia in Critically Ill Patients: The Delirium and Catatonia Prospective Cohort Investigation\*. Crit Care Med 2017;45:1837. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002642>.
- [12] 2021\_defiscience\_pnds\_syndrome\_catatonique\_texte\_pnds.pdf n.d.
- [13] Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. Lancet Psychiatry 2019;6:610–9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30474-7).

- [14] Cattarinussi G, Gugliotta AA, Hirjak D, Wolf RC, Sambataro F. Brain mechanisms underlying catatonia: A systematic review. *Schizophr Res* 2024;263:194–207. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.11.002>.
- [15] Haroche A, Rogers J, Plaze M, Gaillard R, Williams SC, Thomas P, et al. Brain imaging in catatonia: systematic review and directions for future research. *Psychol Med* 2020;50:1585–97. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001853>.
- [16] Parenti A, Delion P, Geoffroy PA, Meurisse C, Cuisset JM, Joriot S, et al. Syndrome catatonique précoce et encéphalite à auto-anticorps antirécepteurs-NMDA : une mise au point. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2015;63:201–6. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2014.12.003>.
- [17] Review of Adjunctive Glutamate Antagonist Therapy in the Treatment of Catatonic Syndromes | The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences n.d. <https://neuro-psychiatryonline-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1176/jnp.2007.19.4.406> (accessed July 6, 2024).
- [18] Northoff G, Steinke R, Czervenka C, Krause R, Ulrich S, Danos P, et al. Decreased density of GABA-A receptors in the left sensorimotor cortex in akinetic catatonia: investigation of in vivo benzodiazepine receptor binding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:445–50. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.4.445>.
- [19] Rogers JP, Pollak TA, Blackman G, David AS. Catatonia and the immune system: a review. *Lancet Psychiatry* 2019;6:620–30. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30190-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30190-7).
- [20] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2).
- [21] Kruse JL, Lapid MI, Lennon VA, Klein CJ, Toole OO, Pittock SJ, et al. Psychiatric Autoimmunity: N-Methyl-d-Aspartate Receptor IgG and Beyond. *Psychosomatics* 2015;56:227–41. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2015.01.003>.
- [22] Dhossche D, Cohen D, Ghaziuddin N, Wilson C, Wachtel LE. The study of pediatric catatonia supports a home of its own for catatonia in DSM-5. *Med Hypotheses* 2010;75:558–60. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.07.029>.
- [23] Moyal M, Haroche A, Attali D, Dadi G, Raoelison M, Berre AL, et al. Orbitofrontal sulcal patterns in catatonia. *Eur Psychiatry* 2024;67:e6. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2461>.
- [24] Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical Genetic Testing for Patients With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2010;125:e727–35. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1684>.
- [25] Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019;21:2413–21. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0554-6>.
- [26] Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA* 2015;314:895–903. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10078>.

- [27] Raffin M, Consoli A, Giannitelli M, Philippe A, Keren B, Bodeau N, et al. Catatonia in Children and Adolescents: A High Rate of Genetic Conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018;57:518-525.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.03.020>.
- [28] Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: An overview and case series - Butcher - 2018 - American Journal of Medical Genetics Part A - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.38708> (accessed July 8, 2024).
- [29] Carroll BT, Honaker L, Lazzara J, Schindler E, Silverman P, Slavnic B, et al. Incontinence as a catatonic sign. *Ann Clin Psychiatry* 2022;34:227–32. <https://doi.org/10.12788/acp.0080>.
- [30] Traverso A, Ancora C, Zanato S, Raffagnato A, Gatta M. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Catatonia in an Adolescent With High Functioning Autism Spectrum Disorder: A Case Report. *Front Psychiatry* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.644727>.
- [31] Trivedi HK, Mendelowitz AJ, Fink M. Gilles de la Tourette Form of Catatonia: Response to ECT. *J ECT* 2003;19:115.
- [32] D'Urso G, Mantovani A, Barbarulo AM, Labruna L, Muscettola G. Brain-Behavior Relationship in a Case of Successful ECT for Drug Refractory Catatonic OCD. *J ECT* 2012;28:190. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182542649>.
- [33] Abrams R, Taylor MA. Catatonia: A Prospective Clinical Study. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:579–81. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770050043006>.
- [34] Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, et al. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr Bull* 2018;44:1133–50. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx157>.
- [35] Chalasani P, Healy D, Morriss R. Presentation and frequency of catatonia in new admissions to two acute psychiatric admission units in India and Wales. *Psychol Med* 2005;35:1667–75. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005453>.
- [36] Baltzer Nielsen S, Stanislaus S, Saunamäki K, Grøndahl C, Banner J, Jørgensen MB. Can acute stress be fatal? A systematic cross-disciplinary review. *Stress* 2019;22:286–94. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1561847>.
- [37] Vaquerizo-Serrano J, Pablo GSD, Singh J, Santosh P. Catatonia in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2022;65:e4. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2259>.
- [38] Oldham MA. The Probability That Catatonia in the Hospital has a Medical Cause and the Relative Proportions of Its Causes: A Systematic Review. *Psychosomatics* 2018;59:333–40. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.04.001>.
- [39] Magnat M, Mastellari T, Krystal S, Hanafi R, Mateos M, Hacein-Bey L, et al. Feasibility and usefulness of brain imaging in catatonia. *J Psychiatr Res* 2023;157:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.003>.
- [40] Hosseini P, Whincup R, Devan K, Ghanem DA, Fanshawe JB, Saini A, et al. The role of the electroencephalogram (EEG) in determining the aetiology of catatonia:

a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *eClinicalMedicine* 2023;56. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101808>.

- [41] Tibrewal P, Narayanaswamy J, Zutshi A, Srinivasaraju R, Math SB. Response rate of lorazepam in catatonia: A developing country's perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1520–2. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.017>.
- [42] Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:137–43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09815.x>.
- [43] Huang T-L, Huang Y-C, Lin C-C, Hung Y-Y. Rapid Relief of Catatonia in Mood Disorder by Lorazepam and Diazepam. *Biomed J* 2013;36:35. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.107162>.
- [44] Rogers JP, Oldham MA, Fricchione G, Northoff G, Ellen Wilson J, Mann SC, et al. Evidence-based consensus guidelines for the management of catatonia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2023;37:327–69. <https://doi.org/10.1177/02698811231158232>.
- [45] Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;48:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011>.
- [46] Leroy A, Naudet F, Vaiva G, Francis A, Thomas P, Amad A. Is electroconvulsive therapy an evidence-based treatment for catatonia? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:675–87. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0819-5>.
- [47] Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, Cooper JJ. Electroconvulsive Therapy for Patients with Catatonia: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2191–208. <https://doi.org/10.2147/NDT.S231573>.
- [48] Luchini F, Medda P, Mariani MG, Mauri M, Toni C, Perugi G. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World J Psychiatry* 2015;5:182–92. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i2.182>.
- [49] Quiles C, Dewitte A, Thomas P, Nunes F, Verdoux H, Amad A. [Electroconvulsive therapy in combination with psychotropic and non-psychotropic pharmacological treatments: Review of the literature and practical recommendations]. *L'Encephale* 2020;46:283–92. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.01.002>.
- [50] Clinebell K, Azzam PN, Gopalan P, Haskett R. Guidelines for Preventing Common Medical Complications of Catatonia: Case Report and Literature Review. *J Clin Psychiatry* 2014;75:7977. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08870>.
- [51] Lander M, Bastiampillai T, Sareen J. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? *Transl Psychiatry* 2018;8:1–15. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0192-9>.
- [52] Masson E. Approche transdiagnostique des troubles psychiatriques résistants et complexes. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/1589493/approche-transdiagnostique-des-troubles-psychiatri> (accessed July 25, 2024).

- [53] Excellent Response to Amantadine in a Patient With Bipolar Disorder and Catatonia | The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences n.d. <https://psychiatryonline.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1176/appi.neuropsych.13020038> (accessed July 25, 2024).
- [54] Hansbauer M, Wagner E, Strube W, Röh A, Padberg F, Keeser D, et al. rTMS and tDCS for the treatment of catatonia: A systematic review. *Schizophr Res* 2020;222:73–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.028>.
- [55] Haroche A, Giraud N, Vinckier F, Amad A, Rogers J, Moyal M, et al. Efficacy of Transcranial Direct-Current Stimulation in Catatonia: A Review and Case Series. *Front Psychiatry* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.876834>.
- [56] Moyal M, Plaze M, Baruchet A, Attali D, Cravero C, Raffin M, et al. Efficacy of tDCS in catatonic patients with Phelan McDermid syndrome, a case series. *Brain Stimulat* 2022;15:1432–4. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.10.005>.
- [57] Thippaiah SM, Fargason RE, Gude JG, Muralidhara SN, Birur B. Lithium-Associated Hyperparathyroidism Followed by Catatonia. *AACE Clin Case Rep* 2021;7:189–91. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.12.010>.
- [58] Cooper AF, Schapira K. Case report: depression, catatonic stupor, and EEG changes in hyperparathyroidism. *Psychol Med* 1973;3:509–15. <https://doi.org/10.1017/S0033291700054325>.
- [59] Hockaday TD, Keynes WM, McKenzie JK. Catatonic stupor in elderly woman with hyperparathyroidism. *Br Med J* 1966;1:85–7.
- [60] Teare JP, Hyams G, Pollock S. Acute encephalopathy due to coexistent nicotinic acid and thiamine deficiency. *Br J Clin Pract* 1993;47:343–4.
- [61] Ahmed S, Akadiri TV, Ata S, Ayub S. An Unusual Presentation of Catatonia in Non-alcoholic Wernicke Encephalopathy. *Cureus* n.d.;13:e12537. <https://doi.org/10.7759/cureus.12537>.
- [62] Ho A, Michelson D, Aaen G, Ashwal S. Cerebral folate deficiency presenting as adolescent catatonic schizophrenia: a case report. *J Child Neurol* 2010;25:898–900. <https://doi.org/10.1177/0883073809343475>.
- [63] Berry N, Sagar R, Tripathi BM. Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B12 deficiency. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:156–9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00089.x>.
- [64] Alhujaili NA. Catatonia and vitamin B12 deficiency - A hidden cause? A review article. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27:3294–9. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202304\\_32100](https://doi.org/10.26355/eurrev_202304_32100).
- [65] Catalano G, Catalano MC, Rosenberg EI, Embi PJ, Embi CS. Catatonia. Another neuropsychiatric presentation of vitamin B12 deficiency? *Psychosomatics* 1998;39:456–60. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(98\)71307-6](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(98)71307-6).
- [66] Bram D, Bubrovszky M, Durand J-P, Lefevre G, Morell-Dubois S, Vaiva G. Pernicious anemia presenting as catatonia: correlating vitamin B12 levels and catatonic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:273.e5–7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.02.003>.

- [67] Dogan M, Ozdemir O, Sal EA, Dogan SZ, Ozdemir P, Cesur Y, et al. Psychotic disorder and extrapyramidal symptoms associated with vitamin B12 and folate deficiency. *J Trop Pediatr* 2009;55:205–7. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmn112>.
- [68] Peralta V, Cuesta MJ, Mata I, Serrano JF, Perez-Nievas F, Natividad MC. Serum iron in catatonic and noncatatonic psychotic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:788–90. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00137-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00137-1).
- [69] Lee JWY. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;44:499–507. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00109-7).
- [70] Carroll BT, Goforth HW. Serum iron in catatonia. *Biol Psychiatry* 1995;38:776–7. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00361-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00361-4).
- [71] Haouzir S, Lemoine X, Desbordes M, Follet M, Meunier C, Baarir Z, et al. The role of coagulation marker fibrin D-dimer in early diagnosis of catatonia. *Psychiatry Res* 2009;168:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.02.004>.
- [72] Zhou F-C, Lee JWY, Zhang Q-H, Sun Z-L, Bo Q, He X-X, et al. Higher Serum C-Reactive Protein Levels in Catatonic Patients: A Comparison to Non-catatonic Patients and Healthy Controls. *Schizophr Bull* 2020;46:1155–64. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa041>.
- [73] Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009;169:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.010>.
- [74] Rao NP, Mutalik NR, Kasal V, Venkatasubramanian G, Behere RV, Varambally S, et al. Monocyte Abnormality in Catatonia: Revisiting the Immune Theory of Catatonia. *J ECT* 2011;27:e53. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318212ecaa>.
- [75] George BJ, Gains-Germain L, Broms K, Black K, Furman M, Hays MD, et al. Censoring Trace-Level Environmental Data: Statistical Analysis Considerations to Limit Bias. *Environ Sci Technol* 2021;55:3786–95. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c02256>.
- [76] Helsel DR. Statistics for Censored Environmental Data Using Minitab and R. John Wiley & Sons; 2011.
- [77] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) n.d.
- [78] Suman A, Shouan A, Grover S. Catatonia in a Young Woman with Intellectual Disability and Vitamin D Deficiency Managed with Electroconvulsive Therapy. *J Ment Health Hum Behav* 2020;25:60. [https://doi.org/10.4103/jmhhb.jmhhb\\_22\\_20](https://doi.org/10.4103/jmhhb.jmhhb_22_20).
- [79] Northoff G, Wenke J, Pflug B. Increase of serum creatine phosphokinase in catatonia: an investigation in 32 acute catatonic patients. *Psychol Med* 1996;26:547–53. <https://doi.org/10.1017/S0033291700035625>.
- [80] Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:377–82. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.4.377>.

# Annexe 1

**Table A1 : Détection et estimation de la proportion des valeurs aberrantes (outliers) pour les paramètres biologiques retrouvant les anomalies les plus fréquentes et/ou jugés les plus pertinents**

| Paramètre biologique                     | Seuil inférieur définissant une valeur aberrante | Seuil supérieur définissant une valeur aberrante | Effectif de valeurs aberrantes (%) |
|--|--|--|------------------------------------|
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                | 0,03   | 12,67  | 7 (3,63%)                          |
| <b>Hémoglobine (HHB)</b>                 | 9,20   | 17,20  | 2 (1,04%)                          |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>               | 0,00   | 9,24   | 7 (3,63%)                          |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                 | 0,00   | 3,48   | 4 (2,07%)                          |
| <b>Protéine C-réactive (CRP)</b>         | 1,50   | 64   | 4 (2,07%)                          |
| <b>Ferritine (FERB)</b>                  | 0,00   | 591,94   | 5 (2,59%)                          |
| <b>Alpha 1 globulines (A1GL)</b>         | 1,42   | 4,98   | 4 (2,07%)                          |
| <b>Alpha 2 globulines (A2GL)</b>         | 3,40   | 11,40  | 3 (1,55%)                          |
| <b>Bêta globulines (BGL)</b>             | 4,04   | 11,16  | 3 (1,55%)                          |
| <b>Gamma globulines (GGL)</b>            | 2,48   | 16,72  | 3 (1,55%)                          |
| <b>Glucose (GLU)</b>                     | 0,49   | 1,37   | 12 (6,22%)                         |
| <b>Créatinine (CREA)</b>                 | 2,55   | 11,45  | 15 (7,77%)                         |
| <b>Transaminases ASAT (TGOPP)</b>        | 0,00   | 56,13  | 10 (5,18%)                         |
| <b>Transaminases ALAT (TGPBP)</b>        | 0,00   | 49,41  | 5 (2,59%)                          |
| <b>Phosphatases alcalines (PAL)</b>      | 3,84   | 146,16   | 6 (3,11%)                          |
| <b>Gamma glutamyl transférases (GGT)</b> | 0,00   | 43,69  | 27 (13,99%)                        |
| <b>Pré-albumine (PREA)</b>               | 0,03   | 0,39   | 1 (0,52%)                          |
| <b>Albumine (ALB)</b>                    | 20,21  | 55,79  | 0 (0,00%)                          |
| <b>Créatinine phosphokinase (CPK)</b>    | 0,00   | 380,76   | 11 (5,70%)                         |

|                                    |      |       |             |
|------------------------------------|------|-------|-------------|
| <b>25OH Vitamine D<br/>(25OHD)</b> | 0,00 | 63,03 | 0 (0,00%)   |
| <b>Vitamine B9<br/>(FOS)</b>       | 0,00 | 20,05 | 22 (11,40%) |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>      | 0,00 | 0,74  | 10 (5,18%)  |

## Annexe 2

**Table A2 : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines**

| <b>Paramètre biologique</b>                            | Anomalies chez les non répondeurs aux Benzodiazépines (%) | Anomalies chez les répondeurs aux Benzodiazépines (%) | Valeur du Chi <sup>2</sup> | Degré de liberté | Valeur de p    |
|--|---|---|----------------------------|------------------|----------------|
| <i>Numération formule sanguine</i>                     |   |   |                            |                  |                |
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                              | 7,87%   | 7,30%   | 0,0019938                  | 1                | 0,9644         |
| <b>Erythrocytes (ERYTH)</b>                            | 6,18%   | 4,49%   | 0,27192                    | 1                | 0,602          |
| <b>Hémoglobine (HHB)</b>                               | 10,67%  | 8,99%   | 0,072564                   | 1                | 0,7876         |
| <b>Hématocrite (HTE)</b>                               | 12,36%  | 8,43%   | 0,97383                    | 1                | 0,3237         |
| <b>VGM (VGM)</b>                                       | 2,25%   | 5,62%   | 3,4139                     | 1                | 0,06465        |
| <b>TCMH (TCMH)</b>                                     | 3,37%   | 8,99%   | 6,2755                     | 1                | <b>0,01224</b> |
| <b>CCMH (CCMH)</b>                                     | 0,56%   | 0,56%   | 0,0040941                  | 1                | 0,949          |
| <b>Plaquettes (NPLAQ)</b>                              | 6,18%   | 2,81%   | 1,919                      | 1                | 0,166          |
| <b>VPM (VPM)</b>                                       | 1,14%   | 3,98%   | 3,3016                     | 1                | 0,06921        |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>                             | 6,25%   | 6,25%   | 0,081432                   | 1                | 0,7754         |
| <b>Eosinophiles (PNEA)</b>                             | 0,00%   | 1,70%   | 3,4197                     | 1                | 0,06442        |
| <b>Basophiles (PNBA)</b>                               | 0,00%   | 0,00%   | -                          | -                | -              |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                               | 21,02%  | 15,91%  | 0,68921                    | 1                | 0,4064         |
| <b>Monocytes (MONOA)</b>                               | 4,55%   | 5,68%   | 0,56726                    | 1                | 0,4513         |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |   |   |                            |                  |                |
| <b>Glucose (GLU)</b>                                   | 10,60%  | 12,58%  | 0,50809                    | 1                | 0,476          |
| <b>Sodium (NA)</b>                                     | 2,84%   | 5,11%   | 1,6716                     | 1                | 0,196          |
| <b>Potassium (K)</b>                                   | 2,29%   | 2,29%   | 0,022232                   | 1                | 0,8815         |

|  |        |        |            |   |                 |
|--|--------|--------|------------|---|-----------------|
| <b>Chlore (CL)</b>   | 2,82%  | 3,52%  | 0,15064    | 1 | 0,6979          |
| <b>Calcium (CA)</b>  | 1,70%  | 2,27%  | 0,25905    | 1 | 0,6108          |
| <b>Urée (UREE)</b>   | 8,88%  | 4,14%  | 2,4435     | 1 | 0,118           |
| <b>Créatinine (CREA)</b>                                     | 14,20% | 14,79% | 0,37552    | 1 | 0,54            |
| <i>Bilan hépatique</i>                                       |        |        |            |   |                 |
| <b>Transaminases ASAT (TGOPP)</b>                            | 7,63%  | 16,95% | 7,133      | 1 | <b>0,007568</b> |
| <b>Transaminases ALAT (TGPPP)</b>                            | 12,71% | 10,17% | 0,12748    | 1 | 0,7211          |
| <b>Phosphatases alcalines (PAL)</b>                          | 7,95%  | 7,39%  | 0,00027714 | 1 | 0,9867          |
| <b>Gamma glutamyl transférases (GGT)</b>                     | 14,20% | 11,36% | 0,26116    | 1 | 0,6093          |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>               |        |        |            |   |                 |
| <b>Protéine C-réactive (CRP)</b>                             | 16,95% | 11,30% | 1,7968     | 1 | 0,1801          |
| <b>Ferritine (FERB)</b>                                      | 12,20% | 10,57% | 0,22948    | 1 | 0,6319          |
| <b>Anticorps antinucléaires (AAN)</b>                        | 5,62%  | 5,06%  | 0,019357   | 1 | 0,8893          |
| <i>Electrophorèse des protéines sériques</i>                 |        |        |            |   |                 |
| <b>Alpha 1 globulines (A1GL)</b>                             | 36,21% | 38,51% | 2,1915     | 1 | 0,1388          |
| <b>Alpha 2 globulines (A2GL)</b>                             | 10,34% | 7,47%  | 0,60727    | 1 | 0,4358          |
| <b>Bêta globulines (BGL)</b>                                 | 9,77%  | 3,45%  | 5,2257     | 1 | <b>0,02225</b>  |
| <b>Gamma globulines (GGL)</b>                                | 18,39% | 17,82% | 0,034242   | 1 | 0,8532          |
| <b>Profil électrophorétique (ELECTRO)</b>                    | 31,03% | 25,29% | 1,0253     | 1 | 0,3113          |
| <i>Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels</i> |        |        |            |   |                 |
| <b>Créatinine phosphokinase (CPK)</b>                        | 18,69% | 15,89% | 0,01393    | 1 | 0,906           |
| <b>Thyréostimuline (TSH)</b>                                 | 7,47%  | 5,75%  | 0,2443     | 1 | 0,6211          |
| <b>Parathormone (PTH)</b>                                    | 2,94%  | 2,94%  | 0,013252   | 1 | 0,9084          |
| <b>Cortisol à 8H (CORTI)</b>                                 | 9,62%  | 10,58% | 0,70858    | 1 | 0,3999          |
| <b>Céruleoplasmine (CERU)</b>                                | 1,75%  | 1,75%  | 0,00511    | 1 | 0,943           |

|                                      |        |        |         |   |         |
|--------------------------------------|--------|--------|---------|---|---------|
| <b>Cuivre plasmatique<br/>(CUPL)</b> | 3,92%  | 0,00%  | 2,744   | 1 | 0,09762 |
| <b>Cuivre urinaire<br/>(CUU)</b>     | 0,00%  | 0,00%  | -       | - | -       |
| <b>Pré-albumine<br/>(PREA)</b>       | 20,44% | 15,33% | 0,64402 | 1 | 0,4223  |
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>            | 9,33%  | 4,00%  | 2,0085  | 1 | 0,1564  |
| <i>Vitamines</i>                     |        |        |         |   |         |
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b>   | 30,00% | 35,00% | 0,42391 | 1 | 0,515   |
| <b>Vitamine B9<br/>(FOS)</b>         | 27,42% | 22,58% | 1,5811  | 1 | 0,2086  |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>        | 15,61% | 12,72% | 0,366   | 1 | 0,5452  |
| <b>Vitamine B1<br/>(VB1)</b>         | 15,00% | 20,00% | 0,80311 | 1 | 0,3702  |
| <b>Vitamine B6<br/>(VB6)</b>         | 11,11% | 18,52% | 1,0326  | 1 | 0,3095  |
| <b>Vitamine PP<br/>(VPP)</b>         | 4,17%  | 5,36%  | 0,52814 | 1 | 0,4674  |

## Annexe 3

**Table A3 : Comparaison de la moyenne des anomalies biologiques entre répondeurs et non répondeurs aux benzodiazépines**

| Paramètre biologique                                   | Moyenne chez les non répondeurs aux benzodiazépines | Moyenne chez les répondeurs aux benzodiazépines | Valeur du test t | Degré de liberté | Valeur de p    |
|--|---|---|------------------|------------------|----------------|
| <i>Numération formule sanguine</i>                     |   |   |                  |                  |                |
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                              | 6,77  | 7,24  | -1,3008          | 176              | 0,195          |
| <b>Erythrocytes (ERYTH)</b>                            | 4,43  | 4,47  | -0,48139         | 176              | 0,6308         |
| <b>Hémoglobine (HHB)</b>                               | 13,11   | 13,28   | -0,79874         | 176              | 0,4255         |
| <b>Hématocrite (HTE)</b>                               | 39,66   | 39,95   | -0,46446         | 176              | 0,6429         |
| <b>VGM (VGM)</b>                                       | 89,78   | 89,71   | 0,10599          | 176              | 0,9157         |
| <b>TCMH (TCMH)</b>                                     | 29,65   | 29,81   | -0,63481         | 176              | 0,5264         |
| <b>CCMH (CCMH)</b>                                     | 33,03   | 33,23   | -1,3217          | 176              | 0,188          |
| <b>Plaquettes (NPLAQ)</b>                              | 279,58  | 269,76  | 0,78707          | 176              | 0,4323         |
| <b>VPM (VPM)</b>                                       | 10,29   | 10,45   | -1,1432          | 174              | 0,2545         |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>                             | 4,18  | 4,62  | -1,4579          | 174              | 0,1467         |
| <b>Eosinophiles (PNEA)</b>                             | 0,15  | 0,17  | -1,5131          | 127,93           | 0,1327         |
| <b>Basophiles (PNBA)</b>                               | 0,03  | 0,03  | -0,31412         | 174              | 0,7538         |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                               | 1,83  | 1,87  | -0,2426          | 142,49           | 0,8087         |
| <b>Monocytes (MONOA)</b>                               | 0,53  | 0,60  | -1,9192          | 174              | 0,0566         |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |   |   |                  |                  |                |
| <b>Glucose (GLU)</b>                                   | 1,01  | 1,01  | -0,00041191      | 149              | 0,9997         |
| <b>Sodium (NA)</b>                                     | 140,41  | 139,44  | 2,2105           | 174              | <b>0,02838</b> |
| <b>Potassium (K)</b>                                   | 4,16  | 4,12  | 0,60318          | 173              | 0,5472         |

|  |        |        |           |        |                 |
|--|--------|--------|-----------|--------|-----------------|
| <b>Chlore (CL)</b>   | 102,11 | 101,67 | 0,75203   | 140    | 0,4533          |
| <b>Protéines (PROT)</b>                                      | 64,93  | 67,06  | -2,11     | 171    | <b>0,03632</b>  |
| <b>Calcium (CA)</b>  | 94,27  | 94,69  | -0,57104  | 174    | 0,5687          |
| <b>Urée (UREE)</b>   | 0,32   | 0,29   | 1,0746    | 167    | 0,2841          |
| <b>Créatinine (CREA)</b>                                     | 7,75   | 7,58   | 0,44484   | 167    | 0,657           |
| <i>Bilan hépatique</i>                                       |        |        |           |        |                 |
| <b>Transaminases ASAT (TGOPP)</b>                            | 25,23  | 34,29  | -2,9849   | 79,131 | <b>0,003773</b> |
| <b>Transaminases ALAT (TGPPP)</b>                            | 23,31  | 29,07  | -1,4821   | 71,251 | 0,1427          |
| <b>Phosphatases alcalines (PAL)</b>                          | 82,81  | 77,82  | 0,89363   | 142,24 | 0,373           |
| <b>Gamma glutamyl transférases (GGT)</b>                     | 24,70  | 34,73  | -1,1562   | 91,165 | 0,2506          |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>               |        |        |           |        |                 |
| <b>Protéine C-réactive (CRP)</b>                             | 12,80  | 8,39   | 1,2815    | 154,99 | 0,2019          |
| <b>Ferritine (FERB)</b>                                      | 266,79 | 185,18 | 1,8102    | 83,981 | 0,07384         |
| <i>Electrophorèse des protéines sériques</i>                 |        |        |           |        |                 |
| <b>Albumine (ALBGL)</b>                                      | 36,73  | 39,14  | -3,0374   | 172    | <b>0,002758</b> |
| <b>Alpha 1 globulines (A1GL)</b>                             | 3,40   | 3,15   | 2,3526    | 172    | <b>0,01978</b>  |
| <b>Alpha 2 globulines (A2GL)</b>                             | 7,52   | 7,46   | 0,29265   | 172    | 0,7701          |
| <b>Bêta globulines (BGL)</b>                                 | 7,78   | 7,67   | 0,52304   | 172    | 0,6016          |
| <b>Gamma globulines (GGL)</b>                                | 9,64   | 9,66   | -0,062754 | 172    | 0,95            |
| <i>Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels</i> |        |        |           |        |                 |
| <b>Créatinine phosphokinase (CPK)</b>                        | 156,02 | 179,08 | -0,63948  | 105    | 0,5239          |
| <b>Thyréostimuline (TSH)</b>                                 | 2,13   | 1,85   | 0,45943   | 106,71 | 0,6469          |
| <b>Parathormone (PTH)</b>                                    | 36,36  | 35,22  | 0,39495   | 168    | 0,6934          |
| <b>Cortisol à 8H (CORTI)</b>                                 | 14,91  | 14,43  | 0,48802   | 102    | 0,6266          |
| <b>Céruleoplasmine (CERU)</b>                                | 0,29   | 0,29   | 0,048876  | 112    | 0,9611          |

|                                      |         |         |          |        |        |
|--------------------------------------|---------|---------|----------|--------|--------|
| <b>Cuivre plasmatique<br/>(CUPL)</b> | 1132,18 | 1167,86 | -0,46338 | 49     | 0,6451 |
| <b>Pré-albumine<br/>(PREA)</b>       | 0,21    | 0,22    | -1,035   | 135    | 0,3025 |
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>            | 37,53   | 38,94   | -1,4855  | 148    | 0,1395 |
| <i>Vitamines</i>                     |         |         |          |        |        |
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b>   | 25,95   | 22,81   | 1,4039   | 118    | 0,163  |
| <b>Vitamine B9<br/>(FOS)</b>         | 12,52   | 13,72   | -0,3483  | 122    | 0,7282 |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>        | 0,38    | 0,39    | -0,23095 | 171    | 0,8176 |
| <b>Vitamine B1<br/>(VB1)</b>         | 160,71  | 187,95  | -1,2795  | 29,604 | 0,2107 |
| <b>Vitamine B6<br/>(VB6)</b>         | 49,04   | 68,07   | -0,96149 | 50,003 | 0,3409 |
| <b>Vitamine PP<br/>(VPP)</b>         | 42,81   | 42,26   | 0,55775  | 166    | 0,5778 |

## Annexe 4

**Table A4 : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité**

| Paramètre biologique                                   | Anomalies en l'absence de critère(s) de malignité (%) | Anomalies en présence de critère(s) de malignité (%) | Valeur du Chi <sup>2</sup> | Degré de liberté | Valeur de p    |
|--|---|--|----------------------------|------------------|----------------|
| <i>Numération formule sanguine</i>                     |   |  |                            |                  |                |
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                              | 10,46%  | 4,58%  | 1,7341                     | 1                | 0,1879         |
| <b>Erythrocytes (ERYTH)</b>                            | 8,50%   | 1,96%  | 0,025266                   | 1                | 0,8737         |
| <b>Hémoglobine (HHB)</b>                               | 15,69%  | 3,92%  | 0,0015787                  | 1                | 0,9683         |
| <b>Hématocrite (HTE)</b>                               | 16,34%  | 5,23%  | 0,41273                    | 1                | 0,5206         |
| <b>VGM (VGM)</b>                                       | 8,50%   | 0,65%  | 1,6415                     | 1                | 0,2001         |
| <b>TCMH (TCMH)</b>                                     | 13,73%  | 0,65%  | 3,9281                     | 1                | <b>0,04748</b> |
| <b>CCMH (CCMH)</b>                                     | 1,31%   | 0,00%  | 0,51493                    | 1                | 0,473          |
| <b>Plaquettes (NPLAQ)</b>                              | 8,50%   | 1,31%  | 0,49408                    | 1                | 0,4821         |
| <b>VPM (VPM)</b>                                       | 4,64%   | 2,65%  | 1,8232                     | 1                | 0,1769         |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>                             | 7,95%   | 3,97%  | 2,3276                     | 1                | 0,1271         |
| <b>Eosinophiles (PNEA)</b>                             | 0,66%   | 0,66%  | 1,1559                     | 1                | 0,2823         |
| <b>Basophiles (PNBA)</b>                               | 0,00%   | 0,00%  | -                          | -                | -              |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                               | 31,13%  | 5,96%  | 0,80569                    | 1                | 0,3694         |
| <b>Monocytes (MONOA)</b>                               | 7,28%   | 3,97%  | 2,8636                     | 1                | 0,09061        |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |   |  |                            |                  |                |
| <b>Glucose (GLU)</b>                                   | 16,79%  | 9,92%  | 5,4868                     | 1                | <b>0,01916</b> |
| <b>Sodium (NA)</b>                                     | 7,19%   | 1,31%  | 0,20914                    | 1                | 0,6474         |
| <b>Potassium (K)</b>                                   | 3,95%   | 0,66%  | 0,16868                    | 1                | 0,6813         |

|  |        |        |           |   |                 |
|--|--------|--------|-----------|---|-----------------|
| <b>Chlore (CL)</b>   | 4,24%  | 0,85%  | 0,1742    | 1 | 0,6764          |
| <b>Protéines (PROT)</b>                                      | 20,67% | 2,00%  | 3,4324    | 1 | 0,06393         |
| <b>Calcium (CA)</b>  | 3,92%  | 0,65%  | 0,16214   | 1 | 0,6872          |
| <b>Urée (UREE)</b>   | 11,03% | 2,07%  | 0,31996   | 1 | 0,5716          |
| <b>Créatinine (CREA)</b>                                     | 20,00% | 6,90%  | 0,79707   | 1 | 0,372           |
| <i>Bilan hépatique</i>                                       |        |        |           |   |                 |
| <b>Transaminases ASAT (TGOPP)</b>                            | 17,00% | 9,00%  | 1,7325    | 1 | 0,1881          |
| <b>Transaminases ALAT (TGPPP)</b>                            | 13,00% | 7,00%  | 1,3333    | 1 | 0,2482          |
| <b>Phosphatases alcalines (PAL)</b>                          | 13,16% | 1,97%  | 0,90208   | 1 | 0,3422          |
| <b>Gamma glutamyl transférases (GGT)</b>                     | 20,39% | 7,89%  | 2,0843    | 1 | 0,1488          |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>               |        |        |           |   |                 |
| <b>Protéine C-réactive (CRP)</b>                             | 20,92% | 5,88%  | 0,098987  | 1 | 0,753           |
| <b>Ferritine (FERB)</b>                                      | 16,50% | 4,85%  | 0,0025445 | 1 | 0,9598          |
| <b>Anticorps antinucléaires (AAN)</b>                        | 9,15%  | 1,31%  | 0,57269   | 1 | 0,4492          |
| <i>Electrophorèse des protéines sériques</i>                 |        |        |           |   |                 |
| <b>Alpha 1 globulines (A1GL)</b>                             | 61,59% | 13,91% | 1,2681    | 1 | 0,2601          |
| <b>Alpha 2 globulines (A2GL)</b>                             | 10,60% | 7,28%  | 8,232     | 1 | <b>0,004116</b> |
| <b>Bêta globulines (BGL)</b>                                 | 9,27%  | 3,97%  | 1,2673    | 1 | 0,2603          |
| <b>Gamma globulines (GGL)</b>                                | 29,80% | 6,62%  | 0,29233   | 1 | 0,5887          |
| <b>Profil électrophorétique (ELECTRO)</b>                    | 43,05% | 12,58% | 0,50649   | 1 | 0,4767          |
| <i>Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels</i> |        |        |           |   |                 |
| <b>Créatinine phosphokinase (CPK)</b>                        | 26,37% | 8,79%  | 0,018289  | 1 | 0,8924          |
| <b>Thyréostimuline (TSH)</b>                                 | 9,33%  | 2,67%  | 0,063131  | 1 | 0,8016          |
| <b>Parathormone (PTH)</b>                                    | 2,01%  | 3,36%  | 9,9892    | 1 | <b>0,001575</b> |
| <b>Cortisol à 8H (CORTI)</b>                                 | 11,24% | 6,74%  | 5,0419    | 1 | <b>0,02474</b>  |

|                                      |        |       |           |   |        |
|--------------------------------------|--------|-------|-----------|---|--------|
| <b>Céruleoplasmine<br/>(CERU)</b>    | 2,06%  | 0,00% | 0,59902   | 1 | 0,439  |
| <b>Cuivre plasmatique<br/>(CUPL)</b> | 5,00%  | 0,00% | 1,1336    | 1 | 0,287  |
| <b>Cuivre urinaire<br/>(CUU)</b>     | 0,00%  | 0,00% | -         | - | -      |
| <b>Pré-albumine<br/>(PREA)</b>       | 27,73% | 6,72% | 0,0013651 | 1 | 0,9705 |
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>            | 10,16% | 2,34% | 0,0075717 | 1 | 0,9307 |

*Vitamines*

|                                    |        |        |          |   |         |
|------------------------------------|--------|--------|----------|---|---------|
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b> | 48,54% | 15,53% | 0,3874   | 1 | 0,5337  |
| <b>Vitamine B9<br/>(FOS)</b>       | 39,42% | 12,50% | 0,051358 | 1 | 0,8207  |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>      | 24,67% | 3,33%  | 2,0641   | 1 | 0,1508  |
| <b>Vitamine B1<br/>(VB1)</b>       | 24,14% | 17,24% | 3,4348   | 1 | 0,06383 |
| <b>Vitamine B6<br/>(VB6)</b>       | 21,43% | 9,52%  | 0,20419  | 1 | 0,6514  |
| <b>Vitamine PP<br/>(VPP)</b>       | 7,59%  | 2,07%  | 0,019766 | 1 | 0,8882  |

## Annexe 5

**Table A5 : Comparaison de la moyenne des mesures biologiques en fonction de la présence de critère(s) de malignité**

| <b>Paramètre biologique</b>                            | Moyenne en l'absence de critère(s) de malignité | Moyenne en présence de critère(s) de malignité | Valeur du test t | Degré de liberté | Valeur de p    |
|--|---|--|------------------|------------------|----------------|
| <i>Numération formule sanguine</i>                     |   |  |                  |                  |                |
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                              | 6,93  | 7,79   | -1,7229          | 151              | 0,08695        |
| <b>Erythrocytes (ERYTH)</b>                            | 4,42  | 4,52   | -1,0079          | 151              | 0,3151         |
| <b>Hémoglobine (HHB)</b>                               | 13,15   | 13,31  | -0,54866         | 151              | 0,5841         |
| <b>Hématocrite (HTE)</b>                               | 39,75   | 39,87  | -0,14802         | 151              | 0,8825         |
| <b>VGM (VGM)</b>                                       | 90,08   | 88,23  | 1,9257           | 151              | 0,05602        |
| <b>TCMH (TCMH)</b>                                     | 29,80   | 29,37  | 1,1741           | 151              | 0,2422         |
| <b>CCMH (CCMH)</b>                                     | 33,07   | 33,28  | -0,95993         | 151              | 0,3386         |
| <b>Plaquettes (NPLAQ)</b>                              | 278,00  | 298,48   | -1,1909          | 151              | 0,2356         |
| <b>VPM (VPM)</b>                                       | 10,38   | 10,56  | -0,91794         | 149              | 0,3601         |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>                             | 4,25  | 5,16   | -2,2203          | 149              | <b>0,02791</b> |
| <b>Eosinophiles (PNEA)</b>                             | 0,15  | 0,17   | -0,62709         | 149              | 0,5316         |
| <b>Basophiles (PNBA)</b>                               | 0,03  | 0,03   | -0,4697          | 149              | 0,6393         |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                               | 1,91  | 1,87   | 0,28123          | 101,38           | 0,7791         |
| <b>Monocytes (MONOA)</b>                               | 0,56  | 0,67   | -2,0073          | 35,376           | 0,0524         |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |   |  |                  |                  |                |
| <b>Glucose (GLU)</b>                                   | 0,96  | 1,21   | -1,907           | 30,877           | 0,06586        |
| <b>Sodium (NA)</b>                                     | 139,99  | 139,81   | 0,31076          | 151              | 0,7564         |
| <b>Potassium (K)</b>                                   | 4,17  | 4,05   | 1,6342           | 150              | 0,1043         |

|  |         |         |            |        |                  |
|--|---------|---------|------------|--------|------------------|
| <b>Chlore (CL)</b>   | 101,43  | 101,86  | -0,56466   | 116    | 0,5734           |
| <b>Calcium (CA)</b>  | 94,19   | 96,13   | -1,9247    | 151    | 0,05615          |
| <b>Urée (UREE)</b>   | 0,30    | 0,29    | 0,25242    | 143    | 0,8011           |
| <b>Créatinine (CREA)</b>                                     | 7,53    | 7,53    | -0,0055201 | 143    | 0,9956           |
| <i>Bilan hépatique</i>                                       |         |         |            |        |                  |
| <b>Transaminases ASAT (TGOPP)</b>                            | 29,41   | 34,04   | -1,1651    | 98     | 0,2468           |
| <b>Transaminases ALAT (TGPPP)</b>                            | 24,39   | 34,04   | -1,2875    | 25,987 | 0,2093           |
| <b>Phosphatases alcalines (PAL)</b>                          | 77,27   | 81,16   | -0,96795   | 80,152 | 0,336            |
| <b>Gamma glutamyl transférases (GGT)</b>                     | 28,80   | 34,13   | -0,59796   | 74,918 | 0,5517           |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>               |         |         |            |        |                  |
| <b>Protéine C-réactive (CRP)</b>                             | 10,36   | 7,81    | 0,85706    | 106,5  | 0,3933           |
| <b>Ferritine (FERB)</b>                                      | 224,64  | 232,09  | -0,14951   | 56,317 | 0,8817           |
| <i>Electrophorèse des protéines sériques</i>                 |         |         |            |        |                  |
| <b>Alpha 1 globulines (A1GL)</b>                             | 3,26    | 3,31    | -0,33096   | 149    | 0,7411           |
| <b>Alpha 2 globulines (A2GL)</b>                             | 7,37    | 7,96    | -2,1682    | 149    | <b>0,03173</b>   |
| <b>Bêta globulines (BGL)</b>                                 | 7,53    | 8,50    | -3,8193    | 149    | <b>0,0001958</b> |
| <b>Gamma globulines (GGL)</b>                                | 9,37    | 11,03   | -3,1523    | 149    | <b>0,001959</b>  |
| <i>Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels</i> |         |         |            |        |                  |
| <b>Créatinine phosphokinase (CPK)</b>                        | 162,80  | 206,27  | -0,9244    | 89     | 0,3578           |
| <b>Thyréostimuline (TSH)</b>                                 | 1,66    | 2,06    | -0,84233   | 31,698 | 0,4059           |
| <b>Parathormone (PTH)</b>                                    | 34,63   | 38,21   | -0,91474   | 147    | 0,3618           |
| <b>Cortisol à 8H (CORTI)</b>                                 | 14,89   | 14,32   | 0,40912    | 87     | 0,6835           |
| <b>Céruleoplasmine (CERU)</b>                                | 0,29    | 0,31    | -1,2207    | 95     | 0,2252           |
| <b>Cuivre plasmatique (CUPL)</b>                             | 1167,85 | 1134,21 | 0,34836    | 38     | 0,7295           |
| <b>Pré-albumine (PREA)</b>                                   | 0,22    | 0,21    | 0,37963    | 117    | 0,7049           |

|                                    |        |        |          |        |               |
|------------------------------------|--------|--------|----------|--------|---------------|
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>          | 38,53  | 38,43  | 0,072806 | 126    | 0,9421        |
| <i>Vitamines</i>                   |        |        |          |        |               |
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b> | 25,15  | 24,74  | 0,13861  | 101    | 0,89          |
| <b>Vitamine B9<br/>(FOS)</b>       | 12,81  | 20,41  | -1,4363  | 102    | 0,154         |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>      | 0,35   | 0,53   | -1,5183  | 29,574 | 0,1396        |
| <b>Vitamine B1<br/>(VB1)</b>       | 180,05 | 172,86 | 0,21713  | 27     | 0,8297        |
| <b>Vitamine B6<br/>(VB6)</b>       | 60,90  | 65,91  | -0,13568 | 12,42  | 0,8943        |
| <b>Vitamine PP<br/>(VPP)</b>       | 41,72  | 44,48  | -2,1878  | 143    | <b>0,0303</b> |

## Annexe 6

**Table A6 : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques entre cas et témoins**

| Paramètre biologique                                   | Anomalies chez les témoins : patients non catatoniques (%) |    | Anomalies chez les cas : patients catatoniques (%) |    | Valeur du Chi <sup>2</sup> (McNemar) | Degré de liberté | Valeur de p    |
|--|--|----|--|----|--------------------------------------|------------------|----------------|
|  | %  | NA | %  | NA |                                      |                  |                |
| <i>Numération formule sanguine</i>                     |  |    |  |    |                                      |                  |                |
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                              | 12,90%   | 1  | 21,51%   | 0  | 1,75                                 | 1                | 0,1859         |
| <b>Erythrocytes (ERYTH)</b>                            | 8,60%  | 1  | 7,53%  | 0  | 0                                    | 1                | 1              |
| <b>Hémoglobine (Hb)</b>                                | 19,35%   | 1  | 12,90%   | 0  | 0,89286                              | 1                | 0,3447         |
| <b>Hématocrite (HTE)</b>                               | 22,58%   | 1  | 18,28%   | 0  | 0,26471                              | 1                | 0,6069         |
| <b>VGM (VGM)</b>                                       | 9,68%  | 1  | 10,75%   | 0  | 0                                    | 1                | 1              |
| <b>TCMH (TCMH)</b>                                     | 15,05%   | 1  | 12,90%   | 0  | 0,045455                             | 1                | 0,8312         |
| <b>CCMH (CCMH)</b>                                     | 2,15%  | 1  | 1,08%  | 0  | 0                                    | 1                | 1              |
| <b>Plaquettes (NPLAQ)</b>                              | 2,15%  | 1  | 7,53%  | 0  | 1,7778                               | 1                | 0,1824         |
| <b>VPM (VPM)</b>                                       | 1,09%  | 1  | 2,17%  | 0  | 0                                    | 1                | 1              |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>                             | 5,68%  | 6  | 10,23%   | 0  | 0,64286                              | 1                | 0,4227         |
| <b>Eosinophiles (PNEA)</b>                             | 3,41%  | 6  | 1,14%  | 0  | 0,25                                 | 1                | 0,6171         |
| <b>Basophiles (PNBA)</b>                               | 0,00%  | 6  | 0,00%  | 0  | -                                    | -                | -              |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                               | 22,73%   | 6  | 38,64%   | 0  | 4,4474                               | 1                | <b>0,03496</b> |
| <b>Monocytes (MONOA)</b>                               | 9,09%  | 6  | 4,55%  | 0  | 0,9                                  | 1                | 0,3428         |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |  |    |  |    |                                      |                  |                |
| <b>Glucose (GLU)</b>                                   | 14,63%   | 3  | 23,17%   | 0  | 1,44                                 | 1                | 0,2301         |
| <b>Potassium (K)</b>                                   | 6,52%  | 1  | 4,35%  | 1  | 0,1                                  | 1                | 0,7518         |
| <b>Chlore (CL)</b>                                     | 13,16%   | 44 | 13,16%   | 19 | 0                                    | 1                | 1              |

|  |        |    |        |    |         |   |                 |
|--|--------|----|--------|----|---------|---|-----------------|
| <b>Calcium<br/>(CA)</b>                                      | 1,12%  | 4  | 5,62%  | 1  | 1,5     | 1 | 0,2207          |
| <b>Urée<br/>(UREE)</b>                                       | 7,06%  | 1  | 15,29% | 7  | 2,7692  | 1 | 0,09609         |
| <b>Créatinine<br/>(CREA)</b>                                 | 26,74% | 1  | 32,56% | 7  | 0,45714 | 1 | 0,499           |
| <i>Bilan hépatique</i>                                       |        |    |        |    |         |   |                 |
| <b>Transaminases<br/>ASAT (TGOPP)</b>                        | 13,85% | 12 | 21,54% | 27 | 0,7619  | 1 | 0,3827          |
| <b>Transaminases<br/>ALAT (TGPPP)</b>                        | 20,00% | 12 | 18,46% | 27 | 0       | 1 | 1               |
| <b>Phosphatases<br/>alcalines (PAL)</b>                      | 16,67% | 3  | 17,78% | 1  | 0       | 1 | 1               |
| <b>Gamma glutamyl<br/>transférases (GGT)</b>                 | 37,78% | 3  | 22,22% | 1  | 4,0238  | 1 | <b>0,04486</b>  |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>               |        |    |        |    |         |   |                 |
| <b>Protéine C-réactive<br/>(CRP)</b>                         | 15,48% | 10 | 26,19% | 1  | 2,0645  | 1 | 0,1508          |
| <b>Ferritine<br/>(FERB)</b>                                  | 11,54% | 61 | 26,92% | 24 | 0,9     | 1 | 0,3428          |
| <i>Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels</i> |        |    |        |    |         |   |                 |
| <b>Thyréostimuline<br/>(TSH)</b>                             | 12,35% | 10 | 8,64%  | 4  | 0,23529 | 1 | 0,6276          |
| <b>Pré-albumine<br/>(PREA)</b>                               | 13,46% | 26 | 38,46% | 21 | 7,5789  | 1 | <b>0,005905</b> |
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>                                    | 0,00%  | 24 | 13,21% | 21 | 5,1429  | 1 | <b>0,02334</b>  |
| <i>Vitamines</i>   |        |    |        |    |         |   |                 |
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b>                           | 90,91% | 43 | 70,45% | 28 | 3,7647  | 1 | 0,05235         |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>                                | 45,95% | 17 | 22,97% | 4  | 7,3143  | 1 | <b>0,006841</b> |

## Annexe 7

**Table A7 : Comparaison de la moyenne des mesures biologiques entre cas et témoins**

| Paramètre biologique                                   | Mesures biologiques chez les témoins : patients non catatoniques |    | Mesures biologiques chez les cas : patients catatoniques |    | Valeur du test t apparié | Degré de liberté | Valeur de p    |
|--|--|----|--|----|--------------------------|------------------|----------------|
|  | Moyenne  | NA | Moyenne  | NA |                          |                  |                |
| <i>Numération formule sanguine</i>                     |  |    |  |    |                          |                  |                |
| <b>Leucocytes (LEUCC)</b>                              | 7,02   | 1  | 7,05   | 0  | -0,049636                | 92               | 0,9605         |
| <b>Erythrocytes (ERYTH)</b>                            | 4,60   | 1  | 4,47   | 0  | -1,5663                  | 92               | 0,1207         |
| <b>Hémoglobine (HHB)</b>                               | 13,70  | 1  | 13,26  | 0  | -2,176                   | 92               | <b>0,03212</b> |
| <b>Hématocrite (HTE)</b>                               | 41,11  | 1  | 39,86  | 0  | -2,1389                  | 92               | <b>0,03509</b> |
| <b>VGM (VGM)</b>                                       | 89,83  | 1  | 89,37  | 0  | -0,63677                 | 92               | 0,5259         |
| <b>TCMH (TCMH)</b>                                     | 29,94  | 1  | 29,73  | 0  | -0,68922                 | 92               | 0,4924         |
| <b>CCMH (CCMH)</b>                                     | 33,32  | 1  | 33,26  | 0  | -0,33228                 | 92               | 0,7404         |
| <b>Plaquettes (NPLAQ)</b>                              | 259,92   | 1  | 268,07   | 0  | 0,90084                  | 92               | 0,37           |
| <b>VPM (VPM)</b>                                       | 10,06  | 1  | 10,26  | 0  | 1,7303                   | 91               | 0,08697        |
| <b>Neutrophiles (PNNA)</b>                             | 4,10   | 6  | 4,25   | 0  | 0,19813                  | 87               | 0,8434         |
| <b>Eosinophiles (PNEA)</b>                             | 0,17   | 6  | 0,15   | 0  | -0,8413                  | 87               | 0,4025         |
| <b>Basophiles (PNBA)</b>                               | 0,03   | 6  | 0,03   | 0  | -0,64674                 | 87               | 0,5195         |
| <b>Lymphocytes (LYA)</b>                               | 2,13   | 6  | 1,87   | 0  | -1,4085                  | 87               | 0,1626         |
| <b>Monocytes (MONOA)</b>                               | 0,58   | 6  | 0,52   | 0  | -2,1952                  | 87               | <b>0,03081</b> |
| <i>Glycémie – ionogramme sanguin – fonction rénale</i> |  |    |  |    |                          |                  |                |
| <b>Glucose (GLU)</b>                                   | 0,95   | 3  | 0,98   | 0  | 0,66551                  | 81               | 0,5076         |
| <b>Potassium (K)</b>                                   | 4,24   | 1  | 4,13   | 1  | -1,8394                  | 91               | 0,06911        |
| <b>Chlore (CL)</b>                                     | 101,92   | 44 | 101,92   | 19 | -0,056784                | 37               | 0,955          |

|  |        |    |        |    |          |    |                 |
|--|--------|----|--------|----|----------|----|-----------------|
| <b>Calcium<br/>(CA)</b>                                      | 95,17  | 4  | 94,55  | 1  | -0,81938 | 88 | 0,4148          |
| <b>Urée<br/>(UREE)</b>                                       | 0,28   | 1  | 0,33   | 7  | 2,1654   | 84 | <b>0,03319</b>  |
| <b>Créatinine<br/>(CREA)</b>                                 | 8,68   | 1  | 8,00   | 7  | -0,88605 | 85 | 0,3781          |
| <i>Bilan hépatique</i>                                       |        |    |        |    |          |    |                 |
| <b>Transaminases<br/>ASAT (TGOPP)</b>                        | 29,01  | 12 | 27,15  | 27 | -0,66159 | 64 | 0,5106          |
| <b>Transaminases<br/>ALAT (TGPPP)</b>                        | 28,74  | 12 | 23,31  | 27 | -1,1036  | 64 | 0,2739          |
| <b>Phosphatases<br/>alcalines (PAL)</b>                      | 75,86  | 3  | 81,97  | 1  | 1,1092   | 89 | 0,2703          |
| <b>Gamma glutamyl<br/>transférases<br/>(GGT)</b>             | 36,43  | 3  | 27,01  | 1  | -1,7196  | 89 | 0,08899         |
| <i>Marqueurs inflammatoires – immunitaires</i>               |        |    |        |    |          |    |                 |
| <b>Protéine C-<br/>réactive (CRP)</b>                        | 4,81   | 10 | 12,08  | 1  | 1,797    | 83 | 0,07598         |
| <b>Ferritine<br/>(FERB)</b>                                  | 130,45 | 61 | 220,19 | 24 | 1,8959   | 25 | 0,06959         |
| <i>Marqueurs endocriniens – métaboliques – nutritionnels</i> |        |    |        |    |          |    |                 |
| <b>Thyréostimuline<br/>(TSH)</b>                             | 1,89   | 10 | 1,96   | 4  | 0,20079  | 80 | 0,8414          |
| <b>Pré-albumine<br/>(PREA)</b>                               | 0,26   | 26 | 0,21   | 21 | -4,7759  | 51 | <b>0,000015</b> |
| <b>Albumine<br/>(ALB)</b>                                    | 40,94  | 24 | 38,66  | 21 | -3,2601  | 52 | <b>0,001968</b> |
| <i>Vitamines</i>   |        |    |        |    |          |    |                 |
| <b>25OH vitamine D<br/>(25OHD)</b>                           | 18,78  | 43 | 22,98  | 28 | 1,2142   | 43 | 0,2313          |
| <b>Vitamine B12<br/>(B12)</b>                                | 0,29   | 17 | 0,36   | 4  | 2,9084   | 73 | <b>0,00481</b>  |



**AUTEUR : Nom :** CHERRUAUD **Prénom :** Lucie

**Date de Soutenance :** 22/10/2024

**Titre de la Thèse :** Anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome catatonique : étude rétrospective entre 2016 et 2023 dans le service de Psychiatrie du CHU de Lille

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + FST ou option :** Psychiatrie – option Pédopsychiatrie

**Mots-clés :** catatonie, syndrome catatonique, bilan biologique, anomalies biologiques, syndrome inflammatoire

#### **Résumé :**

**Contexte :** Le syndrome catatonique est un trouble psychomoteur complexe, transnosographique, associé à des pathologies psychiatriques et non psychiatriques. S'il est fréquent de retrouver des perturbations biologiques associées, la littérature étudiant cette association est aujourd'hui insuffisante. Notre objectif est donc d'évaluer à la fois la fréquence et la spécificité des anomalies biologiques retrouvées dans le syndrome.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, qui suit un double design : (i) celui d'une cohorte historique de patients pris en charge dans le service de Psychiatrie adulte du CHU de Lille ayant présenté un syndrome catatonique entre 2016 et 2023, chez qui la fréquence des anomalies a été calculée pour chaque paramètre du bilan biologique standardisé réalisé et (ii) celui d'une étude cas-témoin comparant les anomalies retrouvées chez ces mêmes patients à celles retrouvées chez des témoins n'ayant pas présenté de syndrome catatonique, appariés sur l'âge, le sexe, la pathologie psychiatrique sous-jacente et l'année de prise en charge dans le service.

**Résultats :** Nous avons retrouvé une fréquence élevée de certains types d'anomalies dans notre cohorte de patients catatoniques, concernant notamment les leucocytes (16,58%), les lymphocytes (35,75%), la CRP (27,98%), le profil électrophorétique des protéines sériques (56,99%), les CPK (20,21%), la pré-albumine (27,98%), la vitamine B12 (23,32%), B9 (35,23%) et D (43,01%). A partir de l'analyse cas-témoin, il n'y a pas de différence statistiquement significative retrouvée entre les groupes concernant la CRP et les leucocytes. Nous avons retrouvé en revanche une proportion plus élevée de perturbation des lymphocytes chez les patients catatoniques (38,64% VS 22,73% ; OR 3,14 [1,19 ; 8,29] ; p=0,0211), en plus de l'association identifiée avec l'altération des marqueurs nutritionnels.

**Conclusion :** Les anomalies biologiques sont la règle dans le syndrome catatonique, reflétant les facteurs étiologiques comme le retentissement du syndrome. Les résultats sont insuffisants concernant une possible participation inflammatoire spécifique au syndrome.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

**Assesseurs :** Madame la Docteure Maéva MAGNAT

**Directeur :** Monsieur le Professeur Ali AMAD