

Article original

Auto-immunité et psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*Autoimmune disorders and psychiatry in youth*

V. Ferrafiat^{a,*}, M. Raffin^a, M. Giannitelli^a, C. Laurent^{a,e}, P. Gerardin^b, Z. Amoura^f,
D. Cohen^{a,c}, A. Consoli^{a,d}

^a Service de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, AP–HP, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Service de psychiatrie de l'enfant et l'adolescent, hôpital Charles-Nicolle, université de Rouen, AP–HR, 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France

^c Institut des systèmes intelligents et robotique, ISIR, CNRS UMR 7222, université Pierre-et-Marie Curie, 75013 Paris, France

^d Groupe de recherche clinique, abord dimensionnel des épisodes psychotiques de l'enfant et de l'adolescent : implications génétiques, métaboliques et auto-immunes, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, AP–HP, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^e Department of Psychiatry, Stanford University, Stanford, 94305 CA, États-Unis

^f Service de médecine interne, institut E3M, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, AP–HP, 75013 Paris, France

^g Unité régionale d'hospitalisation pour enfants et adolescents, URHEA, centre hospitalier du Rouvray, 76300 Sotteville lès Rouen, France

Résumé

Les pathologies auto-immunes sont de plus en plus observées, décrites et reconnues chez les enfants et les adolescents, que ce soit des maladies comme le lupus érythémateux disséminé (LED), les thyroïdites auto-immunes, ou les encéphalites auto-immunes dont les formes sont volontiers plus sévères et plus agressives que celle décrites chez l'adulte. L'aspect psychiatrique de ces tableaux cliniques est souvent au premier plan. En effet, les symptômes psychiatriques sont nombreux, aigus, sévères, ubiquitaires et pour la plupart atypiques. En conséquence, de nombreux patients atteints de pathologies auto-immunes sous-jacentes sont pris en charge en pédopsychiatrie devant l'apparition brutale et bruyante de symptômes psychiatriques. Parmi ces symptômes figure la catatonie de l'enfant et l'adolescent qui prend une place particulière. L'objet de cet article est de présenter des exemples de pathologies auto-immunes pouvant conduire à des tableaux psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent, à travers une revue de la littérature. Nous détaillerons également le type de symptômes neuropsychiatriques rencontrés dans ces pathologies auto-immunes, ainsi que le rôle important de la catatonie comme symptôme de « porte d'entrée ». Puis enfin nous aborderons les aspects et les enjeux diagnostiques et thérapeutiques de ces pathologies. Notre discussion est illustrée par deux vignettes cliniques.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Encéphalite auto-immune ; Catatonie ; Psychose ; Hallucinations ; Régression cognitive ; Immunosuppresseur

Abstract

In the last twenty years, autoimmune disorders have been clearly described in child and adolescents, from systemic erythematous lupus, autoimmune thyroiditis to autoimmune encephalitis, which are more aggressive and severe than in adults. The psychiatric features met in these autoimmune conditions are often at the front. Indeed, psychiatric symptoms are likely to be various, acute, severe, random, and for most of them atypical. Hence, many patients suffering from autoimmune conditions end up being taken care by psychiatrist for acute and severe psychiatric presentation. Among these psychiatric symptoms, catatonia takes a specific and important place. The aim of this article is to present a few examples of autoimmune disorders which can lead to psychiatric presentation. We emphasize on the type of neuropsychiatric symptoms, which are likely to appear in autoimmune conditions, and also on the role of catatonia as a key symptom. Then we underline the therapeutic options and challenge of autoimmune disorders. Our discussion is illustrated with two case reports.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Auto-immune encephalitis; Catatonia; Psychosis; Hallucinations; Cognitive regression; Immunosuppressive treatment

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vferrafiat@gmail.com (V. Ferrafiat).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2017.01.005>

0222-9617/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Depuis une dizaine d'années, les publications concernant les maladies auto-immunes, particulièrement les encéphalites auto-immunes sont nombreuses. Elles décrivent clairement l'existence de tableaux cliniques complexes associant une symptomatologie neurologique et psychiatrique. Les enfants et adolescents présentent alors volontiers de nombreux symptômes psychiatriques aigus, bruyants et invalidants. Les capacités cognitives peuvent également être touchées avec parfois d'importants tableaux de régression cognitive. Les pathologies auto-immunes doivent être évoquées devant ce type de tableaux sévères, d'apparition brutale sans véritable état pré-morbide. Les étiologies de ces encéphalites auto-immunes sont nombreuses et de prévalence variable : lupus érythémateux disséminé (0,4 pour 100 000), encéphalopathie d'Hashimoto (2/100 000), encéphalite à anticorps anti-NMDA, anti-GABA, anti-Hu, anti-aquaporines (prévalences inconnues). Dans une première partie, nous aborderons les plus fréquentes et donc les plus susceptibles d'être rencontrées en pédopsychiatrie. L'intérêt pour ces entités a vraiment pris son sens avec la découverte en 2007 des premiers cas d'encéphalites anti-NMDA avec la mise en évidence d'anticorps anti-récepteurs neuronaux [1–3]. À partir de là, de nombreuses publications ont mis en avant la prévalence de symptômes psychiatriques dans ces tableaux complexes, ainsi que des *case reports* de patients ayant été diagnostiqués schizophrène ou schizo-affectif, qui en réalité présentaient une forme chronique d'encéphalite auto-immune [4–7]. Dans la deuxième partie, nous verrons que les symptômes psychiatriques rencontrés dans ces pathologies sont divers (hallucinations, délire aigu, troubles cognitifs, symptômes thymiques) et d'apparition aiguë sans réel état pré-morbide. Ils peuvent être nombreux et fluctuants. Parmi ces symptômes, la catatonie a une place particulière du fait de sa forte association à des pathologies organiques sous-jacentes (20 % des catatonies) [8] et peut constituer un mode d'entrée dans les pathologies auto-immunes [9,10]. Parfois, le tableau clinique est purement psychiatrique [11,12], d'où l'importance pour le psychiatre d'être vigilant et familiarisé à ces tableaux cliniques. Les questions : « quand doit-on y penser ? » et « comment les rechercher ? » seront discutées dans la troisième partie et nous verrons que ces questions sont cruciales car le délai de diagnostic impacte sur le pronostic cognitif et parfois vital. De plus, les enjeux thérapeutiques seront aussi traités dans la discussion car le délai d'introduction de traitements immunosuppresseurs agressifs conditionne le pronostic de ces patients.

2. Méthodologie

Cette revue de la littérature a été réalisée via des recherches Pubmed pour les termes MeSH (Medical Subject Heading) suivants et leurs variantes : « children auto-immune encephalitis », « pediatric lupus », « pediatric Hashimoto encephalopathy », « pediatric catatonia », « psychotic disorder AND auto-immune conditions », « pediatric auto-immune disorders », « mania AND auto-immune disorders ». Par la suite, d'autres recherches plus spécifiques ont concerné les termes suivants et leurs variantes : « anti-NMDA receptor encephalitis AND pediatric », « Plasma

exchange AND pediatric », « Immunosuppressive treatment AND pediatric », « auto-immune encephalitis treatment AND pediatric », « CSF AND auto-immune encephalitis », « EEG AND encephalitis », « cerebral MRI AND auto-immune encephalitis ».

Un total de 84 articles a été retenu. La majorité des articles sont en anglais et une partie concerne l'adulte, en particulier pour l'encéphalite à anticorps anti-NMDA. Aucune limite de date de publication n'a été mise, du fait de la description récente de la plupart des pathologies auto-immunes traitées dans cet article.

3. Le lupus érythémateux disséminé pédiatrique

Cette forme pédiatrique concerne 10 à 20 % des lupus érythémateux disséminés (LED) (ou encore nommé lupus érythémateux systémique, LES). L'apparition de la maladie se fait en général entre l'âge de 12 et 16 ans, il est moins fréquent avant l'âge de 10 ans et rarissime avant l'âge de 5 ans. Son incidence est de 0,36 à 0,9 pour 100 000 enfants par an, et sa prévalence, qui varie considérablement selon les ethnies, est de 3,3 à 24 pour 100 000 enfants [13–15].

Même si le LED pédiatrique ressemble cliniquement à la forme adulte, il existe des différences en termes de sévérité de la maladie, avec des plus forts taux d'organes atteints, une évolution clinique plus agressive, et des atteintes d'organes plus rapides chez les jeunes patients [16,17].

Concernant les différences de présentation clinique entre les enfants et les adultes, les enfants présentent plus fréquemment des manifestations et des complications néphrologiques (82 % vs 33 %), neuropsychiatriques (80 % vs 24 %) et hématologiques (76 % vs 13 %) [18,19]. Dans une étude longitudinale multi-ethnique comparant 40 adolescents avec un LED contre 72 adultes, les auteurs ont trouvé que les manifestations neurologiques sont significativement plus présentes dans le groupe des adolescents (38,7 % vs. 12,5 % ; $p < 0,009$) [19]. Les mouvements anormaux et les chorées sont plus souvent associés au syndrome des anti-phospholipides, et sont plus communs chez les enfants que les adultes, tout comme les crises d'épilepsie. Les symptômes psychiatriques les plus rencontrés sont les hallucinations et les délires au premier plan, puis les symptômes thymiques avec des tableaux de manies ou d'épisodes dépressifs majeurs, volontiers récidivants ou résistants [19–21]. De plus, d'intéressants résultats d'études s'intéressant au profil neurocognitif et neuropsychologique des enfants et adolescents souffrant d'un LED, ont trouvé que 46,9 % à 59 % des patients avec un LED pédiatrique présentent des déficits cognitifs allant de léger à sévère sans signes neuropsychiatriques associés [22,23].

Le diagnostic de LED est orienté par la clinique mais confirmé par le bilan biologique auto-immun avec la présence d'anticorps plasmatiques circulant : anti-DNA, anti-ANCA, anti-Sm (pathognomonique), anti-RNP. En cas de présence de ces anticorps, un avis interniste est indispensable afin d'orienter la prise en charge ultérieure.

L'évolution du LED pédiatrique est plus agressive et son activité est plus marquée que la forme adulte. En effet, au sein d'une grande cohorte canadienne de patients souffrant d'un LED

(67 enfants et 131 adultes), les enfants et les adolescents présentent des scores d'activité de leur LED (mesuré par the « SLE Disease Activity Index ») plus hauts que l'adulte ($16,8 \pm 10,1$ vs $9,3 \pm 7,6$ respectivement, $p < 0,0001$) [24]. La différence la plus marquée entre les enfants et les adultes, concernant l'activité de la maladie, porte sur les atteintes néphrologiques et neurologiques [17]. Les enfants souffrant d'un LED sont plus à même de se voir prescrire des corticoïdes per os que les adultes (97 % vs 70 %) et sont traités 3 fois plus par des bolus parentéraux de corticoïdes, que les adultes [24]. Ces mêmes jeunes patients sont plus à même de rapporter une prescription antérieure ou actuelle de traitement immunosuppresseur/immunomodulateur comme le mycophénolate-mofétil ou le cyclophosphamide [19,24]. En cas de résistance, des secondes lignes de traitement sont disponibles comme le rituximab dont l'usage est efficace et bien toléré dans le LED pédiatrique [25,26]. Dans les formes résistantes ou complexes, des traitements comme la cyclosporine ou des inhibiteurs du TNF alpha (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, TNF de l'anglais : *tumor necrosis factor*, qui correspond une cytokine impliquée dans les processus inflammatoires) peuvent être indiqués.

4. L'encéphalopathie d'Hashimoto

L'encéphalopathie d'Hashimoto (EH) est une entité rare avec une prévalence estimée à 2/100 000. Elle est définie comme :

- une encéphalopathie avec des troubles cognitifs, des troubles psychiatriques, des crises d'épilepsie partielle ou généralisée, des signes neurologiques de localisation, des troubles de la conscience et des dystonies ;
- la présence dans le sang d'un fort taux d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) ;
- l'absence de processus tumoraux, infectieux, toxiques, métaboliques ou auto-immuns ;
- le retour à un état neurologique de base du patient après le traitement par corticoïdes.

Les anticorps anti-TPO constituent la référence diagnostique car retrouvés dans 86 à 100 % des cas mais les anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) et anti-TRACK (anticorps anti-récepteur de la TSH) peuvent aussi être retrouvés positifs (respectivement dans 73 % des cas et 10 à 20 % des cas) [27].

Les analyses du LCR peuvent révéler : une protéinorachie 0 à 80 % des cas, des anticorps anti-TPO et anti-TG (62 à 75 % des cas), pléiocytose lymphocytaire (6 % à 25 % des cas) et des bandes oligoclonales (8 à 33 % des cas) [28,29]. À l'heure actuelle, aucun lien physiopathologique entre la EH et le taux plasmatique élevé d'Ac anti-TPO n'est clairement établi. Une revue de la littérature par une équipe suisse retrouve la description de deux formes [30] : une forme vasculaire avec au premier plan un tableau neurologique et une forme neuropsychiatrique insidieuse avec des hallucinations [31,32], des tableaux de psychose chronique, voire de démence précoce [7,32], manie et dépression [31]. Une étude rétrospective française s'est intéressée à l'identification de cette entité chez l'enfant et à l'évolution au long court [33]. Les auteurs ont repris 42 enfants présentant

des signes d'encéphalite avec principalement des signes neuropsychiatriques. Parmi eux, 8 (19 %) enfants présentaient une EH. Ces patients ont été comparés aux 34 autres enfants et aux 14 qui présentaient aussi une thyroïdite d'Hashimoto (TH). Même s'il ne ressort pas de signes spécifiques permettant de distinguer l'EH des autres encéphalopathies, le sexe féminin (100 % des patients avec HE sont des filles), l'existence d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes, un état d'euthyroïdie sont des facteurs suggérant ce diagnostic [34,35]. Il n'existe pas de différences d'âge du début de la pathologie entre les enfants avec une EH et ceux avec une TH qui là aussi ne sont que des filles et qui à l'inverse ne présentent aucun signe neurologique et aucune séquelle neuro-cognitive. En ce qui concerne l'évolution, seulement 50 % des patients ont répondu aux corticoïdes, remettant en cause la validité de la réponse aux corticoïdes comme critère diagnostique de l'EH [36,37]. À l'inverse, Alink et al. rapportent un taux de réponse de 100 % aux corticoïdes. Cependant, ce résultat est à considérer dans la limite que le nombre de patients est faible [38]. Les rechutes sont significativement associées à des séquelles neurologiques et cognitives, suggérant la nécessité de débiter les traitements immunosuppresseurs le plus précocement possible et en utilisant des traitements de seconde ligne « plus agressifs » comme : le mycophénolate-mofétil ou le cyclophosphamide [33,39]. Il en est de même pour les échanges plasmatiques qui sont corrélés à une amélioration des symptômes neurologiques et psychiatriques [40,41].

5. L'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA

L'encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA (Ac NMDA-R) est l'encéphalite auto-immune la plus décrite dans la littérature, c'est la raison pour laquelle le chapitre suivant lui est consacré.

Les premiers cas ont été décrits dans les débuts des années 2000 [42,43], essentiellement chez des jeunes femmes qui présentaient des tableaux neuropsychiatriques atypiques, avec au premier plan des symptômes psychotiques et chez qui des tumeurs ovariennes avaient été diagnostiquées et à l'origine de la production d'Ac NMDA-R. Au départ, on pensait que l'encéphalite à Ac NMDA-R apparaissait exclusivement dans des contextes de troubles paranéoplasiques secondaires à des tératomes ovariens chez des jeunes femmes. Il est maintenant clair que cette maladie auto-immune touche tous les âges mais préférentiellement les enfants, les adolescents et les jeunes adultes [2,44], avec ou sans processus tumoral sous-jacent. Les études épidémiologiques estiment qu'il s'agit de la cause d'encéphalite auto-immune la plus fréquente après l'encéphalomyélite aiguë disséminée [45]. Il est difficile de donner une prévalence précise de ce trouble du fait de sa récente découverte. Dans la plus grande étude prospective, multicentrique (32 pays), Titulaer et al. ont suivi 501 patients présentant une encéphalite Ac NMDA-R sur 2 ans [46]. Ils ont montré que 81 % des patients étaient de sexe féminin et 37 % étaient âgés de moins de 18 ans, et seulement 5 % avaient plus de 45 ans. La fréquence de garçons est plus élevée dans le groupe de moins de 12 ans. Trente-huit pour cent des patients présentent un processus tumoral, principalement entre 12 ans et 45 ans. Dans 94 %

des cas, il s'agit d'un tératome ovarien, d'un tératome extra-ovarien dans 2 % des cas et dans 4 % des cas, il s'agit d'une autre tumeur (cancer pulmonaire, testiculaire, carcinome ovarien). Ces résultats rejoignent et concordent avec ceux retrouvés par Dalmau et al. [47].

La présentation clinique comprend différentes phases qu'il est important de distinguer et d'identifier. C'est pourquoi les cliniciens psychiatres doivent être attentifs à cette présentation qui évolue au cours du temps.

Initialement, il existe un prodrome non spécifique : des céphalées, un fébricule léger ($\approx 38^\circ\text{C}$) ou une infection de type virale dans les semaines précédant la présentation aiguë [2]. Ces symptômes sont présents sur une période moyenne de 5 jours (sans dépasser deux semaines).

Par la suite, les symptômes psychiatriques apparaissent et occupent l'intégralité du tableau clinique. Ces derniers sont divers et très variés, et étant donné l'absence fréquente de signes neurologiques à ce moment, les patients sont le plus souvent pris en charge en psychiatrie [2,11]. Les symptômes psychotiques prédominent et peuvent prendre la forme d'un délire aigu, d'hallucinations (visuelles, acoustico-verbales ou cénesesthésiques) [2,44,46,47]. À partir de ces symptômes, les patients présentent une forte anxiété, une agitation et des bizarreries. Des tableaux de régression cognitive sont souvent retrouvés, affectant principalement les domaines du langage et de la mémoire.

Les complications neurologiques sont fréquentes et constituent la phase suivante des symptômes psychiatriques. À la croisée des deux phases (pouvant aussi appartenir à la phase psychiatrique), des tableaux de catatonies stuporeuses ou agitées sont retrouvés [47,48]. Cette phase neurologique est accompagnée de mouvements anormaux, tels que des dyskinésies oro-faciales, des dystonies, des mouvements choréiformes, et des symptômes neuro-végétatifs (hyperthermie, tachy- ou bradycardie, hypo- ou hypertension artérielle) [2,48]. Les enfants de moins de 12 ans sont nettement plus sujets aux mouvements anormaux que les adolescents et les adultes [46]. D'ailleurs, il semblerait que ces mouvements anormaux soient présents dès

le début chez l'enfant, plutôt que d'apparaître lors de la phase neurologique [44,49].

Les crises d'épilepsie sont aussi une composante prédominante des encéphalites Ac NMDA-R. Ces crises comitiales sont partielles ou complexes, et ont lieu dans à peu près 80 % des cas [2,44].

L'ensemble de ces éléments cliniques et leur ordre d'apparition au cours de la maladie sont résumés dans la Fig. 1.

La guérison et les rechutes sont des aspects importants des encéphalites auto-immunes. Bien qu'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur agressif soit requis et indiqué, l'évolution spontanée de cette pathologie suggère que certains patients connaissent une évolution chronique et prolongée.

D'une certaine manière, le processus de guérison se déroule dans le sens inverse des phases de la maladie décrites ci-dessus, et le plus souvent l'hospitalisation est longue, jusqu'à 3–4 mois. Comme souvent dans les atteintes encéphaliques, les fonctions cognitives et psychiatriques sont les plus lentes à récupérer, avec des recrudescences de symptômes psychotiques et d'agitations.

En ce qui concerne les rechutes, Titulaer et al. ont retrouvé un taux de rechutes de 12 % dont 33 % avec de multiples rechutes [46]. Dans 67 % des cas, les rechutes sont moins sévères que l'épisode initial, 23 % sont d'intensité similaire et 10 % plus sévères. Les patients sans processus tumoral retrouvé font plus de rechutes ($p=0,0007$). La faible fréquence de rechutes neurologiques est sans doute liée à une meilleure reconnaissance de la pathologie, un traitement précoce et un usage rapide de traitement de seconde intention (plus agressifs) [46,50]. À noter que deux facteurs sont significativement associés à une meilleure évolution de l'encéphalite. Il s'agit de l'absence d'indication à une prise en charge en réanimation et de l'instauration rapide du traitement immunosuppresseur associé à la résection chirurgicale de la tumeur, si celle-ci est retrouvée.

Le diagnostic définitif est fait par des explorations du liquide céphalo-rachidien (LCR). Les anomalies les plus souvent retrouvées dans le LCR sont une pléiocytose lymphocytaire modérée et une hyperprotéinorachie dans 95 % des cas, ainsi que des bandes oligoclonales dans environ 60 % des cas [47]. L'élément clé est

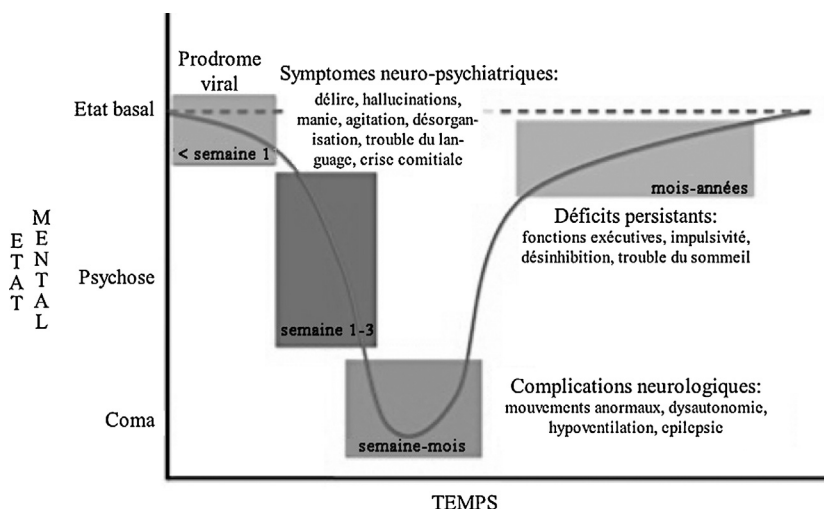


Fig. 1. Les différentes phases cliniques dans l'encéphalite anti-NMDA-R [11].

que la quasi-intégralité des patients a une synthèse intrathécale d'anticorps dirigés contre le récepteur NMDA. Le diagnostic est confirmé avec certitude en démontrant la présence d'anticorps anti-NMDA-R dans le LCR sur plusieurs prélèvements de laboratoire distincts [2,43], car il n'est pas rare que les anticorps se négativent spontanément pour se re-positiver ultérieurement dans le LCR [51]. D'autres études ont montré que l'IRM est normale dans 30–40 % des cas, et que lorsqu'elle est anormale, elle montre alors classiquement des hypersignaux corticaux et sous-corticaux aspécifiques en T2 et FLAIR [2,43,47]. L'EEG est spécifique lorsqu'il est pathologique, avec des ondes delta extrêmes spécifiques, associées à une activité ralentie et désorganisée du tracé [52,53].

Sur le plan thérapeutique, le traitement de référence consiste en un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur agressif et une résection chirurgicale complète en cas de processus néoplasique sous-jacent, le plus précoce possible [43,47]. Parmi les différentes options thérapeutiques, les auteurs concluent qu'il faut distinguer d'un côté, les traitements de première ligne où l'on trouve les corticoïdes à fortes doses (per os et en bolus), les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines ; et de l'autre les traitements de deuxième ligne : les immunomodulateurs comme le rituximab, le cyclophosphamide et le mycophénolate-mofétil. Les traitements de première ligne sont volontiers utilisés et recommandés dans les cas de tumeurs sous-jacentes après leur résection [2,44,47,50]. L'utilisation des EP peut être difficile dans les formes agitées, c'est pourquoi les immunoglobulines représentent une bonne alternative. Dans une revue de la littérature [54] sur l'usage des EP dans les encéphalites anti-NMDA, Suppiej et al. ont observé que dans la majorité des cas, les EP sont utilisés après un traitement par corticoïdes ou IVIG. Il semble que l'évolution et le pronostic soient meilleurs chez les patients pour qui les EP ont lieu en association avec les corticoïdes. Ceci s'expliquerait par l'action périphérique (diminution de la circulation périphérique des anticorps) des EP couplée à l'action centrale (intrathécale) des corticoïdes [2,55].

Environ 75 % des patients présentent une guérison totale ou de légères séquelles neurologiques, tandis que 25 % ont des séquelles sévères ou décèdent. La mortalité est estimée à 4 % [2,47]. Chez les patients ne présentant pas de néoplasie sous-jacente, les premières lignes de traitement sont souvent insuffisantes, et des traitements comme le rituximab ou le cyclophosphamide sont nécessaires. Les recommandations actuelles d'experts préconisent l'usage d'une des deux secondes lignes de traitement, voire des deux ensembles, si aucune amélioration clinique n'est observée avec les corticoïdes et les immunoglobulines [47]. De plus, la poursuite d'un traitement immunosuppresseur au long cours par le mycophénolate-mofétil ou l'azathioprine est recommandée pendant au moins un an pour les patients sans néoplasie associée, ainsi qu'une recherche répétée d'une néoplasie sous-jacente sur les deux ans à venir [47]. Dans leur étude, Titulaer et al. ont trouvé que les patients de moins de 18 ans sont plus sujets à ne pas répondre aux premières lignes de traitements, et ils préconisent donc un usage plus rapide et plus agressif des traitements de deuxième ligne [46]. Ceci s'explique en grande partie, par le fait que comme il a été dit ci-dessus, les enfants et les adolescents sont plus

sujets aux encéphalites Ac NMDA-R sans néoplasie associée [2,44,46].

6. Autres exemples d'encéphalite auto-immune

La distinction des différentes encéphalopathies n'est pas toujours simple. Ainsi les enfants avec des antécédents d'infection au virus herpès simplex (HSV) sont à risque de développer ultérieurement des Ac NMDA-R qui sont généralement identifiés à la suite d'une rechute d'encéphalite herpétique [56]. Ces résultats laissent suggérer que l'encéphalite herpétique déclencherait la production d'anticorps anti-NMDA et d'autres auto-immunités cérébrales.

D'autres anticorps, tels que VGKC-complex, LGI1, CASPR2 and contactine-2, GlyR, D1R, D2R, AMPAR, GABA(B)R et acide glutamique decarboxylase, ont été reconnus pour leur rôle pathogène dans le développement d'encéphalites [57]. D'autres pathologies auto-immunes, telles que l'encéphalite limbique, l'encéphalite focale de Rasmussen (ou syndrome de Rasmussen), le syndrome d'opsoclonie-myoclonie sont décrites chez les enfants et les adolescents et comportent des cas de catatonie associée ou non à des symptômes psychiatrique. Enfin, bien que discuté, rappelons dans les régions à infections streptococciques endémiques les cas de PANDAS associés à des troubles obsessionnels compulsifs à évolutions sévères et fluctuantes [58].

Le [Tableau 1](#) résume les points principaux concernant les trois pathologies principales décrites ci-dessus.

7. Les symptômes psychiatriques et les maladies auto-immunes

Comme nous avons pu le voir dans les cas de pathologies ou d'encéphalites auto-immunes décrites ci-dessus, les symptômes psychiatriques ont une place importante. Les tableaux les plus décrits sont des épisodes psychotiques aigus d'apparition brutale, aux thèmes polymorphes (persécution, mystique et mégalomanie). Les hallucinations sont fréquentes, voire quasi-constantes, sans de spécificités sur le type. Elles peuvent être visuelles, acoustico-verbales, intrapsychiques ou cénesthésiques. Dans une étude récente, où 500 patients présentant une encéphalite Ac NMDA-R ont été suivis sur plusieurs années, 180 patients de moins de 18 ans présentaient des troubles du comportement majeurs avec hallucinations multiples et délire de persécution, des crises d'épilepsie, et des mouvements anormaux. La présentation clinique de l'encéphalite Ac NMDA-R chez l'enfant peut être différente de celle retrouvée chez l'adulte, avec une prédominance de signes psychiatriques, de trouble du langage et de mouvements anormaux chez l'enfant [59], confirmant ainsi les résultats d'une autre étude [2], dans laquelle 70 % des patients présentent des éléments psychotiques (délire de persécution, hallucinations) et des symptômes thymiques. L'autre aspect clinique important est le caractère fluctuant de ces symptômes psychotiques sur une même journée, comme l'a montré Barry et al. [60].

Dans les cas de lupus ou d'encéphalopathies d'Hashimoto, les symptômes psychotiques sont également fréquents mais sont

Tableau 1

Résumé des maladies auto-immunes et des encéphalites auto-immunes.

Étiologies	Symptômes psychiatriques	Signes cognitifs	Diagnostic positif	Pronostic et traitement
LED	Symptômes thymiques et psychotiques, atypiques, fluctuants et résistants Catatonie stuporeuse ou agitée	Régression cognitive : langage et mémoire	Plasma : anticorps anti-DNA, anti-ANCA, anti-Sm, et anti-RNP	Bon taux de réponse aux 1 ^{re} lignes. Intérêt des EP (si catatonie). Si résistance : 2 ^e lignes (ex. : azathioprine)
EH	Symptômes thymiques et psychotiques, atypiques, fluctuants et résistants Catatonie stuporeuse ou agitée	Régression cognitive : langage et mémoire	Plasma : anticorps anti-TPO, anti-TG et anti-TRACK. LCR : anticorps anti-TPO et anti-TG, pléiocytose lymphocytaire et bandes oligoclonales	Bon taux de réponse aux 1 ^{re} lignes
Encéphalite Ac NMDA-R	Symptômes thymiques et psychotiques, atypiques, fluctuants et résistants Catatonie stuporeuse ou agitée	Régression cognitive : langage, mémoire, ou trouble désintégratif	LCR : anticorps anti-NMDA-R, pléiocytose, lymphocytaire, hyperprotéinorachie et bandes oligoclonales EEG : ondes delta extrêmes spécifiques	Rechutes : 10 % Mortalité : 4 % Réponse partielle aux 1 ^{re} lignes Intérêt des EP (si catatonie) 2 ^e lignes (ex. : rituximab) souvent nécessaires

LED : lupus érythémateux disséminé ; EH : encéphalopathie d'Hashimoto ; Ac NMDA-R : anticorps anti-récepteurs NMDA ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; TPO : thyroperoxydase ; TG : thyroglobuline ; TRACK : récepteur de la TSH ; EEG : électroencéphalogramme ; EP : échanges plasmatiques.

fortement associés à des symptômes thymiques dépressifs ou maniaques qui prédominent, pouvant ainsi mimer de véritable tableau de manie délirante ou de mélancolie délirante. De plus, la population pédiatrique exprime volontiers plus de symptômes thymiques que psychotiques, avec une prédominance de symptômes maniaques tels qu'une irritabilité, une élation de l'humeur, une désinhibition comportementale, des troubles du sommeil, et une hyperactivité [44,46]. Il est important de noter que ces symptômes psychotiques et thymiques ont une mauvaise réponse aux traitements psychotropes usuels, ce qui renforce l'idée d'une organicité sous-jacente [10,61].

La catatonie est souvent présente et occupe une place majeure dans la présentation clinique des patients souffrant d'encéphalite auto-immune que ce soit sous forme stuporeuse ou agitée. La prévalence estimée en milieu hospitalier de la catatonie de l'enfant et l'adolescent varie beaucoup, entre 0,6 % et 17 % [62,63].

La catatonie peut être une modalité de découverte et d'expression d'une pathologie organique sous-jacente, malgré initialement une présentation psychiatrique. Dans une étude prospective entre 1993 et 2009, Consoli et al. ont suivi l'évolution de 58 jeunes catatoniques, âgés de 10 à 18 ans, et ont pu déterminer les facteurs de risque médicaux et développementaux chez ces jeunes [8]. Ils ont ainsi trouvé que 22,4 % des patients ($n = 13$) présentaient une pathologie organique associée, telles que des encéphalites auto-immunes (anti-NMDA), des encéphalopathies épileptiques, des lupus érythémateux disséminés, des maladies métaboliques et génétiques.

Dans une revue de la littérature, Lahutte et al. ont collecté 38 cas de catatonie secondaire à une pathologie organique chez des enfants et adolescents [64]. Les fréquences des étiologies organiques sont les suivantes : 10 cas de pathologies infectieuses, 10 cas de troubles neurologiques, 12 intoxications iatrogènes ou toxiques, et 6 cas de maladies métaboliques ou génétiques.

En ce qui concerne les maladies auto-immunes, des cas de lupus pédiatriques avec une présentation catatonique au premier

plan ont été rapportés [9,64,65]. Les encéphalites auto-immunes aux nombreux anticorps dont certains non identifiés à l'heure actuelle, donnent fréquemment des catatonies [1,3]. Plusieurs cas de catatonie ont été rapportés au cours d'encéphalite Ac NMDA-R, que ce soit avec ou sans autres symptômes psychiatriques associés [41,43,48,69,70], ou que ce soit avec ou sans un processus tumoral associé [44,51,59,66].

L'objectif des traitements de la catatonie est avant tout symptomatique. Il est évident que le traitement de la pathologie sous-jacente est indispensable, qu'elle soit psychiatrique ou organique. Il n'existe pas de consensus ou de recommandations sur le traitement symptomatique de la catatonie. Malgré des différences cliniques, les approches thérapeutiques de la catatonie chez l'enfant et l'adolescent sont similaires à celles utilisées chez l'adulte. En effet, il existe peu d'études concernant le traitement pharmacologique de la catatonie de l'enfant et l'adolescent, et la plupart des données thérapeutiques sont issues d'études de cas, rapportant leur expérience de l'utilisation de benzodiazépines [68], d'hypnotiques [69], d'antagonistes du glutamate [70], et d'électroconvulsivothérapie (ECT) [71,72]. À l'heure actuelle, il n'existe qu'une seule étude concernant le traitement pharmacologique de la catatonie pédiatrique. Dans cette récente étude rétrospective [73], Raffin et al. ont rapporté rétrospectivement chez 66 enfants et adolescents hospitalisés pour une catatonie l'ensemble des traitements de la catatonie et de la pathologie sous-jacente reçus, la réponse aux traitements reçus et les facteurs associés à une amélioration clinique. Concernant les benzodiazépines, un total de 51 patients (77 %) a reçu des benzodiazépines, avec une efficacité pour 65 % d'entre eux. La dose moyenne quotidienne de lorazépam a été de $5,35 \pm 3,64$ mg/j (allant de 2 à 15 mg/j). L'efficacité des benzodiazépines est significativement associée à moins d'effets indésirables (OR = 0,1, 95 % CI [0–0,64], $p = 0,013$) et moins d'indications à l'ECT (OR = 0,2, 95 % CI [0,03–0,92], $p = 0,037$).

Le dernier aspect important de ces situations cliniques est la régression cognitive. En effet, de véritables régressions

cognitives ont été rapportées et décrites, touchant différents champs d'apprentissages (mémoire, langage, autonomie) chez l'enfant et l'adolescent. La survenue de ces symptômes est plus souvent brutale sans état pré-morbide, même si une évolution insidieuse est possible. Cet aspect cognitif est développé dans le chapitre suivant.

Le point clé est que ces symptômes psychiatriques sont atypiques [11] et fluctuants. Le terme atypique insiste sur l'idée que ces symptômes sont rares chez l'enfant et l'adolescent et que leur association l'est d'autant plus. Le concept d'« atypicité » a déjà été évoqué au sein des maladies neuro-métaboliques avec parfois des présentations de type schizophrénie [61,74–76]. En effet, Bonnot et al. proposent de considérer comme symptômes atypiques [74] : les hallucinations visuelles [77] (plus que les hallucinations acoustico-verbales), les états confusionnels, la catatonie [8], la fluctuation des symptômes, la résistance aux psychotropes [76] et la régression cognitive.

Ces caractéristiques de symptômes se retrouvent dans les pathologies auto-immunes, comme les travaux de Kayser et al. l'ont démontré [11].

À noter que certaines formes d'encéphalites peuvent se chroniciser mimant ainsi des tableaux de schizophrénie ou de troubles de l'humeur [4–7]. Ainsi le risque d'aggravation par les psychotropes est majeur et nécessite d'être vigilant en cas de non-évolution favorable ou de non-réponse sous antipsychotique ou thymorégulateur. De plus, la présentation neurologique peut passer inaperçue ou être interprétée comme des effets secondaires des psychotropes ou une pathologie neurologique concomitante [78].

8. Les aspects cognitifs

La régression cognitive a aussi une place importante dans ces tableaux cliniques complexes. En effet, elle est quasi constante avec une régression brutale des acquisitions et avec des sévérités variables, pouvant aller jusqu'à des tableaux de troubles désintégratifs [10]. Un des domaines les plus concernés par la régression est celui du langage. En effet, les patients connaissent

un déclin progressif de leurs acquis de langage et de discours avec des alogies, des écholalies, des persévérations, voire un mutisme [44–47]. Ces troubles du langage et du discours persistent souvent tout au long des différentes étapes de la maladie. Une autre notion importante concernant ces troubles cognitifs est que les séquelles sont souvent présentes et persistantes plusieurs mois après la phase aiguë et un traitement efficace [2,48]. Titulaer et al. insistent sur le fait que les enfants sont plus sujets aux troubles du langage (régression des acquis) et aux troubles neurologiques (développés ci-dessus) que les adolescents [46]. Finke et al. décrivent des déficits cognitifs persistants après plusieurs années de l'épisode initial, et ceci principalement dans les domaines de la mémoire et des fonctions exécutives [79]. C'est la raison pour laquelle, le profil cognitif doit être évalué à plusieurs reprises au cours des encéphalites auto-immunes afin de pouvoir apprécier la cinétique des troubles cognitifs.

8.1. CAUS score

Afin d'aider à la décision diagnostique, un outil diagnostique le CAUS score, inspiré du principe d'évaluation des effets indésirables des médicaments [80,81], a été développé par l'équipe de Consoli et al. Son but est d'établir si une étiologie organique est à considérer en cas de catatonie [8]. Son utilisation s'est étendue aux pathologies auto-immunes par la même équipe [10]. Ce score comporte 5 items à coter entre 0 et 2 (0 = aucun, 1 = faible, 2 = élevé) :

- l'existence de cas similaires dans la littérature médicale ;
- la présence de signes cliniques ;
- la présence de signes biologiques ;
- la présence d'autres signes para-cliniques ;
- la réponse à un traitement spécifique de la pathologie sous-jacente suspectée.

Les détails de cotation du CAUS score sont détaillés dans le [Tableau 2](#). La finalité est d'obtenir un score de probabilité d'organicité sous-jacente et donc d'orienter la thérapeutique.

Tableau 2
Détails de la cotation du CAUS.

Causality Assessment Score (CAUS)			
Item 1	Existence de cas similaire dans la littérature médicale	D'autres cas similaires ont-ils été décrits et publiés ?	0 = aucun 1 = faible 2 = élevé
Item 2	Présence de signes cliniques	Le patient présente-t-il des symptômes non psychiatriques spécifiques ? Cutané (ex : érythème en aile de papillon...), ou ophtalmologique (ex : cataracte juvénile...), neurologique (régression cognitive, épilepsie...), etc.	0 = aucun 1 = faible 2 = élevé
Item 3	Présence de signes biologiques	Le patient présente-t-il des anomalies biologiques (hématologiques, bilan thyroïdien, anticorps spécifiques, fonction rénale...)?	0 = aucun 1 = faible 2 = élevé
Item 4	Présence d'autres signes para-clinique	Existence d'anomalies (spécifiques ou aspécifiques) en imagerie (Scanner, IRM, Pet-SCAN...)?	0 = aucun 1 = faible 2 = élevé
Item 5	Réponse à un traitement spécifique de la pathologies sous-jacente suspectée	Le patient est-il amélioré cliniquement après avoir reçu un traitement pour l'étiologie suspectée ? Par exemple, traitement anti-épileptique en cas de suspicion d'encéphalopathie épileptique	0 = aucune amélioration 1 = amélioration partielle 2 = amélioration notable
Total			0–10

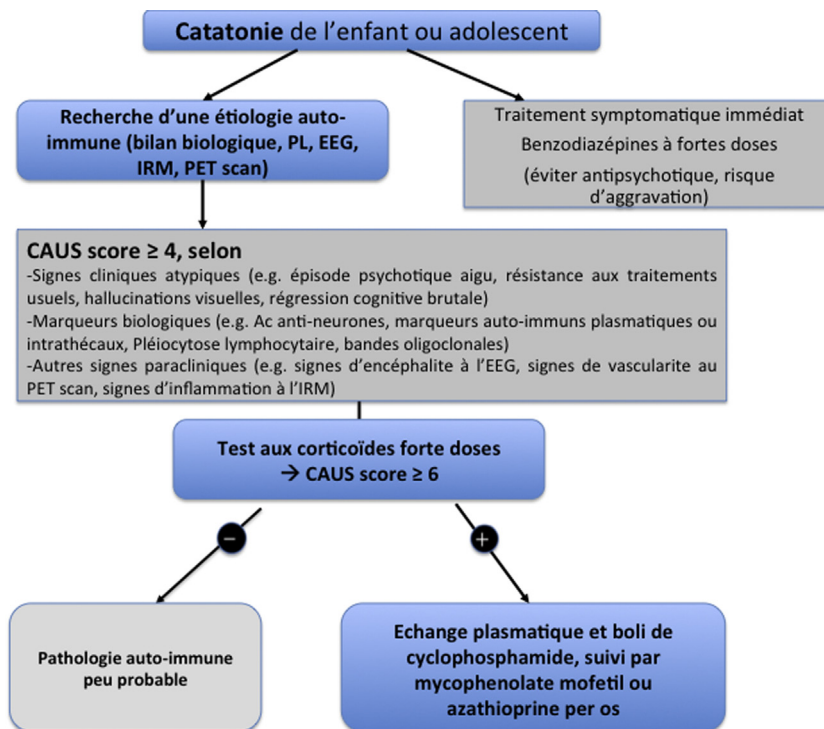


Fig. 2. Algorithme diagnostique et thérapeutique en cas de catatonie chez l'enfant et l'adolescent. PL : ponction lombaire ; EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PET : Positron Emission Tomography.

Un algorithme décisionnel est proposé en Fig. 2, il s'agit d'une proposition faite à partir d'un report de 7 cas [10].

9. Vignettes cliniques

Ces vignettes cliniques sont détaillées dans leur article de référence [10].

9.1. Cas clinique 1

J. est une patiente de 9 ans, sans antécédents médicaux-chirurgicaux particuliers ou psychiatriques. Elle se présente aux urgences pédiatriques pour des propos délirants avec une persécution (possédée par Satan) associés à des hallucinations visuelles, intrapsychiques et une catatonie stuporeuse. J. présente une régression au niveau de la mémoire immédiate et du langage avec un manque du mot. Elle est alors hospitalisée en psychiatrie et est traitée par rispéridone, aggravant la catatonie. L'ensemble des explorations neuro-métaboliques revient négatif et la ponction lombaire est négative pour les anticorps anti-neuronaux. L'IRM retrouve des hypersignaux aspécifiques. Deux mois après son arrivée, un nouveau bilan biologique immunologique retrouve des anticorps anti-nucléaires, des anticorps anti-TPO et anti-TG. Le diagnostic d'encéphalite auto-immune est posé et les EP sont débutés suivis de boli de cyclophosphamide. L'amélioration est notable sur le plan psychiatrique et de la catatonie. En revanche, il persiste des troubles du langage et des troubles mnésiques empêchant la reprise de la scolarité.

9.2. Cas clinique 2

G. est un garçon âgé de 7 ans, sans aucun antécédent personnel médico-chirurgical ou psychiatrique. On ne retrouve aucun trouble des apprentissages ni de retard de développement. En mai 2011, les parents consultent un pédopsychiatre en CMPP devant cette « imagination débordante » et des questionnements atypiques sur la vie et la mort associés à une forte anxiété. Lors d'un voyage en août 2011, le tableau clinique s'aggrave brutalement avec des éléments psychotiques importants associant un délire de persécution, avec ces mécanismes interprétatifs et hallucinatoires au premier plan puisqu'il présente des hallucinations acoustico-verbales, visuelles et olfactives. Une catatonie agitée d'apparition brutale s'ajoute au tableau clinique. G. communique moins et régresse au plan moteur, cognitif et instinctuel de façon brutale. Il reçoit alors plusieurs traitements antipsychotiques sans aucune efficacité. Plusieurs mois après le début des symptômes, plusieurs ponctions lombaires négatives, un bilan néoplasique négatif, un PET-scan retrouve des lésions en faveur d'une évolution chronique de l'encéphalite. L'amélioration clinique ne sera visible qu'après 8 séances d'échanges plasmatiques suivis d'un relais par des cures mensuelles de cyclophosphamide et de mycophénolate-mofetil. Les corticoïdes à fortes doses et les immunoglobulines n'ayant permis aucune amélioration. À un an du début des traitements étiologiques, G. présente des séquelles cognitives qui s'amélioreront avec la rééducation mais G. présentent toujours un déficit cognitif léger. Après deux ans sans troubles du comportement ni signes psychiatriques, une tentative d'arrêt

du mycophénolate-mofétil s'accompagne d'une rechute et de la nécessité d'une reprise de traitement.

10. Discussion

À partir de ces observations et des récentes études présentées dans les paragraphes antérieurs [44,59,66,82], il paraît légitime et crucial de considérer l'aspect atypique (de part leur association, leur sévérité, leur mode d'entrée brutal, leur résistance aux traitements, et leur faible prévalence chez l'enfant et l'adolescent) de la présentation clinique (psychiatrique et cognitive) comme une caractéristique d'une maladie organique sous-jacente. D'où la nécessité de rechercher systématiquement la présence d'inflammation et d'activité auto-immunes (complément, facteurs antinucléaires, anticorps anti-NMDA-R, anti-Yo, anti-Hu, etc.) dans le sang et le LCR via des ponctions lombaires, répétées si nécessaire, car les anticorps peuvent se négativer à un instant « t » et être positifs quelques semaines plus tard. Malgré cela, parfois aucun anticorps n'est retrouvé, comme l'ont montré Hachon et al. [57]. Parmi leurs 48 patients, 27 ont une encéphalite négative à tous les anticorps identifiés à ce jour comme pathogènes.

Ce qui pose la question faut-il quand même les traiter de manière empirique ? Le CAUS score semble être un outil diagnostique intéressant, donnant des arguments en faveur ou non d'une étiologie auto-immune sous-jacente à une catatonie [10]. Ce score nécessite d'être validé et le score « seuil » doit être défini. Ce travail est en cours via une cohorte multicentrique et par une méthode statistique : *receiver operating characteristic* (ROC), permettant de mesurer la capacité d'un test à discriminer entre la population des malades auto-immuns et des malades ne l'étant pas. L'item de la réponse à un traitement spécifique est crucial. En effet, il permet de conforter l'usage empirique d'un traitement immunosuppresseur dans le cas où aucun anticorps spécifique n'a été mis en évidence [10,11].

Concernant le traitement de la pathologie auto-immune sous-jacente, les choix thérapeutiques se répartissent entre :

- les traitements de première ligne : les corticoïdes, les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines ;
- les traitements de deuxième ligne : les molécules comme le rituximab, le cyclophosphamide et le mycophénolate-mofétil [44,49,66,67,82].

Même s'il n'existe pas de recommandations internationales claires sur les modalités et le choix des molécules. Plusieurs auteurs préconisent l'usage de corticoïdes à fortes doses dans un premier temps, du fait de leur efficacité et des bons taux de réponses chez la plupart des patients [59,66,67]. Comme on a pu le voir dans le cas des encéphalites anti-NMDA et du lupus, la question d'associer les EP et leur action périphérique aux corticoïdes est une alternative intéressante, permettant d'améliorer le taux de réponse [54,55]. Les EP ont donc une place importante parmi les premières lignes thérapeutiques.

Ce n'est qu'en cas de non-réponse thérapeutique à la première ligne de traitement (30 % à 40 % des patients) [67] ou bien de rechutes, que les deuxième lignes thérapeutiques devraient être

utilisées [82]. Les recommandations françaises rejoignent cette idée en préconisant l'usage du rituximab en cas d'absence de réponse rapide aux 1^{res} lignes pour les encéphalites anti-NMDA. Il serait bénéfique pour les enfants et les adolescents de prescrire précocement des traitements de deuxième ligne, en tout cas plus rapidement que chez l'adulte [46,83,84].

L'amélioration clinique est clairement liée à la précocité du début du traitement, du fait de la baisse effective des taux d'anticorps circulants. De plus, comme l'ont suggéré Honnorat et al. [51], le pronostic cognitif de ces jeunes patients dépend probablement du délai d'introduction et du caractère agressif du traitement immunosuppresseur [79].

D'autres part, il ne faut pas sous-estimer la place de la réhabilitation cognitive chez ces patients, dont le pronostic cognitif est souvent mauvais et marqué par des séquelles même après des mois de traitements immunosuppresseurs. Il est nécessaire que ces thérapeutiques immunosuppressives soient discutées de manière pluridisciplinaire et après concertation avec les équipes de médecine interne et/ou de neuro-pédiatrie afin d'estimer la balance bénéfice/risque. La Fig. 2 représente un algorithme diagnostique et thérapeutique, utilisé pour une cohorte de 7 patients [10]. Le but est de proposer une première ébauche d'une conduite à tenir pluridisciplinaire tenant compte des différentes données de la littérature concernant les traitements immunosuppresseurs.

11. Conclusion

Au final, il apparaît légitime d'évoquer et de rechercher ces pathologies auto-immunes parmi les autres étiologies organiques, devant tout enfant ou adolescent présentant des symptômes psychiatriques aigus et atypiques, des tableaux de régression cognitive et des résistances aux traitements usuels. Les examens biologiques immunologiques, même invasifs, doivent être répétés, si nécessaire. Quant au traitement étiologique, les immunosuppresseurs doivent être débutés le plus précocement, et leur utilisation empirique vaut la peine d'être considérée en l'absence de preuve biologique d'anticorps.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dalmau J, Bataller L. Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical immunological classification with therapeutic implications. *Neurologia* 2007;22(8):526–37.
- [2] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8.
- [3] Takahashi Y, Yamazaki E, Nishimura S, Tsunogae H, Niwa K, Dalmau J, et al. Acute limbic encephalitis and NMDA type-glutamate receptor. *Rinsho Shinkeigaku* 2008;48(11):926–9.
- [4] Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44(12):2475–87.
- [5] Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ, Maatkamp A, Klinkenberg S, van Kranen-Mastenbroek VHJM, et al. [Anti-NMDA-receptor

- encephalitis: a new axis-III disorder in the differential diagnosis of childhood disintegrative disorder, early onset schizophrenia and late onset autism]. *Tijdschr Voor Psychiatr* 2012;54(5):475–9.
- [6] Suzuki Y, Kurita T, Sakurai K, Takeda Y, Koyama T. [Case report of anti-NMDA receptor encephalitis suspected of schizophrenia]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2009;111(12):1479–84.
- [7] Prat S, Jouan Y, Magnant J, Graux J, El-Hage W. Hashimoto encephalopathy diagnosis after 40 years of a schizophrenia-like disorder. *Schizophr Res* 2012;139(1–3):269–70.
- [8] Consoli A, et al. Medical and developmental risk factors of catatonia in children and adolescents: a prospective case-control study. *Schizophr Res* 2012;137(1–3):151–8.
- [9] Marra D, Amoura Z, Soussan N, Haroche J, Consoli A, Ghillami-Dalbin P, et al. Plasma exchange in patients with stuporous catatonia and systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom* 2008;77(3):195–6.
- [10] Ferrafiat V, Raffin M, Deiva K, Salle-Collemiche X, Lepine A, Spodenkiewicz M, et al. Catatonia and autoimmune conditions in children and adolescents: should we consider a therapeutic challenge? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016 [Epub ahead of print].
- [11] Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167(9):1039–50.
- [12] Kuo YL, Tsai HF, Lai MC, Lin CH, Yang YK. Anti-NMDA receptor encephalitis with the initial presentation of psychotic mania. *J Clin Neurosci* 2012;19(6):896–8.
- [13] Kamphuis S, Silverman EX. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:538–46.
- [14] Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257–68.
- [15] Kurahara DK, Grandinetti A, Fujii LL, Tokuda AA, Galaría JA, Han MJ, et al. Visiting consultant clinics to study prevalence rates of juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus across dispersed geographic areas. *J Rheumatol* 2007;34:425–9.
- [16] Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 2012;59:345–64.
- [17] Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatrics* 2008;152:550–6.
- [18] Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57:456–9.
- [19] Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008;17:314–22.
- [20] Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:412–5.
- [21] Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011;20:1345–55.
- [22] Brunner HI, Ruth NM, German A, Nelson S, Passo MH, Roebuck-Spencer T, et al. Initial validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:1174–82.
- [23] Muscal E, Bloom DR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus* 2010;19:268–79.
- [24] Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:556–62.
- [25] Nwobi O, Abitbol CI, Chandrar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008;23:413–9.
- [26] Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 2008;93:401–6.
- [27] Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60(2):164–71.
- [28] Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol* 2015;52(4):373–82.
- [29] Afshari M, Afshari ZS, Schuele SU. Pearls & oysters: Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2012;78(22):e134–7.
- [30] Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Feldt-Rasmussen U, et al. Hashimoto's encephalopathy: a rare proteiform disorder. *Autoimmun Rev* 2016.
- [31] Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, Reed AM, Brands CK. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):686–90.
- [32] Carlone C, Todini L, Marini I, Majorana M, Casciato S, Giallonardo AT, et al. Acute psychiatric presentation of steroid-responsive encephalopathy: the under recognized side of autoimmune thyroiditis. *Riv Psichiatr* 2013;48(2):169–73.
- [33] Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, Blanchard G, Steshenko D, Loiseau-Corvez MN, et al. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(3):280–7.
- [34] Erol I, Saygi S, Alehan F. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2011;45:420e2.
- [35] Tamagno G, Celik Y, Simo R, et al. Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Graves' disease: clinical manifestations, follow-up, and outcomes. *BMC Neurol* 2010;10:27.
- [36] Berger I, Castiel Y, Dor T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment - unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 2010;99(12):1903–5.
- [37] Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 2010;288(1–2):194–6.
- [38] Alink J, de Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992;97(4):451–3.
- [39] Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013;331(1–2):67–71.
- [40] Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):132.
- [41] Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, Nath A, Hillis AE. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005;64(1):165–6.
- [42] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594–604.
- [43] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36.
- [44] Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66(1):11–8.
- [45] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835–44.
- [46] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(2):157–65.
- [47] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63–74.
- [48] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008;70:504–11.

- [49] Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry* 2011;168(3):245–51.
- [50] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655–67.
- [51] Honnorat J, Didelot A, Karantoni E, Ville D, Ducray F, Lambert L, et al. Autoimmune limbic encephalopathy and anti-Hu antibodies in children without cancer. *Neurology* 2013;80(24):2226–32.
- [52] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391–404.
- [53] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79(11):1094–100.
- [54] Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, Pelizza MF, Toldo I, Bertossi C, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review. *Brain Dev* 2016;38(7):613–22.
- [55] Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;76(1):108–19.
- [56] Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *J Ann Neurol* 2014;75(2):317–23.
- [57] Hacohen Y, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:748–55.
- [58] Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L, et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25(1):26–30.
- [59] Armangue, et al. Pediatric Anti-NMDAR encephalitis – clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013;162(4):850–6.e2.
- [60] Barry H, Byrne S, Barrett E, Kieran C, Murphy D. Anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsychBull* 2015;39(1):19–23.
- [61] Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci* 2015;9:177.
- [62] Cohen D, Flament M, Dubos PF, Basquin M. The catatonic syndrome in young people. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(8):1040–6.
- [63] Thakur A, Jagadheesan K, Dutta S, Sinha VK. Incidence of catatonia in children and adolescents in a paediatric psychiatric clinic. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37(2):200–3.
- [64] Lahutte B, Cornic F, Bonnot O, Consoli A, An-Gourfinkel I, Amoura Z, et al. Multidisciplinary approach of organic catatonia in children and adolescents may improve treatment decision making. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1393–8.
- [65] Lanham JG, Brown MM, Hughes GR. Cerebral systemic lupus erythematosus presenting with catatonia. *Postgrad Med J* 1985;61(714):329–30.
- [66] Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2516–22.
- [67] Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 2012;27(11):1460–9.
- [68] Taylor MA, Fink M. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am J Psychiatry* 2003;160(7):1233–41.
- [69] Zaw ZF, Bates GD. Replication of zolpidem test for catatonia in an adolescent. *Lancet* 1997;349(9069):1914.
- [70] McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. Topiramate effect in catatonia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(2):234–8.
- [71] Consoli A, et al. Moderate clinical improvement with maintenance ECT in a 17-year-old boy with intractable catatonic schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(4):250–4.
- [72] Weiss M, Allan B, Greenaway M. Treatment of catatonia with electroconvulsive therapy in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(1):96–100.
- [73] Raffin M, Zugaj-Bensaou L, Bodeau N, Milhiet V, Laurent C, Cohen D, et al. Treatment use in a prospective naturalistic cohort of children and adolescents with catatonia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24(4):441–9.
- [74] Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:65.
- [75] Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis* 2007;30(5):631–41.
- [76] Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 2013;36(4):687–702.
- [77] Teeple RC, Caplan JP, Stern TA. Visual hallucinations: differential diagnosis treatment. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2009;11(1):26–32.
- [78] Leboyer M, Oliveira J, Tamouza R, Groc L. Is it time for immunopsychiatry in psychotic disorders? *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(9):1651–60.
- [79] Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandering KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(2):195–8.
- [80] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie* 1985;40(2):111–8.
- [81] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239–45.
- [82] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Clinical features, treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;78(1) [Supplement PL01.001].
- [83] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2015;15(12):1391–419.
- [84] Zekeridou A, Karantoni E, Viaccoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015;262(8):1859–66.