

---

## **MALADIES AUTO-IMMUNES ET TROUBLES MENTAUX** **CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT**

**Z. EL MAATAOUI, H. BELHADGA, H. KISRA**

Service de Pédopsychiatrie

Hôpital Universitaire Psychiatrique Ar-Razi, Salé

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Université Mohammed V de Rabat- Maroc

### **RESUME**

*Les maladies auto-immunes jouent un rôle dans l'étiologie d'un ensemble de troubles psychotiques ce qui a suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies. Cette hypothèse est étayée par des résultats génétiques associant des marqueurs liés au système immunitaire et aux troubles mentaux, et par des études cliniques révélant une augmentation des niveaux de marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de troubles mentaux. Plusieurs études épidémiologiques à grande échelle ont trouvé des associations positives entre les maladies auto-immunes et la psychose. Des études transversales ont révélé une prévalence plus élevée de diagnostics psychiatriques chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes, et des études longitudinales ont montré des associations bidirectionnelles entre plusieurs maladies auto-immunes et les risques accrus associés aux troubles mentaux.*

*Dans une première partie, nous aborderons la discussion de cas cliniques concernant trois patients suivis au service pour des troubles mentaux avec des pathologies auto-immunes sous-jacentes. 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]. De plus, les enjeux thérapeutiques seront aussi traités dans la 3ième partie de la discussion car le délai d'introduction de traitements immunosuppresseurs agressifs conditionne le pronostic de ces patients.*

**Mots-Clés** : Maladies auto-immunes, encéphalite, thyroïdites, diabète , catatonie

## **INTRODUCTION :**

Depuis une dizaine d'année, 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 maladies 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 (0,8/100 000). 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 [4–5].

## **METHODE :**

Nous avons mené notre étude à travers l'analyse de trois cas cliniques concernant des patients suivis au service de pédopsychiatrie de l'hôpital Ar-razi de rabat, et présentant respectivement une encéphalite à Ac anti NMDA-R, une thyroïdite d'Hashimoto et un diabète de type 1, ces patients présentaient chacun des tableaux psychiatriques variés.

La recherche dans la littérature a été réalisée via des recherches Pubmed et Google scholar en utilisant les termes suivants : « children auto-immune encephalitis », « pediatric diabet », « pediatric Hashimoto encephalopathy », « pediatric catatonia », « psychotic disorder AND auto-immune conditions », « pediatric auto-immune disorders », « mania AND auto-immune disorders », « anti-NMDA receptor encephalitis AND pediatric », « Immunosuppressive treatment AND pediatric », « auto-immune encephalitis treatment AND pediatric ».

## **RESULTATS :**

### **Observation numéro 1 :**

Y est un enfant de 12 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, son histoire développementale se serait déroulée sans anomalies, ayant consulté dans notre service il y a un an pour une irritabilité, une perte de plaisir et de l'intérêt et des troubles de concentration avec une baisse d'appétit et des troubles de sommeil, le diagnostic retenu était un trouble dépressif caractérisé. Y a bénéficié d'une prise en charge à base de thérapie cognitivo-comportementale pendant 10 semaines sans aucune amélioration, et puis il a été mis sous deux classes différentes d'antidépresseurs, à durée et à doses suffisantes.

Devant la non amélioration de sa symptomatologie dépressive, un bilan d'organicité a été demandé qui était en faveur d'une hypothyroïdie limite, un avis endocrinologue a été sollicité et le diagnostic de thyroïdites de Hashimoto a été retenu, après quelques mois d'un traitement à base d'hormones thyroïdiennes de synthèse associé à un traitement combiné à

base de TCC avec un antidépresseur, l'état du patient a connu une amélioration significative sur les tests psychométriques réalisés à l'aide des inventaires de dépression (BDI) .

### **Observation numéro2 :**

F est un enfant de 14 ans, ayant comme ATCD une épilepsie depuis l'âge de 12 ans, reçu en consultation parce qu'il a présenté d'une façon brutale et sans facteur déclenchant apparent, une symptomatologie faite d'une agitation psychomotrice, une verbalisation de propos délirants et obscènes et des hallucinations visuelles. Il a été mis sous rispéridone 1mg sans nette amélioration de sa symptomatologie clinique. L'évolution s'est marqué par la suite par l'installation d'une hémiplégié droite avec une cécité mono-oculaire homolatérale, une IRM faite est revenue sans particularités alors que la ponction lombaire a révélé une encéphalite auto-immune à anticorps anti-NMDA positifs, le patient a reçu un traitement à base d'immunosuppresseurs avec une régression des crises épileptiques en premier, puis une amélioration des troubles moteurs et les manifestations psychotiques étaient les dernières à s'améliorer.

### **Observation numéro 3 :**

S. est un enfant de 5ans, connue porteuse d'un diabète de type 1 depuis l'âge de 5ans, avec plusieurs hospitalisations pour déséquilibre glycémique, ayant consulté dans notre formation vers l'âge de 8ans pour un retard de langage avec trouble des interactions sociales, stéréotypies verbales et motrices, un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme a été retenu et la patiente a été prise en charge en hôpital de jour.

### **DISCUSSION :**

À partir de ces observations et des résultats des études faites durant les dernières années [11,12,13,14], il paraît légitime et crucial de considérer l'aspect atypique de la présentation clinique du trouble psychiatrique (de par son association, sa sévérité, son mode d'entrée brutal, sa résistance aux traitements, et sa faible prévalence chez l'enfant et l'adolescent) 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 Hacoheh et al. [15]

### **Thyroïdite de Hashimoto :**

La thyroïdite de Hashimoto (HT) est une maladie thyroïdienne auto-immune fréquente, qui touche environ 5 % de la population générale, en particulier les femmes [16], c'est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie acquise chez l'enfant et l'adolescent. L'HT se caractérise par une infiltration intrathyroïdienne de monocytes et une augmentation des auto-anticorps sériques, tels que les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) et les anticorps anti-peroxydase thyroïdienne (anti-TPO) [17]. L'hypothyroïdie peut entraîner des déficits neuropsychologiques, notamment la dépression et l'anxiété [18]. Ce n'est que depuis quelques années que l'on reconnaît de plus en plus la prévalence élevée des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'HT [19,20,21,22,23]. Les symptômes de dépression et d'anxiété sont plus fréquents chez les patients atteints d'HT que dans la population générale [21]. Les données de neuro-imagerie des patients atteints d'HT, même ceux ne présentant pas de symptômes psychiatriques, révèlent des altérations de la perfusion cérébrale, en particulier dans le cortex frontal [24], une région cérébrale clef pour le contrôle des comportements

émotionnels [25]. Dans le même ordre d'idée, une autre étude d'imagerie a montré une diminution de la densité de la matière grise dans le gyrus frontal inférieur gauche chez ces patients [26].

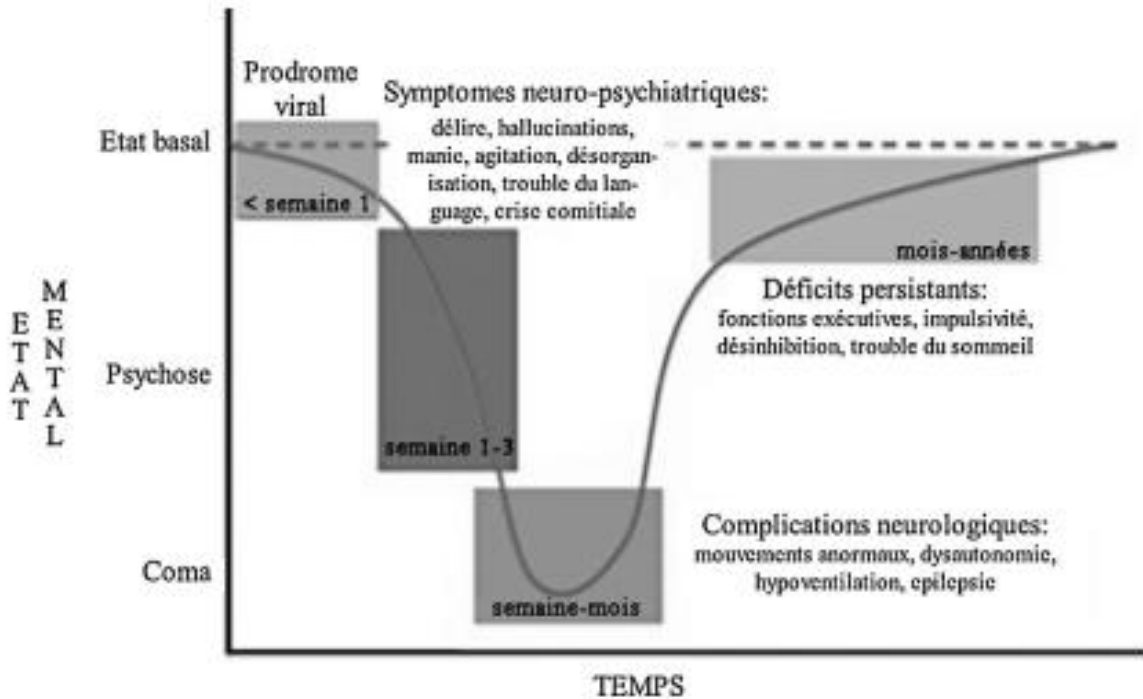
La découverte de la thyroïdite chez notre patient s'est faite après avoir demandé un bilan thyroïdien face à la résistance de son trouble dépressif aux antidépresseurs, les hormones thyroïdiennes sont revenues dans la limite inférieure de la normale, le reste du bilan sanguin et radiologique était en faveur d'une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto. En outre, on a démontré dans une étude qu'un trouble neuropsychiatrique sévère indépendant du statut thyroïdien a été décrit comme visant exceptionnellement les patients souffrant d'HT [27, 28]. L'ensemble de ces données suggère fortement un mécanisme primaire spécifique au cerveau, indépendant du niveau d'hormones thyroïdiennes. Cependant, les mécanismes de lésion cérébrale responsables des déficiences psychologiques dans le contexte de l'HT restent peu clairs.

### **Encéphalite auto-immune :**

L'encéphalite à récepteurs anti-N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) est une maladie auto-immune grave mais traitable, récemment caractérisée [29]. Elle se compose d'une constellation unique de symptômes cognitifs, moteurs et psychiatriques. Presque tous les patients présentent initialement des symptômes psychiatriques, notamment de l'anxiété, de l'agitation, un comportement bizarre, des pensées paranoïaques délirantes et des hallucinations auditives ou visuelles. Ces symptômes sont suivis, dans les jours ou les semaines qui suivent par un développement en plusieurs étapes fait d'altérations de la parole, d'insomnie, de crises d'agitation et de troubles moteurs. Dans les phases précoces surtout, des événements paroxystiques non épileptiques et des crises épileptiques convulsives ou non convulsives coexistent, parfois difficilement distinguables sur le plan clinique (Nosadini et al., 2015).

Dans notre étude, le patient a présenté une symptomatologie faite de troubles délirants et hallucinatoires précédés par des crises épileptiques des mois auparavant, et puis les troubles moteurs et neurologiques se sont installés, cette chronologie d'apparition des symptômes semble suivre ce qui est décrit dans la littérature.

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



**Fig. 1.** Les différentes phases cliniques dans l'encéphalite anti-NMDA-R

Les mécanismes qui sous-tendent les manifestations symptomatiques de l'encéphalite anti-NMDAR ne sont pas complètement compris, cependant, ils ont été traditionnellement attribués aux effets des anticorps sur les circuits médiés par les récepteurs NMDA.

Les troubles psychiatriques, souvent sévères, représentent les symptômes "centraux" de l'encéphalite NMDAR (Finke et al., 2012; McKeon et al., 2017), et ils ont été expliqués par la désinhibition des voies excitatrices dans les circuits frontaux-sous-corticaux (Florance-Ryan & Dalmau, 2010).

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.

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. Le patient de notre étude garde une atteinte cognitive assez marquée dans les domaines de mémoire de travail et la rapidité de traitement de l'information.

En ce qui concerne les rechutes, Titulaer et al. ont retrouvé un taux de rechutes de 12 % dont 33 % avec de multiples rechutes [31]. 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) [32]. 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 associée à la résection chirurgicale de la tumeur, si celle-ci est retrouvée.

### **Diabète de type 1 :**

Dans une étude [33] de cohorte basée sur la population, on a constaté que les personnes atteintes de diabète de type 1 pendant l'enfance présentaient un risque plus élevé de troubles du développement neurologique que leurs homologues de la population générale, et que ce risque augmentait lorsque les taux moyens d'HbA1c étaient plus élevés. Un mécanisme potentiel expliquant cette association est la sécrétion altérée de cytokines auto-immunes, car une sécrétion élevée d'IL-1 et d'IL-6 par rapport aux témoins sains a été observée chez les autistes [34], ainsi que chez les personnes atteintes de diabète de type 1 [35, 36] et de diabète de type 2 [37, 38]. Cette sécrétion accrue de cytokines et un dérèglement immunitaire dès le plus jeune âge pourraient contribuer à la destruction apoptotique des cellules bêta pancréatiques, conduisant à la manifestation clinique du diabète de type 1 ou du diabète de type 2 plus tard dans la vie [39, 40], dans ce sens, la patiente de notre étude a été diagnostiquée diabétique à l'âge de 4 ans alors que les symptômes détectant un TSA ne faisaient leur apparence que plus tard avec une difficultés à gérer ses déséquilibres des taux glycémiques. On a également démontré qu'un mauvais contrôle glycémique, évalué à l'aide d'un taux d'HbA1c variant dans le temps, était un facteur de risque indépendant de troubles neurodéveloppementaux ultérieurs chez les enfants atteints de diabète de type 1 [38].

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 majeur 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 [41], 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. [42].

Dans les cas d'encéphalopathies d'Hashimoto, les symptômes psychotiques sont également fréquents mais sont 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 élévation de l'humeur, une désinhibition comportementale, des troubles du sommeil, et une hyperactivité [43,44]. 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 [45].

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 %. 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 [46]. 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 [47,48]. 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 [51,52].

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 [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. 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]. 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. 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 [53]. 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.

Un outil diagnostique le CAUS score, a été inspiré du principe d'évaluation des effets indésirables des médicaments [54,55], 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. Son utilisation s'est étendue aux pathologies auto-immunes par la même équipe. 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 paracliniques ;

- la réponse à un traitement spécifique de la pathologie sous-jacente suspectée.

La finalité est d'obtenir un score de probabilité d'organicité sous-jacente et donc d'orienter la thérapeutique.

<b>Détails de la cotation du CAUS</b>			
<b>Causality Assessment Score (CAUS)</b>			
<b>Item 1</b>	Existence de cas similaire dans la littérature médicale	D'autres cas similaire sont-ils été décrits et publiés?	0=aucun 1=faible 2=élevé
<b>Item 2</b>	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
<b>Item 3</b>	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
<b>Item 4</b>	Présence d'autres signes para-clinique	Existence d'anomalies (spécifiques oua spécifiques) en imagerie (Scanner, IRM, Pet-SCAN...)?	0 = aucun 1 = faible 2 = élevé
<b>Item 5</b>	Réponse à un traitement spécifique de la pathologie 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
<b>total</b>			

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 [55].

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 Honorat et al. [56], le pronostic cognitif de ces jeunes patients dépend probablement du délai d'introduction et du caractère agressif du traitement immunosuppresseur [57]. 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 bénéfique/risque.

### **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.

## **REFERENCES :**

- [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. Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr Q.* (1953) 27:663–81.
- [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] : Pilkington TL. The coincidence of rheumatoid arthritis and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* (1956) 124:604–6. doi: 10.1097/00005053-195612000-00007
- [6] : Trevathan RD, Tatum JC. Rarity of concurrence of psychosis and rheumatoid arthritis in individual patients; report of a case. *J Nerv Ment Dis.* (1954) 120:83–4
- [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] : 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.
- [12] : 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.
- [13] : 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.
- [14] : Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, BaliceGordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63–74.

- [15] : Hacoheh 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.
- [16] : Siriweera EH, Ratnatunga NV. Profile of Hashimoto's thyroiditis in Sri Lankans: is there an Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. *Thyroiditis*. *N Engl J Med*. 2003;348:2646–55.
- [17] : increased risk of ancillary pathologies in Hashimoto's thyroiditis? *J Thyroid Res*. 2010.
- [18] : Carta MG, Hardoy MC, Carpiello B, Murru A, Marci AR, Carbone F, Deiana L, Cadeddu M, Mariotti S. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and Euthyroid goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;1:23.29. Giynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:95–8.
- [19] : Kirim S, Keskek SO, Koksall F, Haydardedeoglu FE, Bozkirli E, Toledano Y. Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2012;59:705–8
- [20] : Giynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:95–8.
- [21] : Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, Bolayir B, Akturk M, Arslan E, Ozkan C, Cakir N, Balos Toruner F. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J*. 2017;64:425–9.
- [22] : Millan MJ, Rivet JM, Gobert A. The frontal cortex as a network hub controlling mood and cognition: probing its neurochemical substrates for improved therapy of psychiatric and neurological disorders. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1099–128.
- [23] : Piga M, Serra A, Deiana L, Loi GL, Satta L, Di Liberto M, Mariotti S. Brain perfusion abnormalities in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1639–44
- [24] : Millan MJ, Rivet JM, Gobert A. The frontal cortex as a network hub controlling mood and cognition: probing its neurochemical substrates for improved therapy of psychiatric and neurological disorders. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1099–128.
- [25] : Leyhe T, Ethofer T, Bretscher J, Kunle A, Sauberlich AL, Klein R, Gallwitz B, Haring HU, Fallgatter A, Klingberg S, et al. Low performance in attention testing is associated with reduced grey matter density of the left inferior frontal gyrus in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brain Behav Immun*. 2013;27:33–7.
- [26] : Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N, Bromfield E, Samuels MA, Folkerth R. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:601–2.
- [27] : Zhao W, Li J, Wang J, Guo Y, Tuo H, Kang Z, Jiang B, Wang R, Wang D. A case of Hashimoto encephalopathy: clinical manifestation, imaging, pathology, treatment, and prognosis. *Neurologist*. 2011;17:141–

- [28] : Zhao W, Li J, Wang J, Guo Y, Tuo H, Kang Z, Jiang B, Wang R, Wang D. A case of Hashimoto encephalopathy: clinical manifestation, imaging, pathology, treatment, and prognosis. *Neurologist*. 2011;17:141–3.
- [29] : (Dalmau et al., 2007, 2008 ; Dalmau, Lancaster, Martinez-Hernandez, Rosenfeld, & Balice-Gordon, 2011 ; Sartori et al., 2015)
- [30] : clinique (Finke et al., 2012 ; pour une revue, voir McKeon et al., 2017)
- [31] : 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
- [32] : 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.
- [33] : Poor glycaemic control is associated with increased risk of neurodevelopmental disorders in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based cohort study
- [34] : Masi A., Glozier N., Dale R., Guastella A.J. The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder. *Neurosci. Bull.* 2017;33(2):194–204. doi: 10.1007/s12264-017-0103-8.
- [35] : Grishman E.K., White P.C., Savani R.C. Toll-like receptors, the NLRP3 inflammasome, and interleukin-1 $\beta$  in the development and progression of type 1 diabetes. *Pediatr. Res.* 2012;71(6):626–632.
- [36] : Snell-Bergeon J.K., West N.A., Mayer-Davis E.J., Liese A.D., Marcovina S.M., D’Agostino R.B., Jr, Hamman R.F., Dabelea D. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
- [37] : Chen M., Su T., Chen Y., Hsu J., Huang K., Chang W., Chen T., Bai Y. Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: a nationwide population-based study. *Res. Autism Spectr. Disord.* 2013;7(2):205–212.
- [38] : Cieślak M., Wojtczak A., Cieślak M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. *Acta Biochim. Pol.* 2015;62(1):15–21
- [39] : Chen M.H., Lan W.H., Hsu J.W., Huang K.L., Su T.P., Li C.T., Lin W.C., Tsai C.F., Tsai S.J., Lee Y.C., Chen Y.S., Pan T.L., Chang W.H., Chen T.J., Bai Y.M. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2016
- [40] : Chen M.H., Lan W.H., Hsu J.W., Huang K.L., Su T.P., Li C.T., Lin W.C., Tsai C.F., Tsai S.J., Lee Y.C., Chen Y.S., Pan T.L., Chang W.H., Chen T.J., Bai Y.M. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes Care.* 2016
- [41] : Armangué, 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.
- [42] : Barry H, Byrne S, Barrett E, Kieran C, Murphy D. Anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 2015;39(1):19–23

- [43] : 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.
- [44] : 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.
- [45] : Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci* 2015;9:177
- [46] : 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.
- [47] : 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.
- [48] : 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 NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1393–8.
- [49] : Lanham JG, Brown MM, Hughes GR. Cerebral systemic lupus erythematosus presenting with catatonia. *Postgrad Med J* 1985;61(714):329–30.
- [50] : 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.
- [51] : Zaw ZF, Bates GD. Replication of zolpidem test for catatonia in an adolescent. *Lancet* 1997;349(9069):1914.
- [52] : McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. Topiramate effect in catatonia: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(2):234–8.
- [53] : 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.
- [54] : 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.
- [55] : Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Clinical features, treatment and outcome of 500 patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2017;78(1) [Supplement PL01.001]
- [56] : 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.
- [57] : Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;83(2):195–8.