

Schizophrénies à début précoce (SDP) Actualités

David COHEN

Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, GH Pitié-Salpêtrière
Institut des Systèmes Intelligents et de Robotiques, Sorbonne Université,
Paris

Conflits d'intérêt

Au court des deux dernières années, David Cohen a reçu des honoraires de la part des laboratoires ou sociétés privés:

Lundbeck, Shire, Janssen et Roche

pour un montant total inférieur à 10 000 euros annuel

Plan de la présentation

- **Rappel historique et épidémiologique**
- **Etiopathogénie: quelques données générales**
- **Actualités cliniques**
 - **Formes cliniques répertoriées dans les grands échantillons**
 - **Syndrome catatonique**
- **Schizophrénie « secondaire » avec étiologie organique retrouvée**
 - **Génétiques et métaboliques**
 - **Auto-immunes**
- **Actualités sur les abords thérapeutiques**

Historique

1^{ère} description d'un garçon de **11 ans** présentant des symptômes psychotiques « **Perfect's report** » cité par Walsh (1964) in « *The pre-history of child psychiatry* »

Dans « *Les troubles psychiques de l'enfance* », Emminghaus introduit une **perspective développementale** dans l'étude des psychoses (« *cerebral neurasthenia* ») chez l'enfant

Kraepelin observe que la *dementia praecox* peut débuter **avant l'âge de 10 ans** (3.5%)

Kanner différencie **l'autisme**, par rapport à la psychose infantile et aux troubles désintégratifs

Dans le **DSM-III** et dans l'**ICD-9**, le diagnostic de schizophrénie à début précoce répond aux mêmes critères que ceux des formes adultes

1770

1809

1887

1911

1919

1957

1971

1978-1980

1990

Dans son « *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* », Pinel décrit un enfant de **13 ans** présentant des symptômes psychotiques

Selon **Bleuler**, **0.5-1%** des sujets atteints d'une psychose schizophrénique a débuté ses symptômes **avant l'âge de 10 ans**; **4% avant l'âge de 15 ans**

Les travaux de **Rutter** et de **Kolvin** ont posé les bases diagnostiques distinctives des **schizophrénies à début précoce**

Début de l'étude longitudinale et pluridisciplinaire de sujets atteints d'une schizophrénie infantile (**COS**) au niveau du **NIMH**

Définition et épidémiologie

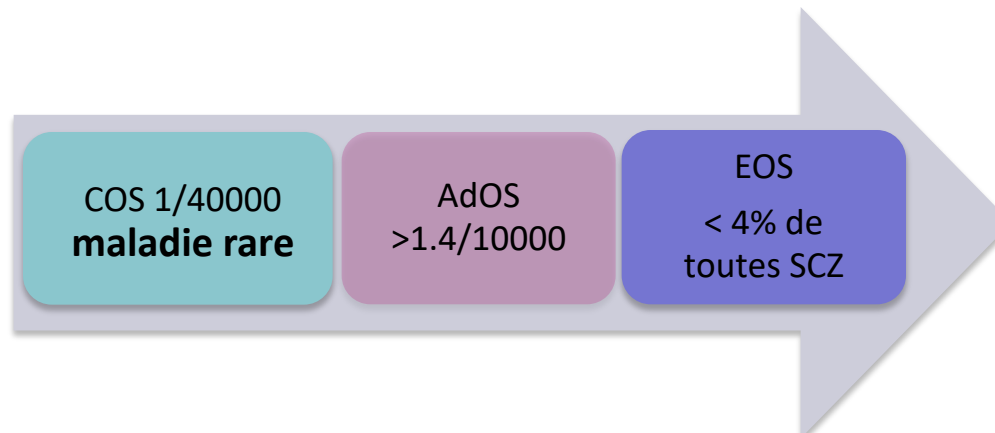
La schizophrénie est un trouble multifactoriel du développement cérébral à expression psychiatrique

Les schizophrénies à début précoce (SDP) et très précoce (SDTP) sont définies exclusivement par l'âge de début :

SDP avant 18 ans (EOS)

SDTP avant 12 ans (VEOS)

En littérature, on retrouve aussi AdOS (avant 15 ans) et COS (avant 13 ans)



Loranger et al., 1990; Werry et al., 1992; Galdos et al., 1993; Remdschmidt et al., 1994; Russell et al., 1994; Volkner et al., 1996; McLellan et al., 1997; Rapoport & Inoff-Germain 2000

La SCZ à début précoce

Schématiquement les SDP sont par rapport au Schizophrénies de l'adulte :

- Plus de formes familiales *Asarnow 2001 et Nicolson 2003 (11 vs 23 %)*
- Présentent plus de symptômes négatifs
- Touche plus les garçons
- Plus sévère *Remschmidt 2007 Werry 1994*
- D'évolution plus défavorable *Remschmidt 2007*
- Présentant plus d'antécédents développementaux *Alaghband- Rad 1995*
- Associées à plus de pathologies organiques ? (pas de données)
- Les études sur les prodromes/risques montrent qu'à l'adolescence le taux de transition vers une SCZ est faible

Données de la cohorte du NIMH Rapoport 2005 Mol Psy de celle de UCLA et celle de Marburg

Mais le diagnostic est stable sur la durée, il s'agit d'une forme précoce de schizophrénie

Nicolson & Rapoport Biol Psy 1999

Plan de la présentation

- Rappel historique et épidémiologique
- **Etiopathogénie: quelques données générales**
- Actualités cliniques
 - Formes cliniques répertoriées dans les grands échantillons
 - Syndrome catatonique
- Schizophrénie « secondaire » avec étiologie organique retrouvée
 - Génétiques et métaboliques
 - Auto-immunes
- Actualités sur les abords thérapeutiques

Etiopathogénie



Genes

- Much higher risk to identical than to fraternal twins of patients
- Increased risk to biological relatives



Neurodevelopment

- abnormal neuronal growth and cortical organization

Prenatal risk factors

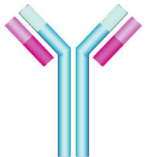


- Infection exposure during pregnancy (Rubella; HSV-2; Toxoplasma Gondii)
- Obstetrical complications (OC)
- ↑ risk (suggesting effect of brain hypoxia)
- but OC could be a consequence of genetic liability



Infectious exposure

- Prevalence of seropositivity to Toxoplasma Gondii in SCZ > in controls
- ↑ risk after many types of infections – possible role of maternal immune activation and cytokines
- Infections: Lyme disease; viral encephalitis



Social risk or genetic liability for psychosis? A study of children born in Sweden and reared by adoptive parents

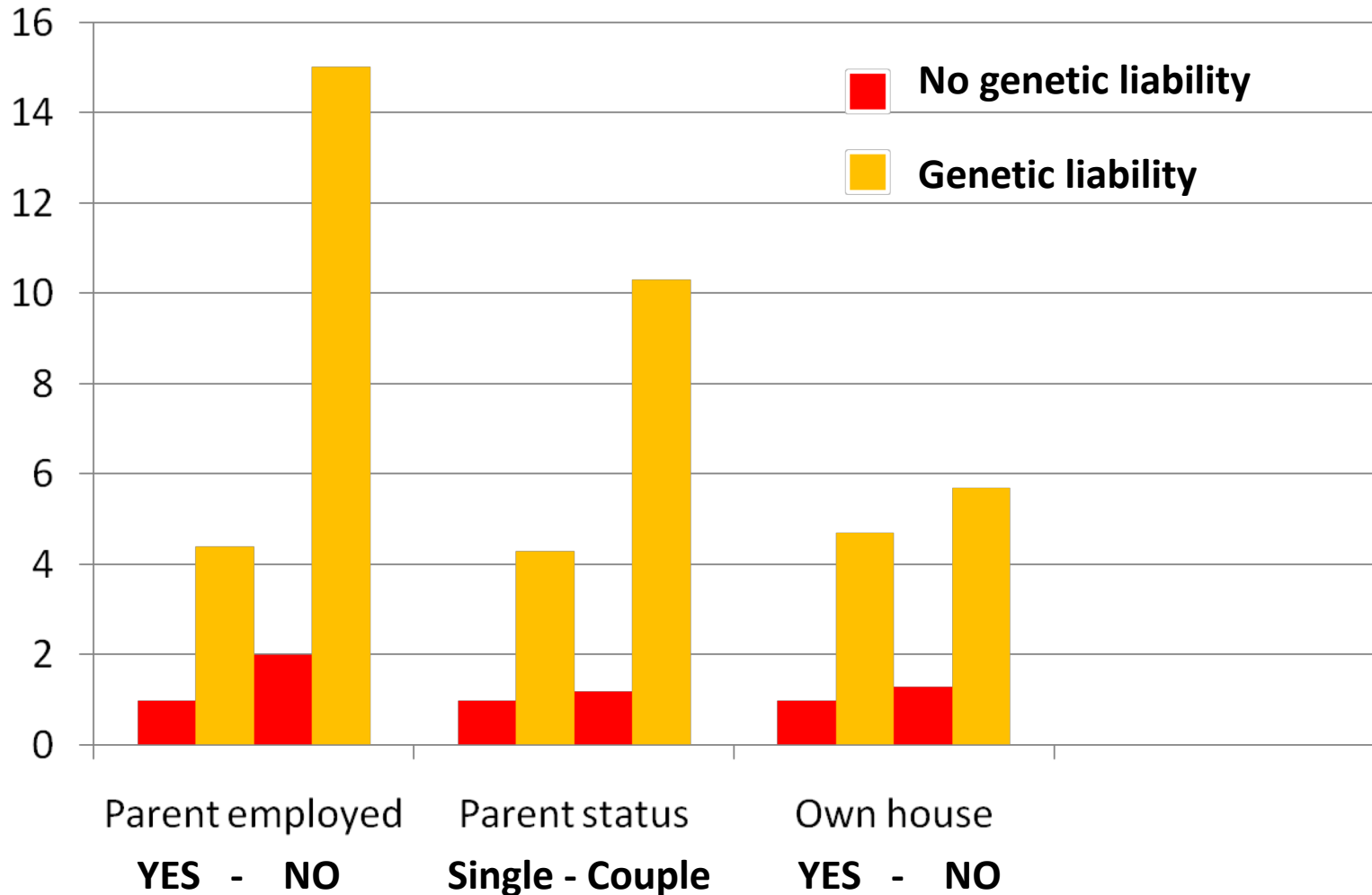
N = 13163 children **(including 230 cases of psychosis)**

- born between 1955-1984
- reared in Swedish adoptive families

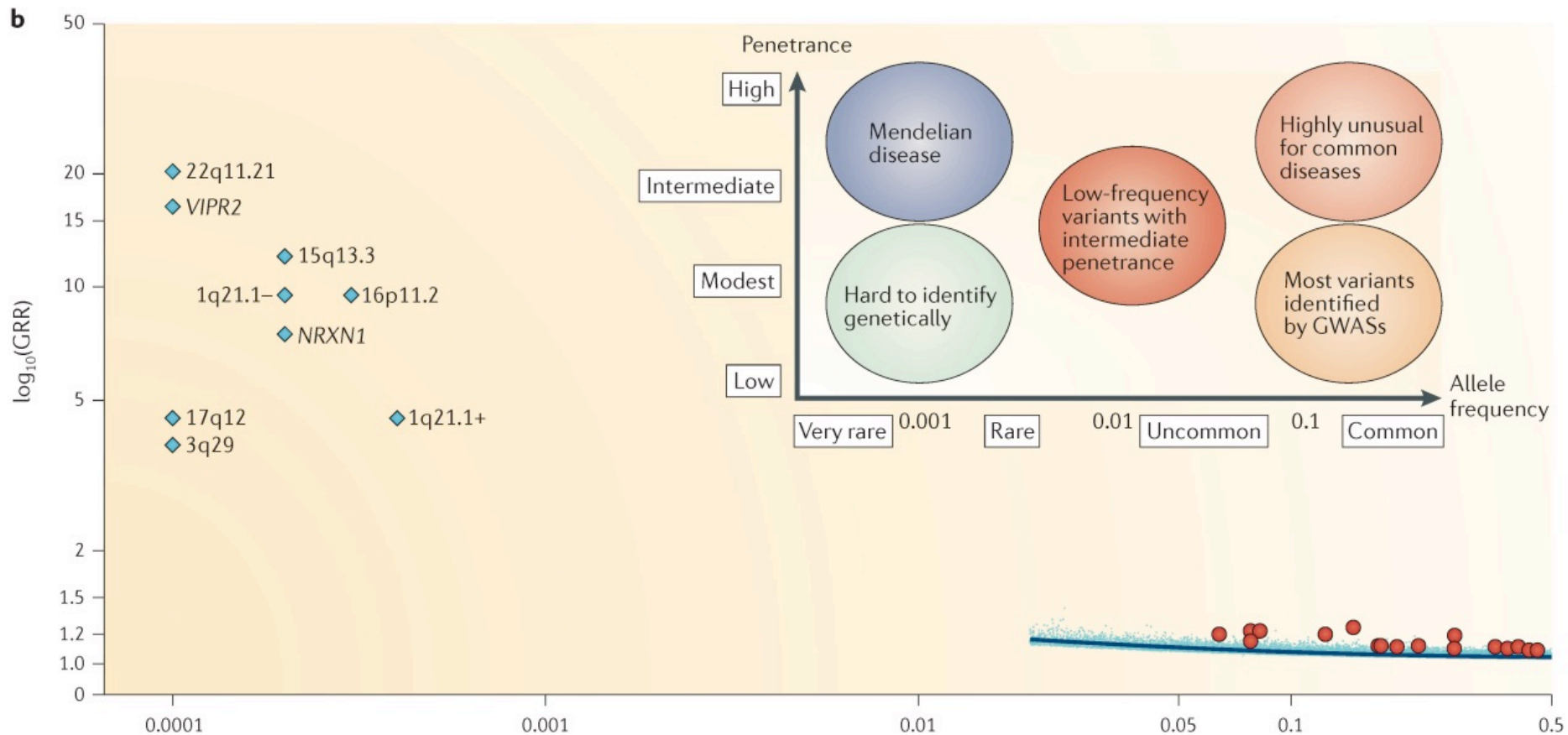
Register linked with (1) non affective psychosis; (2) family characteristics (National Censuses); genetic liability (biological parent inpatient care for psychosis)

Social disadvantage	Hazard ratio	95%CI
Unemployment	2	1.0 – 4.2
Single parent	1.2	0.6 – 2.6
Apartment (as opposed to own house)	1.3	1.0 – 1.8
Genetic liability	4.7	3.1 – 7.2

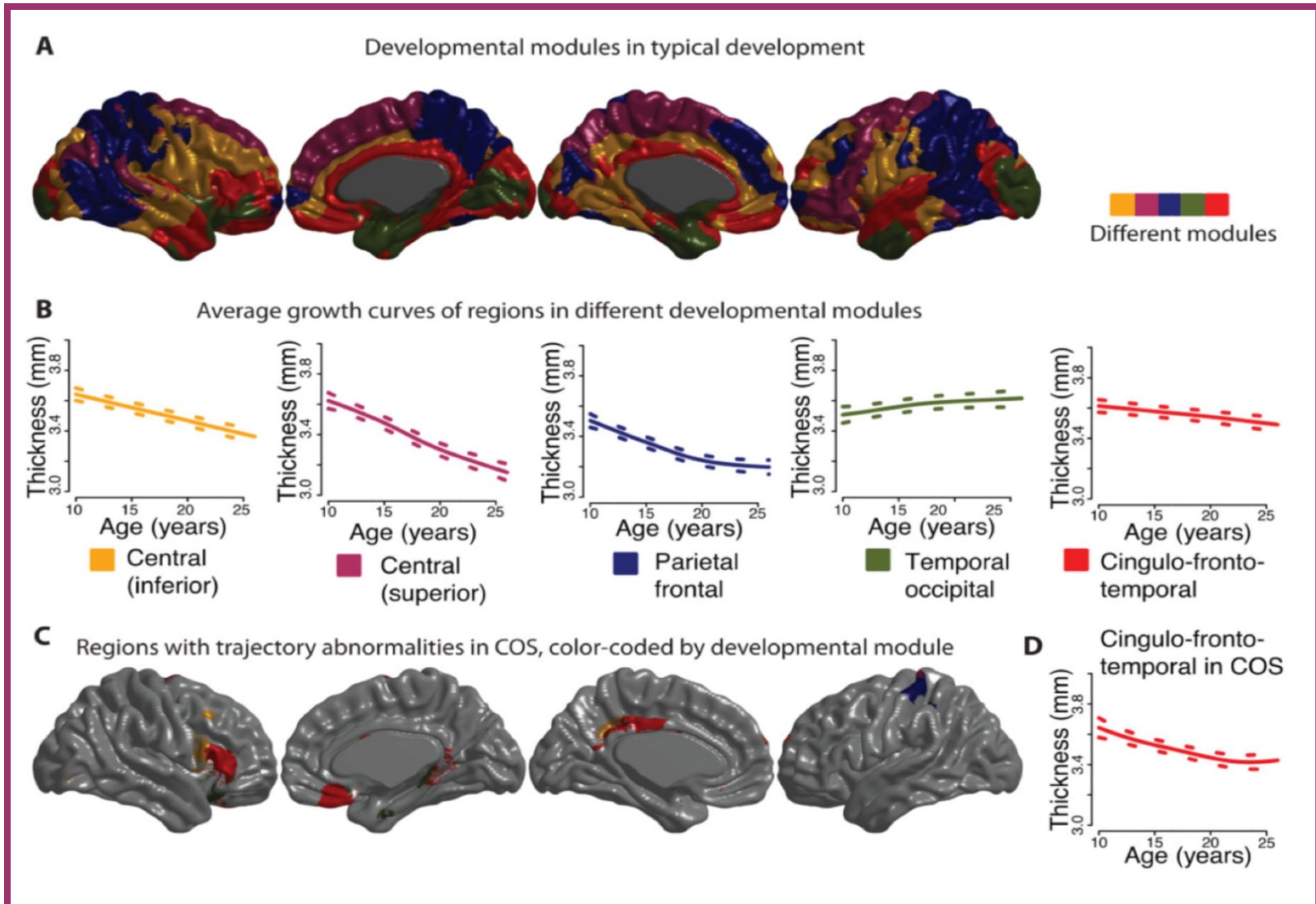
Social disadvantage increases the risk for psychosis more in children with genetic liability



Rare variants ~ large disease effects
common variants ~ small disease effects
(due to natural selection)



Données longitudinales d'imagerie dans la SCZ à début précoce



Zones corticales plus fines & trajectoires altérées de maturation (spécialement la cortex cingulo-fronto-temporelle)

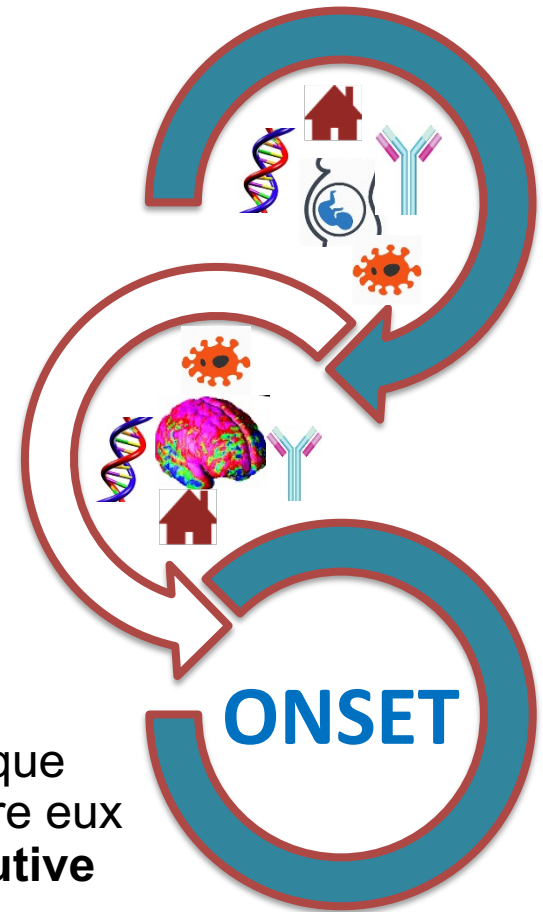
Modélisation de l'étiopathogénie difficile

Les SDP sont caractérisées par la présence plus fréquente de:

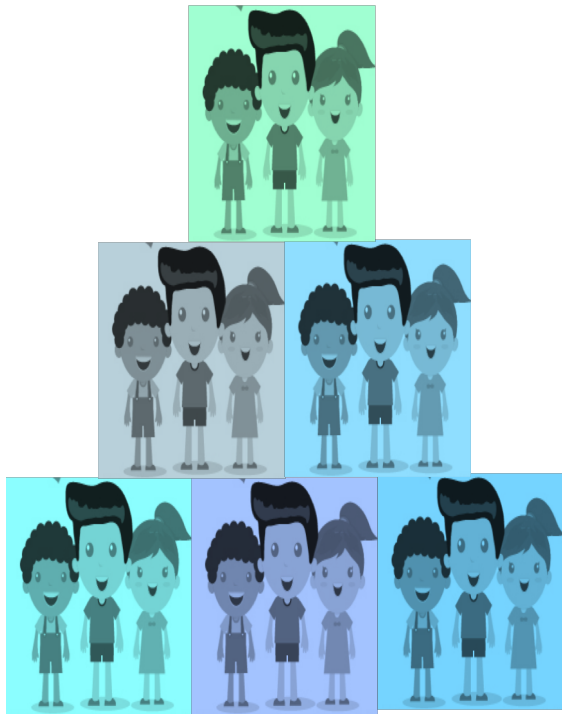
- anomalies du développement (retard psychomoteur, TSA, troubles du langage, de troubles de l'acquisition de la coordination et des apprentissages)
- difficultés psychopathologiques (anxiété, conduites compulsives, troubles du comportement)

Hypothèse de WELHAM (2009)

Les déviations développementales + les facteurs de risque (environnementaux, génétiques) pourraient interagir entre eux de façon diachronique → **cascade nosodromique évolutive** → entrée dans la schizophrénie



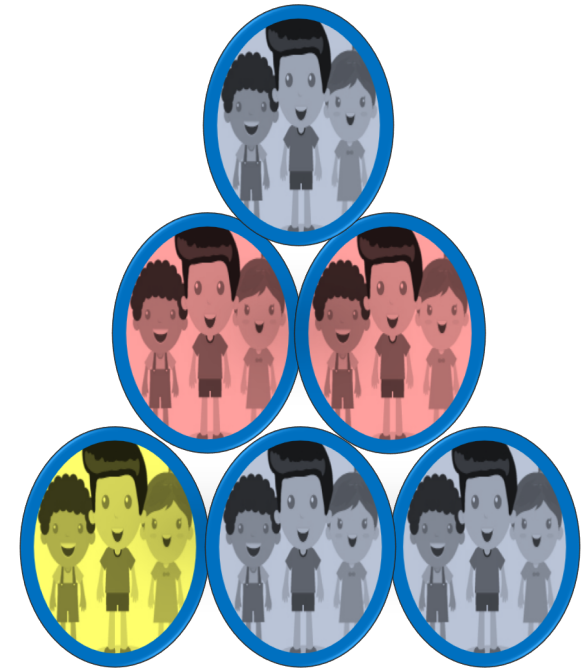
Modélisation de l'étiopathogénie difficile



Hétérogénéité clinique

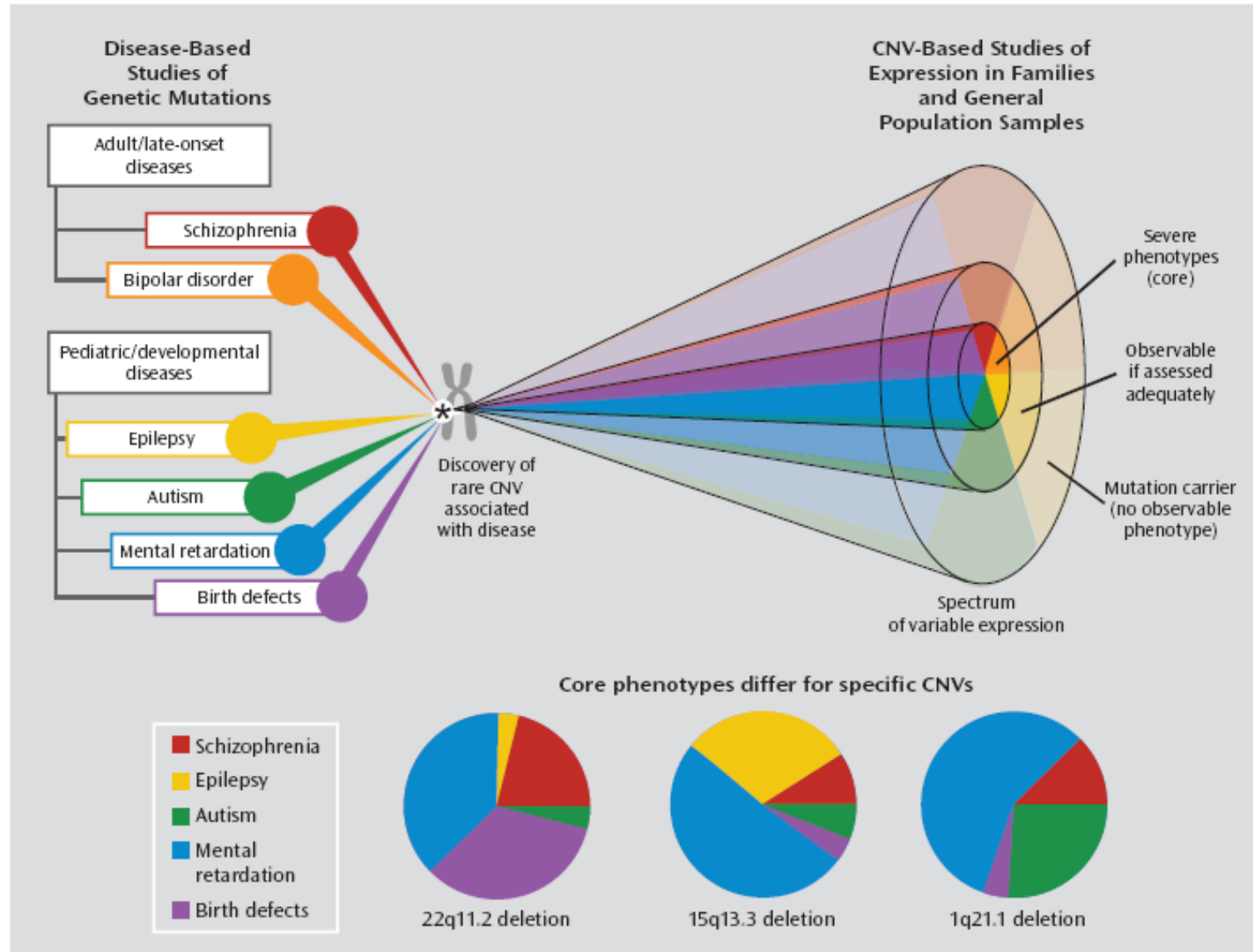


Hétérogénéité génétique



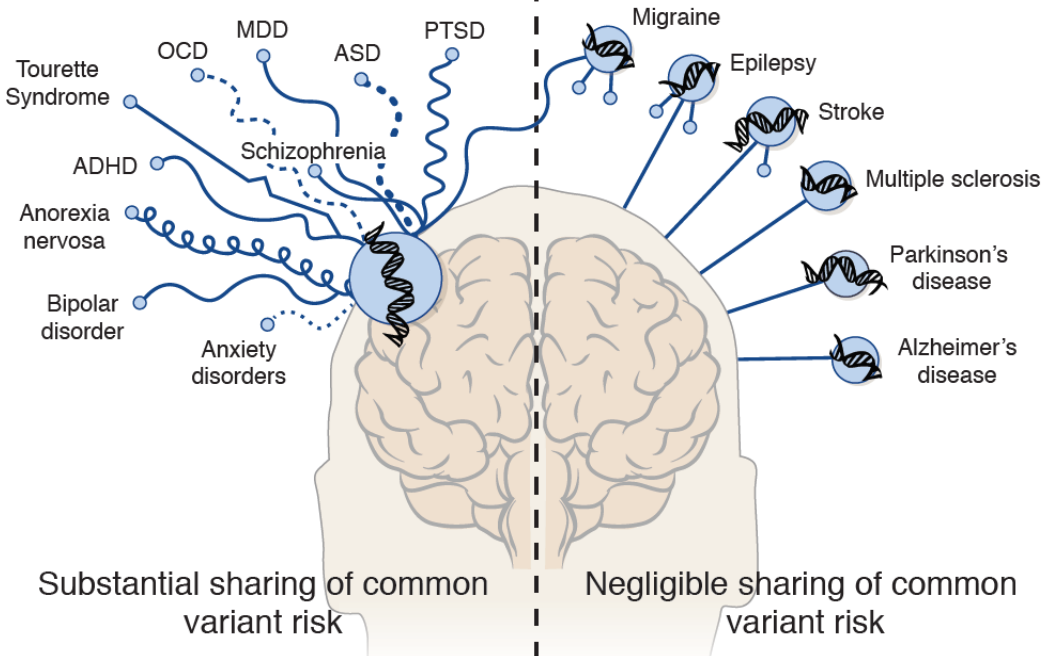
Pléiotropie

Phenotypes neuropsychiatriques associés aux Copy Number Variations (CNVs) 22q11.2del, 15q13.3del and 1q21.1



Psychiatric Disorders

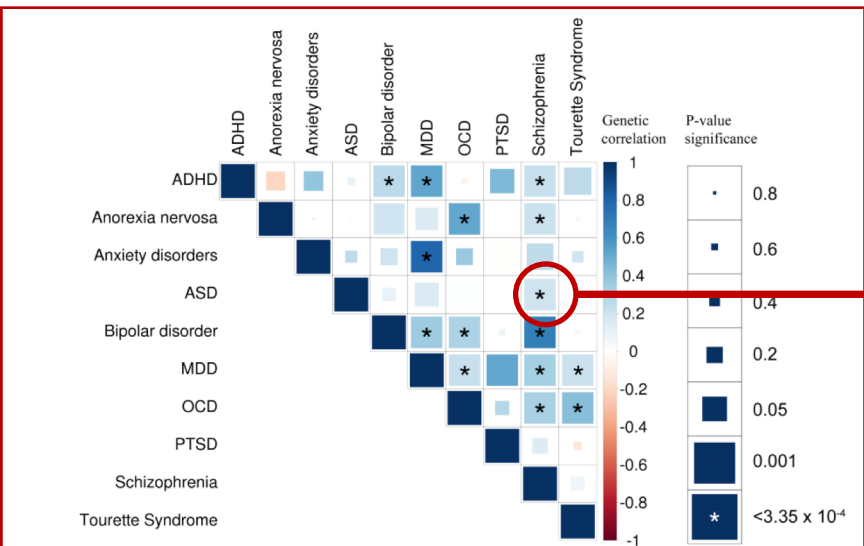
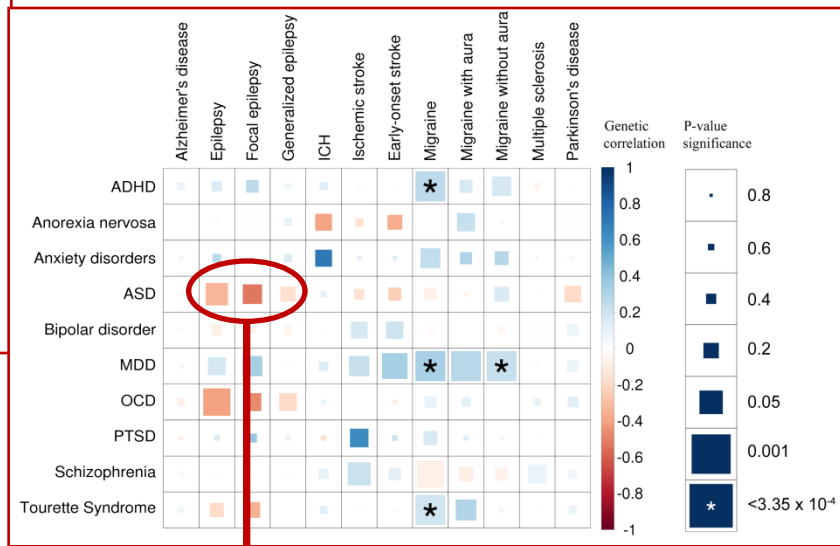
Neurological Disorders



Correlations for common genetic variations may not be the same

215,683 patients, 657,164 controls

Meta-analysis from the PGC



Common genetic risk variants correlates between ASD and SCZ, but not between ASD and epilepsy or ASD and Tourette

Plan de la présentation

- Rappel historique et épidémiologique
- Etiopathogénie: quelques données générales
- **Actualités cliniques**
 - **Formes cliniques répertoriées dans les grands échantillons**
 - **Syndrome catatonique**
- Schizophrénie « secondaire » avec étiologie organique retrouvée
 - Génétiques et métaboliques
 - Auto-immunes
- Actualités sur les abords thérapeutiques

Trois formes cliniques ?

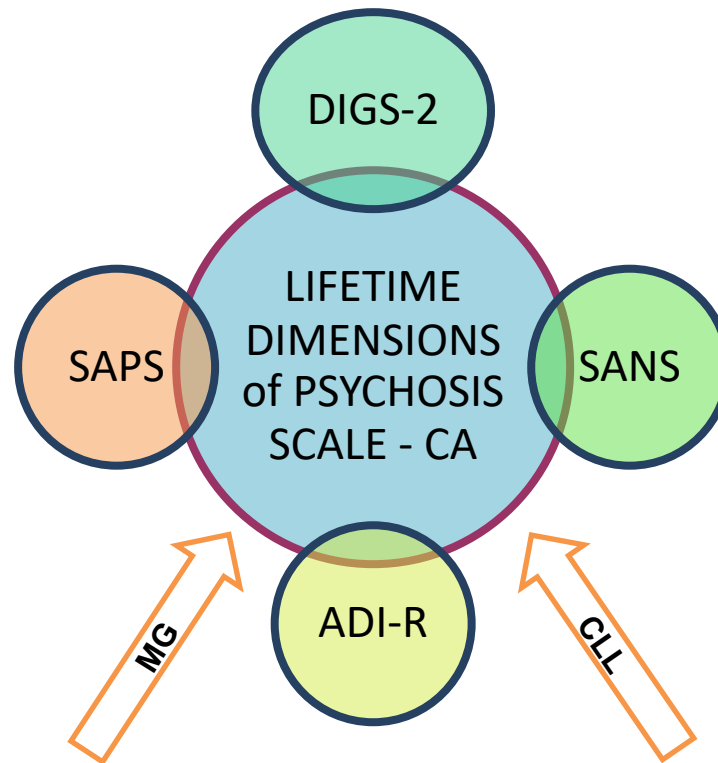
- Fonctionnement prémorbide peu ou pas altéré (SDP)
- Fonctionnement prémorbide altéré : trouble du spectre autistique (SDTP), troubles du développement
- Schizophrénie « secondaire » avec étiologie organique retrouvée

- On a aussi le distinguo via l'âge de début

Etude dimensionnelle et développementale de la SCZ à début précoce

Cohorte SP.PAR (N=90)
Dont 73 SCZ à début précoce et 36 VEOS

OUTILS



Validation de la LDPS-CA

Echelle diachronique et dimensionnelle des psychoses – version enfants et adolescents

(Lifetime Dimensions of Psychosis Scale – Children and Adolescents)

Evaluation intégrée de la durée et sévérité de:

Symptômes positifs, négatifs, catatoniques, troubles formels de la pensée, ...

Antécédents développementaux

Troubles spécifiques des apprentissages

Antécédents psychopathologiques

Profil cognitif et instrumental

Facteurs environnementaux

Facteurs de susceptibilité génétique

Résultats descriptifs

Caractéristiques démographiques de la cohorte SP.PAR (N=90)

Rapport de genre (M/F) 2.5

Age moyen au 1^{er} épisode psychotique 12.8

Age moyen au début schizophrénique 12.7

Age moyen à l'inclusion 15.2

Durée de la psychose (aa) 2.2

Age moyen à l'introduction du 1^{er} traitement 13.7

Age moyen à la 1^{ère} hospitalisation 13.3

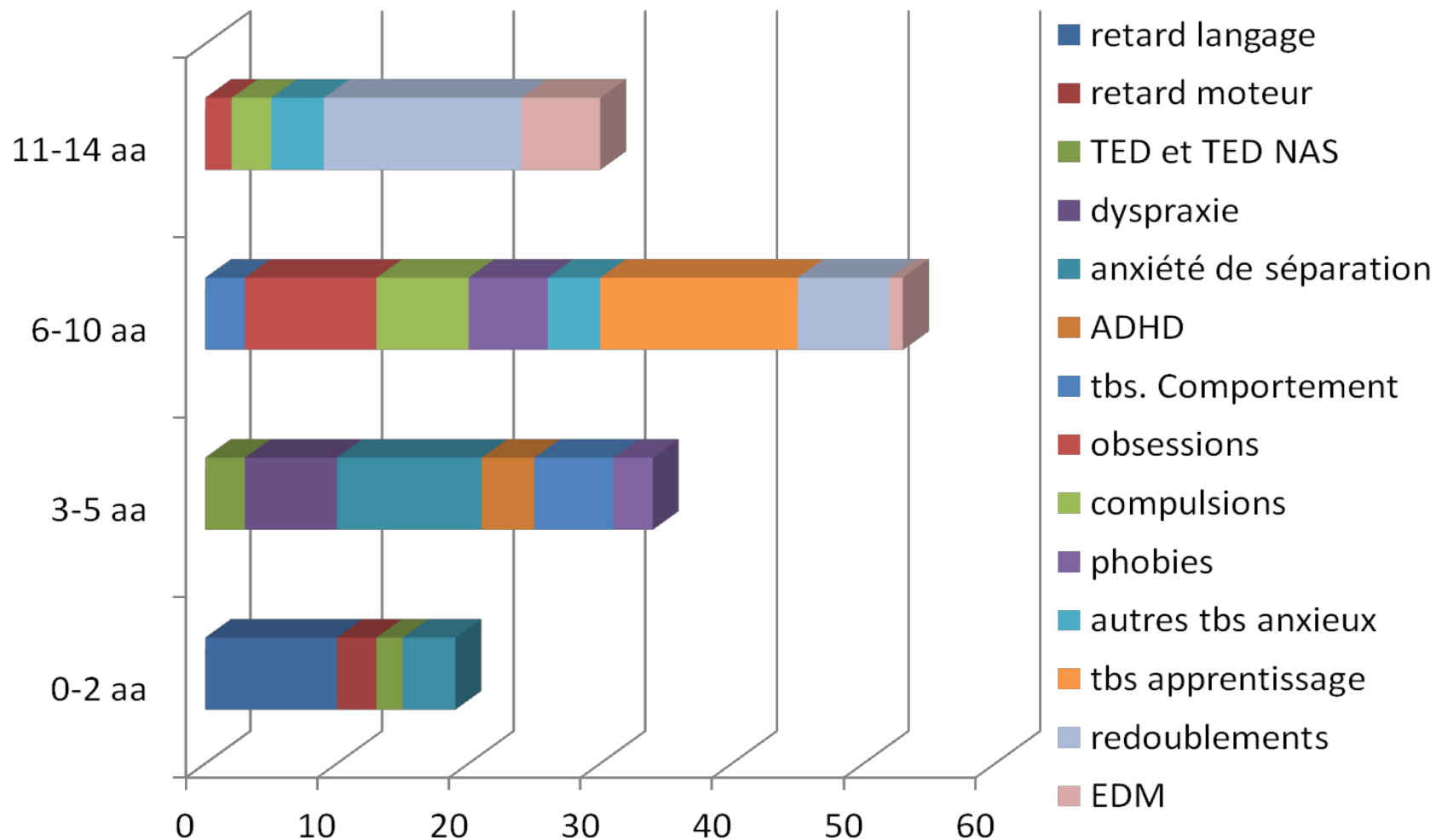
Caractéristiques développementales et psychopathologiques:

- Retard psychomoteur 47.3%
- Déficience intellectuelle 12.6%
- TSA 14.3%
- Trouble spécifique de l'apprentissage verbal 12.4%
- Trouble spécifique de l'apprentissage non verbal 20.4%
- Trouble mixte du développement « multidys » 31.1%
- TDAH 26.8%
- Trouble du comportement 30%
- Troubles anxieux 42.5%
- Consommation substances 5%
- Aucun trouble du développement 23.3%

Fonctionnement pré-morbide et autres manifestations psychopathologiques

Modèle de WELHAM (2009)

Les déviations développementales des SCZ à début précoce (SDP et SDTP) ne réalisent pas un trouble en soi, l'auteur suggère la présence de plusieurs domaines interactifs qui déterminent une cascade évolutive comme mode d'entrée dans la SCZ.



Analyse de groupement (cluster analysis)

**En fonction
de l'âge de
début**

Youngest cluster (N=12)

- Sévérité importante des symptômes TSA
- Prévalence augmentée des troubles du comportement

Middle age cluster (N=18)

- Prévalence augmentée des troubles spécifiques des apprentissages
- Prévalence faible des troubles du comportement

**Sans
stratification
par âge de
début**

1^{er} groupe (N=9)

- Prévalence du retard psychomoteur
- Prévalence des troubles du comportement
- Sévérité des symptômes TSA et des symptômes négatifs
- Scores faibles des symptômes positifs et positifs-bizarres

2^{ème} groupe (N=12)

- Des scores faibles des symptômes positifs
- Composé par la totalité des sujets avec symptômes maniaques

3^{ème} groupe (N=29)

- Sévérité des symptômes positifs et positifs-bizarres

Conclusions

Continuum clinique entre formes infantiles et adultes

Gradient dimensionnel et diachronique en fonction de l'âge de début

Les scores des symptômes bizarres-positifs sont plus importants chez les sujets SDTP des 2 cohortes

Le **cluster** caractérisé par:

- retard du développement psychomoteur
- sévérité importante des symptômes TSA et des symptômes négatifs
- scores plus faibles des symptômes positifs et bizarres-positifs

pourrait être exploré en fonction de:

terrain de vulnérabilité génétique & facteurs de risque environnementaux

Limites: taille de l'échantillon; suivi longitudinal et étude de neuro-imagerie en phase de développement

La catatonie: quelques noms, quelques dates

- 1832 Louis Lambert - *Honoré de Balzac*
- 1845 2 types de patho du mouvement - *Gresienger*
- **1874** **La Catatonia - Khalbaum**
- 1905 La SCZ catatonique - *Kraeppelin*
- 1912 Le syndrome extrapyramidal - *Wilson*
- 1927 **Le syndrome catatonique - Baruk**
- **1920-30** **Le syndrome catatonique - Kleist et Leonhard**
- 1926 Psychose et syndrome extrapyramidal - *Steck*
- 1947 Psychiatrie et troubles des ganglions de la base - *Brenner*
- 1950 **Phénoménologie de la catatonie - Ey**
- 1954 Trouble psychotique et trouble des GB - *Steck*
- 1970-80 Le syndrome catatonique - *Gelenberg, Abrams, Taylor, Fink*
- 1980 Le ralentissement psychomoteur - *Widlocher*



Emil Kraeppelin



**Une histoire franco-allemande et à l'interface
de la neurologie et de la psychiatrie**

Que nous a appris l'étude des catatonies de enfant et l'adolescent ?

Si la définition est la même que chez l'adulte, plusieurs différences sont importantes:

- Il s'agit d'un syndrome rare
- Ratio garçon/fille inversé: garçon > fille
- La schizophrénie est le diagnostic associé le plus fréquent
- On retrouve souvent un trouble du neurodéveloppement (autisme, déficience intellectuelle)
- Nombreuses causes organiques
- La prise en charge comprend des traitements symptomatiques et des traitement de la cause sous jacente

Plan de la présentation

- Rappel historique et épidémiologique
- Etiopathogénie: quelques données générales
- Actualités cliniques
 - Formes cliniques répertoriées dans les grands échantillons
 - Syndrome catatonique
- **Schizophrénie « secondaire » avec étiologie organique retrouvée**
 - **Génétiques et métaboliques**
 - **Auto-immunes**
- Actualités sur les abords thérapeutiques



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



An overview of medical risk factors for childhood psychosis: Implications for research and treatment



Marianna Giannitelli ^{a,b,c}, Angèle Consoli ^{a,b}, Marie Raffin ^a, Renaud Jardri ^d, Douglas F. Levinson ^e, David Cohen ^{a,b,c}, Claudine Laurent-Levinson ^{a,b,e,*}

- Maladies neuro-métaboliques
- Maladies auto-immunitaires
- Vulnérabilité génétique et syndromes génétiques
- Troubles endocriniens
- Carences vitaminiques
- Infections
- Maladies neurologiques

Augmentation des fréquences des anomalies génétiques et des CNVs dans la SCZ à début précoces vs. adulte (NIH)

	AOS, <i>n</i>	COS, <i>n</i>	OR (95% CI)	
Genetic abnormality				
22q11 deletion	21/7229 (0.3%)	4/96 (4.2%)	15.0 (5.3–42.6)	<i>P</i> < 0.001
45,X atypical/mosaic	11/6483 (0.17%)	2/40 (5.0%)	31.0 (7.5–126.7)	<i>P</i> = 0.003
47,XXX	22/8837 (0.25%)	1/40 (2.5%)	10.3 (1.7–61.7)	<i>P</i> = 0.099
Recurrent CNVs				
16p11.2 duplication	5/7229 (0.07%)	2/96 (2.1%)	30.7 (6.8–139.4)	<i>P</i> = 0.003
<i>MYT1L</i> duplication	2/806 (0.25%)	2/96 (2.1%)	8.6 (1.49–49.1)	<i>P</i> = 0.06
<i>NRXN1</i> deletion	1/2977 (0.03%)	1/96 (1.0%)	31.3 (3.3–302.3)	<i>P</i> = 0.06

(Addington et Rapoport, 2009)

CNV	Rate in COS cases	Rate in AOS cases	P-value
<i>MYT1L</i> duplication	2/126	11/5970	0.0007
15q13.3 deletion	2/126	21/10887	0.0007
16p11.2 duplication	2/126	26/8590	0.0114
22q11.2 deletion	5/126	35/11400	<0.0001

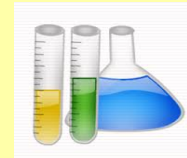
Update
N=126

« two-hits » hypothesis → 26.7% (N=5) presented two CNVs

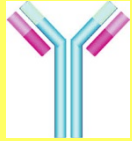
(Ahn et al., 2014)



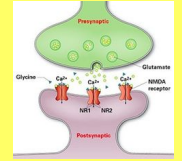
Treatable Inborn Errors of Metabolism (IEMs) in Schizophrenia



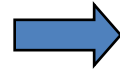
Disorder	Clinical signs	Biomarkers	Treatment
Wilson disease	Tremor, dystonia, dysarthria, hepatic signs, Kayser-Fleischer rings	serum ceruloplasmin	Penicillamine, trien, zinc, high doses of vitamin E and tetrathiomolybdate (chelating agents)
Urea cycle disorders (UCDs)	Confusion, abdominal pain, nausea/vomiting	Hyperammonemia	Protein-restricted diet and supplements
Homocysteinemia (CbS-D)	Thromboembolism, scoliosis, Marfan-like cerebellar signs	Homocysteinemia Methioninemia	Oral pyridoxine with folic acid supplement Low-methionine+high-cystine diet
Niemann-Pick disease type C (NP-C)	Dystonia, ataxia, dysarthria, splenomegaly, supranuclear vertical gaze palsy (SVGP)	Skin biopsy	Miglustat
Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)	Chronic diarrhea, juvenile bilateral cataracts, Achilles tendon xanthomas, ataxia	High cholestanol	Chenodeoxycholic acid (CDCA) replacement therapy



Auto Immune Disorders and Psychosis



- Anti-NMDAR encephalitis
- SLE



Also without any signs of systemic diseases

(Zandi et al, 2011; Steiner et al, 2013; Mantovani et al, 2013)

- Hashimoto encephalitis
- Sarcoidosis



Also in paediatric catatonia

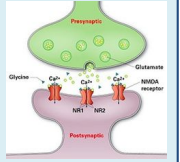
(Lahutte et al., 2008; Cornic et al, 2009)

The strongest association signal for common SNPs is in the HLA region – not yet proven to be due to HLA, but all auto-immune diseases have associations in this region.

(Sekar et al., Nature 2016)

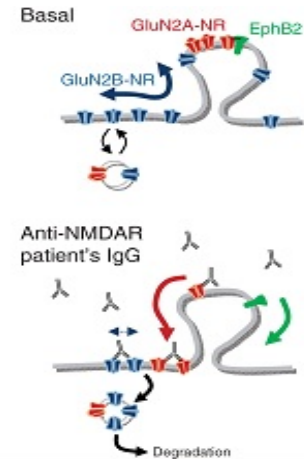


Auto Immune Disorders and Psychosis



Psychosis in Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis:

- Immunoglobulin (Ig)G antibodies against the NR1 subunit of NMDA glutamate receptor (*Vitaliani et al, 2005; Dalmau et al, 2011; Pollak et al., 2014*)
- Chronic ↓ NMDAR activity can cause psychosis



Clinical course of Anti NMDAR encephalitis in children and adolescents (Armangue et al, 2013)

Prodromal phase: brief viral-like episode (e.g. headache, fever)

In children: especially neurological symptoms (e.g. seizures, abnormal movements) followed by psychiatric features

In adolescents: especially psychiatric symptoms (agitation, psychotic features, behavioral changes, catatonia)

Progressive neurological deterioration with dysautonomy, hypoventilation and coma

Treatment: immunotherapies as first-line: steroids, intravenous immunoglobulins and/or plasma exchange, followed by immunosuppressive drugs: rituximab, cyclophosphamide

Quels signes doivent faire suspecter l'organicité devant une SDP ?

Modalité du début et trajectoire

- Début brutal ou très précoce ou déclenché par un stress métabolique (fièvre, chirurgie)
- Régression cognitive ou du développement

Caractéristiques cliniques

- Confusion
- Catatonie
- Effets indésirables sévères ou très rares aux traitements médicamenteux

Signes physiques associés

- Suspicion de convulsions
- Traits dysmorphiques
- Signes gastro-intestinaux
- Rash malaire

Quels signes doivent faire suspecter l'organicité devant une SDP ?

SIGNES DE 1^{ER} ORDRE :

- Hallucinations visuelles
- Catatonie (20% organicité, Cohen 2009)
- Dimension confusionnelle
- Fluctuation de symptomatologie
- Réaction paradoxale aux NL

SIGNES DE 2ND ORDRE :

- Début aigu ou âge précoce
- ATCD familiaux de psychose
- Inefficacité des NL
- Régression cognitive ou RM

SIGNES PHYSIQUES :

ATCD d'ictère néonatal prolongé, ATCD de coma encéphalopathie, Ictère, xanthomes, diarrhée chronique, angiokératomes, anémie, splénomégalie, hépatomégalie, surdit , cataracte, signes neurologiques, AVC, thrombose

Quels signes doivent faire suspecter l'organicité devant une SDP ?

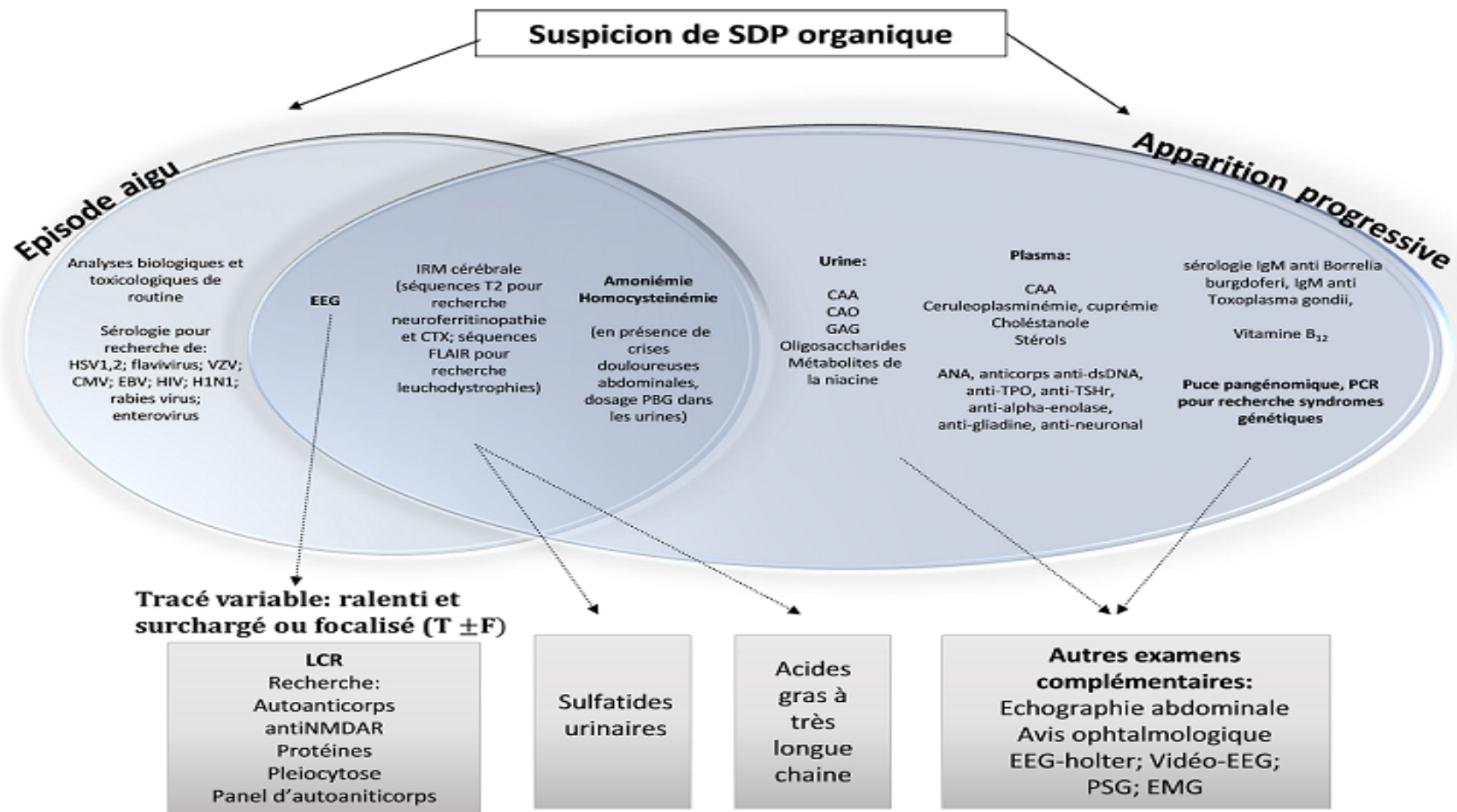
Table 4. Psychiatric and physical features of selected medical causes of psychosis in childhood

Disease	Acute Psych Onset	Isolated Psych onset	Intellectual disability	Regression	Catatonia	Confusion	Hypotonia	Seizure	Gastro-intestinal	Hepatomegaly	EPS	Ataxia	Neuropathy	Stroke	Eye	Skin	Kidney	Heart
22q11 DS			±				+								±			+
Acute porphyrias	+				+	+			+	+			+				+	
AntiNMDA receptor encephalitis		+		+	+	+			+									
CTX		+	+	±	+				+			+	+		+	+		
EAATD				+		+		+	+		±	+			+			
Hallervorden-Spatz		+		+							+							
Huntington's disease		+		+				+			+							
Hyperhomocysteinemia		+	+	+	+	+			+		+			+	+		+	+
JCNL	+		+	+	+			+							+			+
Krabbe disease		+	+	+				+		+		+			+			
Leigh syndrome		+		+			+	±	+		+		+					
Lyme disease	+			+		+			+		±		+		±	+		+
α-Mannosidosis	+		+	+			+	+			+	+						
β-Mannosidosis	+		+				+	+					+			+		
Maple syrup urine			+	+			+			+	+	+						
Metachromatic leukodystrophy – late onset		+		+				+		+		+	+		+			
MPS III (a-d)	±	+	+	+	+					+								
Neuroferritinopathy	+	+	+	+							+							
Niacin deficiency				+	+				+				+				+	
Niemann-Pick type C		+		+	+			+		+		+			+			
NPSLE	±	±		+		+									±	±	±	
OTC deficiency		+	+		+	+	+		+								+	
Propionic acidemia – late onset			+	+			+		+	+	+			+	±	+		+
Tay-Sachs	+		+	+				+		+	+	+			+			
Vitamin B ₁₂ deficiency				+	+			+	+			+	+				+	
Wilson disease	+	+	±		+					+	+				+			
X-ALD		+	+	+									+		+		±	

Abbreviations: ALD, adrenoleukodystrophy; CTX, cerebrotendinous xanthomatosis; DS, deletion syndrome; EAATD, encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease.; EPS, extrapyramidal syndrome; JCNL, juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis; MPS, mucopolysaccharidosis; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NPSLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; OTC, ornithinetranscarbamylase ; Psych, psychiatric (isolated – psychiatric symptoms can predominate at onset).

Panel d'investigations

Pour le dépistage des SCZ à début précoces organiques



Pathologies génétiques associées à notre cohorte SP-PAR

- **Depuis 2009**
12.5% de nos patients avec schizophrénies ou un des troubles psychotiques du spectre présente une pathologie congénitale ou acquise sous-jacente, dont 5.6% porteur d'un CNV, 2.5% d'autres syndromes génétiques, et 1.9% ont une maladie auto-immune
- Dans la littérature, absence de recommandations standardisées ou d'un guide pour le dépistage des maladies congénitales ou acquises sous-jacentes
- Un diagnostic étiologique précoce est fondamental pour la prise en charge médicamenteuse et pluridisciplinaire, pour le pronostic à long terme, et pour la qualité de vie de nos patients

Pathologies génétiques associées à un syndrome catatonique

- **5 single gene conditions**
Huntington disease, fatal familial insomnia (FFI), PRODH mutations, Kleefstra syndrome, and Sanfilippo syndrome
- **4 metabolic conditions of unknown origin**
low serotonin level in the cerebrospinal fluid [n=2], creatine deficit, storage disease
- **1 cytogenetic abnormality**
Down syndrome
- **5 CNVs with a plausible mechanistic relationship**
22q13.3 deletion including the SHANK3 gene, 16p13 duplication, 8p23.3 deletion of the end of DLGAP2, and all of CLN8, 2q22.1 deletion, and 13q33.1q34 deletion

Que faire devant une suspicion de pathologie autoimmune sans anticorps retrouvés ? probable autoimmune encephalitis ?

Graus et al. Lancet Neurol 2016

Position Paper

A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis



Francesc Graus, Maarten J Titulaer, Ramani Balu, Susanne Benseler, Christian G Bien, Tania Cellucci, Irene Cortese, Russell C Dale, Jeffrey M Gelfand, Michael Geschwind, Carol A Glaser, Jerome Honnorat, Romana Höftberger, Takahiro Iizuka, Sarosh R Irani, Eric Lancaster, Frank Leypoldt, Harald Prüss, Alexander Rae-Grant, Markus Reindl, Myrna R Rosenfeld, Kevin Rostásy, Albert Saiz, Arun Venkatesan, Angela Vincent, Klaus-Peter Wandinger, Patrick Waters, Josep Dalmau

Encephalitis is a severe inflammatory disorder of the brain with many possible causes and a complex differential diagnosis. Advances in autoimmune encephalitis research in the past 10 years have led to the identification of new syndromes and biomarkers that have transformed the diagnostic approach to these disorders. However, existing criteria for autoimmune encephalitis are too reliant on antibody testing and response to immunotherapy, which might delay the diagnosis. We reviewed the literature of developing a practical, syndrome-based diagnosis to navigate through the differential diagnosis. Biomarkers available at disease onset, we based the initial diagnosis that are accessible to most clinicians. Through encephalitis (possible, probable, or definite) are ac

Lancet Neurol 2016

Published Online

February 19, 2016

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-4472(15)00401-9)

[S1473-4472\(15\)00401-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-4472(15)00401-9)

ARTICLE IN PRESS

SCHRES-07368; No of Pages 9

Schizophrenia Research xxx (2017) xxx-xxx

Ferrafiat et al. SCZ Res 2018



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



A causality algorithm to guide diagnosis and treatment of catatonia due to autoimmune conditions in children and adolescents

Vladimir Ferrafiat^{a,d,*}, Marie Raffin^a, Elena Freri^b, Tiziana Granata^b, Nardo Nardocci^b, Federica Zibordi^b, Nicolas Bodeau^a, Xavier Benarous^a, Bertrand Olliac^a, Elise Riquin^e, Jean Xavier^a, Sylvie Viaux^a, Julien Haroche^c, Zahir Amoura^c, Priscille Gerardin^d, David Cohen^{a,f}, Angèle Consoli^{a,g}

Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report

Angèle Consoli¹, Karine Ronen¹, Isabelle An-Gourfinkel², Martine Barbeau¹, Donata Marra³, Nathalie Costedoat-Chalumeau³, Delphine Montefiore⁵, Philippe Maksud⁴, Olivier Bonnot¹, Adrien Didelot⁶, Zahir Amoura³, Marie Vidailhet² and David Cohen^{1*}

Abstract

Anti-NMDA-Receptor encephalitis is a severe form of encephalitis that was recently identified in the context of acute neuropsychiatric presentation. Here, we describe the case of a 17-year-old girl referred for an acute mania with psychotic features and a clinical picture deteriorated to a catatonic state. Positive diagnosis of anti-NMDA-receptor encephalitis suggested specific treatment. She improved after treatment change and immunosuppressive therapy. Post-cognitive sequelae (memory impairment) disappeared after treatment and intensive cognitive rehabilitation.

Keywords: Anti-NMDA-Receptor encephalitis, Adolescence, Malignant catatonia

**Patiente traitée sans diagnostic formel
Anticorps retrouvés 2 ans après
sur LCR congelé**

Small and non specific hyper intensities in Magnetic Resonance Imaging

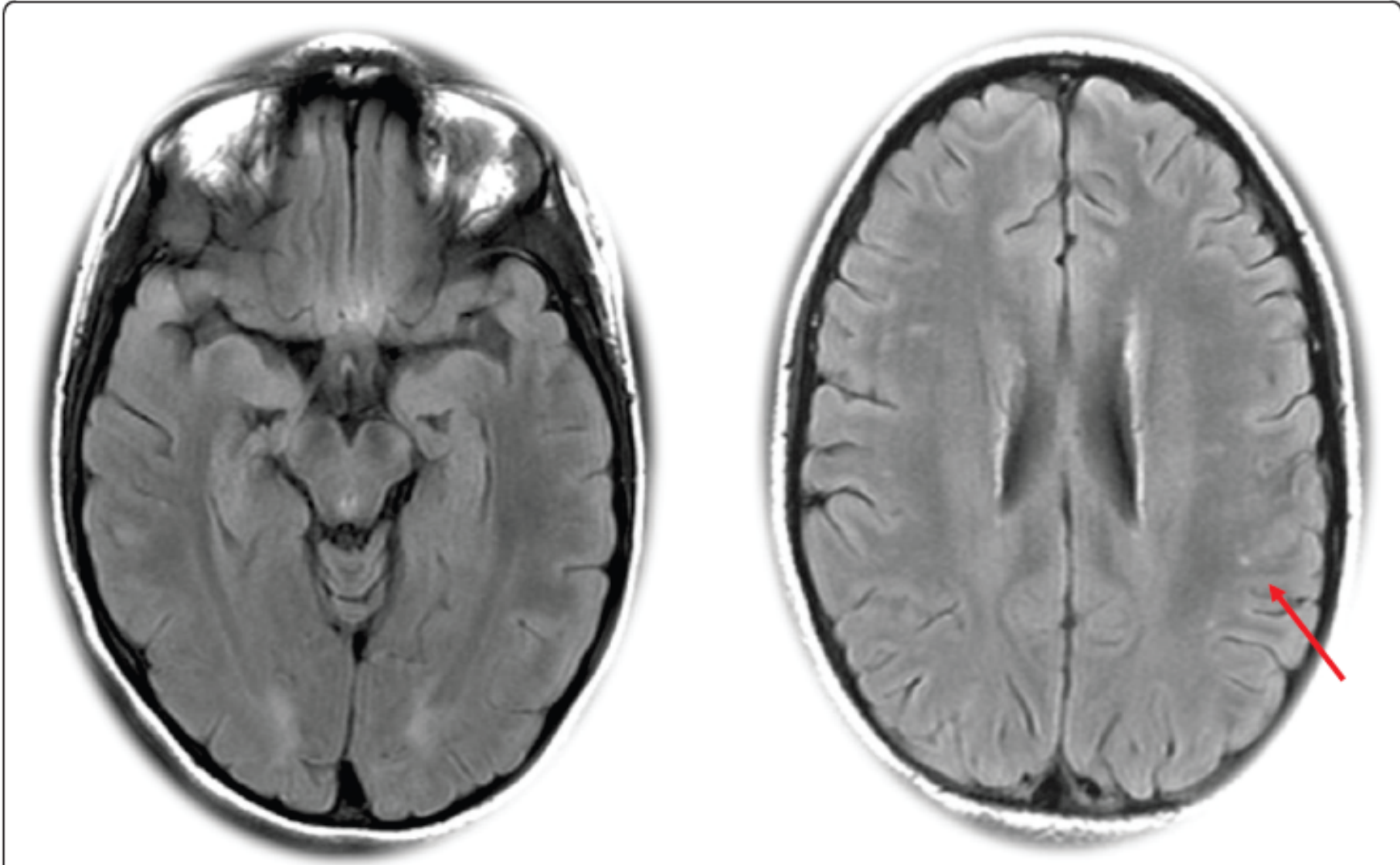
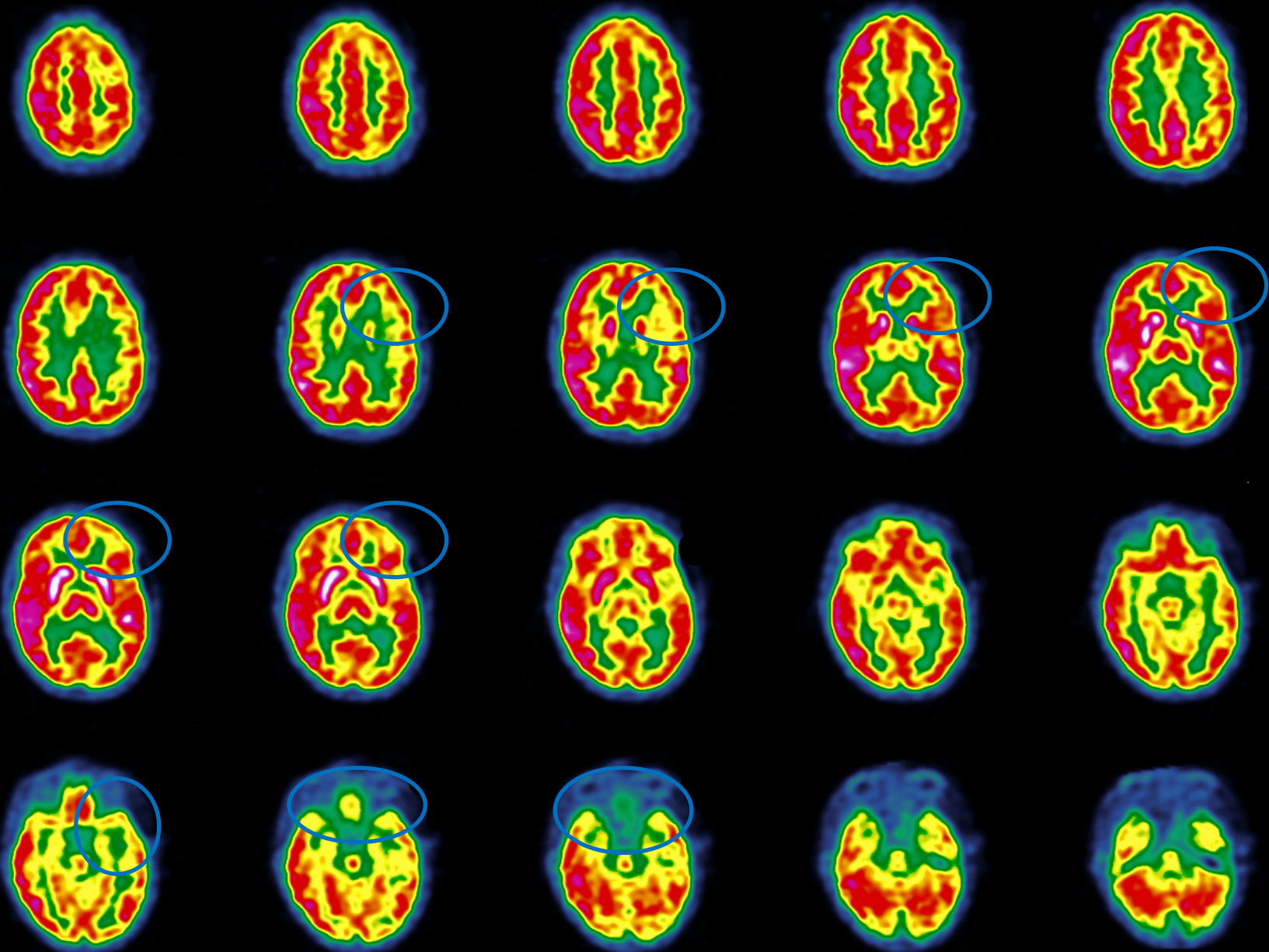


Figure 1 Small and non-specific hyperintensities in Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Left frontal-temporal cortex hypometabolism and moderate bilateral hippocampic hypometabolism in cerebral positron emission tomography (18FDG-PET).

Anti R
NMDA
Enceph
alitis

R
i
g
h
t



Post

Plan de la présentation

- Rappel historique et épidémiologique
- Etiopathogénie: quelques données générales
- Actualités cliniques
 - Formes cliniques répertoriées dans les grands échantillons
 - Syndrome catatonique
- Schizophrénie « secondaire » avec étiologie organique retrouvée
 - Génétiques et métaboliques
 - Auto-immunes
- **Actualités sur les abords thérapeutiques**

Prise en charge intégrative

- Individuelle
 - Psychothérapeutique
 - Institutionnelle (internat soins-études...)
 - Médicamenteuse
- **EVALUATION DES COMORBIDITÉS** (Vyas et al., 2011)
 - Trouble instrumental
 - Troubles attentionnels...
- Traitement de la pathologie organique associée (immunosuppresseurs, plasmaphérèses)
- Familiale
- **PRESERVER LA SCOLARITE AU MAXIMUM**

RCT with SGA in children and adolescents

Author, Year	Drug	N
Schizophrenia		
Hass, 2009	Rispéridone	160
Findling, 2008	Aripiprazole	302
Kryzhanovskaya, 2009	Olanzapine	107
FDA 112	Quétiapine	220
Bipolar disorder		
Tramontina, 2009; Findling, 2009	Aripiprazole	43 + 296
Del Bello, unpublished; Hass, 2009	Rispéridone	166 + 169
Tohen, 2007	Olanzapine	161
FDA 149	Quétiapine	277
A1281132	Ziprasidone	237
Behavior disorder in ID and Autism		
Owen, 2009; Marcus, 2009	Aripiprazole	98+218
RUPAN, 2002; Shea, 2004; Aman, 2002; Snyder, 2002; Findling, 2002; Buitelaar, 2001.	Rispéridone	101+79+111+110+20+38
Other indications		
Salle, 2000 (Tic)	Ziprasidone	28
Del Bello, 2009 (Other)	Quétiapine	32

ECT de Maintenance

Garçon de 17 ans
Héboïdophrénie
(SCZ hétéro-agressive)
Catatonie excitée
Résistant aux AP
Maladie génétique
(ProDH mutation)

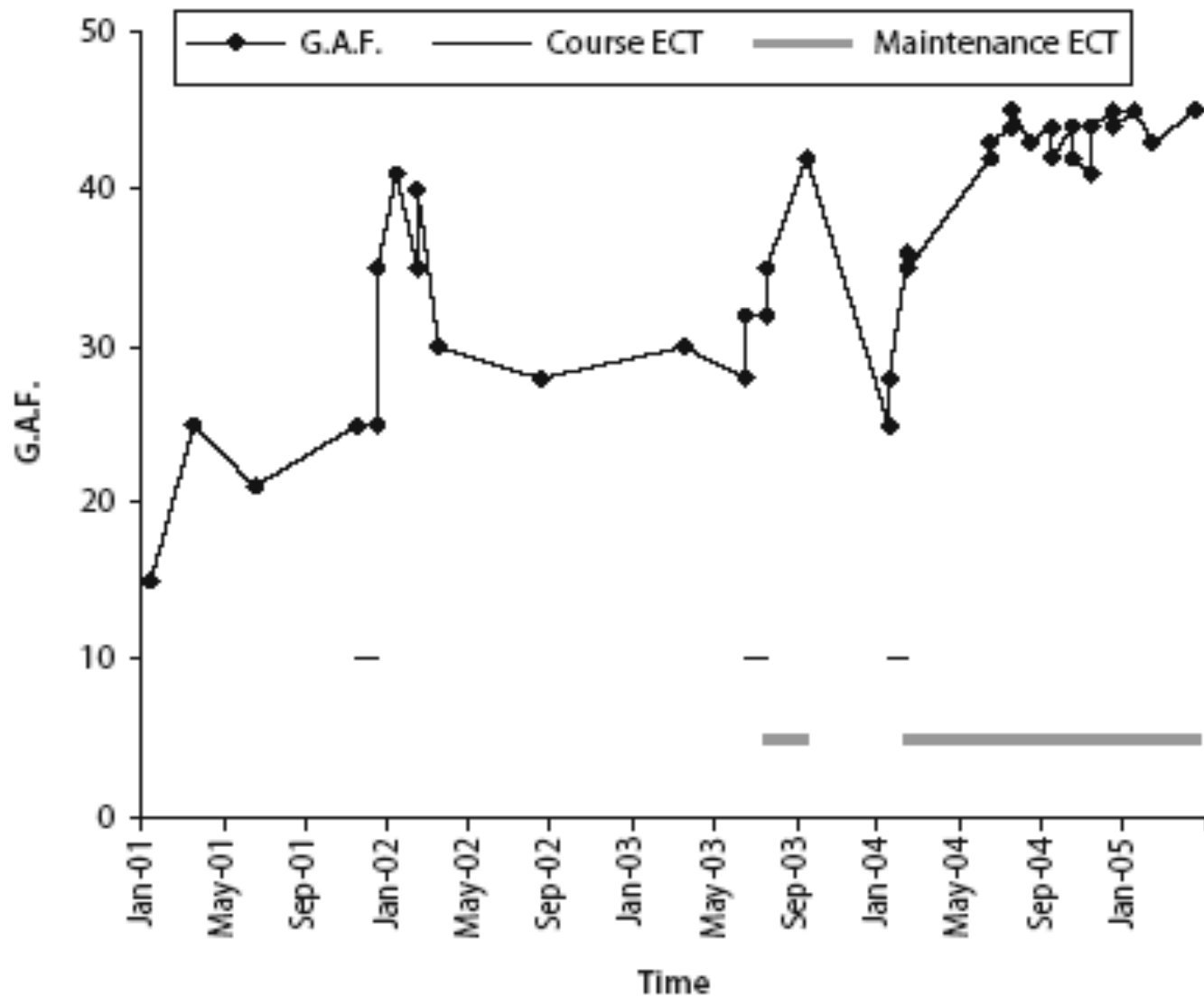


Fig. 1 Global assessment functioning score course in a 19-year-old adolescent treated with maintenance ECT since 17 years of age for intractable catatonic schizophrenia

Antipsychotiques et sujets jeunes

- Bilan préthérapeutique (risque métabolique) puis tous les 3 mois :
 - Poids, taille, périmètre abdominal
 - ACTD familiaux de dyslipidémies, diabète et obésité
 - Bilan lipidique et glycémie à jeun
- Les principaux (Shaw 2006) :
 - Amisulpride, rispéridone, aripiprazole
 - Olanzapine (en 2^{ème} intention)
 - **Clozapine (pathologie résistante)**

PROFIL DIFFERENT D'EFFETS SECONDAIRES (CORELL 2011) : PLUS DE

- Prise de poids
- Sédation
- Effets métaboliques
- Effets endocriniens (PRL)
- Dyskinésies et dystonies

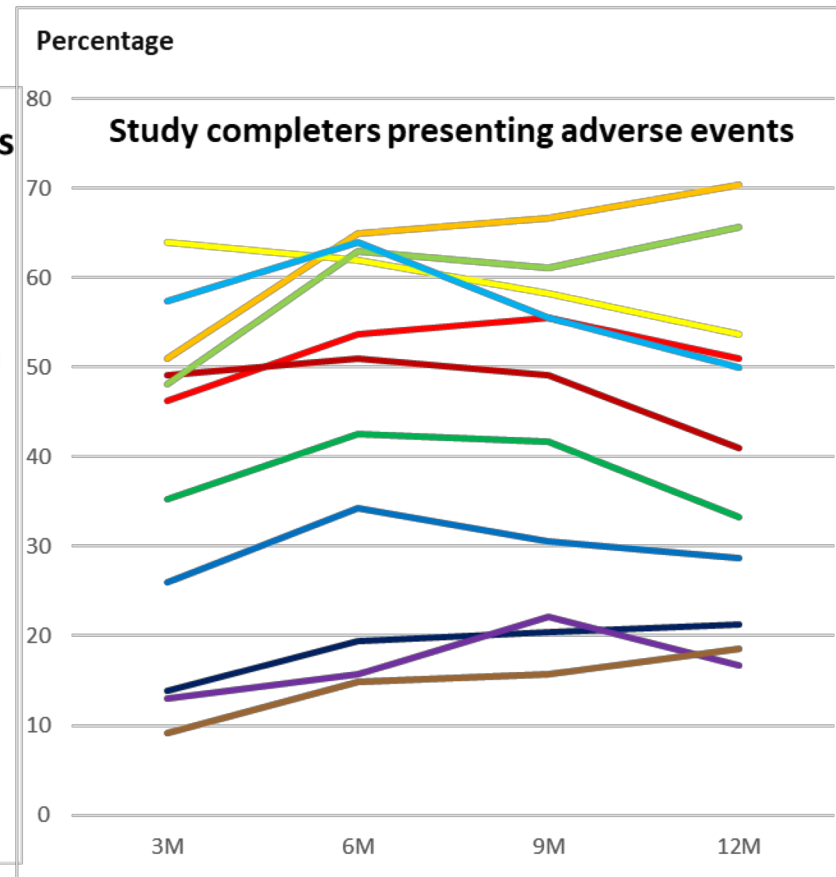
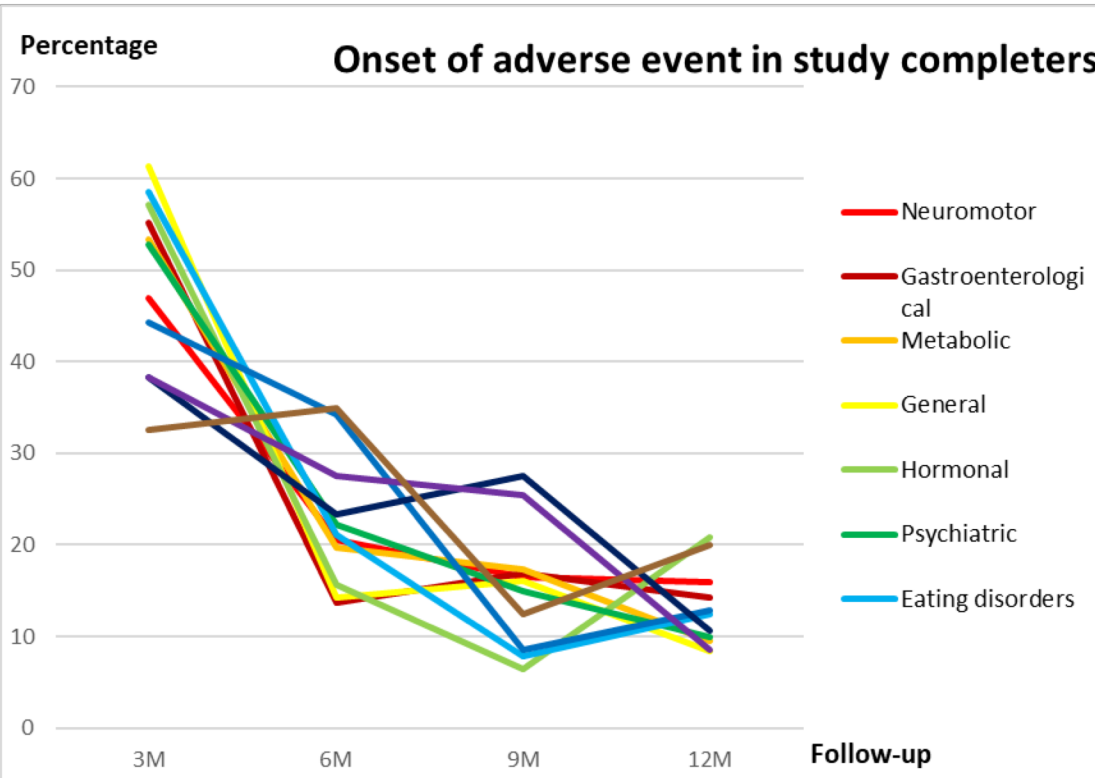
SGA secondary effects

**More severe and more frequent adverse effects
in youths than in adults**

Summary of APA secondary effects reported in controlled short term studies

	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
↗ Weight	+	++++	++++	+++	++	+/-
↗ Glucose	+/-	?	+	+/-	++	0
↗ Cholesterol	0	?	+++	++++	0	0
↗ Triglycerides	0	+++	++++	++++	+/-	0
↗ Prolactine	0	?	+++	+/-	++++	++
Sedation	++	++++	++	+	++	++
Extrapyramidal syndrome	+	0 ?	++	+/-	+	++++

ETAPE study – Naturalistic 1-year FU with AP N=108



Beaucoup d'effets secondaires qui persistent et plus de la moitié débute avant 3 mois de traitement

Conclusion

- Une pathologie rare
- Intérêt d'un dépistage précoce, et d'une prise en charge adaptée
 - Conditionne le pronostic
- Bilan étiologique indispensable, association avec une pathologie organique non négligeable
- Signes développementaux nombreux, peu spécifiques
- Témoins d'un risque développemental ?
- Attention aux effets secondaires des traitements antipsychotiques qu'il faut contrôler

Remerciements



**Claudine Laurent, Angèle Consoli, Marie Raffin, Doug Levinson,
Delphine héron**

Marianna Giannitelli, Vladimir Ferrafiat

Psychiatric Genomic Consortium