

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2021

N° : 13

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État
Mention DES de pédiatrie

PAR

Sarah BAER
Née à Strasbourg le 14 septembre 1991

**Étude des encéphalites auto-immunes à début pédiatrique
dans l'Est de la France entre 2006 et 2018**

Président et directeur de thèse : Pr Vincent LAUGEL

RESUME :

Introduction : Le nombre de diagnostics d'encéphalites auto-immunes de l'enfant ne cesse d'augmenter, cependant l'atteinte clinique n'est que peu spécifique et l'association à un anticorps inconstante. Le délai pour aboutir au diagnostic d'encéphalite auto-immune est parfois long mais le pronostic serait amélioré par une prise en charge précoce. Quels sont les signes cliniques permettant le diagnostic des encéphalites auto-immunes précocement ? Existe-t-il des différences en fonction de la présence ou non d'anticorps dans le diagnostic et l'évolution ? Comment améliorer le pronostic ?

Matériel et méthodes : Nous avons collecté de manière rétrospective les données cliniques, radiologiques, biologiques et EEG des patients des CHU de Strasbourg, Reims et Besançon ayant présenté une encéphalite auto-immune entre janvier 2006 et décembre 2018, correspondant à la définition des dernières recommandations publiées, en ayant éliminé les diagnostics différentiels.

Résultats : 49 patients (22 filles et 27 garçons) ont été inclus, 33 cas d'encéphalites non-ADEM et 16 cas d'ADEM ; au total 14 présentaient des anticorps spécifiques (3 Ac anti-VGKC, 7 Ac anti-NMDAr, 4 Ac anti-MOG). L'âge moyen au diagnostic était de 8,59 ans. L'ensemble des patients présentait une atteinte neuropsychiatrique ou cognitive d'apparition aiguë. Une atteinte épileptique était retrouvée dans 50% des cas. La présentation clinique des ADEM ou non-ADEM était semblable. 82% des patients présentaient une anomalie à l'IRM cérébrale. 95% des patients ont reçu un traitement immunomodulateur dont 18% ont reçu un traitement de 2^{ème} ligne. La réponse au traitement a été partielle dans 52% des cas et complète dans 41% des cas. On ne retrouvait pas de différence d'évolution entre les groupes avec et sans anticorps.

Discussion : La majorité de ces patients ont bénéficié d'un traitement adapté, mais on retrouve plus de 50% de séquelles variables. La meilleure connaissance clinique et immunologique de ces atteintes permettra sûrement de diminuer les séquelles associées aux encéphalites auto-immunes dans les années à venir.

Rubrique de classement : pédiatrie

Mots-clés : encéphalites auto-immunes, anticorps, neurologie pédiatrique, ADEM, NMDA

Président : Pr Vincent Laugel

Assesseurs : Dr Nicolas Collongues

Pr Jérôme De Seze

Dr Anne De Saint Martin

Dr Marie-Emmanuelle Meriot

Dr Ariane Zaloszyc

Adresse de l'auteur : sarah.baer@chru-strasbourg.fr

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GALY Michaël



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRPô CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

Serment d'Hippocrate

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque

Remerciements

A Monsieur le Pr Vincent Laugel,

Merci de m'avoir permis d'exercer cette belle spécialité qu'est la neuropédiatrie, merci pour votre confiance et pour les précieux conseils au long de l'internat. Je me réjouis de pouvoir exercer à vos côtés. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Dr Anne de Saint-Martin,

Merci pour votre bienveillance lors de mon internat, j'ai beaucoup de respect pour vos qualités humaines et professionnelles. Soyez assurée de mon estime et ma profonde reconnaissance .

A Madame le Dr Marie-Emmanuelle Meriot,

Merci beaucoup pour la participation à mon jury de thèse. Merci également pour nos différentes discussions enrichissantes, merci de m'avoir aidé par nos échanges à établir une définition des encéphalites auto-immunes.

A Madame le Dr Ariane Zaloszyk,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie vivement. Merci beaucoup pour le soutien et l'apprentissage varié lors de mon stage aux grands enfants.

A Monsieur le Pr Jérôme de Seze,

Merci de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse et d'avoir accepté d'évaluer mon travail, en apportant votre expertise dans le domaine de la neurologie. Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Dr Nicolas Collongues,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'accordez en participant à ce jury de cette thèse, soyez assuré de ma profonde gratitude.

Aux équipes médicales et paramédicales du CHU de Strasbourg, Mulhouse et de l'hôpital Necker ainsi qu'aux équipes du département de neurogénétique de l'IGBMC merci de m'avoir appris ce magnifique métier à vos côtés.

A ma mère et à mon frère Vincent, merci pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études et dans ma vie.

Amis et famille, merci pour votre accompagnement tout au long de ces années.

*A mon père de m'avoir donné goût à la médecine et de m'avoir montré l'exemple.
Avec mon papi Roger, j'aurai tant voulu que vous soyez là pour voir l'aboutissement de mon
parcours.*

Aux enfants, pour leur innocence...

Table des matières

Abréviations.....	19
Liste des tables et figures	20
INTRODUCTION	21
MATERIEL ET METHODES.....	26
A. <i>Sélection de la population</i>	26
B. <i>Données recueillies</i>	26
C. <i>Étude des données</i>	28
RÉSULTATS	29
A. <i>Flow chart</i>	29
B. <i>Description globale de la cohorte</i>	30
C. <i>Description de la cohorte en fonction de la présence (EAI+Ac) ou non d'anticorps (EAI-Ac)</i>	34
D. <i>Focus sur la cohorte de patients présentant une encéphalite avec anticorps (EAI+Ac)</i>	37
E. <i>Description de la cohorte ADEM/non ADEM</i>	39
F. <i>Facteurs pouvant influencer l'évolution des patients atteints d'EAI</i>	42
DISCUSSION	44
A. <i>Les différents critères d'inclusion rendent difficiles la comparaison aux précédentes cohortes d'EAI</i>	44
B. <i>Limites des définitions d'EAI</i>	46
C. <i>Il existe une frontière étroite entre encéphalites infectieuses et EAI</i>	48
D. <i>La présence d'anticorps n'est pas nécessaire au diagnostic d'EAI</i>	50
E. <i>Les EAI de l'enfant sont-elles une manifestation paranéoplasique ?</i>	53
F. <i>Les ADEM et non-ADEM ont une présentation clinique initiale semblable</i>	54
G. <i>Une majorité de patients présentent des séquelles variables</i>	55
H. <i>Discussion des biais</i>	58
CONCLUSION	60
REFERENCES	62
Annexe 1 : Algorithme de synthèse de prise en charge thérapeutique ^{14,30,109}	74
Annexe 2 : Synthèse du bilan complémentaire devant une encéphalite de l'enfant ^{1,7,12,110,111}	75

Abréviations

Ac: anticorps

Ac+: présence d'anticorps spécifiques du SNC

Ac-: absence d'anticorps spécifiques du SNC

ADEM: *Acute Disseminated*

Encephalomyelitis = encéphalomyélite aiguë disséminée

BOC: Bandes Oligoclonales

CGTC: Crises généralisées tonico-cloniques

CIM-10: Classification Internationale des Maladies 10^{ème} révision

CNEP: Crises non Épileptiques Psychogènes

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

D: droite

EAI: encéphalite auto-immune

EAI+Ac: encéphalite avec anticorps spécifiques du SNC

EAI-Ac: encéphalite sans anticorps spécifiques du SNC

EBV: *Epstein Barr virus*

EEG: électroencéphalogramme

EME: État de mal épileptique

EL: encéphalite limbique

Ex: exemple

FIRES: *Febrile infection-related epilepsy syndrome*

FLAIR: *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

G: gauche

GR: globules rouges

GB: globules blancs

Ig: immunoglobulines

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

IV: intraveineuse

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

MOG: *Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein*

NMDA: acide N-méthyl-D-aspartique

NMO: Neuromyérite optique

NORB: Névrite Optique Rétrobulbaire

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PM: psycho-moteur

RANBP2: *RAN binding protein 2*

R/SC: Réanimation / soins continus

SB: substance blanche

Sd: syndrome

SEP: Sclérose en Plaque

SNC: Système nerveux central

UC: Unité Conventionnelle

VGKC: *Voltage Gated Potassium Channel*

Liste des tables et figures

Figure 1 : Classification des différents types d'encéphalites auto-immunes

Figure 2 : Les 3 aspects du diagnostic d'encéphalite auto-immune

Figure 3 : Flow chart de l'inclusion des patients

Figure 4 : Description des encéphalites auto-immunes en fonction de leurs caractéristiques cliniques, biologiques et de leur CHU d'origine

Figure 5 : Évolution des diagnostics d'encéphalites auto-immunes en fonction de l'année, de la saison et du mois de diagnostic

Figure 6 : IRM caractéristiques de certains patients atteints d'encéphalites auto-immunes

Figure 7 : Type et durée moyenne de séjour hospitalier en fonction du type d'encéphalites auto-immunes

Figure 8 : Répartition des différents types d'anticorps au sein de la cohorte EAI+Ac

Figure 9 : Critères associés à une modification de l'évolution dans les encéphalites auto-immunes (cohorte globale)

Tableau 1 : Comparaison des principaux critères diagnostiques et thérapeutiques au sein des cohortes EAI+Ac et EAI-Ac

Tableau 2 : Description des patients au sein de la cohorte EAI+Ac

Tableau 3 : Comparaison des principaux critères diagnostiques et thérapeutiques au sein des cohortes ADEM et non-ADEM

Tableau 4 : Comparaison de notre cohorte aux précédentes cohortes d'encéphalites auto-immunes pédiatriques rapportées dans la littérature.

Annexe 1 : Algorithme de synthèse de prise en charge thérapeutique

Annexe 2 : Synthèse du bilan complémentaire devant une encéphalite de l'enfant

INTRODUCTION

Une encéphalite est définie par une inflammation du parenchyme cérébral associée à une dysfonction neurologique¹. On retrouve une incidence annuelle d'environ 5 à 8 cas pour 100,000 personnes² atteignant aussi bien les adultes que les enfants ; les encéphalites sont majoritairement de cause infectieuse dans 30 à 50% des cas, 15 à 25% de cause immune et 30 à 45% restent d'étiologie inconnue¹⁻⁴. Certaines encéphalites peuvent associer plusieurs étiologies notamment virales et immunes comme l'association des encéphalites herpétiques ou des encéphalites japonaises aux encéphalites avec anticorps anti-NMDAr^{5,6}.

Devant la fréquence croissante des encéphalites auto-immunes (EAI), des critères précis d'encéphalites et encéphalites auto-immunes ont alors été établis^{7,8}. Ils ont permis de définir précisément au sein des EAI, la présence des encéphalites aiguës démyélinisantes (ADEM⁹, encéphalites de Bickerstaff, encéphalites limbiques (EL), encéphalites de Hashimoto et encéphalites avec Ac anti-NMDAr⁸). Au vu de la complexité de la définition et de la présence de critères cliniques incomplets chez certains patients, il a été établi la notion d'EAI « possibles » et « probables ». On parle aussi d'EAI « définies » en présence d'un anticorps spécifique autre que les Ac anti-NMDAr. L'ensemble de ces définitions a pu être validé dans des cohortes pédiatriques¹⁰⁻¹² (**Figure 1**).

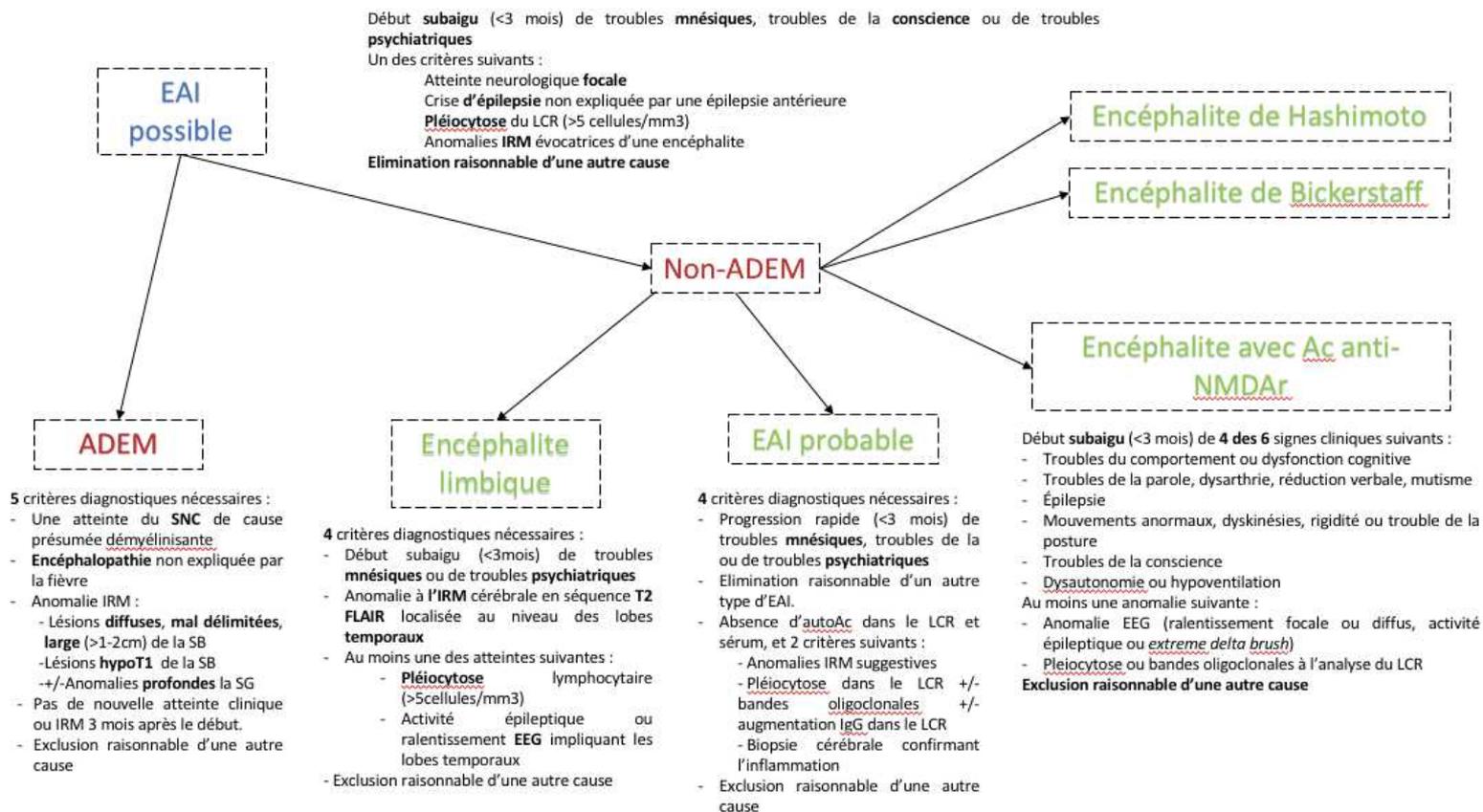


Figure 1 : Classification des différents types d'encéphalites auto-immunes. Adapté de Graus et

*al.*⁸ En cas de présence d'un anticorps quel que soit le type d'encéphalite on parle d'encéphalite « définie ».

Dans les encéphalites aiguës auto-immunes, les signes cliniques apparaissent en quelques jours ou quelques semaines, sur une durée de moins de 3 mois. Il s'agit essentiellement de symptômes neurologiques aigus (épilepsie, mouvements anormaux, troubles de la conscience, hallucinations, troubles de la mémoire, aphasie...) et symptômes psychiatriques aigus (confusion, agitation, troubles de l'humeur), il peut aussi s'y associer un certain degré de dysautonomie (avec hypoventilation centrale, troubles de la fréquence cardiaque, variation de tension artérielle) et fréquemment une fièvre dans les 3 jours précédents ou après le début des symptômes^{8,13,14}.

Certains examens biologiques permettent de présumer une EAI, comme la présence d'une pléiocytose, de bandes oligoclonales ou une protéinorachie dans le LCR. Sur le plan IRM on peut retrouver des hypersignaux aspécifiques en séquence T2 ou FLAIR dans les zones temporales pour les encéphalites limbiques, dans la substance blanche et la substance grise pour les ADEM, cependant dans 30-50% des cas elle peut être normale^{14,15}. L'EEG peut aussi être anormal avec des anomalies focales, généralisées ou bien un ralentissement global du rythme de fond ; dans le cadre des encéphalites limbiques les régions temporales sont spécifiquement atteintes¹⁶ et on peut retrouver un pattern spécifique nommé « *extreme delta brush* » dans certaines encéphalites avec anticorps anti-NMDAR¹⁷ de façon inconstante. Cependant certains de ces examens peuvent rester normaux et c'est la présence d'anticorps spécifiques anti-neuronaux dans le sang et/ou dans le LCR qui permettent de confirmer le diagnostic ; s'ils sont associés à une clinique compatible, on parle alors d'EAI « définies »⁸.

Le nombre de cas d'EAI est en constante augmentation pour atteindre actuellement une incidence et une prévalence semblable aux encéphalites infectieuses^{18,19,20}, cette augmentation est en partie attribuable à une meilleure détection des anticorps impliqués et à une meilleure connaissance de ces pathologies. Les premiers cas d'encéphalites limbiques ont été décrits dans les années 1960 par l'analyse post-mortem de cerveaux de patients avec troubles de l'humeur et du comportement mettant en évidence un infiltrat inflammatoire des structures limbiques^{21,22}, c'est à ce même moment que le lien entre EAI et cancer commence à être évoqué²³ permettant la découverte des différents anticorps intraneuronaux entre les années 1960 et 1990²⁴. Les anticorps membranaires associés aux encéphalites auto-immunes n'ont été découverts que récemment au milieu des années 2000 et actuellement on retrouve plus de 20 anticorps spécifiques impliqués dans les EAI¹³. Cependant, le test des différents anticorps n'est pas toujours disponible dans l'ensemble des laboratoires de biologie... Malgré la multiplicité des

examens complémentaires, certaines encéphalites restent encore sans cause immunologique ou infectieuse identifiées et sont qualifiées d'EAI "séronégatives" ou EAI « probables »⁸, on estime qu'environ la moitié des patients rentreraient dans cette catégorie²⁵⁻²⁷.

Il existe plusieurs types d'anticorps associés aux EAI avec une fréquence variable, une clinique variable et une association inconstante à des tumeurs^{28,29}. Même si les EAI sont aujourd'hui clairement identifiées aussi bien chez les adultes que chez les enfants, peu d'études existent au sein de cohortes pédiatriques^{11,25,30-32} excepté dans le cas des encéphalites à anticorps anti-NMDAr qui de par leur fréquence et leur caractérisation spécifique ont été les plus étudiées chez les enfants^{15,32-37}. Avec l'évolution des techniques de diagnostic immunologique, il a pu être mis en évidence que certains enfants qui présentaient une ADEM³⁸⁻⁴⁰ ou une rhombencéphalite⁴¹ possédaient aussi des anticorps anti-neuronaux tels que des anticorps anti-VGKC, anti-NMDAr ou bien des anticorps anti-MOG^{39,42,43}. Une récente étude de 2020, a même montré que dans une cohorte d'encéphalite non-ADEM on retrouvait plus d'Ac anti-MOG que tous les autres Ac réunis⁴⁴. On retrouve aussi dans certains cas une association entre anticorps anti-NMDAr et anti-MOG chez les mêmes patients^{39,45}. Il a aussi été décrit des patients avec des formes cliniques atypiques⁴⁶ associées aux anticorps anti-NMDAr tels que des régression autistiques⁴⁷, une catatonie⁴⁸, narcolepsie⁴⁹... Ainsi l'équipe de Bien *et al.* en 2019¹³, a proposé la définition d'EAI suivante avec description d'un syndrome, d'un anticorps et d'une cause : **(figure 2)**.

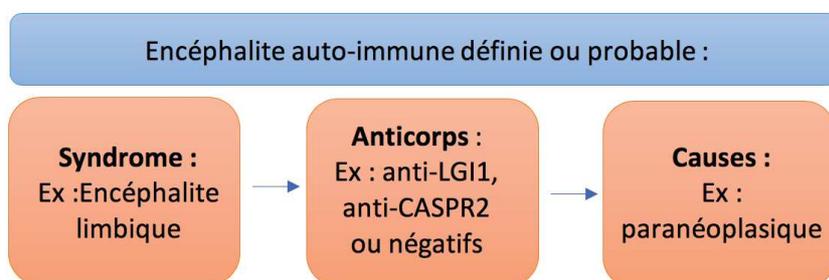


Figure 2 : Les 3 aspects du diagnostic d'encéphalite auto-immune. Premièrement le clinicien détermine le syndrome, si une encéphalite auto-immune est suspectée, une recherche d'auto-anticorps est entreprise ce qui constitue le deuxième élément du diagnostic. Troisièmement la cause de la maladie doit être recherchée notamment si une tumeur cause l'encéphalite.

Adapté de Bien *et al.* 2019¹³

La présence d'un diagnostic étiologique précis n'est pas nécessaire à la mise en route d'un traitement immunologique²⁵, dont la précocité de mise en place conditionnerait en grande partie le pronostic^{33,50}. Actuellement il n'existe pas de consensus précis sur la prise en charge des EAI, les thérapies actuelles visent à diminuer voire supprimer les anticorps circulants (échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses) et atténuer la production d'auto-anticorps pathogènes (corticoïdes et autres immunosuppresseurs)⁵¹. **(Annexe 1)**

Le nombre d'EAI va sans doute continuer de croître au fur et à mesure des années. Les encéphalites auto-immunes "possibles" diagnostiquées prochainement vont alors être de mieux en mieux caractérisées. Mais parmi ce groupe hétérogène d'EAI une majorité reste actuellement sans anticorps spécifiques caractérisés (« EAI probables »), lesquels sont actuellement les plus susceptibles d'avoir une évolution défavorable ? ou de nécessiter un traitement prolongé ? Au vu du délai d'obtention des résultats des anticorps voire de l'absence d'anticorps spécifiques dans le sang ou dans le LCR ; il nous a paru important de caractériser au mieux l'ensemble de ces encéphalites notamment par les critères cliniques ou d'imageries disponibles très rapidement.

Nous avons alors choisi de comparer deux cohortes : une cohorte d'EAI avec anticorps spécifiques du système nerveux central connus comme étant impliqués dans les encéphalites auto-immunes (EAI+Ac), une cohorte d'EAI avec anticorps peu spécifiques ou sans anticorps retrouvés (EAI-Ac) au sein de ces cohortes nous avons inclus des ADEM ainsi que des encéphalites dites non-ADEM comprenant des encéphalites limbiques (EL), encéphalites auto-immunes « probables » (EAIp), encéphalites avec anticorps anti-NMDAR. Le but de ce travail était de mettre en évidence des différences de présentation clinique, prise en charge et évolution; afin d'améliorer la prise en charge des enfants atteints d'EAI qu'ils présentent ou non un anticorps associé au moment du diagnostic.

MATERIEL ET METHODES

A. Sélection de la population

Nous avons recueilli les cas correspondant aux EAI aiguës dans les CHU de l'Est de la France : CHU de Strasbourg, Reims et Besançon. Les différents cas ont été recrutés par l'établissement de liste de patients avec les codes de la CIM-10 spécifiques dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et vérification par les neuropédiatres des différentes villes concernées. Nous avons défini les cas d'encéphalites selon la définition de Graus *et al.* de 2016⁸ et avons exclu les cas ne correspondant pas aux critères d'inclusion tels que les encéphalites infectieuses (toxoplasmose, entérovirus, herpès, EBV...), les cérébellites, rhombencéphalites, neuropathies optiques et myélites isolées, sclérose en plaque, tumeurs, encéphalites de Rasmussen, encéphalites nécrosantes secondaires à des mutations dans le gène *RANBP2*, malformations corticales, encéphalites d'origine métabolique, FIRES... Certains types d'atteintes correspondant initialement à ces encéphalites mais évoluant de façon simple uniquement avec la prise d'antiépileptiques ont été reclassées. Les encéphalites ont été considérées comme infectieuses devant la présence d'une PCR positive dans le LCR, en cas de sérologie uniquement positive dans le sang, une encéphalite post-infectieuse ou possiblement auto-immune restée supposée. Les critères d'inclusions comprenaient aussi un âge entre 0 et 17 ans au moment du diagnostic, une atteinte clinique entre le 01/01/2006 et le 31/12/2018.

B. Données recueillies

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif de données par étude des différents dossiers médicaux papiers et informatisés de chaque patient sélectionné dans les centres concernés suite à une collaboration interrégionale. Les données recueillies étaient établies par l'intermédiaire d'un

questionnaire, validé par le comité d'éthique local, établi en fonction des données recueillies dans les précédentes études sur les EAI. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Strasbourg et un accord de la CNIL a été obtenu : *RNI 2019-HUS n°7415*.

L'objectif principal de ce travail était de décrire plus précisément les EAI chez l'enfant afin d'en améliorer la prise en charge chez l'enfant ainsi que leur évolution. Pour cela nous avons étudié la description clinique initiale, les bilans complémentaires réalisés, les différentes thérapeutiques entreprises : nous avons ainsi recueilli les données concernant la date de début des symptômes, la présence de fièvre, de troubles cognitifs (troubles de la compréhension, confusion, aphasie, troubles de la vigilance), de troubles psychiatriques (agitation, hallucinations, troubles du comportement), la présence d'une épilepsie et son type (focale ou généralisée), la présence d'anomalies à l'examen neurologique (syndrome pyramidal, cérébelleux, troubles du sommeil) ainsi que les signes de dysautonomie. Nous avons collecté les anomalies EEG (ralentissement global, anomalies focales ou généralisées), IRM (atteinte supra-tentorielle, infra-tentorielle ou médullaire) et de l'analyse du LCR (pléiocytose, protéinorachie, bandes oligoclonales ou augmentation de la synthèse d'Ig intrathécale). Sur le plan thérapeutique, nous avons collecté la durée d'hospitalisation en unité conventionnelle et en unité de réanimation/soins continus ainsi que le délai avant le début du traitement. Pour les traitements nous avons récolté les données concernant les thérapeutiques directement liées aux EAI et non les traitements symptomatiques et avons donc noté les traitements par corticoïdes intraveineux, corticoïdes *per os*, immunoglobulines intraveineux, échanges plasmatiques, Cyclophosphamide ou Rituximab. Pour l'évolution des enfants nous avons choisi de les classer en réponse complète (aucune séquelle médicale et aucune répercussion sur le plan scolaire), partielle (séquelles médicales modérées et impact léger sur le plan scolaire) et l'absence de réponse (séquelles médicales importantes et impact majeur sur le plan scolaire).

C. Étude des données

Une analyse statistique descriptive a été réalisée pour résumer les données issues du recueil dans les dossiers des patients. Dans les suites, une analyse univariée a été utilisée avec un seuil de significativité de p value de 5% , le logiciel R a été utilisé (R software version 3.1 *Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*) par l'intermédiaire de l'application *GMRC Shiny Stat* développée par le CHU de Strasbourg (2017). Nous avons utilisé les tests statistiques de Chi2 et Fischer pour comparer des données qualitative et les tests de Mann-Whitney et Kruskal-Wallis pour comparer des données quantitatives avec des données qualitatives. L'ensemble de ces résultats a été vérifié sur le site <https://www.pvalue.io> (*Medistica., pvalue.io, a graphic user interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications., 2019*).

L'analyse univariée a été réalisée sur l'ensemble de la cohorte en fonction de la réponse thérapeutique globale ainsi que dans chacun des sous-groupes (EAI+Ac, EAI-Ac, non-ADEM et ADEM). Nous avons ensuite réalisé une analyse statistique comparant les groupes EAI+Ac et EAI-Ac ainsi que ADEM et non-ADEM pour rechercher des différences de caractéristiques entre ces différents groupes.

L'analyse multivariée a été réalisée selon un modèle de régression logistique en s'intéressant à la variable « Réponse complète » ; les variables : durée de suivi, synthèse intrathécale d'Ig et hallucinations ont été incluses dans le modèle multivarié. En raison des données manquantes, l'analyse multivariée a été réalisée sur 30 patients. (*Laboratoire de biostatistiques – Dr Nicolas Tuzin*).

RÉSULTATS

A. Flow chart

Il a été inclus 49 patients (30 pour le CHU de Strasbourg, 13 pour le CHU de Besançon, 6 pour le CHU de Reims) correspondant aux critères d'inclusion. Parmi ces patients, 33 se présentaient avec une encéphalite dite non-ADEM (20 pour le CHU de Strasbourg, 8 pour le CHU de Besançon, 5 pour le CHU de Reims) et 16 avec une ADEM (10 pour le CHU de Strasbourg, 5 pour le CHU de Besançon, 1 pour le CHU de Reims). Les patients exclus présentaient des encéphalites infectieuses, encéphalopathies épileptiques ou épilepsie focales, des encéphalites de Rasmussen... Au total, il y avait 14 patients avec des anticorps spécifiques du SNC (EAI+Ac), 35 sans anticorps (EAI-Ac). 4 patients présentaient des anticorps au sein du groupe ADEM et 10 au sein des encéphalites non-ADEM. (**Figure 3 et 4**)

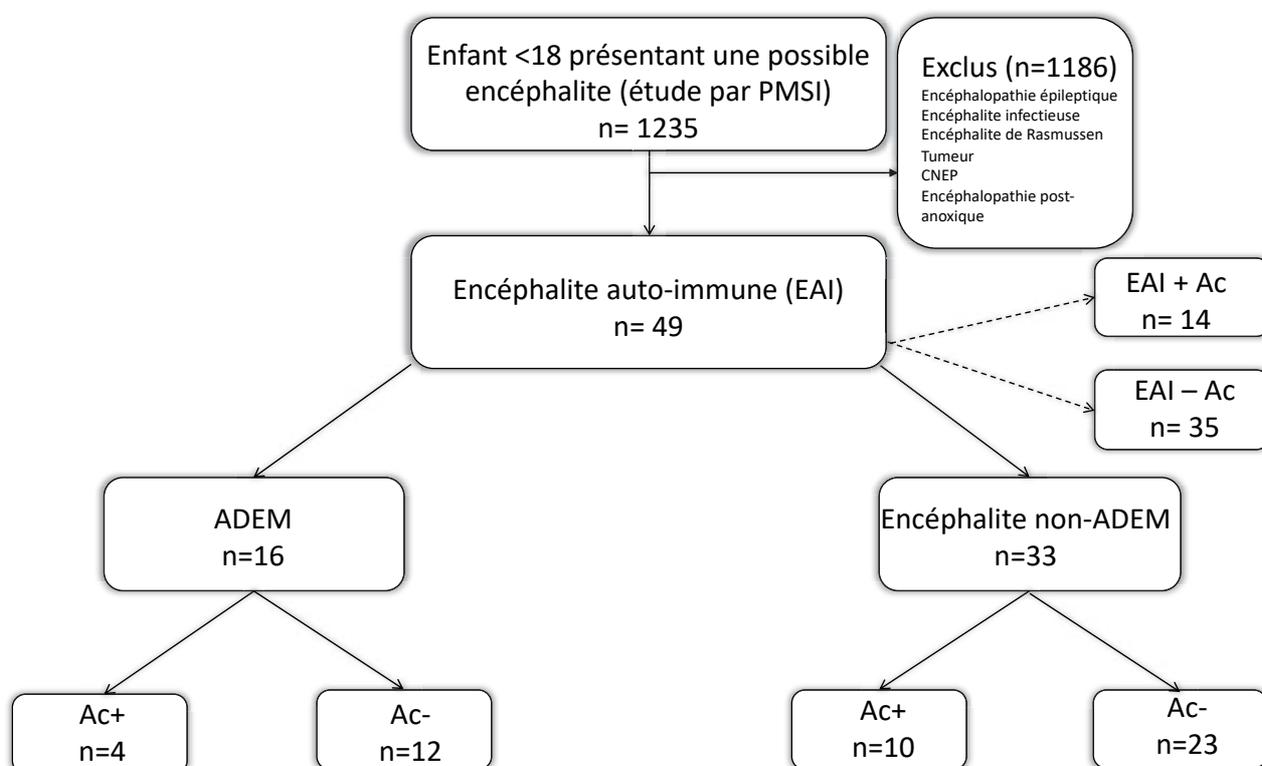


Figure 3 : Flow chart de l'inclusion des patients

	CHU de Strasbourg			CHU de Besançon			CHU de Reims			
	ADEM	Non-ADEM		ADEM	Non-ADEM		ADEM	Non-ADEM		
EAI+Ac	2	8	10	2	1	3	0	1	1	14
EAI-Ac	8	12	20	3	7	10	1	4	5	35
	10	20		5	8		1	5		

Figure 4 : Description des encéphalites auto-immunes en fonction de leurs caractéristiques cliniques, biologiques et de leur CHU d'origine

B. Description globale de la cohorte

Nous avons recueilli les données concernant 49 enfants avec un âge moyen au diagnostic de 8,55 ans. Cet âge était compris entre 9 mois et 17 ans 7 mois. Au total, on retrouve 22 filles et 27 garçons. Les cas recueillis ont été diagnostiqués entre février 2006 et novembre 2018. (**Figure 5**)

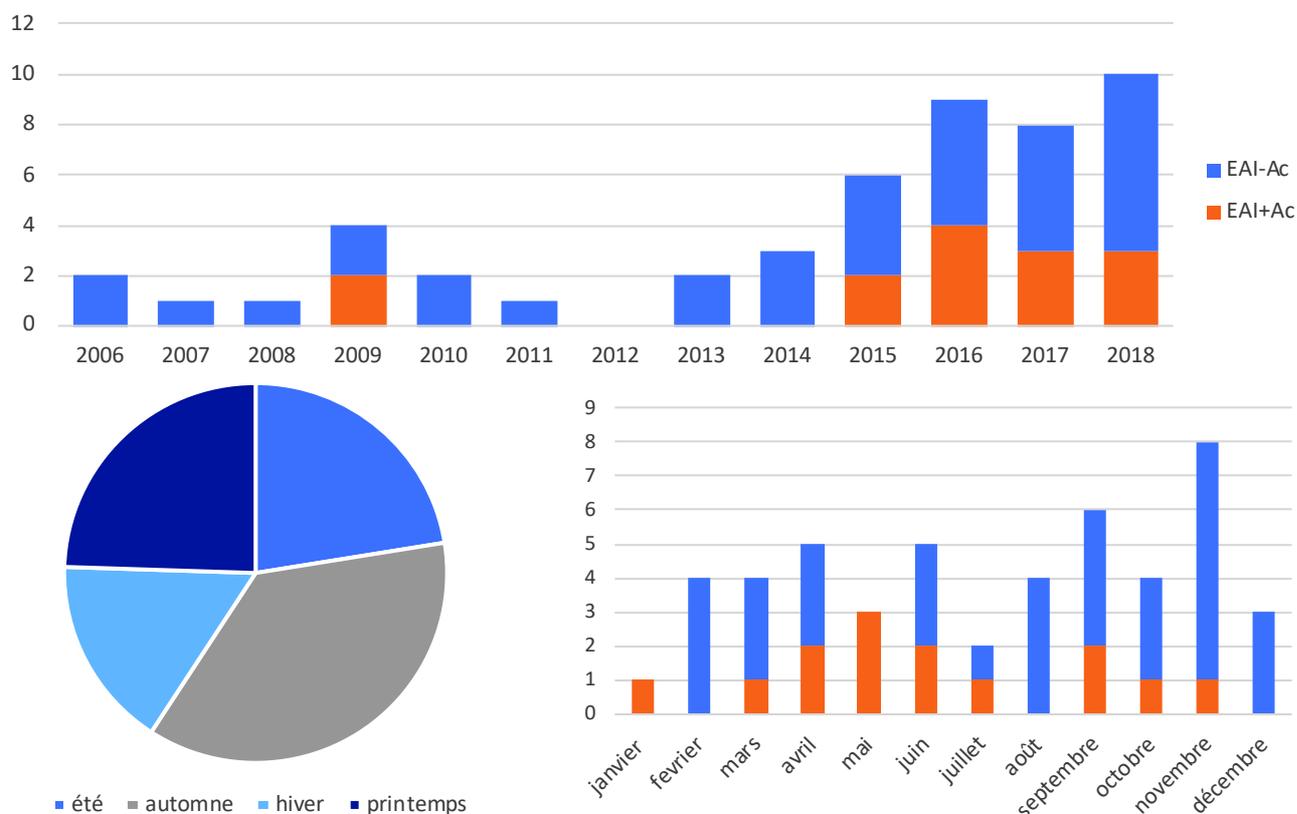


Figure 5 : Évolution des diagnostics d'encéphalites auto-immunes en fonction de l'année, de la saison et du mois de diagnostic

Description clinique : (tableau 1)

Les prodromes à type de fièvre notamment lors d'un épisode infectieux associé, étaient notés chez une majorité de patients (68%). La moitié des patients présentaient des crises d'épilepsie au diagnostic : il s'agissait majoritairement de crises généralisées et 3 patients présentaient une association de crises focales et généralisées. Des troubles de la vigilance étaient retrouvés chez la plupart des patients, correspondant en partie à la définition d'EAI étudiée ici⁸. Plusieurs patients avaient des troubles neuropsychiatriques : 15% présentaient des hallucinations et un tiers une agitation, un tiers présentaient des troubles du comportement et plus de trois quart une confusion. Cependant ces symptômes peuvent parfois être complexes à évaluer compte-tenu du jeune âge des patients rapportés... Plus de la moitié des patients ont présentés des mouvements anormaux, alors qu'on retrouvait chez moins d'un tiers des patients soit un syndrome pyramidal ou une ataxie lors de l'examen clinique. Près de 30% des patients ont présenté une dysautonomie sans forcément nécessiter une hospitalisation en réanimation.

Analyse du LCR, imagerie et EEG : (tableau 1)

L'analyse du LCR a révélé une pléiocytose chez plus des deux tiers des patients, une protéinorachie chez la moitié des patients et des bandes oligoclonales chez 17% des patients. Des anticorps étaient retrouvés dans le LCR uniquement chez 4 patients de la cohorte EAI+Ac. 9 patients ne présentaient pas d'anomalie du LCR. L'imagerie cérébrale était normale chez 10 patients à la présentation initiale alors que 40 patients présentaient des anomalies supratentorielles associées à des anomalies infratentorielles dans 15 cas, médullaires dans 2 cas et l'ensemble des structures anatomiques étaient atteintes chez 5 patients. **(Figure 6)**

Certains patients présentaient une aggravation des lésions cérébrales malgré la prise en charge thérapeutique mais la majorité présentait une amélioration de l'imagerie cérébrale dans le suivi

à long-terme. Une recherche de cancer par des marqueurs, une imagerie localisée et/ou un PET scanner a été réalisée chez un tiers des patients. Seule une patiente présentait un tératome ovarien associé à des anticorps anti-VGKC.

L'EEG à l'admission retrouvait un ralentissement global dans plus de 60% des cas qui pouvait être associé à des décharges focales chez 8 patients et généralisées chez 1 patient.

Réponse à l'immunothérapie : (tableau 1)

45 patients ont reçu une thérapie de 1^{ère} ligne majoritairement une corticothérapie IV voire *per os* et des immunoglobulines IV, seul 7 patients soit 14% des patients ont nécessité des séances d'échanges plasmatiques. 10 patients ont nécessité un traitement de 2^{ème} ligne par Cyclophosphamide ou Rituximab, 4 d'entre eux n'avait pas eu de séances d'échanges plasmatiques en partie à cause de l'indisponibilité locale.

28 patients ont séjourné en réanimation ou en unité de soins continus avec une durée comprise entre 1 et 106 jours, près de 20% d'entre eux ont nécessité une intubation oro-trachéale et 2 ont nécessité la mise en place d'une trachéotomie temporaire.

La durée moyenne de suivi hospitalier était de 36,15 mois au 1/11/2019. Au dernier suivi, (1-156 mois après le début de l'épisode), 41% de patients avaient une réponse thérapeutique complète, 52% partielle avec essentiellement des troubles du comportement, troubles des apprentissages, et 7% présentaient une évolution défavorable dont 1 décès.

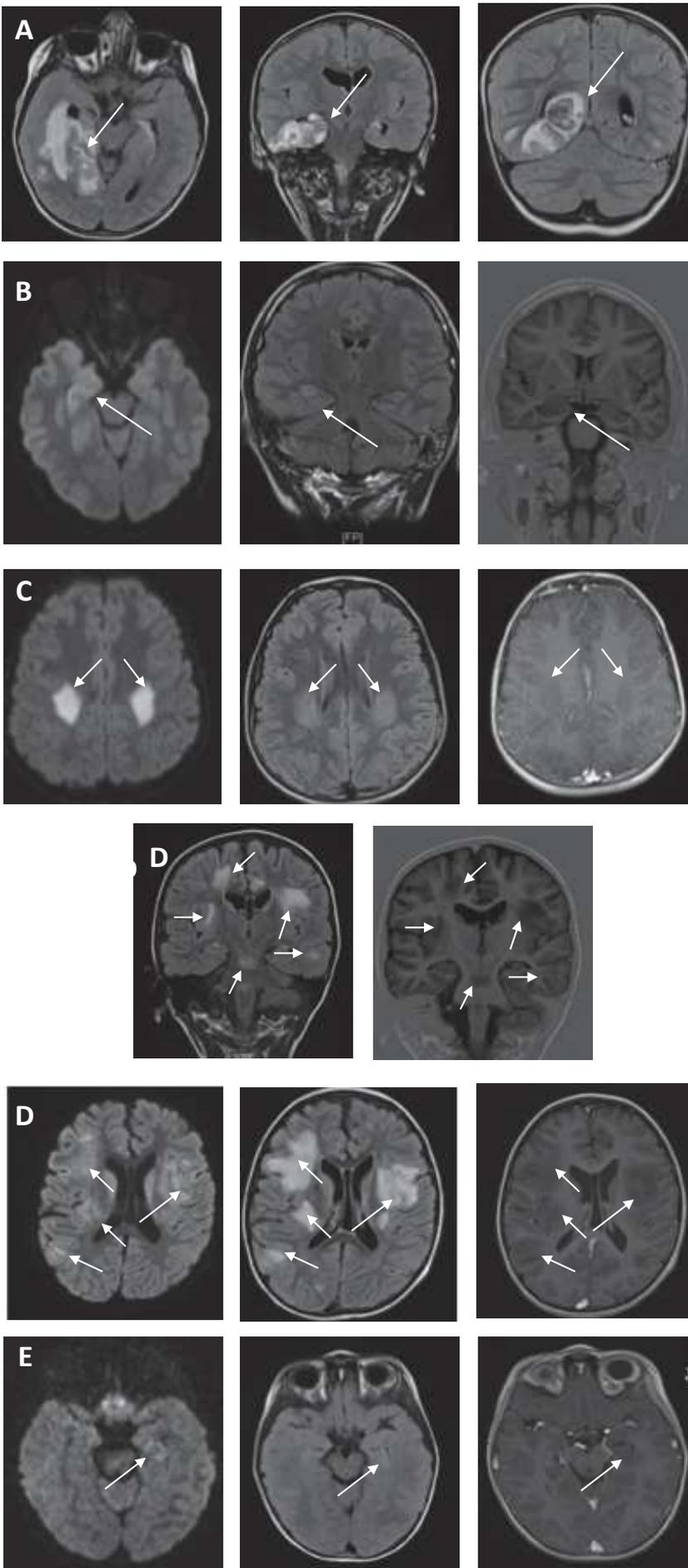


Figure 6 : IRM caractéristiques de certains patients atteints d'encéphalites auto-immunes.

A. Multiples lésions sus et sous-tentorielles sièges de remaniements nécrotico-hémorragiques prédominants en temporo-occipital droit avec un œdème péri lésionnel, séquences FLAIR. Patient avec une ADEM.

B. Aspect hyperintense au niveau temporal droit et au niveau de l'amygdale droite en séquence diffusion, hypersignal FLAIR et hyposignal T1 temporal et amygdalien droit. Patient avec une encéphalite limbique.

C. Hypersignal en séquence de diffusion, hypersignal FLAIR et hyposignal T1 au niveau des faisceaux pyramidaux, partie inférieure des centres semi-ovales. Patient avec une ADEM .

D. Multiples plages en hypersignal FLAIR et hyposignal T1 au niveau frontal, pariétal, occipital, du tronc cérébral. Patient avec une ADEM .

E. Hypersignal FLAIR du cortex temporal interne / hippocampique et en restriction de la diffusion. Patient avec une encéphalite limbique et présence d'Ac anti-NMDAr.

C. Description de la cohorte en fonction de la présence (EAI+Ac) ou non d'anticorps (EAI-Ac)

Nous avons ensuite cherché à comprendre les différences cliniques et de prise en charge entre les patients présentant une encéphalite avec (EAI+Ac) et sans anticorps (EAI-Ac).

L'âge moyen au diagnostic était de 8,69 ans (+/-5,17) pour la cohorte EAI+Ac et 8,50 ans (+/- 4,95) pour la cohorte EAI-Ac, cet âge était compris entre 2 ans et 17 ans 3 mois pour la cohorte EAI+Ac et 9 mois à 17 ans et 7 mois dans la cohorte EAI-Ac. On ne retrouve pas d'association significative entre l'année de survenue et la présence d'encéphalite avec ou sans anticorps ($p=0,27$) ni d'association avec la saison de survenue($p=0,29$). **(Figure 5)**

Les patients présentant une encéphalite avec anticorps (EAI+Ac) présentent moins fréquemment une fièvre à l'admission (33% chez EAI+Ac et 80% chez EAI-Ac ; $p<0,01$) ce qui n'est pas relié à la présence d'un syndrome méningé ($p=1$) ou à la présence d'une sérologie positive dans le sang ($p=0,19$). Les troubles cognitifs sont fréquents dans les 2 cas (43 à 100% en fonction des troubles) mais on retrouve plus de troubles de la compréhension chez les patients avec anticorps ($p<0,05$) même si cette variable reste difficile à évaluer compte tenu de l'âge des enfants et de sa subjectivité.

Les patients de la cohorte EAI+Ac étaient aussi plus souvent agités ($p<0,05$) mais les troubles du comportement étaient équivalents dans les 2 groupes ($p=0,077$). Les patients avec anticorps présentaient plus de troubles du sommeil que les autres ($p<0,01$). On ne retrouvait pas de différence de présentation clinique sur le plan de l'épilepsie en fonction de la présence ou non d'anticorps.

L'ensemble des examens complémentaires (hormis la recherche d'anticorps) était semblable dans les 2 groupes. La durée d'hospitalisation était plus longue en cas d'EAI+Ac avec une durée d'hospitalisation en unité conventionnelle significativement différente ($p < 0,05$) (**figure 8**) cela peut être probablement en lien avec la recherche plus fréquente et extensive de cancer en présence d'anticorps ($p < 0,001$).

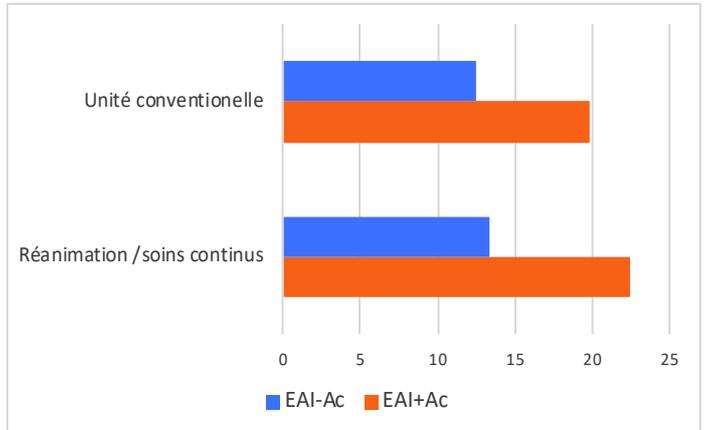


Figure 7 : Type et durée moyenne de séjour en fonction du type d'encéphalites auto-immunes.

Les thérapeutiques étaient significativement plus invasives lorsque des anticorps étaient retrouvés, avec 43% d'échanges plasmatique ($p < 0,01$) et 64% d'introduction de Rituximab chez ces enfants ($p < 0,001$). Cependant malgré ces thérapeutiques invasives et possiblement au vu de la sévérité de la pathologie et des potentiels effets secondaires de certains traitements, on ne retrouvait aucune différence significative sur l'évolution en fonction de la présence d'anticorps ($p = 0,36$).

	EAI + Ac (14)	EAI – Ac (35)	Total (49)	P=	
Sexe	8F/ 6M	14F/21M	22F/27M	0,44	
Age moyen au diagnostic	8,69ans (+/-5,17)	8,50ans (+/-4,95)	8,55ans (+/-4,96)	0,92	
Durée de suivi	48,4 mois (+/- 38,6)	31,5mois (+/- 31,2)	36,1mois	0,14	
Fièvre	4/12 (33%)	28/35 (80%)	32/47 (68%)	<0,01	
Syndrome méningé	4/12 (33%)	13/35 (37%)	17/47 (36%)	1	
Cognitifs	Tb de compréhension	10/13 (77%)	13/35 (37%)	23/48(48%)	0,033
	Confusion	10/13 (77%)	23/35 (65%)	33/48 (69%)	0,73
	Dysphasie	7/13 (54%)	15/35 (43%)	22/48 (46%)	0,72
	Vigilance fluctuante	13/13 (100%)	29/35 (83%)	42/48 (88%)	0,17
Hallucinations	3/13 (23%)	3/35 (9%)	7/48 (15%)	0,37	
Agitation	8/13 (62%)	9/35 (26%)	17/48 (35%)	0,039	
Troubles du comportement	7/13 (54%)	8/35 (23%)	15/48 (31%)	0,077	
Épilepsie (F : focales G : généralisées)	3F 3G 2F+G /13 =8/13 (61.5%)	11G 4F 1F+G /35 =16/35 (46%)	24/48 (50%)	F : 0,11 G : 1	
Mouvements anormaux	9/14 (64%)	19/35 (54%)	28/49 (57%)	0,75	
Syndrome pyramidal	4/14 (29%)	5/35 (14%)	9/49 (18%)	0,25	
Ataxie	5/14 (36%)	4/35 (11%)	9/49 (18%)	0,096	
Troubles du sommeil	9/13 (69%)	7/35 (25%)	16/47 (34%)	<0,01	
Dysautonomie	5/14 (36%)	9/35 (26%)	14/49 (29%)	0,5	
Intubation	1/14 (7%)	9/35 (26%)	10/49 (20%)	0,24	
Recherche de cancer	9/14 (64%)	6/35 (17%)	16/47 (34%)	<0,001	
Examens complémentaires	EEG anormal	9/11 (82%)	24/28 (86%)	34/40 (85%)	1
	IRM anormale	9/14 (64%)	31/35 (89%)	40/49 (82%)	0,096
	Sérologie	4/14(29%)	16/31(52%)	21/45 (47%)	0,19
	Pléiocytose	8/13 (62%)	22/33 (66%)	31/46 (67%)	1
	Protéïnorachie	6/13 (46%)	15/34 (44%)	21/47 (45%)	0,99
	Bandes oligoclonales	3/9 (33%)	3/26(12%)	6/35 (17%)	0,16
	Synthèse intrathécale d'Ig	3/10 (30%)	9/26(35%)	12/35(34%)	1
	Anticorps positifs (sérum)	8/12 (67%)	/	/	/
	Anticorps positifs (sérum + LCR)	4/12 (33%)	/	/	/
Durée du séjour (R/SC et UC)	10,2jours (R/SC) 19,8 (UC)	8,43 (R/SC) 11,1 (UC)	8,87jours (R/SC), 13,3 (UC)	R/SC : 0,93 UC : 0,029	
Thérapeutiques	Délai moyen avant début de traitement	6,45 jours	7,54jours	6,995jours	0,34
	Corticoïdes IV	11/14 (79%)	29/35(83%)	40/49 (82%)	0,7
	Corticoïdes PO	6/14 (43%)	14/35 (40%)	20/49 (41%)	1
	IgIV	10/14 (71%)	14/35 (40%)	24/49 (49%)	0,095
	Échanges plasmatiques	6/14 (43%)	1/34 (3%)	7/49 (14%)	<0,01
	Cyclophosphamide	1/14 (7%)	0/35	1/49(2%)	0,29
Rituximab	9/14 (64%)	0/35	9/49 (18%)	<0,001	
Réponse	Réponse complète	4/14 (29%)	15/32 (48%)	19/46 (41%)	0,36
	Réponse partielle	9/14 (64%)	15/32 (45%)	24/46 (52%)	0,39
	Réponse nulle	1/14 (7%)	2/32 (6.5%)	3/45(7%)	1

Tableau 1 : Comparaison des principaux critères diagnostiques et thérapeutiques au sein des cohortes EAI+Ac et EAI-Ac. En gras, les critères avec p<0.05 correspondant à une différence statistiquement significative entre les 2 groupes

D. Focus sur la cohorte de patients présentant une encéphalite avec anticorps (EAI+Ac)

On retrouve 14 patients au sein de la cohorte d'enfants présentant une EAI avec anticorps (29%), au sein de cette cohorte on retrouve, 4 patients qui se présentent avec une ADEM et des anticorps anti-MOG, 10 présentent une encéphalite auto-immune « définie » avec des anticorps anti-NMDAr ou anti-VGKC. **(Figure 8)**

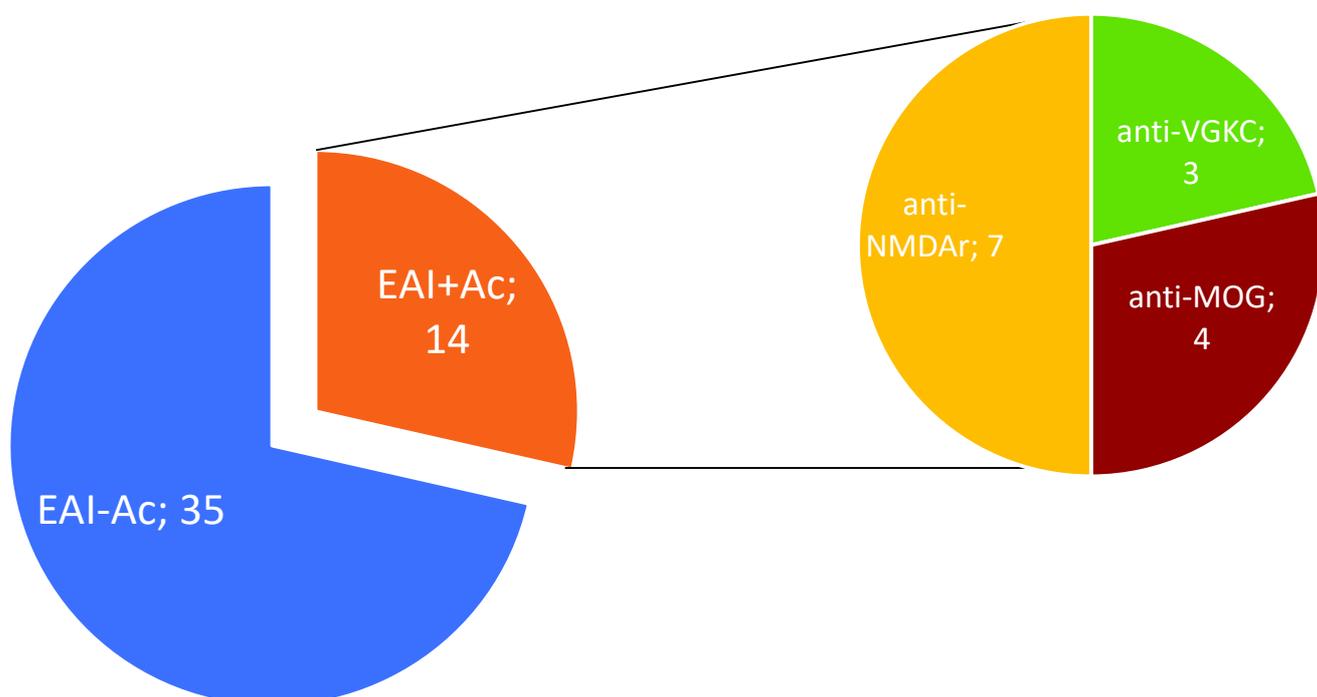


Figure 8 : répartition des différents types d'anticorps au sein de la cohorte EAI+Ac.

Les données principales concernant les 14 patients de la cohorte EAI+Ac sont résumés dans le tableau ci-dessous **(tableau 2)** :

	Description		Age	Clinique			Examens complémentaires			Évolution
	Anticorps	Forme clinique		Neuro et psychiatrique	Épilepsie	Cancer associé	IRM	LCR	EEG	
1	VGKC	Non-ADEM	17,3	Ataxie, sd pyramidal		Tératome ovarien	HyperT2 SB périventriculaire frontal	0,26g/L 20GB SIT, BOC	Ralentissement global	Trouble de la concentration et humeur
2	VGKC	Non-ADEM	8	Absences atypiques, héminégligence D, dystonie paralysie faciale G	Absences atypiques, hallucinations visuelles		Atrophie cortico-fronto-temporale D avec hypersignal putamen et noyau caudé G		Crises focales temporales G	Épilepsie focale pharmacorésistante, hémidystonie D
3	NMDAr	Non-ADEM	2	Colère, irritabilité, dysautonomie, sd pyramidal, tb de la conscience	CGTC (EME)		HyperT2 hippocampe G, atrophie corticale	0,30g/L, 53GB, Immuno nég	Ralentissement global	Aucune séquelle
4	NMDAr	Non-ADEM	12	Céphalées, vomissement, confusion et troubles du comportement	EME infraclinique		Normale	0,20g/L 8GB SIT, BOC	Ralentissement bifrontal (aspect triphasique), crises temporales G	Troubles du comportement
5	NMDAr	Non-ADEM	9,5	Troubles urinaires puis trouble de la marche, ralentissement PM, céphalées, ataxie			Normale	0,13g/L 6GB SIT, BOC	Ralentissement global	Décès
6	VGKC	Non-ADEM	10	Dyskinésies bucco faciales, troubles du comportement	Crises focales G		HyperT2 et FLAIR temporal externe, pariétal et thalamique D	1.24g/L 7 GB Immuno nég	Ralentissement global et foyer de pointres centro-temporal D	Troubles du comportement, épilepsie temporaire
7	NMDAr	Non-ADEM	6,5	Épilepsie focale, troubles du comportement	Crises focales G		Normale	0,19g/L 1GB Immuno nég	Foyer lent centro-temporal D, pas de décharge paroxystique	Aucune séquelles
8	NMDAr	Non-ADEM	4,25	Troubles du comportement, de la marche, du langage et du sommeil			Normale	0.27g/L 31GB SIT	Normal	Troubles de mémorisation, concentration et fatigabilité
9	MOG	ADEM	9,25	Céphalées fébriles, dystonie, sd pyramidal			HyperT2 sus et sous-tentorial, médullaire	0.53g/L 95GB		3 épisodes de NORB traités par Solumedrol
10	MOG	ADEM	16,25	Somnolence, fièvre, trouble de la parole,	Crises focales G et généralisées		HyperT2 sustentorial diffus, tronc cérébral et cervelet	1.13g/L 230GB	Ralentissement global	Troubles de la marche, troubles urinaires, troubles du comportement
11	MOG	ADEM	5,4	Céphalées et photophobie sans syndrome méningé	Crises focales G avec généralisation secondaire (>30min)		Normale puis épaississement frontal supérieur G	0,42g/L 47GB Immuno nég	Ralentissement avec asymétrie au dépend de l'hémisphère D	NORB, EME, plusieurs poussées
12	NMDAr	Non-ADEM	2,2	Agitation, agressivité, hémiparésie G puis aphasie, hypotonie	Crises focales G		Normale initialement puis hyperT2 et hyperFLAIR de la SB	0,21g/L 1GB Immuno nég	Rythmes rapides et synchrones en frontal D	Récupération motrice progressive, absence d'atteinte cognitive
13	MOG	ADEM	3,25	Ataxie statique et dynamique, céphalées, sd méningé			Normale initialement puis lésions de la SB multiples	0,50g/L 63GB		Pas de conséquence neuro cognitive motrice.
14	NMDA	Non-ADEM	15,75	Troubles du comportement, trismus	Crises généralisées		Normale	0,20g/L 43GB	Normal	Récupération complète

Tableau 2 : Description des patients au sein de la cohorte EAI+Ac

E. Description de la cohorte ADEM/non ADEM

Parmi les 33 patients présentant une encéphalite non-ADEM on retrouvait 7 encéphalites limbiques, 7 encéphalites avec anticorps anti-NMDAR, 3 EAI « définies » avec des Ac anti-VGKC (dont 2 avec un aspect d'encéphalites limbiques), 9 EAI « probables » et 7 EAI « possibles » selon les critères de Graus *et al.*⁸ (**Figure 1**)

Les ADEM sont aussi appelées encéphalites post-infectieuses, le mécanisme principal étant possiblement une réponse immune à un pathogène infectieux. Effectivement l'ensemble des patients avec ADEM dans notre cohorte présente de la fièvre dans près de 90% des cas, alors qu'ils ne sont que 59% à présenter de la fièvre dans les cas d'encéphalites non-ADEM ($p=0,094$) (**tableau 3**). De plus près de 70% des patients présentaient une sérologie positive dans le sang associée à l'ADEM, il n'était que 30% en cas d'encéphalite non-ADEM. Même si la présence de la fièvre n'est pas significativement associée à la présence d'une ADEM, on retrouve une association significative entre la présence d'une sérologie positive et une ADEM ($p<0,05$).

Cependant on ne retrouve pas de différence significative dans la clinique des patients entre non-ADEM et ADEM, ce qui est bien en accord avec la définition de Graus *et al.*⁸ pour l'inclusion des ADEM au sein des EAI.

Une ADEM est définie par une atteinte spécifique à l'imagerie et effectivement 100% des patients avec ADEM présentent des anomalies supra-tentorielles à l'IRM, associées à des atteintes infra-tentorielles et médullaires chez 5 patients sur 16 (31%) ($p<0,05$). Les autres examens complémentaires ne sont pas significativement différents entre les patients présentant une ADEM ou une encéphalite non-ADEM. Ce qui est totalement en accord avec les dernières définitions de l'ADEM qui associe les ADEM à une atteinte radiologique spécifique⁹.

Sur le plan thérapeutique on retrouve une différence significative, les patients présentant une ADEM ont reçu plus fréquemment un traitement par corticoïdes IV ou *per os* ($p < 0,05$), reconnu comme traitement de référence des ADEM. Les autres thérapeutiques tels que l'introduction de Rituximab, Cyclophosphamide ou les échanges plasmatiques restaient exceptionnelles dans les ADEM. L'évolution n'était pas significativement différente entre les encéphalites de type ADEM et non-ADEM ($p=1$).

	ADEM (16)	Non-ADEM (33)	P=	
Sexe	5F/11M	17F/16M	0,3	
Age moyen au diagnostic	8,075ans (+/-4,98)	8,78 ans (+/-5,01)	0,69	
Durée de suivi	41,6 mois (+/- 31,6)	33,8 mois (+/- 35)	0,25	
Fièvre	13/15 (87%)	19/32 (59%)	0,094	
Syndrome méningé	8/16 (50%)	9/31 (29%)	0,27	
Cognitifs	Tb de compréhension	4/16 (25%)	23/48(48%)	0,052
	Confusion	9/16(56%)	33/48 (69%)	0,32
	Aphasie	5/16 (31%)	22/48 (46%)	0,26
	Vigilance fluctuante	14/16 (88%)	42/48 (88%)	1
Hallucinations	1/16 (6%)	7/48 (15%)	0,4	
Agitation	4/16 (25%)	17/48 (15%)	0,46	
Troubles du comportement	2/16 (13%)	15/48 (31%)	0,099	
Épilepsie (F : focales G : généralisées)	2F 4G 1F+G =7/16(44%)	5F 10G 2F+G = 17/32(53%)	F: 1 G: 0.92	
Mouvements anormaux	8/16 (50%)	20/33 (61%)	0,69	
Syndrome pyramidal	4/16(25%)	5/33(16%)	0,45	
Ataxie	1/16(6%)	8/33(24%)	0,24	
Troubles du sommeil	2/16 (13%)	14/32 (44%)	0,056	
Dysautonomie	3/16 (19%)	11/33 (33%)	0,34	
Intubation	5/16(31%)	5/33 (15%)	0,26	
Recherche de cancers	2/16 (13%)	14/32 (44%)	0,056	
Examens complémentaires	EEG anormal	9/11 (82%)	24/28 (86%)	1
	IRM anormale	16/16 (100%)	24/33 (73%)	0,022
	Sérologie positive	11/16 (69%)	9/29(31%)	0,034
	Pléiocytose	13/16 (81%)	17/29 (59%)	0,23
	Protéïnorrhée	9/15 (60%)	12/31 (39%)	0,3
	Bandes oligoclonales	1/11(8.3%)	4/22(18%)	0,63
	Synthèse intrathécale d'Ig	4/12(33%)	8/22(36%)	1
	Anticorps positifs (sérum)	4/4(100%)	4/7 (57%)	0.24
	Anticorps positifs (sérum + LCR)	0/4(0%)	4/8 (50%)	0.21
Durée du séjour (R/SC et UC)	6,7jours (R/SC) 12,5 jours (UC)	10jours(R/SC), 13,7 (UC)	R/SC 0.9 UC 0.96	
Thérapeutiques	Délai moyen avant début de traitement	5.07jours (+/-3.06)	8.68jours (+/-12.1)	0.39
	Corticoïdes IV	16/16 (100%)	40/49 (82%)	0.022
	Corticoïdes PO	11/16 (69%)	20/49 (41%)	0.014
	IgIV	5/16 (31%)	24/49 (49%)	0.15
	Échanges plasmatiques	2/16 (13%)	7/48 (14%)	1
	Cyclophosphamide	0	1/49	1
Rituximab	1/16 (6%)	9/49 (18%)	0.24	
Réponses	Réponse complète	6/15 (40%)	13/31 (42%)	1
	Réponse partielle	8/15 (53%)	16/31 (52%)	1
	Réponse nulle	1/15 (7%)	2/31(6%)	1

Tableau 3 : Comparaison des principaux critères diagnostiques et thérapeutiques au sein des cohortes ADEM et non-ADEM. En gras, les critères avec p<0.05 correspondant à une différence statistiquement significative entre les 2 groupes

F. Facteurs pouvant influencer l'évolution des patients atteints d'EAI

Nous avons ensuite analysé les critères pouvant influencer la réponse globale, au sein de l'ensemble de la cohorte. Avec un suivi moyen de 36,15 mois, on retrouvait 19 patients avec une réponse thérapeutique complète (41%), 24 avec une réponse partielle (52%) et 3 avec une absence de réponse thérapeutique (7%). 3 patients ont été perdus de vue très rapidement après l'épisode aigu. Les patients présentant une réponse complète avaient un suivi significativement plus court que les patients présentant des séquelles ($p < 0,05$).

On retrouve une influence de la présence d'hallucinations avec la réponse, ainsi la réponse thérapeutique est meilleure en présence initiale d'hallucinations ($p < 0,05$ en analyse univariée). L'absence d'une synthèse intrathécale d'Ig initiale serait aussi en faveur d'une meilleure réponse thérapeutique ($p < 0,01$ en analyse univariée). En analyse multivariée, seul la synthèse intrathécale d'Ig semble être significativement associée à une réponse complète.

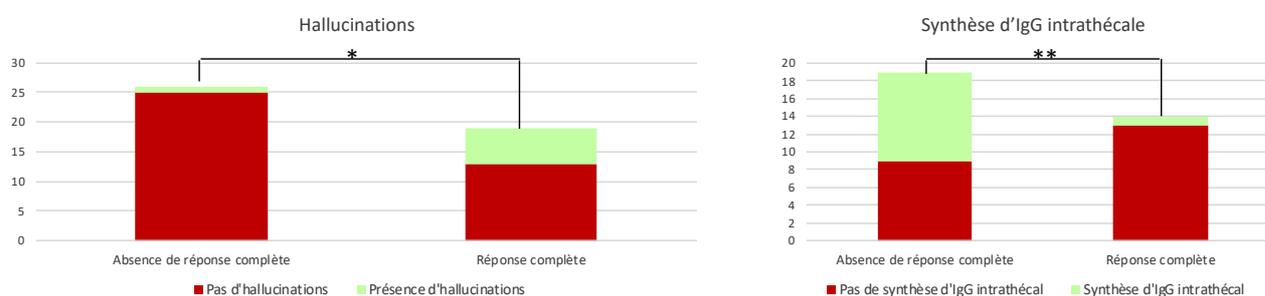


Figure 9 : Critères associés à une modification de l'évolution dans les encéphalites auto-immunes (cohorte globale)

Nous avons par la suite réalisé une analyse du lien entre la réponse complète et les différents critères dans chacun de nos sous-groupes.

Dans les sous-groupes EAI+Ac et ADEM on ne retrouve pas de facteurs prédictifs particuliers influençant l'évolution ; ces groupes sont les plus homogènes car définis par un critère biologique (présence d'anticorps) ou radiologique (ADEM).

Dans le sous-groupe EAI-Ac, on retrouve plusieurs critères associés à une différence d'évolution ainsi une hospitalisation prolongée en unité de soins continus ou réanimation et une intubation seraient un facteur de mauvaise évolution ($p < 0,05$). Dans l'analyse du LCR, une synthèse intrathécale d'Ig est associée à un mauvais pronostic ($p < 0,05$). Sur le plan clinique, la présence d'un syndrome cérébelleux serait associée à une meilleure évolution ($p < 0,05$) de même que la présence d'hallucinations ($p < 0,05$).

Dans le sous-groupe non ADEM la présence d'une sérologie infectieuse positive associé à l'EAI est de meilleur pronostic ($p < 0,05$) ce qui pourrait en partie être expliqué par la présence d'encéphalites potentiellement infectieuses au sein de ce groupe mais sans PCR positive dans le LCR.

DISCUSSION

Depuis plusieurs années, les encéphalites auto-immunes ont été reconnues comme une des causes possibles d'encéphalites chez les enfants et adolescents en l'absence d'agents infectieux identifiés. Cependant les critères cliniques sont peu spécifiques et les EAI restent initialement un diagnostic d'exclusion, dépendant de l'expérience des équipes dans la reconnaissance des signes précoces.

A. Les différents critères d'inclusion rendent difficiles la comparaison aux précédentes cohortes d'EAI

La plupart des cas pédiatriques d'EAI ont été rapportés au sein de cohorte concernant un seul type d'EAI notamment en présence d'anticorps spécifiques^{18,52,53}, d'atteintes anatomiques spécifiques⁵⁴ ou d'atteintes cliniques spécifiques comme la narcolepsie, les mouvements anormaux^{46,49}, l'épilepsie⁵⁵⁻⁵⁷. Plusieurs études ont repris des cas d'EAI au sein des autres types d'encéphalites notamment infectieuses⁵⁸⁻⁶³. Les cohortes adultes d'EAI comportent une proportion importante d'EAI paranéoplasiques, exceptionnelles chez les enfants, ce qui les rend d'autant moins comparables avec la nôtre⁶⁴⁻⁶⁷...

Ce travail constitue l'une des plus grandes cohortes pédiatriques d'EAI avec ou sans anticorps rapportés, quelques autres auteurs ont rapporté des cohortes pédiatriques d'EAI avec ou sans anticorps associés sur une durée comprise de 3.5 ans à 5 ans entre 2007 et 2018^{11,25,30-32}. Cependant au sein de ces cohortes, les critères d'évaluations restent différents de ceux choisis dans cette étude, ce qui peut expliquer la différence de prévalence de certaines caractéristiques entre les cohortes. Ainsi pour certains auteurs, l'épilepsie et la réponse à l'immunothérapie étaient des facteurs d'inclusion³⁰ ; Hachon *et al*²⁵ ainsi que Tong *et al*. ont choisi d'exclure les patients présentant une atteinte démyélinisante, mais leur définition d'EAI était uniquement

clinique³² ; à l'inverse de Albert *et al.* pour lesquels en plus de l'atteinte clinique on devait retrouver à une confirmation biologique de l'inflammation ou la reconnaissance d'un syndrome clinique bien défini³¹. La cohorte plus récente de de Bruijn *et al.*¹¹ a repris des critères d'inclusions semblables à ceux rapportés dans notre travail avec la définition d'encéphalite auto-immune selon les critères de Graus *et al.*⁸ et des ADEM selon IPSMGG⁹ mais avec un 3^{ème} groupe avec des symptômes neurologiques suspects d'être d'origine auto-immune, sans anticorps retrouvé. Cette différence sur le plan des critères d'inclusion explique aussi la différence de proportion d'enfants présentant une encéphalite avec anticorps dans notre cohorte en comparaison avec la littérature (28% au sein de notre cohorte et à 35 à 54% dans les autres cohortes pédiatriques), dépendant aussi de la période et du nombre d'anticorps recherchés (ex : recherche uniquement des Ac anti-NMDAR chez Tong *et al.*³² par exemple) **(Tableau 4)**

En comparaison aux cohortes pédiatriques, précédemment rapportées^{11,25,30-32} on retrouve chez nos patients une plus grande proportion de troubles cognitifs, possiblement expliqués par le fait qu'il s'agissait d'un critère nécessaire à l'inclusion selon la définition que nous avons choisie (98% dans notre cohorte contre 23 à 77% précédemment). L'importance de la fièvre (68% contre 33 à 46% précédemment) pourrait être expliquée par la présence d'ADEM au sein de notre cohorte contrairement à la majorité des autres cohortes, l'ADEM étant associée en partie à des infections. Les troubles du sommeil, l'atteinte psychiatrique, l'épilepsie étaient présents dans des proportions semblables. Les mouvements anormaux paraissaient plus fréquents dans notre cohorte mais il est difficile de connaître le détail de ce qui est considéré comme mouvements anormaux dans chaque cohorte ; nous avons choisi d'inclure les dystonies, les dyskinésies, l'hémiplégie, l'hémiplésie au sein des mouvements anormaux mais l'ataxie ou le syndrome pyramidal ont été différenciés de cette catégorie ce qui n'était pas forcément le cas dans les précédentes cohortes.

Les patients inclus de notre cohorte, présentaient plus d'anomalies à l'IRM (82% contre 33 à 71%), certaines IRM initialement normales chez certains patients ont montré des anomalies après quelques jours d'évolution de l'encéphalite. Cette différence pourrait aussi être en partie expliquée par l'inclusion d'ADEM au sein de notre cohorte, ces patients présentant systématiquement des anomalies à l'IRM cérébrale^{9,68}. On retrouve aussi plus d'anomalies lors de l'analyse du LCR (89% contre 31 à 80%) que les patients précédemment rapportés ce qui pourrait en parti être expliqué par les différences de critères d'inclusion.

	Albert <i>et al.</i> 2016 n=18	Hacohen <i>et al.</i> 2013 n=48	Suleiman <i>et al.</i> 2013 n=13	Tong <i>et al.</i> 2020 n=28	De Bruijn <i>et al.</i> 2020 n=112	Notre étude n= 49	
Démographie	Fille	67%	54%	85%	34%	59%	45%
	Garçon	33%	46%	15%	68%	41%	55%
	Age moyen	10.1 ans	8.7 ans	7 ans		9 ans	8,55 ans
	Durée de suivi moyenne	25 mois	24 mois	NR	1-3 ans	NR	36,1 mois
Clinique	Fièvre	33%	35%	46%	36%	NR	68%
	Épilepsie	56%	83%	100%	82%	33%	50%
	Atteinte cognitive	39%	77%	23%	54%		98%
	Atteinte psychiatrique	39%	56%	38%	86%		42%
	Mouvements anormaux	17%	38%	23%	86%	NR	57%
	Troubles du sommeil	17%	38%	NR	39%		33%
	Dysautonomie	6%	13%	NR	21%		29%
Examens complémentaires	IRM cérébrale anormale	71%	38%	33%	36%	NR	82%
	EEG anormal	81%	96%	NR	93%		85%
	LCR anormal	67%	31%	80%	36%	48%	89%
	Encéphalite avec anticorps positifs	50%	44%	54%	36%		28%
	Encéphalite avec Ac anti- NMDAr	27%	27%	23%	64%	NR	14%

Tableau 4 : Comparaison de notre cohorte aux précédentes cohortes d'encéphalites auto-immunes pédiatriques rapportées. *NR* : non rapporté

B. Limites des définitions d'EAI

La définition d'EAI à grandement évolué au fur et à mesure des années. Nous avons choisi d'utiliser la dernière définition de Graus *et al.*⁸, qui inclut les troubles de la vigilance comme critère majeur et qui a permis de redéfinir précisément les caractéristiques de chaque type d'EAI

en incluant notamment les EAI « possibles », « probables » et « définies » ainsi que les ADEM dans la définition globale des EAI. **(figure 1)**

Dans ces différentes définitions, on retrouve systématiquement la notion d'élimination des principaux diagnostics différentiels ; nous avons donc ici exclu les myélites, cérébellites, encéphalites infectieuses qualifiées initialement d'EAI, rhombencéphalites... Afin d'éliminer ces diagnostics différentiels, un bilan exhaustif doit être entrepris notamment infectieux ; nous avons regroupé les principales atteintes infectieuses en fonction de la clinique au sein de **l'annexe 2**. Les diagnostics d'EAI « possibles » et « probables » sont en évolution continue avec l'apparition progressive de certaines atteintes cliniques ou radiologiques entraînant alors un reclassement de la pathologie initiale comme dans les encéphalites de Rasmussen, initialement prises pour une EAI « possible » ou « probable » ou bien des ADEM dont l'évolution peut se faire vers une sclérose en plaque dans certains cas⁶⁹. Nous avons donc choisi d'exclure ces cas de notre cohorte. Au sein de notre cohorte nous avons un recul suffisant d'environ 36 mois de suivi permettant d'éliminer les différents diagnostics étiologiques réalisés à posteriori. On retrouvait donc une majorité d'ADEM (33%) et seulement 14% d'encéphalites limbiques selon la définition choisie⁸, alors que ce terme paraît souvent employé par excès dans certaines études sur les EAI. On retrouvait aussi 18% d'EAI « probables » et 14% (soit 7 patients) avec une EAI « possibles ».

On retrouvait 4 cas présentant des critères initiaux d'encéphalites mais dont l'évolution a été spontanément favorable sans avoir recours à des traitements spécifiques comme certains patients rapportés dans la littérature⁷⁰⁻⁷² ; nous les avons considérés comme « EAI possibles ». Est-il alors licite de considérer ces cas comme présentant une encéphalite auto-immune ? Ou bien alors, même si cela n'est pas précisé dans la définition de Graus *et al.* est-il plus opportun de considérer la réponse à au moins un traitement immunosuppresseur dans la définition

d'EAI comme dans certaines équipes⁵⁵? Dans quelle mesure est-il possible d'éliminer l'ensemble des autres étiologies notamment infectieuses avant de considérer une EAI ?

Le lien entre épilepsie et encéphalite auto-immune reste complexe, peut-on considérer que dans le cadre d'épilepsie avec anticorps, il s'agit de certaines formes particulières d'EAI avec une présentation épileptique⁷³? Ou bien de séquelles d'encéphalites auto-immunes⁷⁴? Ou alors peut-on considérer qu'il s'agit de découverte incidentelle sans forcément de rôle causal comme dans certaines cohortes d'épilepsie précoce ?⁷⁵

Cette entité, probablement sous-diagnostiquée, est d'une importance cruciale notamment dans la mise en place des thérapeutiques. Le lien entre épilepsie et immunité chez l'enfant est reconnu⁷⁶ malgré une physiopathologie parfois incertaine : efficacité des corticoïdes dans de nombreux syndromes épileptiques⁷⁷ ou encore une plus forte prévalence d'épilepsie en cas de maladie auto-immune⁷⁸. Devant cette analogie, certaines équipes ont décidé de rechercher des anticorps chez l'ensemble de leurs patients épileptique avec un résultat faible de 1% environ⁷⁹, chez les patients avec épilepsie focale⁸⁰ ou encore chez l'ensemble des patients épileptiques âgés de 3 ans sans forcément de corrélation clinique évident⁷⁵. Il a été créé plus récemment des scores de prédictions permettant bien ainsi scores APE et RITE permettant de prédire la présence d'anticorps, ces scores restent proches de ceux d'EAI^{57,81,82}. Actuellement il semble donc licite de tester anticorps uniquement épilepsie avec certaines caractéristiques particulières en attendant des études plus détaillées.

C. Il existe une frontière étroite entre encéphalites infectieuses et EAI

L'EAI reste un diagnostic d'élimination après avoir éliminé notamment les causes infectieuses. Près de 44% des patients de notre cohorte présentent une sérologie sanguine positive sans PCR positive associée dans le LCR. Il s'agit essentiellement de *Mycoplasma pneumoniae* et *Epstein*

Barr Virus pour la majorité des patients. Dans certaines études on retrouve jusqu'à 50% de patients avec une sérologie mycoplasme positive associée à des encéphalites anti-NMDAr, sans néoplasie associée^{52,83,84}. Comme précédemment décrit⁸⁵, nous avons considéré les méningites infectieuses en cas de PCR positive dans le LCR mais pas en cas de seule sérologie sanguine positive du fait de réactions croisées possibles, nous avons choisi d'exclure les patients dont la présence d'agent infectieux dans le SNC a été montrée. Cependant la présence d'une sérologie positive seule ne permet pas toujours d'éliminer totalement une potentielle encéphalite infectieuse, ainsi dans la cohorte « non-ADEM » on retrouve une meilleure évolution en cas de sérologie positive ($p < 0,05$). Il est difficile de déterminer si ces EAI ne sont pas finalement des encéphalites infectieuses avec un pronostic plus favorable sous antibiotiques...Le lien entre EAI et infection est régulièrement étudié mais le lien de causalité entre ces deux événements est difficile à faire. On sait que les EAI (ADEM et non-ADEM) sont souvent liées à des atteintes infectieuses, post-infectieuses ou post-vaccinales mais il est difficile de savoir si les sérologies positives sont la cause de la pathologie ou bien la conséquence d'une inflammation généralisée⁸⁶. De plus certaines équipes précisent à juste titre que les infections et fièvre étant plus fréquentes chez les enfants il est d'autant plus complexe d'analyser ce critère⁵⁵...

Dans la quasi-totalité des cas les enfants sont traités par antibiotiques et antiviraux immédiatement après la réalisation de la ponction lombaire qui sont arrêtés dans un second temps en cas de culture bactérienne et PCR virales négatives. Malgré le fait que l'association entre encéphalite anti-NMDAr et *HSV*⁶ soit actuellement prouvée, nous n'avons pas retrouvé de patients de notre cohorte avec des anticorps anti-NMDAr et une infection herpétique, cependant un patient présentait une PCR HHV6 positive dans le LCR. La méningo-encéphalite herpétique a une clinique parfois proche de certaines EAI avec une atteinte limbique prédominante, or on sait que certaines méningo-encéphalites herpétiques sont associées à des PCR sanguines négatives,

comme le confirme certaines études post-mortem⁸⁷. Il se pose alors la question de certaines encéphalites herpétique avec virologie normale considérée comme des EAI « probables » et dont le traitement et l'évolution ne serait pas en accord avec les autres EAI.

D. La présence d'anticorps n'est pas nécessaire au diagnostic d'EAI

Les anticorps anti-neuronaux impliqués dans les EAI sont de description récente avec la découverte des anticorps anti-NMDAr en 2007⁸⁸, puis un nombre exponentiel de nouveaux anticorps avec la description d'un nouveau sous-type tous les 10 mois sur les 10 dernières années^{8,89,90}.

Notre cohorte comprend 29% d'encéphalites avec anticorps, alors qu'ils peuvent aller jusque 50% dans certaines cohortes pédiatriques²⁵; cependant notre cohorte de patients est la seule à regrouper les ADEM et encéphalites non-ADEM et la période de recueil est bien plus longue, ce qui pourrait expliquer que les anticorps n'aient pas toujours été recherchés. D'autant plus que dans certaines cohortes pédiatriques précédentes ont uniquement recherché les anticorps anti-NMDAr.³²

Le faible nombre de patients au sein de la cohorte EAI+Ac, pourrait aussi venir de la faible connaissance initiale de cette pathologie et donc de l'absence de recherche systématique de ces anticorps. En effet le plus ancien patient de la cohorte EAI+Ac a été diagnostiqué en 2009 et présentait des Ac anti-MOG mais le premier patient avec des Ac anti-NMDAr a été diagnostiqué seulement en 2015. Plus récemment avec les descriptions cliniques chevauchantes, ces anticorps ont été recherchés dans de multiples atteintes du SNC⁴⁶. La majorité des cohortes pédiatriques précédemment rapportées ont inclus des patients jusque décembre 2018, ne permettant pas toujours la recherche de l'ensemble des anticorps nouvellement décrits comme ceux contre le récepteur mGluR5 décrit en 2018⁵³ ou alors les anticorps anti-drebrin rapportés en 2020⁹⁰. Ces anticorps sont recherchés en routine que de façon récente et sont ainsi absent de notre cohorte

où on ne retrouve que des Ac anti-NMDAr, anti-VGKC et anti-MOG. Dans une récente étude de 2020, sur des enfants présentant une suspicion d'EAI, il a été retrouvé une grande majorité d'encéphalite avec Ac anti-NMDAr, un cas d'encéphalite avec Ac anti-LGI1 et un avec des Ac anti-AMPA en accord avec les résultats de notre cohorte. Par ailleurs l'incidence des différents types d'anticorps resterait stable sur les dernières années.¹¹

Au sein des encéphalites non-ADEM, on retrouve environ 14% d'encéphalites avec des anticorps anti-NMDAr (19 à 27% dans la littérature). Cependant peu de recherche d'anticorps anti-NMDAr ont été réalisées devant une ADEM (hormis 1 cas dans notre cohorte), le possible lien entre ADEM et Ac anti-NMDAr n'ayant été démontré que récemment en 2014.³⁸

Les anticorps anti-VGKC, plus récents, sont plus rares dans notre cohorte et n'affecte que 6% des patients et entre 0 et 19% dans les cohortes pédiatriques rapportées^{25,31,55,91}. Cependant les anticorps anti-VGKC restent actuellement controversés. Il a été proposé de considérer une EAI avec Ac anti-VGKC uniquement en présence d'Ac plus spécifiques anti-LGI1 ou CASPR2 mais non plus d'Ac anti-VGKC seul⁹² ; il s'agit de protéines permettant l'assemblage de VGKC au niveau de la membrane synaptique. Cependant une autre hypothèse développée par l'équipe de Suleiman⁵⁵ serait que le complexe d'anticorps VGKC serait dirigé chez l'enfant contre d'autres anticorps du complexe que LGI1 et CASPR2, encore inconnu. Au vu de cette discordance étiologique, nous avons choisi d'inclure les patients avec Ac anti-VGKC dans la cohorte EAI+Ac.

Les anticorps anti-neuronaux sont actuellement recherchés dans le sérum et dans le LCR¹², on peut assister à des faux positifs avec la présence d'Ac au sein du sérum et son absence dans le LCR comme chez 4 patients. Excepté dans le cas des anticorps anti-MOG, dont la sensibilité dans le LCR est faible et dont la recherche est faite majoritairement dans le sang. Au sein de la cohorte

le seul patient décédé de cause inconnue présentait des anticorps anti-NMDAr dans le sérum mais leur dosage dans le LCR était revenu négatif à une reprise ; malgré une clinique typique, il reste donc difficile d'établir un diagnostic chez ce jeune garçon...

Le délai pour l'obtention des résultats d'anticorps est en général de plusieurs jours voire plusieurs semaines, il est donc nécessaire de débiter un traitement de façon précoce, d'autant plus que cela a été rapporté comme associé à une meilleure évolution^{93,94}. Dans notre étude, le délai de traitement n'est pas statistiquement associé à une meilleure évolution. Au sein de notre cohorte EAI+Ac on retrouve un délai moyen avant de débiter le traitement de 6,45 jours alors qu'il était de 7,54 jours dans la cohorte sans anticorps, que l'on soit ou non en présence d'anticorps, on retrouve une histoire clinique et paraclinique évocatrice. Ce délai peut aussi être expliqué par la nécessité d'éliminer totalement une pathologie infectieuse notamment herpétique avant de débiter un traitement immunomodulateur tels que les corticoïdes, introduits chez plus de 80% des patients (40/48). Ce délai moyen est probablement en partie sous-estimé par le fait que les symptômes étant parfois peu spécifique, il reste difficile d'estimer le début des symptômes. Le délai avant le début de traitement dépend du début des symptômes, or le début de la symptomatologie est parfois subtil chez certains, peut parfois être associé à une atteinte infectieuse (dans ce cas quand commence réellement l'EAI?) ou être très subjective au départ (et par exemple être confondu avec une crise liée à l'adolescent chez certains patients). Nous avons donc dans la majorité des cas considéré le délai à partir de la première consultation hospitalière, ce qui correspond aux moments où les signes cliniques étaient les plus déroutants sans forcément pouvoir estimer précisément la période précédant cette consultation.

Par ailleurs le taux d'anticorps évolue régulièrement chez un même patient au cours de l'EAI sans forcément être corrélé à la clinique du patient ainsi une patiente présentait des taux positifs d'anticorps anti-VGKC uniquement 5 mois après le début des symptômes, alors que la réponse

de cette patiente était partielle. Une patiente avec encéphalite anti-NMDAR qui présentait une réponse partielle présentait des anticorps anti-NMDAR de façon précoce et des anticorps anti-NMDAR toujours positifs plusieurs mois après le début des symptômes.

Aucune étude n'a pu montrer le lien entre taux élevé d'anticorps et évolution défavorable⁹³, cependant certaines équipes ont démontrés qu'un taux plus élevé d'anticorps anti-NMDAR était associé à plus de tératome ovarien et à une plus mauvaise évolution⁸⁸. Il a cependant été montré qu'en cas de rechute, une augmentation des anticorps anti-NMDAR dans le LCR était retrouvé⁸⁸.

E. Les EAI de l'enfant sont-elles une manifestation paranéoplasique ?

Dans certaines cohortes d'EAI, jusqu'à 50% des adultes pourraient présenter une néoplasie associée à certaines encéphalites avec anticorps notamment des anticorps intracellulaires mais aussi des Ac anti-NMDAR.³³ Cependant dans les cohortes pédiatriques, ce nombre paraît beaucoup plus faible^{39,95,96}. Les associations avec les anticorps paraissent aussi différentes de celles rapportées chez l'adulte, ainsi les Ac anti-Hu associés au cancer pulmonaire à petite cellule chez l'adulte peuvent être retrouvé dans des neuroblastomes pédiatriques.⁹⁷

Au sein de notre cohorte, une recherche de néoplasie a été réalisée chez un tiers des patients, seule une patiente a présenté, 6 mois après le diagnostic et traitement chirurgical de son tératome ovarien, une EAI avec Ac anti-VGKC sans spécificité anti-LGI1 ou CASPR2. Dans la littérature on retrouve aussi une patiente EAI avec Ac anti-NMDAR pharmaco-résistante, l'ovariectomie bilatérale a permis la mise en évidence d'un tératome ovarien microscopique et son ablation une amélioration franche de la symptomatologie⁹⁸. La temporalité entre EAI et cancers est donc difficile à apprécier et il est recommandé en cas d'EAI avec anticorps, une recherche régulière de néoplasie tous les 6 mois durant 2 à 4 ans^{14,26,99}. Le tératome ovarien est

reconnu comme étant associé aux encéphalites avec Ac anti-NMDAr, avec des caractéristiques microscopiques¹⁰⁰ particulières, cependant un PET scanner reste indiqué pour rechercher d'autres néoplasies potentiellement associées aux EAI comme le lymphome de Hodgkin retrouvé chez une patiente présentant une EAI avec Ac anti-NMDAr (*non incluse - communication personnelle du CHU de Besançon*) et retrouvé dans plusieurs cas de la littérature comme associé à des encéphalites limbiques.¹⁰¹

F. Les ADEM et non-ADEM ont une présentation clinique initiale semblable

Les cohortes rapportant des cas d'EAI pédiatriques ne comprennent pas les ADEM au sein de leur cohorte. L'ADEM a une définition radiologique précise avec la présence à l'IRM de lésions larges, diffuses et mal limitées de la substance blanche, elles apparaissent en hyposignal T1 et des anomalies profondes de la substance grise peuvent y être associées^{9,68}. L'IRM cérébrale est réalisée rapidement devant la présence d'un trouble neurologique focal aigu chez l'enfant notamment pour éliminer les pathologies vasculaires urgentes. Ainsi le diagnostic d'ADEM est souvent fait très rapidement et un traitement spécifique introduit de façon rapprochée, à l'opposé des encéphalites non-ADEM dont le diagnostic est souvent plus complexe et nécessite un faisceau d'argument cliniques et paracliniques notamment en cas d'IRM normale (comme chez 27% des patients de notre cohorte non-ADEM). Ainsi le traitement devant une ADEM est mis en place en moyenne en 5,07 jours alors qu'au sein des encéphalites non-ADEM il est nécessaire d'attendre en moyenne 8,68 jours avant la mise en place d'un traitement ($p=0,39$).

Sur le plan clinique on ne retrouve cependant pas de différence significative entre les patients se présentant avec une ADEM ou une encéphalite de type non-ADEM. Ce qui permet de corroborer le fait que les ADEM soient associées aux non ADEM au sein de notre cohorte initiale d'EAI et ainsi de comparer leur clinique.

Certains patients ayant présenté des épisodes répétés d'ADEM peuvent évoluer vers une sclérose en plaque ou une neuromyéélite optique^{69,101,102}. Ces patients n'ont pas été inclus ici, car leur présentation initiale et leur évolution n'était pas typique d'une EAI.

3 patients ayant présenté une ADEM ont rechuté, soit sous forme de NORB, d'état de mal épileptique focal ou de signes neurologiques focaux (paresthésies généralisées et syndrome cérébelleux). Ces rechutes ont évolué favorablement sous bolus de corticoïdes, un des patients a un traitement au long cours par Azathioprine et la question d'introduction d'un traitement par Azathioprine ou Mycophénolate mofétil est en discussion pour un autre patient. Parmi ces patients 2 présentaient des Ac anti-MOG, ils n'ont pas séjourné en réanimation et ne présentaient pas de bandes oligoclonales. Dans nos analyses statistiques, aucune atteinte clinique spécifique ne permettait de prédire la rechute. Cependant ce nombre reste faible et ne permet pas de généraliser le risque de rechute à long-terme dans les ADEM d'autant plus que nous avons exclus les patients présentant *in fine* une sclérose en plaque.

G. Une majorité de patients présentent des séquelles variables

Sur l'ensemble de notre cohorte, l'évolution s'est faite sans séquelle pour 19 enfants, 24 ont présentés des séquelles modérées avec un impact sur le plan scolaire et 3 ont présentés des séquelles graves (décès, régression psychomotrice majeure...).

La prédiction de l'évolution des patients reste très difficile¹⁰³ et on sait aujourd'hui que plus de 50% des patients ayant présenté une encéphalite présentent des signes neurologiques persistants (épilepsies, céphalées, troubles du sommeil....)^{58,63,104} avec 25 à 70% de séquelles dans l'année suivant l'EAI^{105,106}. Cependant il existe peu d'étude décrivant le pronostic des

cohortes d'encéphalite auto-immunes pédiatriques³⁹, certaines se focalisant essentiellement sur le pronostic des encéphalites avec Ac anti-NMDAr.^{33,37}

Les patients de notre cohorte ont été suivis en moyenne durant 36 mois, ce qui permet d'avoir du recul sur l'apparition de la majorité des séquelles. Une majorité de patients (52%) présentent des séquelles modérées, très difficiles à évaluer. Il s'agit pour la majorité d'épilepsies pharmaco-sensibles, des troubles du comportements (agressivité, hyperactivité, troubles de l'attention) mais aussi des séquelles motrices pour certains avec une tétraparésie spastique ou une hémiparésie. De façon plus rare, une patiente a présenté une maladie de Crohn dans les suites d'une EAI ayant nécessité une intubation de 14 jours, sans qu'un lien direct entre les 2 pathologies ne puisse être effectué.

Nous ne retrouvons pas de différence d'évolution clinique en fonction de la présence ou non d'anticorps, cette donnée avait déjà été confirmée par une précédente étude²⁵. Cependant dans certaines cohortes, il semblerait que l'absence d'anticorps soit de plus mauvais pronostic mais de façon non significative³⁹.

Dans de nombreuses études, l'échelle de Rankin est utilisée pour évaluer l'évolution de ces patients³³; cette échelle, basée principalement sur une évaluation motrice, semble peu adaptée pour l'évaluation des séquelles multiples d'EAI notamment les troubles des apprentissages, troubles du comportement ou difficultés de concentration. D'autres échelles ont alors été élaborées pour évaluer au mieux les séquelles d'EAI. La dernière publiée est l'échelle CASE¹⁰⁷ (*Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis*) comprenant l'analyse de l'épilepsie, des troubles de la mémoire, des symptômes psychiatriques, de la conscience, de la dyskinésie, des troubles du langage, de troubles de la marche et ataxie, d'atteinte du tronc cérébral et de faiblesse musculaire. Elle a été validée pour tous les types d'EAI mais uniquement dans des cohortes adultes et dans une cohorte pédiatrique d'encéphalite avec Ac anti-NMDAr³⁷, la

multiplicité de ces critères rend complexe son utilisation en pratique courante. Cette échelle est utilisée de façon longitudinale pour suivre l'évolution des patients atteints d'EAI. Un autre score est utilisé pour prédire le devenir des patients à 1 an en cas d'encéphalite avec Ac anti-NMDAr, il s'agit du score NEOS (*anti-NMDAR Encephalitis One-Year Functional Status*)^{50,108} : l'admission en unité de soins intensifs, le délai de traitement supérieur à 4 semaines, l'absence d'amélioration clinique à 4 semaines, une IRM anormale ou la présence de plus de 20 globules blancs/ μ L dans le LCR étaient des éléments de ce score car associés de façon multivariée à un pronostic défavorable.

Au sein de notre cohorte 3 patients ont évolué de manière extrêmement défavorable (1 ADEM, 1 encéphalite avec Ac anti-NMDAr, 1 encéphalite sans anticorps retrouvé). Ces 3 patients présentaient un score CASE compris entre 7 et 27 au moment du diagnostic, cependant ce score reste difficile à évaluer de façon rétrospective... Pour le score NEOS, spécifique des encéphalites anti-NMDAr, nous avons totalisé ce score chez 7 patients atteints avec un résultat compris entre 0 et 3. Cependant le seul patient présentant une encéphalite avec Ac anti-NMDAr avec évolution défavorable (décès) présentait un score à 1. Les scores nécessitent donc une utilisation avec parcimonie et leur absence d'utilisation en pratique courante les rend encore perfectibles mais peuvent rester utile dans le suivi à long-terme de ces enfants.

Les critères du score NEOS associés à une mauvaise évolution ont été retrouvés dans d'autres études, dans celle de Broadley *et al.*⁹³ le facteur pronostic majeur était le délai d'introduction de l'immunothérapie, aussi retrouvé dans de nombreuses autres études sur des populations diverses^{33,88}. Certaines études récentes ont aussi montré que l'EME et l'admission en unités de soins intensifs étaient de pronostics plus défavorables³⁹. Pour le groupe plus spécifique des encéphalites avec Ac anti-NMDAr, l'état de conscience, l'utilisation de seconde ligne

d'immunothérapie, l'admission en soins intensifs et le délai de traitement seraient associés à un pronostic plus défavorable, cependant le faible nombre de patients atteints d'encéphalite avec Ac anti-NMDAr dans notre étude rend difficile la comparaison⁹³. Au sein de notre cohorte, l'analyse univariée a permis de montrer que la présence d'hallucinations ainsi que l'absence de synthèse d'Ig intrathécale comme facteurs associés à une meilleure évolution. Dans la cohorte EAI-Ac, la durée de séjour en unité de soins intensifs était aussi associée à un moins bon pronostic. Les autres critères précédemment rapportés n'ont pas été retrouvés comme significativement associés à un mauvais pronostic, cependant ces critères restent soit complexes à étudier soit inconstamment recherchés... Par ailleurs, la majorité de ces études ont eu lieu dans des cohortes adultes avec des formes cliniques qui peuvent différer des atteintes pédiatriques.⁹³

H. Discussion des biais

Plusieurs biais peuvent être retrouvés au sein de cette étude, tout d'abord un biais de sélection. Nous avons recueilli les données par la définition initiale des PMSI, la première sélection comprenait des patients présentant des encéphalopathies épileptiques, des anomalies chromosomiques ou des neuropathies périphériques sans lien avec une quelconque EAI. Une lecture approfondie des dossiers a permis de sélectionner les cas correspondant à la définition de Graus *et al.* de 2016 permettant ainsi en partie de limiter ce biais de sélection par des critères d'EAI prouvés et validés⁸. Pour les dossiers des CHU de Besançon et Reims, suite à la récupération des listes de patients à partir de PMSI, une sélection a été réalisée par les neuropédiatres locaux puis nous avons recueillis les cas correspondant à la définition d'EAI.

Cependant pour l'exhaustivité de ce recueil, il aurait fallu que le codage PMSI soit parfaitement optimisé avec une définition plus précise de chaque patient, qui parfois ne peuvent correspondre à un codage précis de PMSI et donc de la CIM-10. En effet il n'existe pas de codage spécifique aux encéphalites auto-immunes mais des codages assez généraux pour les encéphalites ou bien les

affections dégénératives ou démyélinisantes du SNC, ce qui peut entraîner des confusions lors du codage des patients¹⁰⁹. Lorsque les informations étaient incomplètes, ces cas n'ont pu être inclus. Par ailleurs, étant donné l'analyse rétrospective des données, certaines données cliniques étaient non renseignées, tels que la présence d'hallucinations, de troubles du sommeil. Certaines de ces données étaient aussi difficilement évaluables en fonction de l'âge des enfants au diagnostic...

Cette étude ayant été réalisée de façon rétrospective, il nous était difficile de mettre en évidence des facteurs favorisant les encéphalites tels que des infections spécifiques, voyage ou vaccination car ces données n'étaient pas toujours indiquées au sein des différents dossiers. De même l'évolution des séquelles au long cours reste complexe. Chaque enfant a été vu sur une période extrêmement différente, de nombreux enfants ont été perdus de vue à long-terme du centre hospitalier initial et aucune évaluation standardisée n'ayant été développée en pratique courante pour l'évaluation de ces enfants, l'analyse de cette évolution reste donc très partielle. L'évaluation rétrospective des dossiers montre des quantités de données d'évolution hétérogènes avec parfois un arrêt par la famille du suivi rapidement après l'épisode aigu. De plus les données non inscrites dans le dossier et la relative subjectivité des séquelles (par les patients mais aussi par les familles) rendent l'évaluation entre les différents patients moins reproductibles. Une évaluation standardisée en consultation permettrait d'obtenir une meilleure corrélation entre EAI et évolution des patients.

Cependant malgré le caractère rétrospectif de notre étude, le choix de suivre les dernières recommandations émises sur les EAI et ADEM pour classer les malades nous permet de contrôler au mieux l'ensemble des biais.

CONCLUSION

Cette cohorte d'enfants atteints d'encéphalites auto-immunes suivis sur une période longue, constitue une des rares études qui s'attache à classer les encéphalites auto-immunes pédiatriques selon les différentes catégories dernièrement publiées, en incluant notamment les ADEM. Le lien entre ADEM et encéphalites de type non-ADEM est renforcé ici par leurs similitudes sur le plan clinique avec une différence reposant essentiellement sur l'imagerie cérébrale et donc par la suite sur la prise en charge thérapeutique ; cependant on ne retrouve pas de différences majeures d'évolution au sein de notre cohorte entre les encéphalites de type ADEM et non-ADEM. Les descriptions récentes de chevauchement d'anticorps entre les ADEM et non-ADEM viennent d'autant plus renforcer l'analogie entre ces pathologies. Cependant ces anticorps ne sont pas retrouvés dans plus de la moitié des cas d'encéphalites auto-immunes, ce qui peut poser un problème de définition précise et qui nécessite un suivi rapproché et un bilan exhaustif pour éliminer les diagnostics différentiels.

Les anticorps sont de découvertes récentes et en évolution constante, la recherche de nouvelles cibles antigéniques probablement non identifiées actuellement reste indispensable pour la caractérisation de l'ensemble des EAI. Leur faible rendement et le délai diagnostic, rend indispensable les stratégies de prise en charge initialement indépendante de la présence et du type d'anticorps. De plus notre étude a permis de montrer que la présence d'anticorps n'était pas prédictive d'une amélioration de la survie et qu'on ne retrouvait pas de différence clinique majeure entre les patients présentant ou non des anticorps lors d'une encéphalite auto-immune. Les patients présentant des anticorps ont reçu des traitements plus invasifs et plus d'explorations complémentaires à la recherche de néoplasie associée, cependant les effets secondaires de ces thérapies lourdes restent difficiles à évaluer...

La majorité des patients présentent des séquelles modérées voire majeures avec un retentissement dans leur vie quotidienne, il s'agit essentiellement de troubles du comportement, troubles des apprentissages, troubles de la concentration... Les séquelles motrices sont rares dans ces pathologies. Le suivi de ces enfants reste très complexe car les séquelles cognitives sont souvent difficiles à appréhender par l'entourage et rendent compliqué le suivi spécialisé. Un suivi à long-terme paraît indispensable, notamment car les difficultés peuvent apparaître à distance de l'épisode aigu et la réalisation de bilan neuropsychologique systématique dans la surveillance de ces enfants semble nécessaire à une amélioration de la prise en charge globale des séquelles. Ce suivi prolongé est aussi rendu nécessaire par le risque de récurrence ou d'évolution de la pathologie plusieurs années après l'encéphalite initiale.

Même si les encéphalites auto-immunes semblent de mieux en mieux caractérisées, de nouvelles entités sont récemment apparues mettant en perspective le champ des pathologies neurologiques auto-immunes de l'enfant, tels que les psychoses auto-immunes, les épilepsies auto-immunes. Les anticorps impliqués dans les encéphalites sont aussi retrouvés dans des épilepsies non expliquées, élargissant ainsi les pathologies associées à ces anticorps nouvellement caractérisés et entraînant alors une modification de perspectives thérapeutiques chez ces enfants.

Vu et approuvé
Strasbourg, le
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA

Vu
Strasbourg, le 11/3/20
Le président du Jury de Thèse
Professeur LAUGEL

Professeur Vincent LAUGEL
Praticien Hospitalier
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
Neuropédiatrie - Service de Pédiatrie 1
Tél. 03 88 12 84 98 - Fax 03 88 12 83 30
Email : vincent.laugel@ohru-strasbourg.fr
N° RPPS : 1000245342 9

REFERENCES

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
2. Granerod J, Cousens S, Davies NWS, Crowcroft NS, Thomas SL. New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1455-1462. doi:10.3201/eid1909.130064
3. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: Causes, management, and predictors of outcome. *Neurology*. 2015;84(4):359-366. doi:10.1212/WNL.0000000000001190
4. Erickson TA, Erickson TA, Erickson TA, et al. Infectious and autoimmune causes of encephalitis in children. *Pediatrics*. 2020;145(6). doi:10.1542/peds.2019-2543
5. Ma J, Zhang T, Jiang L. Japanese encephalitis can trigger anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*. 2017;264(6):1127-1131. doi:10.1007/s00415-017-8501-4
6. Armangue T, Erro ME, Portilla- JC, Muñoz-cabello B, González-gutiérrez- L, González G. Autoimmune post – herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015;85:1736-1743.
7. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-1128. doi:10.1093/cid/cit458
8. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
9. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547
10. Ho ACC, Mohammad SS, Pillai SC, et al. High sensitivity and specificity in proposed clinical

- diagnostic criteria for anti- N -methyl- D -aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(12):1256-1260. doi:10.1111/dmncn.13579
11. de Bruijn MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, et al. Pediatric autoimmune encephalitis: Recognition and diagnosis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(3):1-11. doi:10.1212/NXI.0000000000000682
 12. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020;7(2). doi:10.1212/NXI.0000000000000663
 13. Bien CG. Diagnosing autoimmune encephalitis based on clinical features and autoantibody findings. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):511-527. doi:10.1080/1744666X.2019.1573676
 14. Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci*. 2019. doi:10.1007/s10072-019-03930-3
 15. Bartels F, Krohn S, Nikolaus M, et al. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcome Predictors in Pediatric Anti–N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Ann Neurol*. 2020;88(1):148-159. doi:10.1002/ana.25754
 16. Steriade C, Moosa ANV, Hantus S, Prayson RA, Alexopoulos A, Rae-Grant A. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure*. 2018;60(May):198-204. doi:10.1016/j.seizure.2018.06.021
 17. 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):1094-1100. doi:10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
 18. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;4422(19):1-13. doi:10.1016/S1474-4422(19)30244-3
 19. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals

- enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):899-904.
doi:10.1093/cid/cir1038
20. Armangue T, Spatola M, Vlaga A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):760-772. doi:10.1016/S1474-4422(18)30244-8
 21. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960;83(3):357-368. doi:10.1093/brain/83.3.357
 22. Corsellis JAN, Goldberrg GJ, Norton AR. "Limbic ecephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 91:481–496. 1961.
 23. Russell D. Encephalomyelitis and carcinomatous neuropathy. *Encephalomyelitis*. 1961;13:1–5.e.
 24. Robert B. Darnell, M.D. PD, Jerome B. Posner MD t. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *Amin Neurol Gen Med Fifth Ed*. 2014:563-590. doi:10.1016/B978-0-12-407710-2.00027-8
 25. Hacoheh Y, Wright S, Waters P, 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(7):748-755.
doi:10.1136/jnnp-2012-303807
 26. Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018;25(8):1011-1016. doi:10.1111/ene.13661
 27. Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology*. 2008;71(12):930-936.
doi:10.1212/01.wnl.0000325917.48466.55
 28. Frank Leyboldt , Klaus-Peter Wandinger, Christian G Bien and JD. Autoimmune Encephalitis HHS. *Eur Neurol Rev*. 2013;8(1):31-37. doi:10.1080/10937404.2015.1051611.INHALATION
 29. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: New developments and future challenges. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):759-772. doi:10.1016/S1474-

- 4422(11)70096-5
30. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):431-440. doi:10.1111/dmcn.12647
 31. Albert D V., Pluto CP, Weber A, et al. Utility of Neurodiagnostic Studies in the Diagnosis of Autoimmune Encephalitis in Children. *Pediatr Neurol.* 2016;55:37-45. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.016
 32. Tong LL, Yang XF, Zhang SQ, et al. Clinical and EEG characteristics analysis of autoimmune encephalitis in children with positive and negative anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(5):2575-2585. doi:10.21037/apm-19-484
 33. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, 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):157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
 34. Norioka R, Kumada S, Tobisawa S, Tsuyusaki Y, Isozaki E. Clinical characteristics of children and adults with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;196(December 2019):106015. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106015
 35. Alvarez G, Krentzel A, Vova J, Blackwell L, Howarth R. Pharmacologic Treatment and Early Rehabilitation Outcomes in Pediatric Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020. doi:10.1016/j.apmr.2020.09.381
 36. De Bruijn MAAM, Aarsen FK, Van Oosterhout MP, et al. Long-term neuropsychological outcome following pediatric anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2018;90(22):e1997-e2005. doi:10.1212/WNL.0000000000005605
 37. Shim YK, Kim SY, Kim H, et al. Clinical outcomes of pediatric Anti-NMDA receptor encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;(xxxx):1-5. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.001
 38. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol.* 2014;75(3):411-428. doi:10.1002/ana.24117
 39. Zhang J, Ji T, Chen Q, et al. Pediatric Autoimmune Encephalitis: Case Series From Two Chinese

- Tertiary Pediatric Neurology Centers. *Front Neurol.* 2019;10(August):1-9.
doi:10.3389/fneur.2019.00906
40. Huang Y, Wang Q, Zeng S, et al. Case Report: Overlapping Multiple Sclerosis With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol.* 2020;11(December):1-6. doi:10.3389/fimmu.2020.595417
41. Hachohen Y, Nishimoto Y, Fukami Y, et al. Paediatric brainstem encephalitis associated with glial and neuronal autoantibodies. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(8):836-841.
doi:10.1111/dmcn.13090
42. Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics.* 2018;49(1):3-11. doi:10.1055/s-0037-1604404
43. Tzartos JS, Karagiorgou K, Tzanetakos D, et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: Clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. *J Neurol Sci.* 2020;410:116673. doi:10.1016/j.jns.2020.116673
44. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):234-246. doi:10.1016/S1474-4422(19)30488-0
45. Hou C, Wu W, Tian Y, et al. Clinical analysis of anti-NMDAR encephalitis combined with MOG antibody in children. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42(February):102018.
doi:10.1016/j.msard.2020.102018
46. Nikolaus M, Meisel C, Kreye J, et al. Presence of anti-neuronal antibodies in children with neurological disorders beyond encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:159-166.
doi:10.1016/j.ejpn.2020.07.004
47. Hachohen Y, Wright S, Gadian J, et al. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(10):1092-1094.
doi:10.1111/dmcn.13169
48. Kiani R, Lawden M, Eames P, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia

- and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):32-35. doi:10.1192/pb.bp.112.041954
49. Giannoccaro MP, Pizza F, Jacobson L, Liguori R, Plazzi G, Vincent A. Neuronal surface antibodies are common in children with narcolepsy and active movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323638. doi:10.1136/jnnp-2020-323638
50. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2018;0:10.1212/WNL.0000000000006783. doi:10.1212/WNL.0000000000006783
51. Lim M, Hacohen Y, Vincent A. Autoimmune Encephalopathies. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):667-685. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.011
52. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents NIH Public Access Author Manuscript. *Ann Neurol.* 2009;66(1):11-18. doi:10.1002/ana.21756
53. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology.* 2018;90(22):e1964-e1972. doi:10.1212/WNL.0000000000005614
54. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2011;96(2):186-191. doi:10.1136/adc.2010.183897
55. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia.* 2013;54(6):1036-1045. doi:10.1111/epi.12142
56. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(3):345-353. doi:10.1097/WCO.0000000000000449
57. Leary LD. Autoimmune Epilepsy in Children: Unraveling the Mystery. *Pediatr Neurol.* 2020;112:73-77. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.016
58. Fowler Å, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: Etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(6):484-490. doi:10.1016/j.ejpn.2007.12.009
59. Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, Nakou I, Roilides E. A prospective multicenter study of

- childhood encephalitis in Greece. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(8):740-742.
doi:10.1097/INF.0b013e318199eff9
60. Bagdure D, Custer JW, Rao S, et al. Hospitalized Children With Encephalitis in the United States: A Pediatric Health Information System Database Study. *Pediatr Neurol.* 2016;61:58-62.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.014
61. Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stéphan JL, Chabrier S. Encéphalite aiguë : à propos de 32 enfants vus consécutivement dans un même service de pédiatrie. *Med Mal Infect.* 2007;37(4):208-214.
doi:10.1016/j.medmal.2007.01.008
62. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018;83(1):166-177. doi:10.1002/ana.25131
63. Rao S, Elkon B, Flett KB, et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(1):20-27. doi:10.1093/jpids/piv075
64. Aupy J, Collongues N, Blanc F, Tranchant C, Hirsch E, Seze J De. ´ es cliniques , Ence radiologiques et immunologiques Autoimmune encephalitis , clinical , radiological and immunological data. 2013;169:142-153. doi:10.1016/j.neurol.2012.05.014
65. Bradshaw MJ, Linnoila JJ. An Overview of Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitides. *Semin Neurol.* 2018;38(3):330-343. doi:10.1055/s-0038-1660821
66. Antoine JC. Les encéphalites auto-immunes avec auto-anticorps. Tableau clinique et stratégie diagnostique et thérapeutique. *Prat Neurol - FMC.* 2018;9(2):81-87.
doi:10.1016/j.praneu.2018.01.016
67. von Rhein B, Wagner J, Widman G, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(1):134-141. doi:10.1111/ane.12575
68. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol.* 2019.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017
69. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an

- inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(9):S38-S45.
doi:10.1212/WNL.0000000000002825
70. Hacoheh Y, Wright S, Siddiqui A, et al. A clinico-radiological phenotype of voltage-gated potassium channel complex antibody-mediated disorder presenting with seizures and basal ganglia changes. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(12):1157-1159. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04366.x
71. Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology*. 2011;76(14):1252-1255. doi:10.1212/WNL.0b013e3182143552
72. Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):73-78. doi:10.1002/ana.1097
73. Rada A, Birnbacher R, Gobbi C, et al. Seizures associated with antibodies against cell surface antigens are acute symptomatic and not indicative of epilepsy: insights from long-term data. *J Neurol*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00415-020-10250-6
74. AAM de Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA B R encephalitis From the Departments of Neurology. 2019. doi:10.1212/WNL.0000000000007475
75. Symonds JD, Moloney TC, Lang B, et al. Neuronal antibody prevalence in children with seizures under 3 years: A prospective national cohort. *Neurology*. 2020;95(11):e1590-e1598.
doi:10.1212/WNL.0000000000010318
76. Korff CM, Scheffer IE. Epilepsy classification: A cycle of evolution and revolution. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):163-167. doi:10.1097/WCO.0b013e32835ee58e
77. Korff CM, Dale RC. The immune system in pediatric seizures and epilepsies. *Pediatrics*. 2017;140(3). doi:10.1542/peds.2016-3534
78. Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):569-574. doi:10.1001/jamaneurol.2014.188
79. Garcia-Tarodo S, Datta AN, Ramelli GP, Maréchal-Rouiller F, Bien CG, Korff CM. Circulating neural antibodies in unselected children with new-onset seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):396-

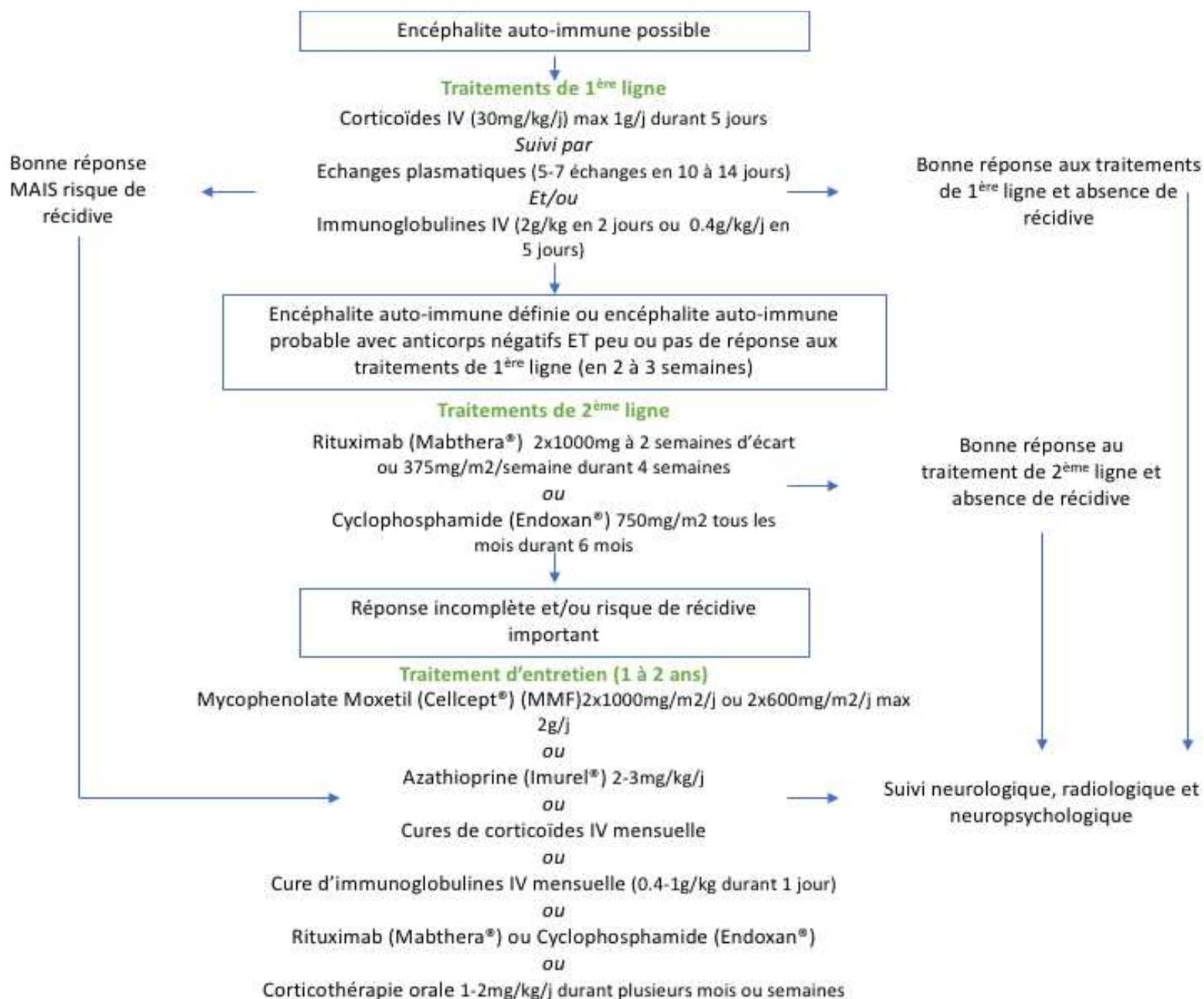
403. doi:10.1016/j.ejpn.2017.12.007
80. Borusiak P, Bettendorf U, Wiegand G, et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with focal epilepsy and no prima facie signs of encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):573-579. doi:10.1016/j.ejpn.2016.03.005
81. Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):397-402. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5429
82. Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(7):1181-1189. doi:10.1111/epi.13797
83. Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1421-1429. doi:10.1007/s10096-009-0799-0
84. Pillai SC, Hacoheh Y, Tantsis E, et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: Clinical features and long-term outcome. *Pediatrics*. 2015;135(4):e974-e984. doi:10.1542/peds.2014-2702
85. Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis. *Treat Pediatr Neurol Disord*. 2005:433-437. doi:10.5005/jp/books/11919_8
86. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al. Pediatric encephalitis: What is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics*. 2007;120(2):305-313. doi:10.1542/peds.2007-0240
87. Mendez AA, Bosco A, Abdel-Wahed L, Palmer K, Jones KA, Killoran A. A Fatal Case of Herpes Simplex Encephalitis with Two False-Negative Polymerase Chain Reactions. *Case Rep Neurol*. 2018;10(2):217-222. doi:10.1159/000492053
88. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-177. doi:10.1016/S1474-4422(13)70282-5
89. Dalmau J. Name a brain protein, and an autoantibody shall be found! *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015;2(5):e159. doi:10.1212/NXI.0000000000000159
90. Pitsch J, Kamalizade D, Braun A, et al. Drebrin Autoantibodies in Patients with Seizures and

- Suspected Encephalitis. *Ann Neurol.* 2020;87(6):869-884. doi:10.1002/ana.25720
91. López-Chiriboga AS, Klein C, Zekeridou A, et al. LGI1 and CASPR2 neurological autoimmunity in children. *Ann Neurol.* 2018;84(3):473-480. doi:10.1002/ana.25310
 92. Van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(5):290-301. doi:10.1038/nrneurol.2017.43
 93. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun.* 2019;96(August 2018):24-34. doi:10.1016/j.jaut.2018.10.014
 94. Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, et al. Earlier treatment of nmdar antibody encephalitis in children results in a better outcome. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2015;2(4):1-3. doi:10.1212/NXI.000000000000130
 95. 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. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2
 96. Boesen MS, Born AP, Lydolph MC, Blaabjerg M, Børresen ML. Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011–17: A nationwide multicenter population-based cohort study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(4):639-652. doi:10.1016/j.ejpn.2019.03.007
 97. Sweeney M, Sweney M, Soldán MMP, Clardy SL. Antineuronal Nuclear Autoantibody Type 1/Anti-Hu–Associated Opsoclonus Myoclonus and Epilepsia Partialis Continua: Case Report and Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2016;65:86-89. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.024
 98. Abdul-Rahman ZM, Panegyres PK, Roeck M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with an imaging-invisible ovarian teratoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):296. doi:10.1186/s13256-016-1067-4
 99. Lee SK, Lee S-T. The Laboratory Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016;6(2):45-50. doi:10.14581/jer.16010
 100. Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol*

- Commun.* 2019;7(1):38. doi:10.1186/s40478-019-0693-7
101. Sweeney M. Autoimmune Neurologic Diseases in Children. *Semin Neurol.* 2018;38(3):355-370. doi:10.1055/s-0038-1660520
 102. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, et al. Neuromyelitis optica in France: A multicenter study of 125 patients. *Neurology.* 2010;74(9):736-742. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d31e35
 103. Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Arenivas A, et al. Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2017;312:8-14. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.08.010
 104. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, Tyler KL, Abzug MJ. Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(1):145-162. doi:10.1016/j.idc.2017.10.007
 105. Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics.* 2014;133(3). doi:10.1542/peds.2013-3010
 106. Wang IJ, Lee PI, Huang LM, Chen CJ, Chen CL, Lee WT. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: A hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(2):63-69. doi:10.1016/j.ejpn.2006.09.010
 107. Lim J-A, Lee S-T, Moon J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. *Ann Neurol.* 2019;85(3):352-358. doi:10.1002/ana.25421
 108. Peng Y, Dai F, Liu L, et al. Validation of the NEOS score in Chinese patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation.* 2020;7(5). doi:10.1212/NXI.0000000000000860
 109. Gomez PM, Walker R, Lacci J, Salinas R, Seifi A. Need for ICD Code for Suspected Autoimmune Encephalitis as Demonstrated by Retrospective Ten Year Analysis of Unspecified Autoimmune Encephalitis Treated with Immunoglobulin or Plasma Exchange (P2.2-010). *Neurology.* 2019;92(15 Supplement).
 110. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Front Neurol.* 2018;9(SEP). doi:10.3389/fneur.2018.00706
 111. Davies E, Connolly DJ, Mordekar SR. Encephalopathy in children: An approach to assessment and

management. *Arch Dis Child*. 2012;97(5):452-458. doi:10.1136/adc.2011.300998

112. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):835-844. doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X

Annexe 1 : Algorithme de synthèse de prise en charge thérapeutique^{14,30,110}


Annexe 2 : Synthèse du bilan complémentaire devant une encéphalite de l'enfant ^{1,7,12,111,112}**EXAMEN DE ROUTINE :**

- LCR (*au moins 5cc, congeler le reste pour tests additionnels*) :
 - Mesure de la pression d'ouverture, comptage GR, GB, protéinorachie et glycorachie
 - Culture bactérienne et examen direct
 - Analyse immunologique (recherche de bandes oligoclonales, néoptérine, synthèse intrathécale)
 - PCR HSV1/HSV2, PCR entérovirus, PCR VZV, PCR paréchovirus, PCR adénovirus, PCR HHV6/7
- Sérum (*à conserver 10 à 14 jours en vue d'examens immunologiques complémentaires*) :
 - Hémocultures, NFS, ionogramme, CRP
 - Sérologie EBV, mycoplasme
 - Ammoniémie, glycémie
 - Bilan hépatique, rénal
 - Points redox
 - Toxiques sanguins
 - Gaz du sang, CO
 - Sérologie grippe, rougeole, oreillons
 - Vitamine B12 et vitamine D
 - TSH, T3, T4
- Urines : (*à conserver*)
 - Toxiques urinaires
- Neuroimagerie (IRM de préférence si disponible), IRM médullaire en cas de doute clinique
- EEG (recherche de crises, décharges épileptiques, modification du tracé de fond)
- Recherche de *Mycoplasma pneumoniae* nasopharyngé et virus respiratoires
- Recherche d'Entérovirus (PCR ou culture) dans la gorge ou dans les selles

EXAMEN CONDITIONNEL :**En fonction de l'hôte :**

- Age < 3ans : PCR paréchovirus dans le LCR, HSV2, CMV, Rubéole, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*
- Immunodéprimé : PCR CMV, PCR HHV6/7, PCR VIH (LCR), antigénémie cryptococcique, sérologie +/- PCR *Toxoplasma gondii*, recherche de tuberculose, mycobactéries, West Nile virus, entérovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *C. neoformans*, *Coccidioides species*, *Histoplasma capsulatum*, *T gondii*

Facteurs géographiques :

- Afrique : paludisme, trypanosomiase, dengue, rage, *West Nile*, *T. brucei gambiense*, *T. brucei rhodesiense*
- Asie : Encéphalite japonaise, dengue, paludisme, virus Nipah, TBE, poliovirus, rougeole, rubéole, oreillons
- Australie : encéphalite de la vallée de Murray, virus de Kunjin, lyssavirus, Hendra virus
- Europe: TBE, West Nile virus, Toscana virus, Lyme, *B. burgdorferi*
- Amérique du Sud et centrale : dengue, paludisme, rage, *R. rickettsii*, *Taenia solium*
- Amérique du Nord : arboviroses (West Nile, Powassan, LaCrosse, encéphalite équine, Lyme)

Saison et exposition :

- Été/automne : arboviroses et TBE, enterovirus
- Chat: *Bartonella henselae*, *T. gondii*, *Coxiella burnetii*, rage
- Tiques : TBE, Lyme

- Morsures d'animaux : rage, *C. burnetii*, *Bartonella*
- Natation dans une source chaude : *Naegleria fowleri*

Signes spécifiques :

- Troubles du comportement, anomalies psychiatriques, épilepsie ou mouvements anormaux : anticorps anti-NMDAR et autres anticorps anti-neuronaux, recherche de bandes oligoclonales, rage
- Troubles du comportement suivi de spasmes/ secousses : IgG rougeole (LCR et sérum)
- Rash cutané : PCR VZV (LCR et sérum), HHV6, West Nile, rubéole, enterovirus, VIH, *Rickettsia rickettsii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *T. pallidum*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*
- Décompensation rapide suite à une morsure : rage
- Troubles respiratoires : panel respiratoire, PCR *Mycoplasma pneumoniae*
- Paralyse flasque : arbovirose, rage, encéphalite japonaise, West Nile, TBE,
- Syndrome parkinsonien : arbovirose, toxoplasmose, encéphalite japonaise, West Nile virus, virus Nipah, *T. gondii*, *T. brucei gambiense*
- Prédominance des symptômes limbiques : Ac anti-neuronaux, PCR HHV6/7(LCR)

Anomalies biologiques :

- Si sérologie EBV positive réaliser une PCR EBV
- Si sérologie *Mycoplasma pneumoniae* positive, PCR *Mycoplasma pneumoniae*
- Cytolyse hépatique : sérologie rickettsioses, TBE, *Coxiella burnetii*
- Protéïnurie >100mg/dl ou hypoglycorachie ou pléiocytose lymphocytaire avec symptômes subaiguës : recherche de tuberculose, fongique, *Balamuthia mandrillaris*
- Protéïnurie >100mg/dl ou hypoglycorachie et pléiocytose neutrophilique avec symptômes aigus : PCR pour *S. pneumoniae* et *N. meningitidis*
- Méningite à éosinophile : recherche de mycobactéries, fongique, anticorps anti *Baylisascaris procyonis*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma sp.*
- Hyponatrémie : recherche de tuberculose

Anomalie à l'imagerie :

- Atteinte du lobe frontal : *Naegleria fowleri*
- Atteinte du lobe temporal : PCR HHV6/7
- Atteinte des noyaux gris centraux ou thalamus : panel respiratoire, arboviroses, tuberculose
- Atteinte du tronc cérébral : panel respiratoire, arboviroses, PCR listeria, brucellose, recherche de tuberculose
- Atteinte du cervelet : PCR VZV dans le LCR et sérologie, PCR EBV(LCR)
- Atteinte démyélinisante : Ac anti-MOG et autres anticorps anti-neuronaux
- Œdème cérébral diffus : panel respiratoire
- Lésions annulaires : recherche de tuberculose, infections fongiques, *Balamuthia mandrillaris* et *Acanthamoeba*, sérologie *Toxoplasma gondii*
- Hydrocéphalie ou rehaussement méningé basilaire : tuberculose, infections fongiques, *Balamuthia mandrillaris*, panel respiratoire
- Lésions SB : bandes oligoclonales, index IgG, Lyme et Brucella, rougeole, *Baylisascaris*, *Balamuthia mandrillaris*

En cas de suspicion d'atteinte auto-immune :

- AAN et Ac spécifiques
- Complément et dosages des Ig
- Recherche d'Ac associé aux EAI dans le sérum et dans le LCR
- Evaluation neurocognitive (mémoire, attention, résolution de problèmes, langage, processus cognitif).
- PET-scanner si possible ou requis.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : **BAER**Prénom : **Sarah**

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

"J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète."

Signature originale :

A **Strasbourg**, le **08/03/2020**

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.