HAL
open science

Caractéristiques cliniques et paracliniques des encéphalites dysimmunes : à propos d'une cohorte marseillaise

Bérengère Ruel

To cite this version:

Bérengère Ruel. Caractéristiques cliniques et paracliniques des encéphalites dysimmunes : à propos d'une cohorte marseillaise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02978544

HAL Id: dumas-02978544

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978544

Submitted on 26 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Caractéristiques cliniques et paracliniques des encéphalites dysimmunes : à propos d'une cohorte marseillaise.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2020

Par Madame Bérengère RUEL

Née le 10 mars 1992 à Lyon 08ème (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	**Président**
Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe	**Assesseur**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Madame le Docteur KAPHAN Elsa	**Assesseur**
Madame le Docteur FLUCHERE Frédérique	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Caractéristiques cliniques et paracliniques des encéphalites dysimmunes : à propos d'une cohorte marseillaise.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2020

Par Madame Bérengère RUEL

Née le 10 mars 1992 à Lyon 08ème (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	**Président**
Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe	**Assesseur**
Monsieur le Professeur GUEDJ Eric	**Assesseur**
Madame le Docteur KAPHAN Elsa	**Assesseur**
Madame le Docteur FLUCHERE Frédérique	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**1 -**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	**2 -**	**Pr. Patrick DESSI**
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	**3 -**	**Pr. Philippe BERBIS**
	4 -	**Pr. Patrick VILLANI**

Assesseurs :

aux études à	:	**Pr. Kathia CHAUMOITRE**
la recherche	:	**Pr. Jean-Louis MEGE**
à l'unité mixte de formation continue en santé	:	**Pr. Justin MICHEL**
pour le secteur NORD	:	**Pr. Stéphane BERDAH**
Groupements Hospitaliers de territoire	:	**Pr. Jean-Noël ARGENSON**
aux masters	:	**Pr. Pascal ADALIAN**

Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	**Pr. Pierre LE COZ**
relations internationales	:	**Pr. Stéphane RANQUE**
DU/DIU	:	**Pr. Véronique VITTON**
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	**Pr. Frédéric CASTINETTI**
DPC, disciplines chirurgicales	:	**Dr. Thomas GRAILLON**

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

PACES – Post-PACES	:	**Pr. Régis GUIEU**
DFGSM	:	**Pr. Anne-Laure PELISSIER**
DFASM	:	**Pr. Marie-Aleth RICHARD**
DFASM	:	**Pr. Marc BARTHET**
Préparation aux ECN	:	**Dr Aurélie DAUMAS**
DES spécialités	:	**Pr. Pierre-Edouard FOURNIER**
DES stages hospitaliers	:	**Pr. Benjamin BLONDEL**
DES MG	:	**Pr. Christophe BARTOLI**
Démographie médicale	:	**Dr. Noémie RESSEGUIER**
Etudiant	:	**Elise DOMINJON**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice	**:**	**Madame Carole ZAKARIAN**
Chargés de mission		
1er cycle	**:**	**Madame Estelle**
2ème cycle	**:**	**BOISSIER Madame Cécile NINA**

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur	**:**	**Monsieur Philippe SAUVAGEON**
Chargés de mission		
Masso- kinésithérapie 1er cycle	**:**	**Madame Béatrice CAORS**
Masso-kinésithérapie 2ème cycle	**:**	**Madame Joannie HENRY**
Mutualisation des enseignements	**:**	**Madame Géraldine DEPRES**

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur	**:**	**Monsieur Sébastien COLSON**
Chargés de mission		
Chargée de mission	**:**	**Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**
Chargé de mission	**:**	**Monsieur Christophe ROMAN**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard AQUARON
Robert ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean-François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul *Retraite au 25/11/2019*
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle *Surnombre*
BOUBLI Léon *Surnombre*
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges *Surnombre*
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert *Surnombre*
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard *Surnombre*
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel *Surnombre*
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis *Disponibilité*
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François *Détachement*
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANÇON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric *Disponibilité*
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier *Surnombre*
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean-Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)
ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikaël (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANÇON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean PELLETIER,

Pour m'avoir fait l'honneur d'assurer la présidence de cette thèse.

Pour votre enseignement et votre disponibilité pendant ces années d'études

Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer ma gratitude ainsi que mon respect

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Elsa KAPHAN

Pour avoir accepté de diriger ce travail avec bienveillance, gentillesse et disponibilité

Pour l'image de la médecine que vous m'avez transmise,

Que ce travail soit le reflet de l'admiration profonde et du respect que j'ai pour vous en tant que médecin et en tant que personne

Merci pour ces années marseillaises que vous avez su enrichir tout au long de mon internat.

La route est encore longue mais j'espère pouvoir être un médecin aussi humain et bienveillant que vous l'êtes.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Jean-Philippe AZULAY,

Vous avez accepté avec bienveillance de juger cette thèse

Merci pour m'avoir transmis le goût de la démarche diagnostique et de me permettre de m'affirmer en tant que jeune interne de premier semestre au sein de votre service.

J'ai beaucoup d'admiration et de respect pour le médecin que vous êtes.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Eric GUEDJ,

Vous me faites aujourd'hui l'honneur de juger mon travail,

Votre expérience, et vos conseils durant ce travail furent précieux.

Vous trouverez ici l'expression de ma profonde estime et ma reconnaissance.

A ma juge,

Madame le Docteur Frédérique FLUCHERE

Merci d'avoir accepté de juger mon travail,

C'est à vous que je dois l'amour de l'encéphalite dysimmune, que je traque sans cesse depuis l'hôpital de semaine du 9ème étage.

Merci de votre sympathie, votre gentillesse en toute circonstance.

Vous avez su accompagner la jeune interne que j'étais avec bienveillance.

A mes parents bien aimés,

Qui avez su nous transmettre l'amour de la médecine à nous trois,

Papa, merci de nous avoir transmis le sens du devoir, l'amour des livres et l'envie d'apprendre et de se surpasser sans cesse. Mon choix de la neurologie n'est pas tout à fait naïf …. Mon admiration pour le père, l'homme et le médecin que tu es est immense. J'ai la chance de pouvoir poursuivre ma formation et l'apprentissage de mon métier à tes côtés et c'est bien la plus belle des aventures personnelle et professionnelle… Alors c'est parti ! !!

Maman, pour ton soutien téléphonique (et pas que !!!) bi-quotidien ces 10 longues années de médecines, pour m'avoir aidé à garder le moral pendant les moments difficiles, pour tes mots qui ont réconforté ta fille de nombreuses fois. Tu nous as transmis l'amour de ton métier, à nous, tes trois filles et tes qualités humaines, morales et ton implication professionnelle sont remarquables. Cette thèse t'es dédiée et j'espère que tu es fière de moi mamounette.

A mes grands-parents (et tout particulièrement mamika),

A mes sœurs bien aimées,

Les trois mousquetaires … pour la vie.

Mathilde, pour le soutien de la petite enfance… à nos jours. Pour tes conseils avisés de grande sœur. Merci pour ta douceur, ta délicatesse, ton soutien et ton tact…Merci pour tous les bons moments. Tu es un modèle de réussite personnelle et professionnel pour moi. Merci d'avoir tracé ma voie, de bien des manières

Ségolène, pour ton soutien de tous les jours.. !. Merci de ton oreille attentive, de tes conseils toujours avisés, des conversations ou tu m'épaules si souvent. Tellement fière de toi et de ton parcours. Tu es brillante, même si tu n'as pas encore l'air de le savoir, et je suis fière de pouvoir dire que tu as toi aussi choisi la meilleure voie…celle de la neurologie !.

Mayeul, mon filleul, tu sais que je t'aime déjà. Hâte de tous les bons moments que nous partagerons ensemble

Pour mon Aloïs,

C'est bien à toi que cette thèse est dédiée !! Une neurologue avec un Aloïs…Cela devait être écrit ! Tout te dire en quelques mots m'apparaît difficile. Un merci infini pour ces heures où tu m'as véritablement apaisée, reconfortée, motivée, conseillée, dans ce parcours professionnel parfois difficile... Avec toujours les mots justes, avec toujours autant de patience et de bienveillance. Ta présence à mes côtés explique mon épanouissement de tous les jours et me rend si heureuse. Alors merci, merci, merci ! Je nous revois, en P1 et j'admire profondément et suis si fière de l'homme que tu es devenu. On forme une sacrée équipe…De Lyon à Marseille… Et maintenant Annecy nous tend les bras, plein de beaux projets et de promesses…. Avec tout mon Amour.

A ma future belle famille,

Merci de tous ces bons moments partagés ensemble. Des apéros marseillais aux parcs de Séville, nous avons déjà partagé tellement de chouettes moments. Et ce n'est que le début !!!!! Merci de votre bienveillance et de votre accueil chaleureux au sein de votre belle et grande famille où je me sens déjà si bien.

A mes beaux frères:

Baptiste, merci de tous ces moments de joie que tu apportes à la famille. Je suis très admirative de ta détermination à être heureux et faire ce qui te plaît vraiment au quotidien. Ton implication professionnelle est un exemple pour tous. Vivement tous les bons moments à venir ensemble.

Clément, merci pour tous ces bons moments partagés en famille et ceux à venir. Merci de ces fous rires partagés et vivement les randonnées et les dégustations dijonnaises qu'on va pouvoir faire ensemble.

A mes oncles, tantes et cousins: merci de préserver les moments chaleureux, de cette famille que j'aime tant.

<u>A mes amis,</u>

D'Annecy

Pauline (depuis si longtemps, heureusement que tu n'avais plus de feutres .. !), Jeremy, Paul, Julia, Meryl, Martin, Sam… Merci pour ces années passées ensemble au collège Jean Monnet et celles d'après, qui ont fait de moi celle que je suis.

Claire : depuis la petite maternelle, en passant par les pièces d'or de Charon, les cours d'histoire géo, sœur Astrid. Notre vieille amitié n'en est que plus robuste. Merci de ces longues discussions, ces fous rires..

Laure : Ma laurette. De nombreuses années d'amitié qui n'en devient que plus belle. Merci pour ces fous rires si nombreux, pour les 5 terres et MPok, pour l'accompagnement le long de ce long chemin de médecine… Pour mes coup de blues, mes plans foireux… toujours inséparables, on le restera, même d'un peu plus loin !!

De Lyon

Tiphaine, pour tous ces bons moments depuis l'externat. Tu sais bien que Clermont-Marseille c'était pas la porte à côté, mais on la fait ! Merci pour ton éternel optimisme.

Maiwenn, bebounette, loin des yeux mais pas loin du cœur, mon retour dans les montagnes va enfin nous permettre de plus nous voir

Marie, ces après midis rue childebergh… un vortex spatio temporel ou on a tant refait le monde et partagé tant de choses… <3 Tu me manques

Pierre Etienne : Les soirées endiablées annuelles de peaugres restent mythiques, tout comme ta maitrise du slovaque. Merci pour toutes ces années ou tu es toujours présent qd on a besoin et bienveillant. Vivement qu 'on puisse se voir plus souvent, en étant moins loin pierrot

Les Hybrides

Olympe, pour ton sens de l'amitié, merci j'ai toujours pu compter sur toi en toute circonstances de Lyon… à Marseille…. Et à la suite, tu sais que nous resterons toujours amies. Je vous attend avec arthur de pied ferme !

Sixtine, pour l'amitié débutées à Lyon, consolidée entre St Trop et Paris, et pérennisée à Marseille. Merci de tous ces bons moments avec Arty et tout ceux à venir.

Arthur, carré incroyable et ami fidèle, merci pour ces bons moments et ces bons bouillons qu'on aime toujours autant jusqu'à 4h du mat'.

<u>Les Marseillais</u>

A mes toutes mes poulettes, véritable coup de cœur de ces 4 années, nos RDV hebdomadaires me manqueront toujours… On aura fait tout les restos de Marseille et j'aurai fait le plein de fous rires et de potins pour toute ma vie.. Mais vous savez que vous aurez toujours une porte ouverte à Annecy…. Vous allez me manquer

Aubé, avec cette fameuse image que nous voulons promouvoir, ces années coloc, les moments de soutien dans des passages plus difficiles de la vie… Je t'admire pour ta volonté et ta détermination professionnelles, et évidemment pour la hit girl que tu es. Annecy n'est loin ni de Megève ni de Ste E, tu n 'auras donc aucune excuse.

Chlo, ma petite chloé, colloc en or, toujours disponible pour éponger les petits coups de mou, ou au contraire pour motiver jusqu'au bout de la night. Tes précieux conseils et nos longues discussions me manqueront… Ainsi que nos petites maladresses, nos petites tâches, où je savais que je pouvais compter sur toi aussi, et nous portions ainsi fièrement cette charge à deux. Tu sais au fond de toi que tu veux aller à Annecy.. Je t'y attends de pied ferme haha

Co, troisième mais pas des moindres stéphanoise. Merci pour ces 4 années ou on a toujours pu compter sur toi, ou tu etais toujours motivée et motivante pour absolument tout. Le week end à Ste Max ou les murs ont tremblés et ou on s'est éclatées !! Pour tout ces fous rire, pour ce duo de malade sur TAZ, et ceux à venir..

Vic, pour ces tous premiers moments au WEI, pour ton énergie imbattable, ton optimisme a toute épreuve, et parce que toi aussi tu as un Lolo….. Pour tous ces apéros et notre annonce commune un soir de juillet… tu vas me manquer à l'autre bout de la France. <3

Segolène pour tout ces mots gentils, ces petites soiréees peinardes et celle à venir

Consti parce que Bordeaux c'est trop loin…mais qu'on arrivera bien à se voir. Pour tous ces bons moments passés et ceux à venir

Flav, merci pour ces 4 années, surtout celles a l'internat ou tu m as toujours soutenu et redonné le sourire.

A Etienne raphie) et Arsac (et kaka.) spéciale dédicace de mes deux neurologues du feu !!Très belles rencontres marseillaises! C'etait trop bio de vous rencontrer les petits potes. Vive les futurs week end à venir ensemble !!

A clemence : Ma poulette, et dire que j'ai failli te rendre neurologue ! trop de bons moments passés avec toi et de folles rigolades. J'espère que nous garderons contact. Tu es tellement géniale.<3

A mes autres confrères et maîtres

Au professeur CHINOT : pour votre humanisme et votre bienveillance à l'égard de vos patients à couper le souffle. Vous avez réussit à réinsuffler du sens au métier difficile que nous faisons parfois

Au Dr BOUHOUR et au Dr PETIOT : Vous resterez un exemple pour moi sur vos qualités professionnelles et humaines. Ces 6 mois m'ont appris énormément et j'aurai beaucoup de plaisir à échanger avec vous à l'avenir.

Au Pr ATTARIAN : Merci pour la rigueur que vous m'avez inculquée, et le stage très enrichissant au sein de votre service.

Au Pr BARTOLOMEI : Merci pour ces 6 derniers mois d'internat et la découverte de Bergson.. J'ai pu grâce à vous rentrer dans une petite partie de ce vaste monde de l'épileptologie

A Hanna : Merci pour ce semestre à l'unité 3. Tu es quelqu'un de formidable.

A Caroline LAVIE et Sébastien DUPUYDT, pour ce semestre Aixois ou j'ai tant ris (et énormément appris !)

A Emilie, Charline ,Emmanuelle ,Nadia, Caroline : Merci pour ces 7 mois qu'on a passé ensemble et pour tout ce que vous m'aurez appris.

A Ophelie : Merci pour tout l'encadrement de cette dernière année, tu es une personne formidable et n'hésite pas si tu es un jour de passage au pays de la raclette ! (qui pour le coup est bien mieux que Paris, héhé)

A Stan : force tranquille de ces 6 mois et tellement sympa . Merci pour ce dernier semestre.

A mes co-internes

A Robin , Poulet, emilie : ce premier semestre aura tellement été fun grâce à vous

A Marie D : recontre tellement importante pour moi, on va enfin se voir plus souvent

A Romain, Alice, Benjam et JB : pour ces fous rire, ces petits canons reguliers et votre bonne humeur. Parce ce que, je le sais vous aimiez la neuro comme des fous.

Pour les neuro :

Aux plus vieux Anae, Julie, Cyril, Sofiène, Sarah, Clémentine, Ludivine pour votre accueil

A Marie, avec qui les 6 mois passés sont passés si vite, c'etait que du bonehur

A ceux de ma promo :

Tangouuuu, Flo : on aura bien bossé, bien tchatché et on se sera bien marré (souvenir souvenir de DES…. !!)

Vince : pour ta bienveillance et ta gentillesse légendaire, on s'est épaulés en cette dernière période troublée de l'internat… Ca y est mon vince ! On y est !

Aux plus jeunes :

Big up à Fred, Marine, Valentin, Zelia (tu l'auras ton aile…), Clémence, JD, Marine ,Salomé (ma grenobloise préferée, vive zazouuuuu), Julyyyy (un bonheur ce stage de vasculaire avec toi), Julie et Luce.. la relève est assurée !

A toutes les équipes para médicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler

Gaelle, Laura, Hadidja, Karima, Jennifer, Marjo,….. et toutes les autres, Merci pour votre bienveillance avec la jeune interne de l'époque et pour tout les moments de décompression.

Table des Matières

GLOSSAIRE **3**

LISTE DES FIGURES **4**

INTRODUCTION **5**

I) Epidémiologie **5**

II) Clinique **6**

III) Paraclinique **8**

1. Immunologie 8
2. Liquide céphalo rachidien (LCR) 10
3. IRM Cérébrale 11
4. Tomographie par Emission de Positrons au 18-Fluoro-Desoxy-Glucose (18-FDG PET scan) 13
5. Traitement 14
6. Pronostic 15

IV) Critères diagnostiques **16**

MATERIEL ET METHODES **19**

I) Objectifs **19**

II) Population **19**

1. Population des cas 21
2. Population des témoins 22

III) Paraclinique **23**

1. Bilan biologique : 23
2. Tomographie cérébrale par émission de positions au 18 Fluroro-desoxy-glucose (18-FDG PET-scan) 26

IV) Méthode d'analyse des données **27**

RESULTATS **29**

I) Population des cas **29**

1. Clinique générale 32
2. Paraclinique 37

II) Les témoins **54**

III) Comparaison et analyse univariée entre les cas et les témoins **58**

1. Comparaison cas et témoin concernant la Clinique 58
2. Comparaison cas et témoins concernant les examens paraclinique 58

IV) Comparaison et analyse multivariée des variables d'intérêt cas/ témoins **61**

DISCUSSION **63**

I) La cohorte marseillaise **63**

II) Cas versus témoins **67**

III) Description et apports du 18FDG PET-scanner cérébral **68**

IV) Proposition de nouveaux critères diagnostiques **70**

CONCLUSION ET PERSPECTIVES **73**

BIBLIOGRAPHIE **74**

SERMENT D'HIPPOCRATE **80**

GLOSSAIRE

Ac : anticorps

ADEM : encéphalomyélites Aigues Disséminées

AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

caspr2: contactin-associated protein-like 2

DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6

DR2: dopamine 2 receptor

ED : encéphalite dysimmune

GABAR: gamma-aminobutyric acid receptor

GluR1/2: glutamate receptors 1 and 2

GlyαR: glycine α receptor

IRM : Imagérie Résonnance Magnétique

Ig : immunoglobuline

LCR : liquide céphalorachidien

lgi1: leucine-rich, glioma-inactivated 1

mGluR5: metabotropic glutamate receptor

NMDAR: Ac anti-N-méthyl-d-aspartic-acid receptor (sous unité NR1)

18-FDG PET scanner : Tomographie à émission de position au 18 fluoro-désoxy glucose

SIT : Synthèse intrathécale

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. COMPARAISON DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IMMUNITAIRES DES AUTO- ANTICORPS (D'APRES DALMAU ET AL, 2018) 9

FIGURE 2: ICONOGRAPHIE DE L'IRM CEREBRALE DANS L'ENCEPHALITE DYSIMMUNE 12

FIGURE 3 : COMPARAISON DES DIFFERENTES CIBLES DES AC ANTI NEURONAUX *(D'APRES DALMAU ET AL. 2017)* 25

FIGURE 4. DIAGRAMME FLOW-CHART DE LA COHORTE DE PATIENT AVEC UNE ENCEPHALITE DYSIMMUNE 30

FIGURE 5. TYPE DE SYMPTOME NEUROLOGIQUE PRESENTE A L'ETAT INITIAL CHEZ LES ED 33

FIGURE 6. TYPE DE TUMEUR PRESENTEE EN FONCTION DU TYPE D'ED 36

FIGURE 7. REPARTITION DES ANTICORPS ANTI NEURONAUX DANS LA COHORTE D'ENCEPHALITE DYSIMMUNES 39

FIGURE 8. ICONOGRAPHIE D'IRM CEREBRALES « POSITIVES » D'ED DE NOTRE COHORTE. 43

FIGURE 9. RESUME DES 5 PRINCIPAUX PATTERNS DE 18-FDG PET-SCAN CEREBRAL RETROUVES DANS LA COHORTE D'ED 44

FIGURE 10. ILLUSTRATION DES PRINCIPAUX PATTERNS DE 18-FDG PET SCANNERS CEREBRAUX LES PLUS FREQUENTS COUPE CORONALE (A DROITE) ET COUPE AXIALE (A GAUCHE) 45

FIGURE 11 PATTERNS DE 18-FDG PET CEREBRAUX AVEC HYPOMETABOLISME SYSTEMATISE ISOLE 46

FIGURE 12. REPARTITION DE LA POPULATION D'ED SELON LES CRITERES DE GRAUS : 49

FIGURE 13. EVOLUTION CLINIQUE CHEZ LES PATIENTS TRAITES SELON LE TYPE D'ED 53

FIGURE 14: SYMPTOMES CLINIQUES PRESENTS INITIALEMENT CHEZ LES TEMOINS 55

FIGURE 15: DIAGNOSTICS FINAUX RETENUS CHEZ LES TEMOINS……..……58

FIGURE 16. PATTERN 18-FDG PET PRESENTS INITIALLEMENT CHEZ LES TEMOINS 57

FIGURE 17: PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE CHEZ UN PATIENT SUSPECT D'ED 72

INTRODUCTION

Les encéphalites à médiation immunitaire ou dysimmunes (ED), précédemment dénommées « encéphalites limbiques » ont été décrites pour la première fois en 1968, comme étant une association de troubles du comportement, associés à des crises épileptiques (1). Ces mêmes encéphalites rapportées par la suite, étaient considérées comme paranéoplasiques et décrites dans le cadre de cancers du poumon, testiculaires, ovarien ou du sein. En 1985, les premiers auto-anticorps (Ac) associés à cette pathologie (anti-Hu) ont été découverts dans le LCR et/ou le sérum de patient. Plus récemment en 2007 (2,3), les premiers cas d'encéphalites auto immunes non paranéoplasiques ont été décrits , et associées à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les protéines de membrane cellulaire. Ceux-ci ont alors permis de diagnostiquer de nouveaux cas d'encéphalites dysimmunes, considérés comme des tableaux d'encéphalites « idiopathiques » jusqu'alors (4–6). Par ailleurs depuis 2016, les premiers cas d'encéphalites à médiation auto immune (7) associées à la mise en place d'immunothérapies (Ac anti CTLA4, Ac anti PDL 1 et anti PD-1) dans certains cancers sont décrits. Ces immunothérapies sont utilisées notamment pour les cancers cutanés (mélanome) et pulmonaires. Le spectre clinique des encéphalites dysimmunes (ED) comprend donc ces trois entités et s'enrichit régulièrement, avec la description de nouveaux tableaux cliniques ou anticorps.

I) Epidémiologie

L'incidence des encéphalites toute cause confondue est évaluée à 8/100 000 cas environ. Les ED sont considérées comme la 3ème cause possible d'encéphalites après les encéphalites virales et les Encéphalomyélites Aigues Disséminées (ADEM) (8). On sait que pour 50 % des encéphalites toute cause confondue, aucune étiologie n'est retrouvée (9). L'incidence exacte n'est pas connue, cependant les nouveaux anticorps découverts associés à de nouveau

tableaux cliniques non décrits amènent des arguments pour affirmer que l'incidence en est largement sous-estimée (10). Les encéphalites à Ac anti NMDAR représenteraient 1% toutes causes confondues d'étiologie d'admission de patients jeunes en réanimation (11). On retrouve parfois un trigger infectieux (notamment viral, avec 20 % des encéphalites à HSV qui se compliqueraient d'ED)(12)(13), inflammatoire, immun ou néoplasique. Une possible prédisposition génétique est aujourd'hui suspectée, avec certains HLA prédisposant décrits récemment dans certaines populations hollandaises ou coréennes (14)(15) (HLA DR7 et HLA DRB4 dans une population hollandaise et HLA DRB1*07:01–DQB1*02:02 dans une population coréenne).

II) Clinique

Sur le plan clinique, le tableau des ED est le plus souvent subaigu sur quelques jours à quelques semaines (< 3 mois) avec des symptômes polymorphes. Les symptômes qui sont le plus souvent présents initialement sont une confusion, un changement de comportement, un tableau psychiatrique (délire, hallucinations ou troubles de l'humeur), des crises épileptiques ou une atteinte de la mémoire antérograde (9). Cependant, il existe des tableaux plus torpides avec un tableau clinique d'installation plus lente et/ou des signes « extra limbiques » comme une ataxie cérébelleuse, des mouvements anormaux, des atteintes motoneuronales…(4). L'âge moyen toute ED confondue est de 45 ans et le sexe ratio varient beaucoup selon les anticorps retrouvés (9). Il existe des tableaux typiques selon le type d'anticorps. Ainsi, par exemple, les encéphalites à Ac anti NMDAR toucheront plus volontiers une population jeune, de sexe féminin. A la phase d'état les symptômes les plus souvent présents sont (2) :

- Confusion, désorientation
- Altération de la mémoire antérograde

- Agitation, troubles du sommeil

- Crises comitiales

- Troubles psychiatriques (hallucinations, dépression, délire)

- Syndrome cérébelleux

- Syndrome extrapyramidal, mouvements anormaux (16)

Il peut exister par ailleurs des « overlapping syndroms » avec des cas décrits de patients avec une neuromyélite optique développant des tableaux associés d'ED, et chez qui on retrouvera des anticorps anti-aquaporine 4 mais aussi des anticorps dirigés contre les récepteurs NMDA. (17). Ainsi devant des atypies ou des signes évocateurs dans une pathologie démyélinisante du SNC, une encéphalite dysimmunes doit savoir être recherchée (18).

Par ailleurs et selon le type d'Ac, les ED peuvent être associées ou non à une néoplasie, ou bien s'intégrer dans des syndromes paranéoplasiques, pouvant précéder la tumeur de plusieurs années. Les cancers les plus souvent impliqués dans les ED sont les cancers pulmonaires, du sein, les tératomes ovariens, les thymomes et les lymphomes hodgkinien (19). Une néoplasie sera donc à rechercher, de manière répétée si la recherche est initialement négative.

Enfin, comme mentionné précédemment, avec l'évolution des thérapeutiques en oncologie, des tableaux de maladies auto-immunes et donc d'ED sont décrits en association chez 0.1% à 0.2% des patients quelques jours à semaines après introduction des immunothérapies de certains cancers surtout si elles sont associés au Nivolumab ou à l'Ipilumab (poumon, mélanome) (20). Des autos anticorps ne sont, là encore, pas toujours mis en évidence (7), cependant l'association à des Ac anti NMDAR est décrite dans ces ED post immunothérapies.

III) Paraclinique

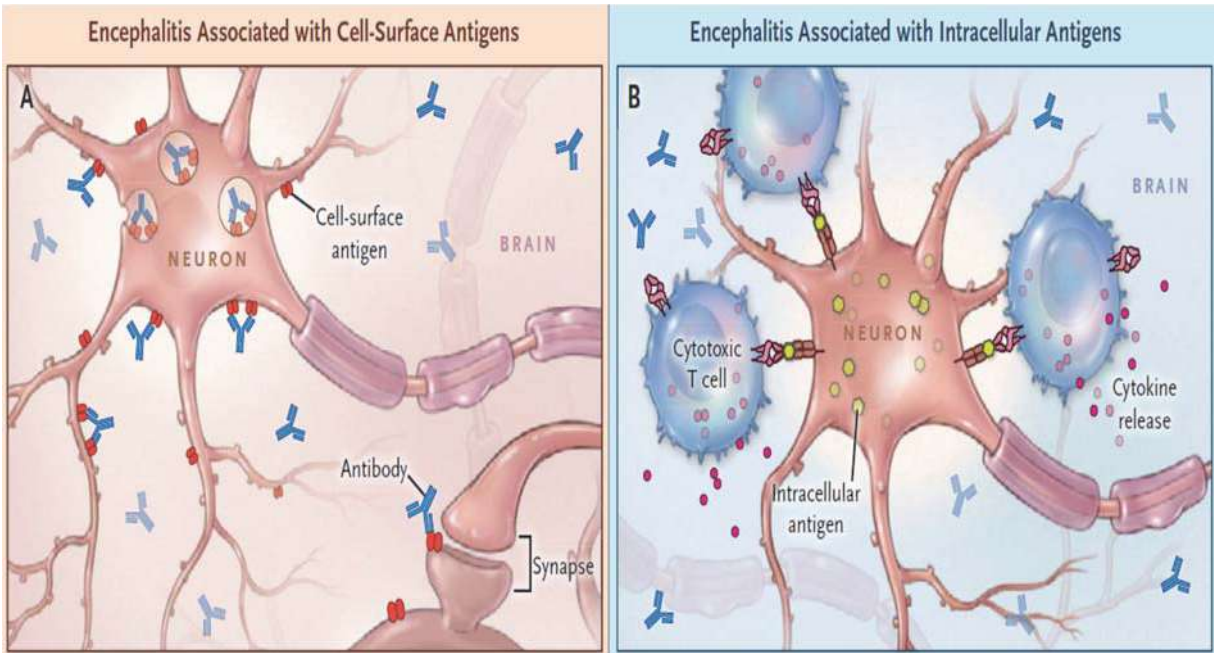
L'exploration des diagnostics différentiels potentiels et la recherche de signes en faveur d'une ED est indispensable, avec la réalisation d'une imagerie cérébrale (IRM cérébrale incluant une injection de produit de contraste), ainsi que l'exploration du liquide céphalo-rachidien (LCR). La recherche d'anticorps anti neuronaux doit s'effectuer dans le sérum et le LCR. Il apparait indispensable d'écarter tous les diagnostics différentiels (18), incluant en particulier: les encéphalites infectieuses ; les maladies inflammatoires du système nerveux central (SNC) telle que la neuromyélite optique, l'ADEM ; un syndrome expansif tumoral intra crânien, une encéphalopathie toxique ou métabolique, les maladies héréditaires du métabolisme ou encore une maladie mitochondriale en s'aidant des examens paracliniques.

1. Immunologie

Sur le plan immunologique, il existe principalement deux types d'anticorps avec deux mécanismes différents (*Figure 1* et *Tableau 1*). Ils sont détectables dans le sang et/ou le LCR. Certaines encéphalites sont donc médiées par des anticorps à cible intracellulaire (antigènes intracellulaires). Ces encéphalites seraient plus fréquemment associées aux tumeurs, qui exprimeraient des épitopes induisant une réponse auto immune, à l'origine des anticorps. Les Ac anti GAD sont des Ac anti ag intracellulaire particuliers qui sont retrouvés dans 1% de la population générale et chez 80% des diabétiques de type 1. Cependant, dans les ED, ils seront présents à de très forts taux, jusqu'à 100-1000 fois la normale (18) . Par ailleurs les ED à Ac anti GAD sont très rarement paranéoplasiques. Cette pathogénicité des Ac anti ag intracellulaire induirait une destruction neuronale irréversible, et serait principalement médiée par une immunité T8. L'autre mécanisme concerne les ED médiées par des anticorps anti récepteurs membranaires : les anticorps sont donc dirigés vers des épitopes de protéines de la membrane cellulaire. Le blocage des interactions protéine-protéine, le blocage de la fonction des récepteurs, l'internalisation des récepteurs semblent être les mécanismes pathologiques

dus à la fixation des anticorps, démontrés in vitro et sur un modèle murin pour les Ac anti Lgi1et les Ac anti NMDAR (21–23). La dysfonction neurologique causée par ces anticorps via ce mécanisme serait donc réversible. Il existe environ une vingtaine d'auto anticorps (*Tableau 1*) connus et tous sont de classe IgG (18). Ces Ac sont plus souvent associés à des ED purement auto-immunes, sans néoplasie associée. Dans le cas d'encéphalites paranéoplasiques, chaque auto-anticorps semble préférentiellement associé à certains cancers (9), alors que d'autres autoanticorps sont parfois préférentiellement associés à d'autres maladies auto-immunes (24).

Figure 1. Comparaison des mécanismes physiopathologiques immunitaires des auto- anticorps (d'après Dalmau et al, 2018)



Comparaison entre l'immunité des encéphalites avec des Ac anti Ag de surface membranaire (A) et des encéphalites avec des Ac anti Ag intracellulaire (B). Les Ac anti Ag de surface vont perturber la régulation du signal neuronal tandis que les Ac anti ag intracellulaire vont provoquer une activation des LT CD8 et une lyse cellulaire.

Tableau 1. Les différents types d'auto anticorps présents dans les ED

Ac anti antigène intracellulaire	Ac anti antigène de membrane cellulaire
- Ac anti HU (ANNA-1) **- Ac anti Ri** **- Ac anti YO** **- Ac anti amphyphisine** **- Ac anti Ma2/CRMP5/SV2** **- Ac anti Tr** **- Ac anti SOX1** **- Ac anti GAD**	**- Ac anti NMDAR** **- Ac anti VGKC avec:** • **Ac anti lgi1** • **Ac anti caspr2** **- Ac anti AMPAR** **- Ac anti GlyαR** **- Ac anti GABAR** **- Ac anti mGluR5** **- Ac anti DPPX** **- Ac anti DR2** **- Ac anti contactine**

Principaux types d'Auto anticorps rencontrés: AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid ; caspr2: contactin-associated protein-like 2 ; DPPX: dipeptidyl-peptidase-like protein-6 ; DR2: dopamine 2 receptor ; GABAR: gamma-aminobutyric acid receptor; GluR1/2: glutamate receptors 1 and 2 ; GlyαR: glycine α receptor ; lgi1: leucine-rich, glioma-inactivated 1 ; mGluR5: metabotropic glutamate receptor ; NMDAR: Ac anti-N-méthyl-d-aspartic-acid receptor (sous unité NR1)

2. Liquide céphalo rachidien (LCR)

L'analyse standard ainsi que la recherche d'une synthèse intrathécale et d'anticorps anti neuronaux amènent des éléments importants pour le diagnostic positif et les diagnostics différentiels. Une méningite lymphocytaire peut être retrouvée (mais généralement < 100 éléments/mm^3) cependant, l'absence de pléiocytose n'exclue pas le diagnostic. Ainsi, 59% des encéphalites à Ac anti Lgi1 n'ont pas de pléiocytose (25). Des Ac anti neuronaux peuvent

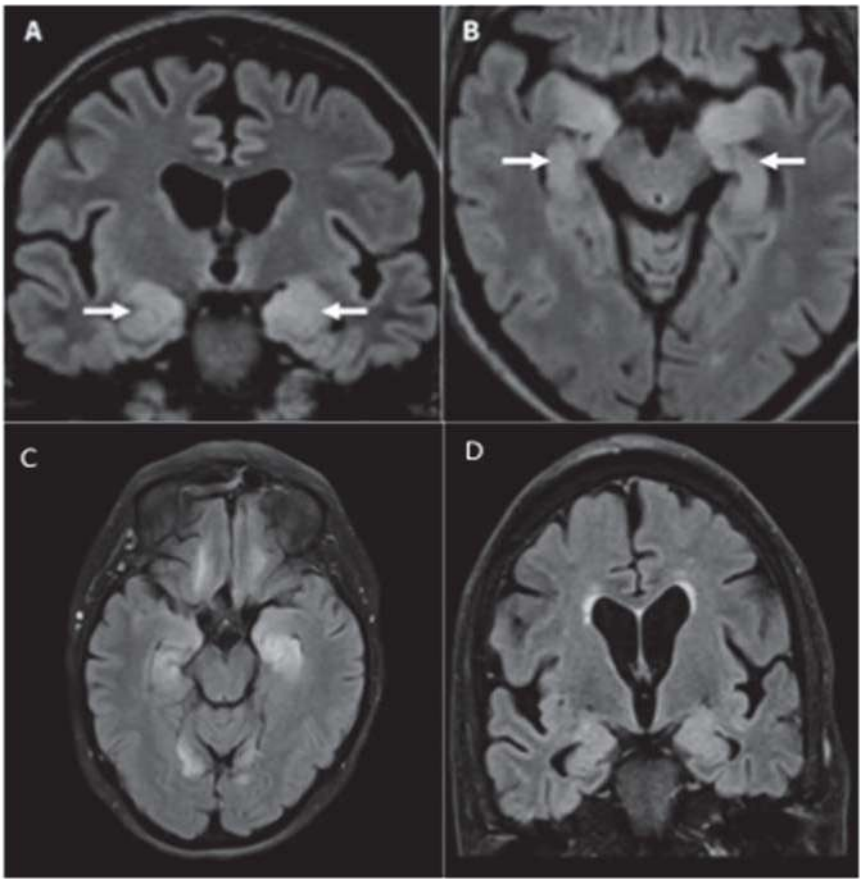
être retrouvés même lorsque les analyses standard du LCR (protéinorachie, glycorachie, cytologie) sont normales (18). Par ailleurs chez certains patients, les anticorps anti neuronaux peuvent être retrouvés uniquement dans le sérum, comme pour les encéphalites à Ac anti Lgi1 (26, 27). Il est également à noter que 14% des encéphalites à NMDAR ont des Ac détectables uniquement dans le LCR et non détectés dans le sérum (28). Une synthèse intra-thécale apportera également des éléments en faveur du diagnostic d'ED, après élimination des diagnostics différentiels (infectieux ou maladie démyélinisante du SNC), mais il ne s'agit là encore pas d'un élément constant puisqu'elle est souvent absente par exemple dans les encéphalites à Ac anti lgi1 ou caspr2, qui ont des bandes bandes oligoclonales dans 5 à 7% des cas seulement (29). Il existe également des suspicions d'ED pour lesquelles aucun Ac n'est mis en évidence dans le sang ou le LCR. Dans ces encéphalites, il apparait important de renouveler la recherche d'Ac. Des indices en faveur du diagnostic tels que la pléiocytose et la synthèse intra thécale devront être recherchés et les diagnostics différentiels éliminés. Par ailleurs, une réactivité contre les cellules neurales (anti neuropile), sans Ac spécifique identifié, est fortement évocatrice d'ED (18).

3. IRM Cérébrale

Le plus souvent, l'IRM cérébrale est peu sensible. Elle est ainsi anormale dans seulement 30% des cas des encéphalites Anti NMDAR (9). Il a été décrit un hypersignal en séquence T2 Flair unilatéral (les diagnostics de gliome, encéphalite herpétique et crise temporale auront été éliminés préalablement) (18), ou plus souvent bilatéral de la partie médiale du lobe temporal et incluant l'hippocampe comme étant évocateur mais non pathognomonique(30) . Cet hypersignal est le plus souvent asymétrique et évolue possiblement vers une atrophie hippocampique bilatérale (31). Il peut être associé à des anomalies sous corticales –dans 40% des cas (30,32,33). Un réhaussement à l'injection de gadolinium est rare mais peut être

présent dans 15 à 25% des cas (32,34,35). Il peut également exister des hyper signaux FLAIR extra limbiques, corticaux ou des noyaux gris centraux mais qui sont peu spécifiques (18,30,32).

Figure 2: Iconographie de l'IRM cérébrale dans l'encéphalite dysimmune



A et B: IRM d'encéphalite dysimmunes à Ac antineuronal . En séquence T2 Flair coronale (A) et axiale (B), hyperintensités temporales bilatérales (flèche) (D'après Burdham et al.) ; C: T2 axial hypersignal Flair temporal encéphalite Ac anti GAD (D'après Heine et al) ; D: T2 Coronal: hypersignal flair bilatéral encéphalite a Ac anti caspr2. (D'après Heine et al)

4. Tomographie par Emission de Positrons au 18-Fluoro-Desoxy-Glucose (18-FDG PET scan)

Le 18-FDG PET scanner corps entier est utile dans la recherche de néoplasie en complément du TDM TAP, et permet de mettre en évidence des lésions non visibles au TDM TAP.

Pour le 18-FDG PET scanner cérébral, l'analyse qualitative du 18-FDG PET scanner semble montrer des anomalies précoces (36) lors d'encéphalites dysimmunes et apparaitrait comme un potentiel biomarqueur de choix (37–39). Par ailleurs, chez les ED, des anomalies sont plus souvent retrouvées au 18-FDG PET scanner, qu'à l'IRM cérébrale (36) (40,41). Dans certains critères diagnostiques, un hyper métabolisme temporal interne seulement a été inclus pour aider à définir une ED (18,38). Cependant, il n'existe à ce jour pas de pattern typique d'un type d'anticorps antineuronal ou d'un type d'encéphalite. L'atteinte de la région temporale se présente sous la forme d'un hypermétabolisme ou d'un hypométabolisme temporal interne, le premier étant peut être plus volontiers retrouvé précocement, alors que le second serait une anomalie plus tardive (42). Cependant d'autres types d'atteintes ont également été décrits. Un hypométabolisme global a été décrit, plutôt à la phase « d'état » de l'encéphalite (43). Une étude rétrospective (44) reprenant les 18-FDG PET scanners cérébraux réalisés à 4 semaines en moyenne du début des symptômes de 61 patients pour lesquels un diagnostic d'encéphalite dysimmune était posé et était anormal dans 85% des patients avec parmi eux : un hypo métabolisme de certaines régions seul est le plus souvent présent chez 69% des patients, un hypermétabolisme seul chez 3% des patients et un hypo métabolisme associé à des hypermétabolismes dans 13% des cas. Par ailleurs, l'atteinte des cortex primaires (visuels, moteur) est rarement présente dans les ED, dans moins de 50% des 18-FDG PET scanners anormaux chez des patients avec des ED (45,46). Les hypométabolismes constatés impliquent donc le plus souvent les cortex associatifs (38). Un article rapportant le cas de 6 encéphalites à Ac anti NMDAR, retrouvait ainsi plusieurs patterns dont l'association d'un

hypométabolisme occipital associé à des hypermétabolismes fronto temporaux (47) (48). D'autres études retrouvaient un hypermétabolisme striatal bilatéral dans certains cas, notamment d'encéphalite à anticorps anti-VGKC (49), ou bien dans des encéphalites auto immunes(50) (51) confirmé par une analyse semi-quantitative plus récente (52). L'hypermétabolisme retrouvé serait associé à une synthèse intra-thécale. Les patterns ne varient pas entre les encéphalites séropositives ou séronégatives (35). Par ailleurs les anomalies du 18-FDG PET-scan cérébral concernent le plus souvent des régions extra limbiques (cérébelleuse, tronc cérebral..), et semblent concordantes avec l'atteinte clinique (53) (44). Il n'y a pas de corrélation retrouvée entre les anomalies à l'IRM cérébrale et celles retrouvées au 18-FDG PET-scan cérébral (54). Plusieurs cas de normalisation du métabolisme temporal corrélé à une guérison clinique ont été rapportés (48), ce qui pourrait conférer au 18-FDG PET-scan un intérêt pronostique et pour le suivi. Le rôle du 18-FDG PET scanner reste donc à définir dans le diagnostic, mais semble être un marqueur de choix

5. Traitement

De façon générale, les traitements symptomatiques (antiépileptique, psychotrope, antalgique, antipyrétique…) sont utilisés en fonction des symptômes présentés par le patient. En cas de découverte d'une néoplasie, le traitement de celle-ci est recommandé en première intention. Peu d'essais cliniques randomisés parus pour le traitement spécifique des encéphalites dysimmunes. Les traitements ont été mis en place de façon empirique et il n'existe pas de consensus. Les patients sont traités en première ligne avec des gluco-corticoides per os ou IV, des immunoglobulines ou des échanges plasmatiques. En cas d'échec, un passage à des thérapies de deuxième ligne telles que le Rituximab et / ou le cyclophosphamide peut être proposé (9). Dans les encéphalites à Ac anti NMDAR, le Rituximab tend à être utilisé en première ligne (55). Il n'existe pour aucun des traitements de précision quant aux protocoles

précis des traitements (posologie, fréquence des cures, durée, mode d'administration). Par ailleurs, dans les ED iatrogènes suites aux immunothérapies anticancéreuses, la même première ligne est proposée avec la possibilité de discuter dans certains cas en priorité les échanges plasmatiques lorsque le traitement a été récemment réalisé, dans un but de filtration de celui-ci en plus du but thérapeutique immunologique. Le maintien de l'immunothérapie est à discuter au cas par cas (20).

6. Pronostic

Le pronostic dépend du type d'encéphalite dysimmune ainsi que de la présence associée ou non d'un cancer. Dans une étude rétrospective étudiant les étiologies des encéphalites, les ED avaient le moins bon pronostic vital et fonctionnel de toutes les causes d'encéphalites confondues. Leur séjour en hospitalisation était en moyenne trois fois supérieur à celui des autres causes d'encéphalites (8). Par ailleurs, il semblerait que la présence d'une néoplasie soit de moins bon pronostic (56). Le temps entre le début des symptômes et la mise en place d'une immunothérapie semble également un facteur pronostic de la récupération, notamment chez les patients avec des encéphalites à Ac anti NMDAR (17). Suivant le type d'Ac, la réponse au traitement ne sera pas la même. Ainsi il est décrit une moins bonne réponse au traitement dans les encéphalites avec des Ac anti antigène intracellulaire, du fait de la destruction neuronale due à l'activation cytotoxique (57) (exception faite des Ac anti GAD). Le traitement repose sur le traitement du trigger immun si présent (traitement d'un cancer, arrêt d'une immunothérapie) et sur les immunosuppresseurs. Il n'existe que peu d'amélioration spontanée en l'absence de traitement instauré (58). Certains patients présenteront des troubles cognitifs séquellaires persistants (59).

IV) Critères diagnostiques

La présence d'un anticorps anti neuronal est un élément de poids pour porter un diagnostic d'encéphalite dysimmune. Cependant, la présence d'anticorps anti-neuronal est inconstante dans les ED, de même que les autres marqueurs biologiques (synthèse intrathécale présente dans 50% des cas, pléiocytose présente dans 50% des cas dans le LCR (18)). Il est conseillé en cas de négativité des anticorps de renouveler le prélèvement (3).

Pourtant, la fréquence des ED (1/3 des étiologies des encéphalites), son pronostic spontané sombre, la possibilité d'une néoplasie sous-jacente traitable et d'un traitement dont la rapidité d'instauration semble influer sur le pronostic, imposent de pouvoir porter un diagnostic d'ED rapidement pour la mise en place d'une thérapeutique optimale. On sait aujourd'hui que les différents éléments clefs du diagnostic sont multimodalitaires, basés sur un ensemble de critères : cliniques, biologiques (Ac anti-neuronaux dans sérum et le LCR, recherche de maladie inflammatoire systémique) et d'imagerie (Imagerie Résonance Magnétique (IRM) cérébrale), dont aucun n'est constant. La sensibilité de chacun des critères est en effet relativement faible et la spécificité imparfaite. Les critères diagnostiques les plus communément admis jusque-là sont ceux décrits par GRAUS (18).

Ces critères modélisent 3 types de suspicion clinique, après élimination des diagnostics différentiels : possible, probable et défini. Cette classification définit d'abord des critères d'encéphalite autoimmune possible lorsque les 3 critères sont remplis :

- Tableau clinique d'installation subaiguë (<3 mois) associant une altération de la mémoire de travail, une altération de l'état mental (trouble de vigilance, léthargie, changement de personnalité), ou des symptômes psychiatriques
- Au moins 1 des critères suivants :
    - Nouveau signe focal neurologique central

- Crises comitiales non expliquées par une pathologie antérieure épileptique
- LCR avec pléiocytose > 5 éléments /mm^3
- IRM cérébrale avec hypersignal T2 FLAIR temporal uni ou bilatéral ou multifocale touchant la substance blanche et/ou grise, compatible avec une démyélinisation ou une inflammatoire ou 18-FDG PET-scan cérébral retrouvant une atteinte temporale interne.

- Exclusion raisonnable des autres causes

Puis des critères de tableaux particuliers (encéphalite de Bickerstaff, encéphalite d'Hashimoto, ADEM), sont définis et permettent d'exclure le diagnostic d'ED dans ces cas. Enfin, des critères d'encéphalites auto-immune définie et d'encéphalite à Ac anti-NMDAR sont proposés. Les critères d'encéphalite auto-immune définie sont restrictifs et imposent, outre l'exclusion raisonnable des autres causes, certains signes cliniques (installation subaiguë <3 mois, atteinte de la mémoire de travail, crises comitiales ou symptômes psychiatriques), des signes d'imagerie (anomalies IRM de signal bilatérales temporales internes ou hypermétabolisme temporal interne au 18-FDG PET scan), et une pléiocytose ou des anomalies EEG temporales. La présence d'un Ac anti neuronal permet de s'affranchir d'un des critères cités ci-dessus. Les critères d'encéphalite probable à Ac anti NMDAR sont encore plus précis sur les critères cliniques (installation subaiguë < 3 mois de 4 symptômes parmi 6 (comportement anormal ou troubles cognitif, trouble du langage, crise comitiale, mouvement anormal, trouble de conscience, dysautonomie)), et paracliniques (anomalies EEG ou pleïocytose ou bandes oligoclonales à l'examen du LCR). En présence de 3 symptômes cliniques associés à un tératome, le diagnostic reste probable. Le diagnostic est dit défini en présence d'un au moins des 6 groupes de symptômes, et d'Ac anti GluN1 IgG (i.e. Ac anti NMDAR), ou bien en cas d'antécédent récent d'encéphalite herpétique dans les semaines précédentes. Enfin, les encéphalites séronégatives mais probables sont définies par

l'association d'une installation rapide (<3 mois) de signes cliniques (troubles de la mémoire de travail ou altération de l'état mental ou symptôme psychiatrique), de l'exclusion des syndromes définis d'encéphalite auto-immune (encéphalite limbique, encéphalite de Bickerstaff, ADEM), de l'absence d'Ac identifiable dans le sérum et le LCR avec au moins deux critères paracliniques (IRM anormale suggestive d'encéphalite auto-immune, anomalies du LCR (pleïocytose, bandes oligoclonales ou augmentation des index IgG), et/ou infiltrat inflammatoire sur biopsie cérébrale), et exclusion raisonnable des autres causes.

On remarquera que le 18-FDG PET-scan cérébral, l'activité anti neuropile, la détection d'activité inflammatoire dans le LCR (synthèse intrathécale d'Ig) ne sont pas comprises dans les critères pour les encéphalites définies. D'autre part, seuls sont pris en compte les symptômes limbiques, ainsi un patient présentant des symptômes majoritairement extra-limbique ne pourra être considéré comme porteur d'une encéphalite dysimmune. Ainsi, les critères semblent manquer de sensibilité et de facilité d'utilisation dans la pratique clinique.

Le 18-FDG PET-scanner cérébral semble être un biomarqueur prometteur et pas uniquement par la prise en compte de l'hypermétabolisme temporal interne bilatéral, seul élément retenu dans les critères de Graus et al. (2016). Devant la nécessité de pouvoir établir un diagnostic plus fiable de cette entité, afin de proposer des traitements adaptés, le plus précocement possible, et d'améliorer le pronostic du patient (19) (9), il nous a paru intéressant d'analyser une cohorte de patients suivis à Marseille, en cherchant à définir des critères diagnostics plus précis, prenant en compte d'autres paramètres tels que, par exemple, le 18-FDG PET-scan cérébral.

MATERIEL ET METHODES

I) Objectifs

L'objet de ce travail était en premier lieu de décrire une cohorte de cas d'encéphalites dysimmunes suivies à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille. Nous avons choisi de nous intéresser à tous les types d'encéphalites dysimmunes, avec ou sans atteinte limbique, mettant en cause un même mécanisme physiopathologique (mise en jeu d'une réaction autoimmune humorale ou cellulaire contre le système nerveux central) et dont la prise en charge thérapeutique est similaire (ce qui nous amène à exclure les leucoencéphalites aiguës disséminées, les encéphalites de Rasmussen, les encéphalites de Bickerstaff, les neuromyélites optiques, la neuro-sarcoïdose ou la sclérose en plaque par exemple). Le second objectif était d'établir des critères de diagnostic positif, cliniques et paracliniques, incluant le 18-FDG PET-scan cérébral, de l'encéphalite dysimmune. Nous avons réalisé pour cela une étude observationnelle rétrospective et descriptive. Pour l'analyse des données du 18-FDG PET-scan cérébral, nous avons eu besoin d'une population de témoins ayant présenté des symptômes similaires mais dont le diagnostic final infirmait l'hypothèse d'encéphalite dysimmune. Cette seconde population a également analysée en rétrospectif.

II) Population

Les patients et les témoins ont été recrutés de façon prospective dans le cadre d'un registre de cas de suspicions d'encéphalites dysimmunes explorées à l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille entre le 17 Avril 2019 et le 30 Novembre 2019, que la pathologie soit débutante ou plus ancienne. L'étude a été enregistrée auprès du Portail d'accès aux Données de Santé du CHU sous le numéro 2019_148. Tous les patients faisaient l'objet d'une information sur le registre et d'un recueil de non-opposition de leur part. Les patients inclus dans le registre répondaient aux critères suivants :

Critères d'inclusion :

Trouble d'installation initiale subaiguë (en moins de 12 semaines), portant au moins sur un des signes suivants :

- Trouble mnésique antérograde ou syndrome confusionnel ou désorientation temporo-spatiale, pendant plus de 24h
- Crise comitiale inaugurale ou été de mal comitial inaugural inexpliqué
- Trouble de vigilance ou coma subaigu ou brutal inexpliqué
- Syndrome cérébelleux subaigu
- Trouble psychiatrique inaugural (portant sur un trouble du comportement, un trouble de l'humeur, un changement de caractère, un délire, ou des hallucinations) avec atypie (absence de sensibilité ou mauvaise tolérance au traitement psychotrope, survenue d'une catatonie, hallucinations visuelles, présence de symptômes somatiques ou neurologiques associés)
- Dysautonomie symptomatique persistante plus de 24h et inexpliquée
- Mouvements anormaux, syndrome akinéto-hypertonique ou dystonie non iatrogène inexpliqués

Critères d'exclusion :

- Patient incapable de comprendre l'information et d'exprimer sa non opposition et sans entourage susceptible de le faire
- Patient refusant l'étude
- Patient en incapacité de comprendre l'information et d'exprimer sa non opposition et refus de l'étude par l'entourage
- Abstention d'exploration chez le patient suspect de la maladie, du fait d'un pronostic défavorable à court terme ou d'un refus d'exploration

1. Population des cas

Parmi les sujets inclus dans le registre, les cas retenus comme présentant une encéphalite dysimmune vérifiaient donc les critères cliniques du registre et au moins un des critères suivants :

- Patient vérifiant les critères de GRAUS (possibles, probables ou définis) (18)
- Présence d'un cancer et tableau neurologique non expliqué par une autre cause (notamment neurodégénérative, métastatique ou méningite carcinomateuse)
- Présence d'un auto-anticorps anti-neuronal ou anti-neuropile, dans le sérum et/ou le LCR
- Présence d'une synthèse intrathécale d'Immunoglobulines en l'absence de maladie infectieuse active, de maladie inflammatoire de la substance blanche, ou de lymphome du système nerveux central
- Présence d'un hypersignal temporal interne uni ou bilatéral à l'IRM cérébrale en séquence T2 FLAIR

Une autre étiologie devait dans tous les cas avoir été éliminée (liste non exhaustive) telle que:

- Ictus amnésique
- Encéphalite herpétique
- Encéphalopathie de Gayet-Wernicke
- Maladie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, atrophie multi-systématisée…)
- Lésion focale expliquant la symptomatologie (tumorale, infectieuse, inflammatoire de la substance blanche, vasculaire)

L'ensemble des données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir du dossier patient de l'AP-HM, incluant le dossier clinique, biologique, d'imagerie (IRM cérébrale et 18-FDG PET-scan cérébral initiaux) et les traitements administrés.

Tous les dossiers retenus par un praticien et ne respectant pas les critères de GRAUS (Graus et al 2016) ont de plus été soumis à relecture et validation par un second neurologue n'ayant pas pris en charge le patient et habitué à la prise en charge des encéphalites dysimmunes.

Les paramètres cliniques pris en compte dans l'étude incluaient des paramètres descriptifs de la population (âge, sexe), la présence ou non d'un cancer, les délais et durées (de prise en charge, diagnostique, thérapeutique, des examens, de suivi), les symptômes de phase d'état de la maladie, et les paramètres évolutifs et traitements administrés. Les paramètres paracliniques pris en compte dans l'étude incluaient l'examen du LCR (protéinorachie, pléiocytose, recherche de synthèse intrathécale d'Immunoglobuline et son type), la recherche d'anticorps anti-neuronaux dans le sang et le LCR, la recherche d'anticorps anti nucléaires et antigènes solubles. Les réponses au traitement ont été évaluées sur les comptes rendus des consultations de suivis. Les patients perdus de vus ont été évalués sur la dernière consultation avec un spécialiste.

2. Population des témoins

Parmi les patients inclus dans le registre pour suspicion d'encéphalite dysimmunes, le diagnostic de certains s'est avéré confirmé pour une autre étiologie et ils ont donc été retenus comme témoins pour l'analyse du 18-FDG PET-scan cérébral. Les patients pour lesquels aucun diagnostic de certitude ne pouvait être retenu ont été exclus de l'étude. Ainsi, sur les 163 sujets du registre non considérés comme des encéphalites dysimmunes, 129 ont été finalement retenus comme témoins, et 34 ont été exclus car le diagnostic final n'était pas certain.

III) Paraclinique

1. Bilan biologique :

Analyses immunologiques

Les analyses immunologiques ont été réalisées dans le laboratoire d'immunologie de l'Hôpital de la Conception sous la supervision du Dr BOUCRAUT. Les LCR étaient acheminés rapidement en laboratoire d'immunologie après prélèvement (dans les 2 à 4 heures), avec un prélèvement sanguin sur tube EDTA datant du même jour.

a) Recherche de synthèse d'Immunoglobuline dans le LCR

La recherche de synthèse intrathécale était effectuée par deux méthodes qualitatives et une méthode quantitative.

Concernant les deux méthodes qualitatives réalisées :

- l'immunofixation des immunoglobulines du sang et du LCR, c'est à dire la séparation des protéines selon leur point isoélectrique sur du gel d'agarose à pH 8 était réalisée. L'identification de l'Ig monoclonale se faisait par immunoprécipitation sur gel avec l'utilisation d'un antisérum marqué à la péroxydase IgG, IgA, IgM, K ou L, permettant de typer les types d'Ig présente dans le sérum et/ ou le LCR.

- l'isofocalisation électrophorétique, qui consistait en la séparation des protéines selon leur point isoélectrique dans un gel gradient de PH de 3-10 à fort voltage (gel agarose (commercial) ou acrylamide) puis une révélation par immunoprécipitation ou western-blot avec un antisérum anti-IgG était réaliser, permettant de visualiser la présence de bande oligoclonales d'Ig G propres du LCR.

En cas de nombre de bandes identiques dans le LCR et le sérum, l'aspect était en faveur d'une origine transsudée des bandes du LCR. L'aspect oligoclonal propre au LCR (présente dans le LCR et non le sérum) ; ou bien dans le LCR et le sérum, mais avec des bandes qui sont propres au LCR témoignait d'une synthèse intrathécale surajoutée, et mettait donc en évidence l'inflammation du LCR.

Concernant la méthode quatitative de dosage des Ig, grâce à la comparaison entre le LCR du patient et son sérum, permettait d'évaluer l'état de la barrière hématoencéphalique, en évaluant la transsudation de l'albumine du sang dans le LCR. Le calcul de l'index des Ig G (via les Index de Tibbling et Link ou l'index de Delpech et Lichtblau), permettait grâce au rapport des albumines sang/LCR comparé au rapport Ig sérum/LCR d'évaluer la présence d'une synthèse d'Ig G intrathécale ou de conclure à un simple transsudat des Ig du sérum dans le LCR.

b) La recherche d'anticorps antineuronaux.

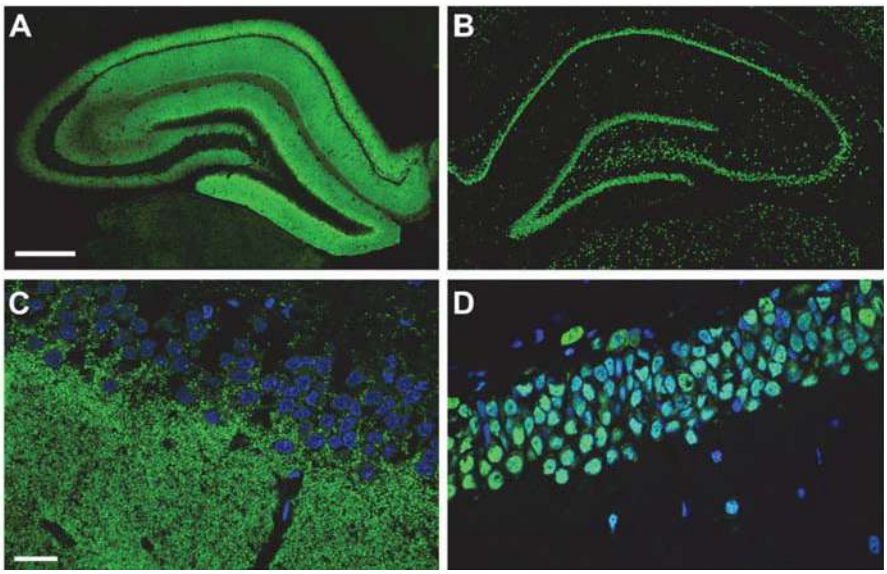
Les anticorps anti neuronaux étaient recherchés chez les patients selon deux méthodes en laboratoire d'immunologie et 1 méthode de radio immunologie, décrite ci-dessous.

- La recherche via l'immunohistochimie :

Des coupes d'hippocampes ou de cervelet de rat étaient infusées avec du LCR ou du sérum du patient. Etait ensuite incubé un anticorps fluroescent anti Ig, révélant le pattern d'atteinte de l'anticorps du patient sur la coupe. Parfois une activité anti structures neurales était détectée, associée ou non à la détection d'anticorps spécifique. Cette activitée immunologique pouvait toucher des structures diverses : prolongements et terminaisons neuronaux (anti neuropile discrète/modérée/nette), cellules de Purkinje, oligodendrocytes ou bien des noyaux de manière diffuse (antinucléaire). L'observation de l'immunohistochimie au microscope, par un

médecin immunologiste, avec de l'expérience dans le diagnostic des ED (Dr BOUCRAUT), permettait d'orienter fortement le diagnostic d'ED en cas d'activité spécifique, anti structures neurales, ou de mise en évidence d'un pattern d'atteinte typique d'un anticorps anti neuronal. *(Figure 3)*

Figure 3 : Comparaison des différentes cibles des ac anti neuronaux *(d'après Dalmau et al. 2017)*



Comparaison de l'activité anti neuronale entre Ac anti Ag de membrane et Ac anti ag intracellulaire sur une coupe coronale d'hippocampe de rat. (A) et (C) : Patient avec ED à NMDAR (coupe à 500µm et 20µm) ; (B) et (D) : Patient avec ED paranéoplasique à Ac anti Hu (coupe à 500µm et 20µm). On constate une forte activité anti neuropile associée à l'ED anti NMDAR comparée à l'ED anti HU.

La deuxième technique, permettant de confirmer l'immunohistochimie, était l'utilisation de kits commerciaux testant les différents Ac antineuronaux, appelés « DOT antineuronaux » utilisant des protéines recombinantes, mimant les antigènes des différents anticorps antineuronaux. Ceux ci étaient infusés avec le sérum ou le LCR du patient. Notamment pour les anticorps anti ag membranaire, des cellules transfectées commerciales (cell base assay) HEK 293/EU 90, surexprimant les antigènes étaient utilisées, ce qui permettait à l'Ac de reconnaître l'antigène dans sa configurations membranaire « biologique ».

En l'absence de positivité des DOT dans le sérum, et en l'absence de synthèse intrathécale ; il n'était pas réalisée de recherche d'anticorps antineuronaux dans le LCR.

Méthode de radio immunologie (Ac anti GAD)

Pour les Ac anti GAD65, outre la recherche de DOT anti-GAD65, une analyse par méthode de radioimmunologie quantitative était également réalisée dans le sang et/ou le LCR. Les kits utilisés étaient des kits (ref GAD-AB) commercialisés par Curium-Cis Bio, fabriqués par RSR Limited Cardiff. Les auto-anticorps GAD-65 étaient mesurés spécifiquement. En effet via une méthode directe avec 2 anticorps avec un dosage IRMA (immunoradiométric assay). La totalité de l'antigène à doser (Ac anti GAD65), se liait à un anticorps marqué à l'iode 125, fixé aux parois du tube « coated », fourni dans le kit. Il était ensuite révélé par un autre anticorps marqué qui se liait à un épitope différent sur l'antigène. Après lavage, il était possible de mesurer la fraction radioactive, avec un compteur gamma. Celle-ci augmentait avec la concentration des Ac anti GAD 65. Les anticorps anti GAD65 étaient donc testés par 2 méthodes dont les résultats étaient parfois discordants.

2. Tomographie cérébrale par émission de positions au 18 Fluroro-desoxy-glucose (18-FDG PET-scan)

L'ensemble des 18-FDG-PET-scan cérébraux ont été réalisés dans les mêmes conditions, pour les cas et les témoins, à l'Hôpital de la Timone dans le service de Médecine Nucléaire. L'imagerie cérébrale des patients a été réalisée avec une caméra couplée à un Scanner X (Discovery 710, General Electric) 45 minutes après injection intraveineuse de 3 MBq/kg de ^{18}F-FDG. Les patients et les témoins étaient à jeun depuis 6 heures minimum avant l'examen et leurs apports de glucose IV, si présents, étaient arrêtés 6 heures minimum avant l'examen. Un scanner cérébral hélicoïdal à faible dose était réalisé pour la correction de l'atténuation et la corrélation anatomique (tube x-ray, tension 120kj, intensité 80-100mA et temps de rotation 0,5 secondes ; pitch 0,938 et épaisseur de coupes de 2mm). Puis une première étape d'acquisition était réalisée pendant 7 minutes. Les patients étaient maintenus au calme, sans

stimuli neurosensoriels 15 minutes avant et 30 minutes après l'injection. Les images étaient reconstruites avec un algorithme itératif de reconstruction d'images (2 itérations, 28 subsets, filtre post processing à 5,1mm en TEP (ou RAMLA : Row-Action-Maximum Likehood Algorithm) et avec une correction d'atténuation basée sur l'image anatomique (TDM) (taille de matrice 128 x 128 ; taille de voxel 2 x 2 x 2mm). Après une première interprétation réalisée systématiquement par le même médecin nucléariste spécialisé dans l'interprétation des imageries nucléaires cérébrales (Pr. Eric Guedj), l'ensemble des examens ont été relus une seconde fois individuellement par le même spécialiste. Pour la relecture des cas et des témoins, des paramètres précis d'hypométabolisme ou d'hypermétabolisme ont été précisés de façon systématique sur une échelle binaire, à savoir : l'hypermétabolisme des noyaux gris centraux (oui/non), l'hypermétabolisme temporal interne (oui/non), l'hypométabolisme temporal interne (oui/non), l'hypométabolisme global (oui/non), l'hypométabolisme systématisé isolé (oui/non), et l'hypométabolisme des régions primaires (régions des cortex primaires visuel, auditif…) (oui/non), ces dernières régions sont habituellement préservées dans les ED(45,46) et peuvent orienter vers des pathologies neurodégénératives(60,61).

IV) Méthode d'analyse des données

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers numérisés des patients, via le Logiciel Axigate. L'ensemble des données a été reporté sur un tableur Excel de façon anonymisée. Les variables qualitatives concernant le sexe, la clinique, les résultats des examens paracliniques, la réponse thérapeutique ont été reportées en variable binaire (oui/non) sur le logiciel Excel. Certaines variables quantitatives chiffrées en unité (nombre de cellules /mm^3 dans le LCR, protéinorachie en g/L, dosage des Anticorps si disponible, âge du patient en années au moment du début des symptômes cliniques et du décès) étaient

recueillies. Nous avons d'abord effectué une analyse descriptive des paramètres cliniques et paracliniques de la population de patients. L'analyse descriptive pour les variables qualitatives et quantitatives a été réalisée via les données Excel 2019 sur PC et sur la base via le logiciel de biostatistiques R. De façon à analyser plus précisément et comparativement divers sous-groupes de notre population de patients (encéphalites séronégatives versus séropositives, ou encéphalites à Ac anti antigène de surface membranaire versus Ac anti antigène intracellulaire, par exemple, ou encore les cas versus les témoins pour le 18-FDG PET-scan), nous avons ensuite réalisé une analyse statistique à l'aide de tests univariés. Deux groupes ont été constitués selon le critère de jugement principal : Diagnostic d'Encéphalite Dysimmune (binaire OUI/ NON), selon la définition précisée (cf. méthodes). Les deux groupes ont été comparés sur l'ensemble des variables disponibles à l'inclusion (analyse univariée) : à l'aide de tests du Khi-2 ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et des t-tests de Student pour les variables quantitatives.

Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de proportions et effectifs, les variables quantitatives à l'aide des moyennes et écarts-types, ou médianes et quartiles en fonction de leur distribution.

Pour étudier les facteurs statistiquement associés au Diagnostic d'Encéphalite Dysimmune, un modèle de régression logistique multivarié a été réalisé. Les variables introduites dans le modèle étaient sélectionnées à partir de l'analyse univariée (seuil de $p<0.10$) et selon leur pertinence: signes cliniques (ataxie, troubles cognitifs et/ou amnésie antérograde et/ou confusion, crises d'epilepsie), paracliniques (pléicoytose, synthèse intrathécale et patterns de 18-FDG PET Scanner). Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio ajustés, assortis de leurs intervalles de confiance à 95%.

RESULTATS

I) Population des cas (Tableau 2.)

L'effectif de notre population de patients présentant une encéphalite dysimmune (ED) issus de notre registre des suspicions d'encéphalites dysimmunes était de 74 patients à la date de clôture de l'étude pour cette analyse le 30 Novembre 2019 (*Figure 4*). Ils étaient ou avaient été pris en charge dans les services de Neurologie, de médecine interne ou de Réanimation de l'AP-HM. Seuls les patients ayant été explorés par un 18-FDG PET-scan cérébral, une IRM cérébrale et une analyse du liquide céphalorachidien étaient retenus. Parmi les cas d'ED suivis, 7 patients ont été exclus après relecture des dossiers devant un diagnostic non retenu, 15 cas n'ont pas été retenus car l'exploration du LCR et/ou le 18-FDG-PET et/ou l'IRM cérébrale étaient manquants.

Figure 4. Diagramme flow-chart de la cohorte de patient avec une encéphalite dysimmune

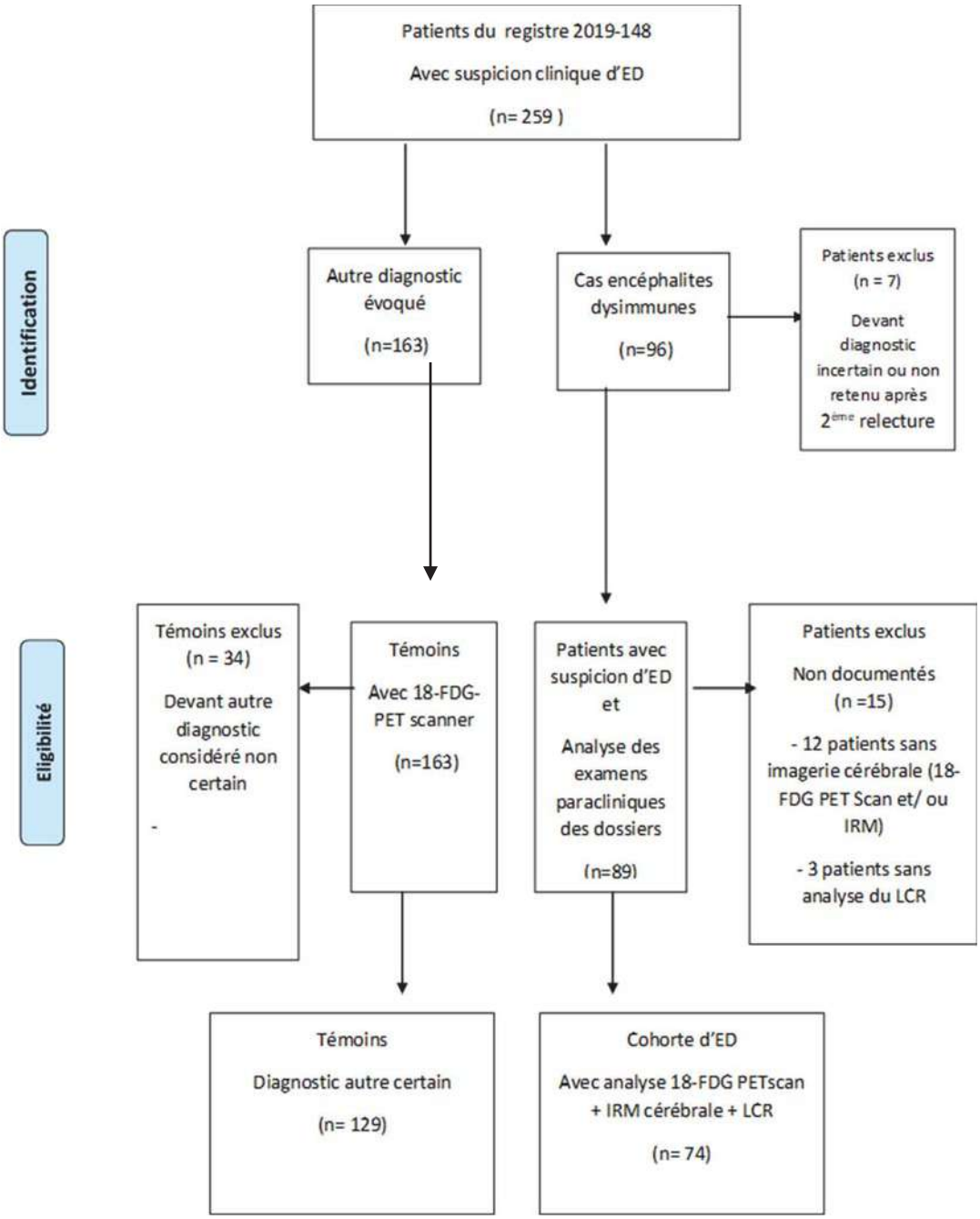


Tableau 2 : Caractéristiques de la population d'encéphalites dysimmunes

	Population totale	ED Ac anti neuronaux	ED séronégatives	p	Tests statistiques
Clinique					
Effectif	74 (100%)	37 (50%)	37 (50%)	-	-
Sexe, femme	41 (55%)	20 (54%)	21 (57%)	<0,82	Chi 2
Age de début des symptômes, année	56 (±17) / 60 [47-69]	50 (±19)	62 (±12)	**<0,01**	**T-test**
Trouble cognitif / confusion / AA	48 (65%)	23(62%)	25 (68%)	<0,63	Chi 2
Crise d'épilepsie	34 (46%)	21 (57%)	13 (35%)	<0,062	Chi 2
Tableau psychiatrique	24 (32%)	12 (32%)	12 (32%)	1	Chi 2
Ataxie cérébelleuse	19 (26%)	7 (19%)	12 (32%)	<0,18	Chi 2
Tumeurs associées	25 (34%)	9 (24%)	16 (43%)	<0,085	Chi 2
Décès	12 (16%)	7 (19%)	5 (14%)	<0,52	Chi2
Paraclinique					
Protéinorachie, g/L	0,58 (±0,4) / 0.47 [0.3-0.7]	0,47 (± 0,25)	0,68 (± 0,46)	**< 0,017**	**Welch**
Hyperprotéinorachie ≥ 0,5g/L	32 (43%)	14 (38%)	18 (49%)	<0,35	Chi 2
Taux moyen d'hyperprotéinorachie chez ceux présentant une hyperprotéinorachie, g/L	0.88 (±0.4)	-	-	-	-
Présence d'une pléiocytose	22 (30%)	9 (24%)	13 (35%)	<0,31	Chi 2
Taux moyen de la pléiocytose chez ceux présentant une pléiocytose, élément/mm³	29 (±45)	29 (±40)	29(±49)	-	-
Synthèse intrathécale	32 (41%)	20 (54%)	12 (32%)	<0,058	Chi 2
Ac anti ag membrane	19 (26%)	19 (26%)	-	-	-
Ac anti intracellulaire	18 (24%)	18 (24%)	-	-	-
Activité anti neuropile sang	12 (16%)	10 (27%)	2 (5%)	**<0,01**	**Chi 2**
Activité anti neuropile LCR	14 (19%)	11 (30%)	3 (8%)	**<0,015**	**Chi 2**
IRM cérébrale hyper T2 temporal	24 (32%)	15 (40%)	9 (24%)	<0,14	Chi 2
Traitement et Evolution					
Guéris	26 (35%)	12 (32%)	14 (38%)	<0,62	Chi 2
Amélioré	19 (26%)	8 (22%)	11 (30%)	<0,42	Chi 2
Aucun bénéfice	21 (28%)	13 (35%)	8 (22%)	<0,085	Chi 2
Non évaluable	8 (11%)	4 (11%)	4 (11%)	1	Chi 2

Les données sont exprimées en effectif (%), moyennes (±écart-type), médianes [25-75 Interquartile] .AA = Amnésie Antérograde ; Ac = Anticorps ; ED = Encéphalites Dysimmune

1. Clinique générale

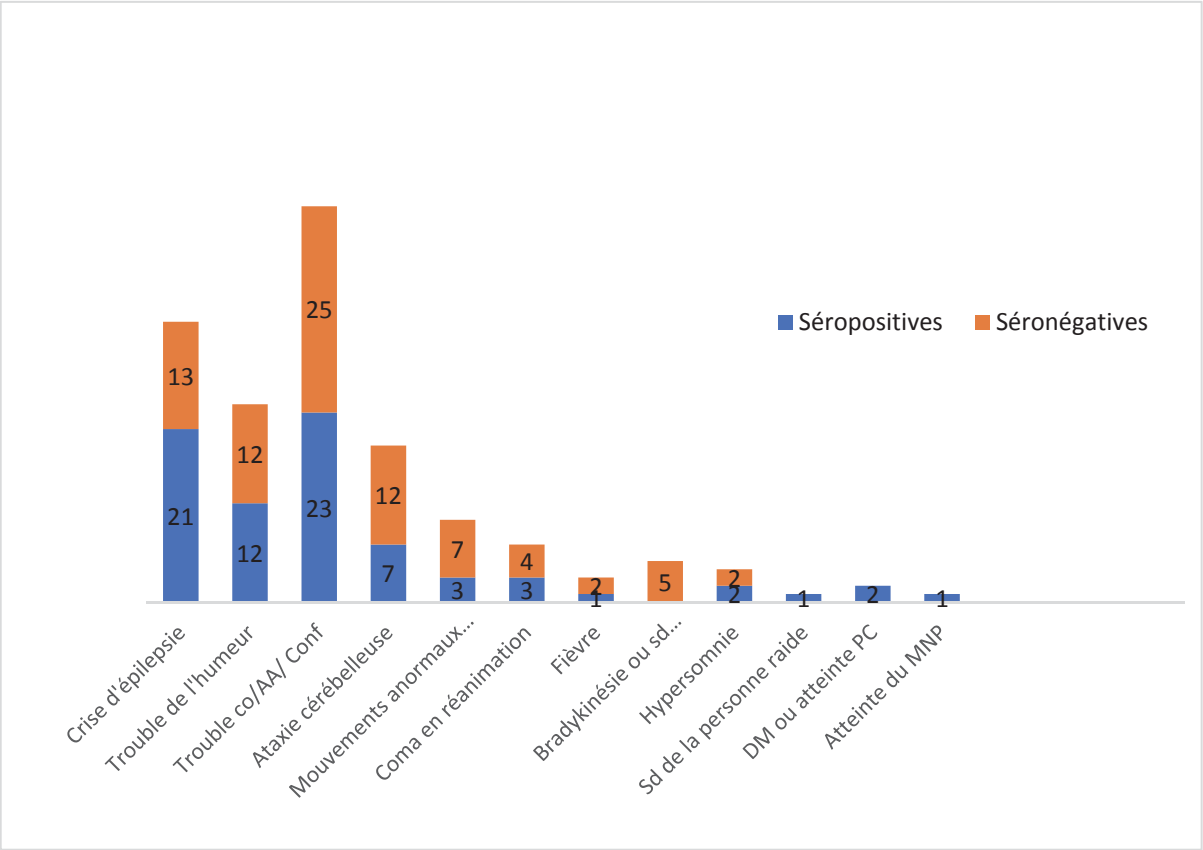
Notre cohorte d'ED comprenait 41 femmes et 33 hommes (74 patients au total). Au sein de notre population, on distinguait les ED séropositives (pour lesquelles un anticorps anti neuronal était retrouvé dans le sang et/ou dans le LCR) (37/74) et les ED séronégatives (absence d'Ac anti neuronal retrouvé dans le sang et le LCR) (37/74).

Symptômes présentés lors du tableau clinique à la phase d'état

L'âge moyen de début des symptômes était environ de 56 ans (±17 ans), (14 à 83 ans). Le tableau clinique retenu était celui retrouvé à la phase d'état de la maladie, le plus souvent à l'examen lors du diagnostic de la pathologie, avant traitement. Il s'agissait d'un trouble neurologique d'installation subaiguë avec parfois l'association de plusieurs symptômes (Figure 4). Les symptômes les plus souvent présents étaient les crises d'épilepsies chez 34 (46%) patients, les troubles de l'humeur ou tableau psychiatrique au premier plan chez 24 (32%) patients, les troubles cognitifs subaigus avec désorientation spatiale et temporelle chez 24 (32%) patients, une amnésie antérograde chez 24 (32%) patients et une ataxie cérébelleuse dans 19 (26%) patients. Chez 48 (65%) de nos patients, on retrouvait une confusion et/ou des troubles cognitifs et/ou une amnésie antérograde lors du tableau initial.

Il n'existait pas de différence significative entre les ED séropositives et séronégatives sur le tableau clinique initial concernant la présence de troubles cognitifs et/ou confusion et/ou d'amnésie antérograde, d'ataxie cérébelleuse ou de crise d'épilepsie. On notait une différence statistiquement significative entre les deux groupes pour l'âge de début des symptômes (62 ± 12 ans) chez les séronégatifs, vs 50 ± 19 ans chez les patients porteurs d'Ac anti neuronaux. ($p<0.00148$, avec le t-test).

Figure 5. Type de symptôme neurologique présenté à l'état initial chez les ED



AA: Amnésie antérograde ; Co: cognitif ; Conf: confusion ; DM: Déficit moteur ; MNP: Motoneurone périphérique ; PC: paire crânienne ; Sd: syndrome

Clinique selon le type d'Ac

ED à Ac anti NMDAR : Pour les encéphalites à Ac anti NMDAR, l'âge moyen était de 34,5 ans et la population était majoritairement féminine (7/8 patients). Les 8 encéphalites à Ac anti-NMDAR avaient des tableaux psychiatriques au premier plan chez 5 patients / 8. Une patiente présentait un tableau d'encéphalopathie dans les suites d'une méningo-encéphalite à HSV. Des crises épileptiques étaient présentes chez 5 patients / 8, dont un état de mal partiel révélé par une confusion et hallucinations visuelles. Une patiente a été diagnostiquée sur un coma fébrile. Une des patiente avait un tératome ovarien associé.

ED à Ac anti VGKC (sans Ac anti Lgi1 ou Ac anti Caspr2 associés) : 2 patients ont présenté à 35 et 60 ans : une confusion avec des crises d'épilepsies et un tableau psychiatrique, avec des troubles de la vigilance, et des crises d'épilepsie, 1 patient a présenté à 47ans un tableau de crises avec une amnésie antérograde. 1 patient a présenté à 66 ans un tableau de crises d'epilepsie isolées, 1 patient a présenté à 66 ans une ataxie cérébelleuse. Il est à noter que pour certains de ces patients, les Ac anti VGKC ont été réalisés avant que les Ac anti Lgi1 ou Ac anti Caspr2 soient recherchables, et que ces mêmes anticorps n'ont pas toujours été recherchés.

ED à Ac anti Lgi1 : 1 patient de 78 ans, ayant présenté des myoclonies d'apparition subaigues. Il n'y avait pas de troubles cognitifs. Des Ac anti Lgi1 ont été retrouvés dans le sang, ainsi qu'un marquage anti oligodendrocytes dans le sang. Le deuxième patient a présenté une amnésie antérograde, des troubles de l'humeur et des crises épileptiques.

ED à Ac anti caspr2 : Un patient a présenté à 58 ans un tableau d'insomnie, d'amnésie antérograde et de troubles de l'humeur. Le deuxième patient de 60 ans a présenté une amnésie antérograde, ainsi que des crises d'épilepsie. Un autre patient présentait à 65 ans des troubles de la vigilance, associés à des mouvements anormaux (myoclonies) et des troubles cognitifs avec amnésie antérograde dans un contexte de thymome encapsulé. 1 patient de 60ans a developpé un tableau psychiatrique, associé à des troubles cognititfs et un syndrome « crampes fasciculations ».

ED à Ac anti Hu : une patiente de 18 ans a présenté des crises d'épilepsie avec troubles psychiatriques et mnésiques.

ED à Ac anti YO : Deux patiente, une de 61 ans et l'autre de 71 ans ont présenté un tableau d'ataxie cérebelleuse isolée, dont une avec découverte d'adénocarcinome ovarien au décours.

Un autre patient de 40 ans a également présenté une ataxie cérébelleuse fébrile, associée à des troubles cognitifs et des myoclonies. Une patiente de 60 ans a developpé avec un tableau d'amnésie antérograde et de crise épileptique.

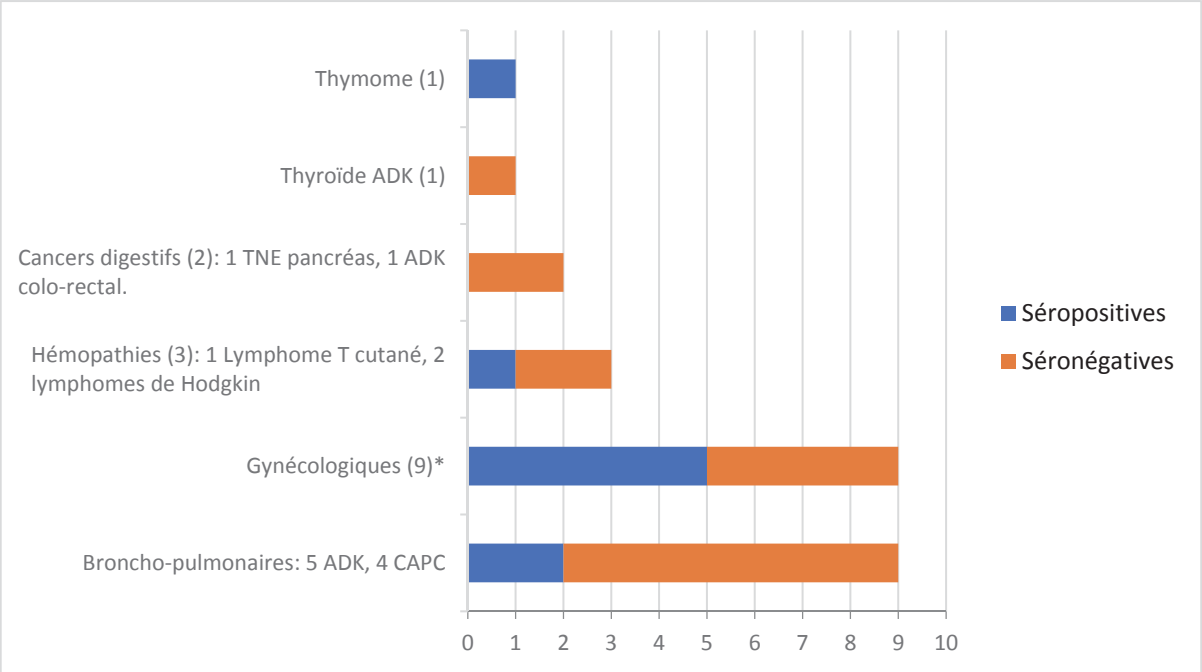
ED à Ac anti GAD : 1 patiente a présenté à 29 ans une hypersomnie, et un stiff man syndrome ; 2 patients ont présenté une ataxie cérébelleuse isolée à 58ans et 36ans; 1 patiente a présentée à 14 ans des « crises » des troubles cognitifs, une asthénie, avec déficit moteurs, atteintes des paires crâniennes et, apparaissant de manière subaigue, associés à un tableau permanent s'installant progressivement ; 2 patients ont présenté à 41 ans et 33ans un tableau de crises d'épilepsies, associé à des troubles cognitifs subaigus et enfin 1 patiente a developpé à 42ans un tableau psychiatrique, avec troubles mnésiques et crises d'épilepsie

ED à AC anti SOX1 : Une patiente a présenté un syndrome confusionnel à 82 ans, 1 patient a présenté un syndrome confusionnel et des crises d'épilepsie à 66ans, révélant un adénocarcinome pulmonaire ; 1 patient a présenté une amnésie antérograde à 80 ans, dans un contexte d'ADK de prostate ; 1 patiente a présenté une ataxie cérébelleuse à 66 ans, révélant un cancer à petites cellules pulmonaire.

ED à Ac anti Ma2 : 1 patiente de 62 ans a présenté une amnésie antérograde, associée à des crises d'épilepsie ; 1 patient a présenté un tableau d'atteinte du motoneurone périphérique d'aggravation progressive type « SLA like », et des crises d'épilepsie avec un contexte de séminome testiculaire

Dans la cohorte d'ED, 25 patients au total avaient une tumeur (9 patients séropositifs et 16 patients séronégatifs) (Figure 6), avec parmi les ED à Ac antineuronaux : 6 à Ac anti ag intracellulaire (1 Ac anti YO, 1 Ac anti MA2, et 1 Ac anti caspr2 ; 3 Ac anti SOX1) et 3 à Ac anti Ag de membrane (1 Ac anti GAD65, 2 Ac anti-NMDAR)

Figure 6. Type de tumeur présentée en fonction du type d'ED



*ADK : Adénocarcinome ; CAPC : Cancer anaplasique à petites cellules ; TNE : tumeur neuroendocrine ; * tumeur gynécologiques retrouvées : uterus (1 ADK col et 1 ADK trompe), ovaires (1 carcinome, 1 ADK, 1 tératome), sein (1), ADK prostate (2), séminome testiculaire (1)*

Par ailleurs, 3 patients de notre cohorte avaient bénéficié d'une immunothérapie (Nivolumab + Ipilumab) dans le cadre du traitement de leur cancer (2 cancers pulmonaires à petites cellules, 1 adénocarcinome pulmonaire).

Pour 13 (52%) de ces patients, la tumeur était déjà présente au moment du diagnostic et pour 12 (48%) de ces patients, le bilan étiologique des troubles neurologiques réalisé a permis de révéler la tumeur.

La durée d'évolution moyenne de suivi des patients était de 5 ans (± 3,4 ans). Il fallait en moyenne 7 mois (± 17,4 mois) après le début des symptômes avant la première consultation avec un neurologue du service. Le délai diagnostic était en moyenne de 13 mois (± 24mois) entre la première consultation par un neurologue de notre service et le diagnostic. Il est donc intéressant de noter qu'en pratique clinique, les patients sont rarement vus dans les 3 premiers

mois par un neurologue et que l'installation des troubles peut paraître chronique, certains patients ayant été vus plusieurs années après le début des symptômes.

Lors du suivi, 16% des patients (12), (avec un âge minimum au décès à 30ans, et un âge maximum 75 ans) sont décédés durant le suivi en moyenne à 2 ans du premier symptôme. Huit de ces patients avaient un cancer (7 cancers du poumon (2 adénocarcinomes et 5 cancers pulmonaires à petites cellules) et 1 carcinome ovarien). Les causes du décès étaient parmi les patients avec néoplasie : 3 sepsis sévères et 4 dans les suites de leur cancer. Parmi les 4 patients décédés sans néoplasie : deux des patients sont décédés d'une aggravation de leur encéphalite, une patiente a présenté un hématome cérébelleux dans un contexte de sepsis sévère, et 1 patient a présenté un arrêt cardio respiratoire au domicile.

2. Paraclinique (cf Table 2)

Biologie et analyse du liquide céphalo rachidien (LCR)

Nous nous sommes intéressés à la première ponction lombaire réalisée à l'APHM chez les patients hospitalisés pour bilan du tableau neurologique d'installation subaigu.

Concernant la cellularité du LCR, seuls 22 (30%) patients avaient une pléiocytose > 5 éléments/mm^3 (5 à 190 éléments). Il y avait en moyenne 29 (± 45) cellules dans le LCR chez nos 22 patients qui présentaient une pléiocytose.

Il existait une hyperprotéinorachie chez 32 (43%) de nos patients, avec un maximum de 2,03g/L. La protéinorachie était en moyenne à 0,57 (± 0,8g/L) chez l'ensemble des cas et à 0,88 (± 0,4 g/L) chez les patients avec une hyperprotéinorachie. Une synthèse intrathécale était retrouvée chez 32 (43%) patients, avec chez 30 patients une synthèse intrathécale d'Immunoglobuline G et chez un patient une synthèse d'Immunoglobuline M et chez un autre patient une synthèse Immunoglobuline M, G et A (chez un patient avec une ED post infectieuse).

Les encéphalites dysimmunes séropositives:

Parmi celles-ci, on comptait 18 encéphalites à Ac à cible intra cellulaire et 19 encéphalites à Ac anti ag de membrane. (*Table 3 et Figure 6*). Parmi les ED séropositives, on observait une synthèse intrathécale dans le LCR chez 20/37 patients. Il existait une pléiocytose chez seulement 9/37 patients, et une hyperprotéinorachie chez 14/37 patients. La protéinorachie était en moyenne à 0,47g/L (± 0,25).

Le nombre de sujets chez qui a été retrouvé un anticorps et le type d'anticorps retrouvé dans notre population sont représentés dans les tableaux ci-dessous.

A noter qu'ont été considérés Ac GAD+ les patients avec un taux de GAD65 en technique d'immunoradiologie significatif, c'est à dire > 10 fois la normale et/ou une positivité confirmée à l'immunoblot (DOT anti GAD positif). Concernant l'activité anti neuropile, elle était significativement plus présente chez les ED à Ac anti neuronal dans le sang et le LCR que chez les ED séronégatives ($p<0,013$ test de chi2 ou test exact de Fisher). On comptabilisait 14 patients présentant une activité anti neuropile dans le sérum et/ou dans le LCR chez les patients avec des Ac (10 dans le sérum seul, 11 dans le LCR seul et 7 dans sérum et LCR). On remarquera qu'elle peut être présente aussi bien en association avec un Ac anti Ag de membrane, qu'en présence d'un Ac anti ag intracellulaire.

On notera également la présence d'une activité anti cellules de Purkinje chez un patient avec Ac anti Yo dans le LCR et une réactivité associée Ac anti Yo et Ac anti GAD65 dans le LCR chez un autre patient. Il existait un marquage anti oligodendronal chez 1 patient avec des Ac anti lgi1. Un patient présentait un Ac anti GAD65 et un Ac anti VGKC. Enfin, une activité anti-nucléaire a été retrouvée dans le sang et le LCR chez 2 patients avec Ac anti SOX1.

Figure 7. Répartition des anticorps anti neuronaux dans la cohorte d'encéphalite dysimmunes

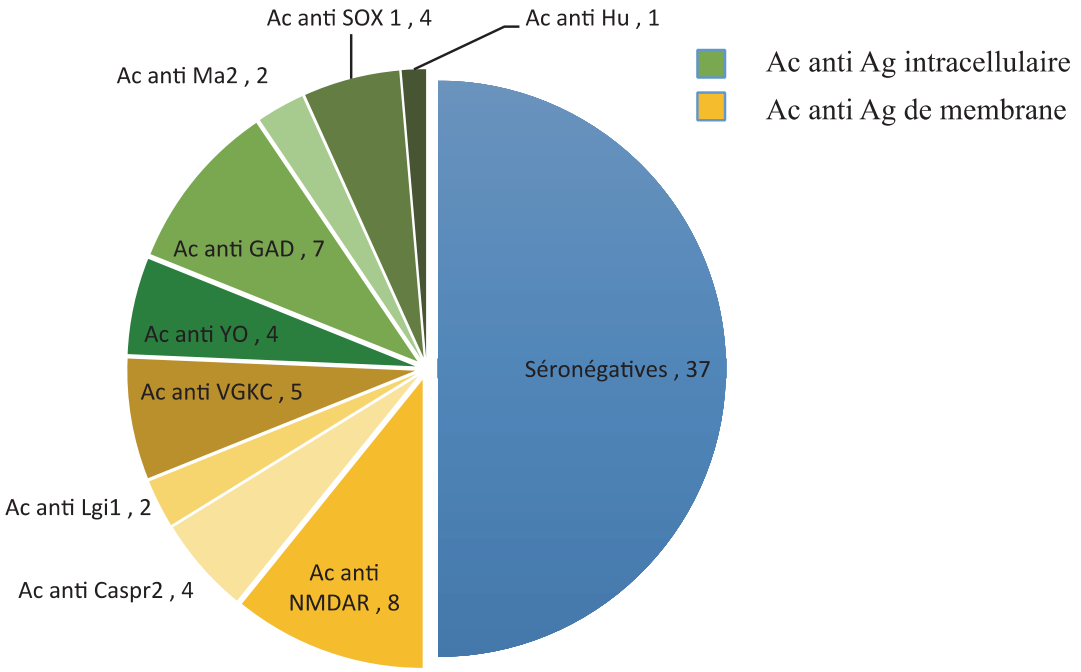


Tableau 3 : Description des lieux (sang/LCR) de positivité des Ac des encéphalites à Ac anti neuronal de la cohorte

Anticorps anti antigène de membrane (/19) (NP+ dans LCR)	Anticorps anti antigène intracellulaire (/18) (NP+ dans LCR)
- 8 Ac anti NMDAR - 11 Ac anti VGKC (dont 4 Ac anti caspr2, 2 Ac anti Lgi)	- 4 Ac anti YO - 7 Ac anti GAD - 2 Ac anti Ma2 - 4 Ac anti SOX1 - 1 Ac anti Hu
LCR + Sérum+ (7/19)	**LCR + Sérum + (16/18)**
Ac anti NMDAR: 4 (dont 3NP+)	Ac anti YO : 3 (0 NP+)
Ac anti VGKC : 3 (dont 2NP+) avec :	Ac anti GAD: 6 (dont 4NP+)
2 Ac anti caspr2 et 1 ac anti lgi1	Ac anti Ma2 : 2 (0NP+)
LCR + Sérum – (2/19)	Ac anti Hu: 1 (0NP+)
Ac anti NMDAR: 2 (0NP+)	Ac anti SOX1: 4 (1 NP+)
Sérum + LCR – (10/19)	**Sérum + LCR – (2/18)**
8 Ac anti VGKC (2NP+) avec parmi eux	Ac anti Yo : 1 (0NP+)
- 1 associé avec Ac anti GAD	
- Ac anti LGi1 :1 (0NP+)	Ac anti GAD65 : 1 (dont 1NP+)
-Ac anti Caspr2 : 2 (1NP+)	
Ac anti NMDAR : 2 (1NP+)	

NP+: activité antineuropile associée dans le LCR et/ou le sérum.

Encéphalites séronégatives :

Parmi les ED séronégatives, 13/37 patients avaient une pléiocytose. La protéinorachie était en moyenne à 0,68 (± 0,46) g/L et 18 des ED séronégatives / 37 avaient une hyperprotéinorachie. Par ailleurs, 12/37 des ED séronégatives présentaient une synthèse intrathécale d'immunoglobuline.

Certaines de ces encéphalites séronégatives présentaient des stigmates d'activité auto immune dans le LCR avec :

- Un marquage antinucléaire retrouvé chez 3 patients (associé à un marquage dans le sang)
- Un marquage anti-cellule de Purkinje dans le LCR, associé à de l'activité anti neuropile, sans Ac spécifique découvert chez 1 patient.
- Une activité antineuropile isolée dans le LCR d'intensité modérée, sans Ac spécifique découvert, chez 1 patient.
- Parmi nos 2 encéphalites d'Hashimoto, considérées séronégatives : 1 présentait une activité anti GAD à 2,3U/L (considérée non significative), associée à une activité anti neuropile dans le LCR.
- 3 patients avait un taux d'Ac anti GAD à 1,2U/L, 3,4U/L, 10U/L, mais donc considéré non significatif et donc séronégatif.

Sur l'analyse sur sérum des encéphalites considérées séronégatives : On retrouvait dans le sérum une réactivité antinucléaire dans le sang chez 4 patients (dont 3 décrits ci-dessus associée à une activité dans le LCR) et une activité antineuropile chez 2 patients sans anticorps spécifique retrouvé (un isolé, et un associé à une activité anti cellule de Purkinje dans le sang et LCR).

Si l'on compare les paramètres biologiques observés dans les encéphalites séropositives et séronégatives, on note que l'hyperprotéinorachie était significativement plus élevée chez les patients séronégatifs (Il existait une différence significative entre la protéinorachie des patients ED séronégatifs en comparaison à celle des séropositifs ($p<0.0166$, avec le t-test). Les autres paramètres biologiques n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes (séropositifs et séronégatifs) après comparaison par test de Chi 2 ou de Fischer lorsqu'il existait moins de 5 variables par catégorie et pour les données qualitatives.

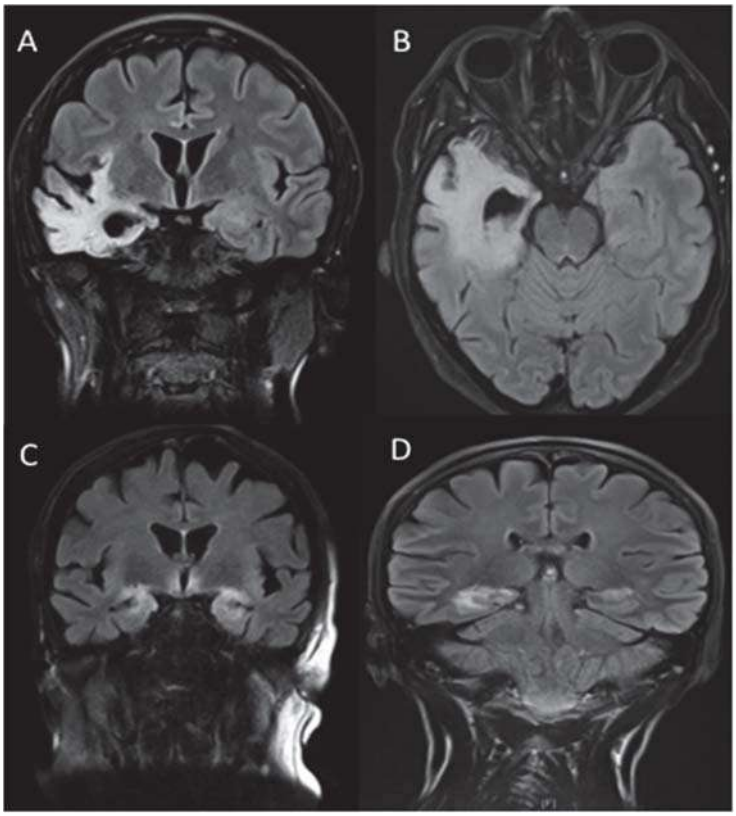
IRM cérébrale :

Pour la cohorte de 74 patients, L'IRM était réalisée en moyenne 8 mois (± 15 mois) après le début des symptômes (1 à 108 mois).

Chez 24 de nos patients (15 patients avec anticorps, et 9 patients séronégatifs) l'IRM cérébrale révélait un hypersignal temporal unilatéral ou bilatéral à l'IRM en séquence T2 Flair. Ces encéphalites « IRM positives » étaient réalisées en moyenne avec un délai de 5,7 (± 8,2) mois par rapport au début des symptômes.

Pour les 50 autres patients (22 séronégatifs et 28 séropositifs) l'IRM cérébrale était normale ou révélait des hypersignaux non spécifiques, ne concernant pas les régions temporales, et étaient donc dits «IRM négatifs». L'IRM cérébrale était alors réalisée à 8,5 mois environ (± 15 mois). Il n'existait pas de différence significative de délai de réalisation de l'IRM cérébrale entre les IRM « positives et négatives » ($p<0,7$, test de Wilcoxon). Il n'existait pas de différence significative de positivité de l'IRM entre les ED séropositives et les séronégatives ($p< 0,13$, test de Chi 2).

Figure 8. Iconographie d'IRM cérébrales « positives » d'ED de notre cohorte.



A et B: séquences T2 Flair hypersignal temporal droit avec atrophie hippocampique chez une patiente avec une encéphalite à Ac anti NMDAR dans les suites d'une encéphalite HSV ; C: hypersignal T2FLair bi-temporal chez une patiente avec une ED paranéoplasique d'un cancer du col de l'utérus ; D: hypersignal T2 flair asymétrique chez une patiente avec un ED à Ac anti GAD

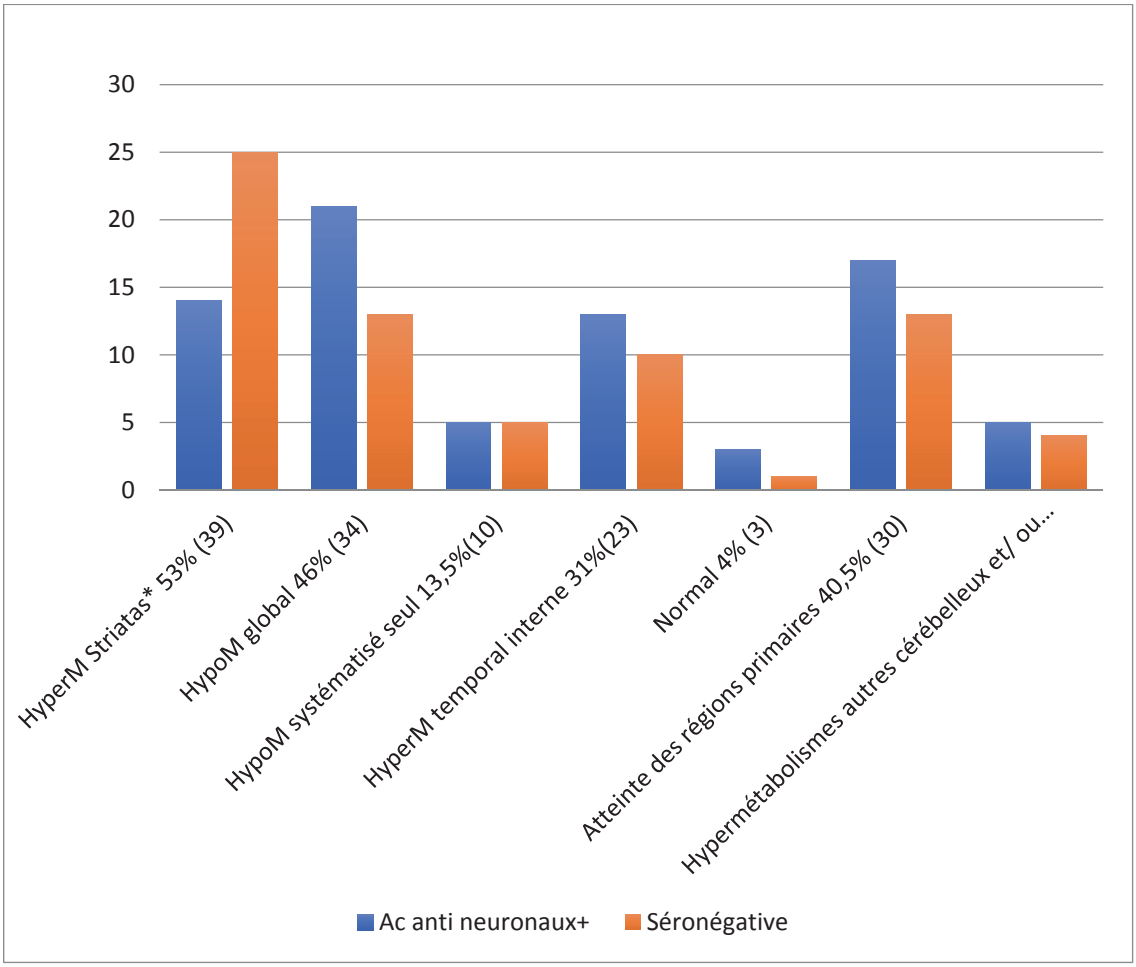
Résultats des 18-FDG PET Scanner cérébraux chez les patients ED.

a) Résultats 18-FDG PET SCANNER des CAS

Seul le 18-FDG PET scanner cérébral réalisé initialement était considéré. Il était réalisé à 13,2 mois (± 25 mois) du début des symptômes en moyenne. Les 18-FDG PET-scanners cérébraux ont été individuellement relus. La présence d'un hypermétabolisme des striatas ou temporal interne, d'un hypométabolisme global, systématisé isolé ou d'un hyper signal lésionnel a été relevé. Plusieurs patterns pouvaient être présents de manière concomittante

Les 5 grands patterns retrouvés chez les cas sont résumés *Figure 9.*

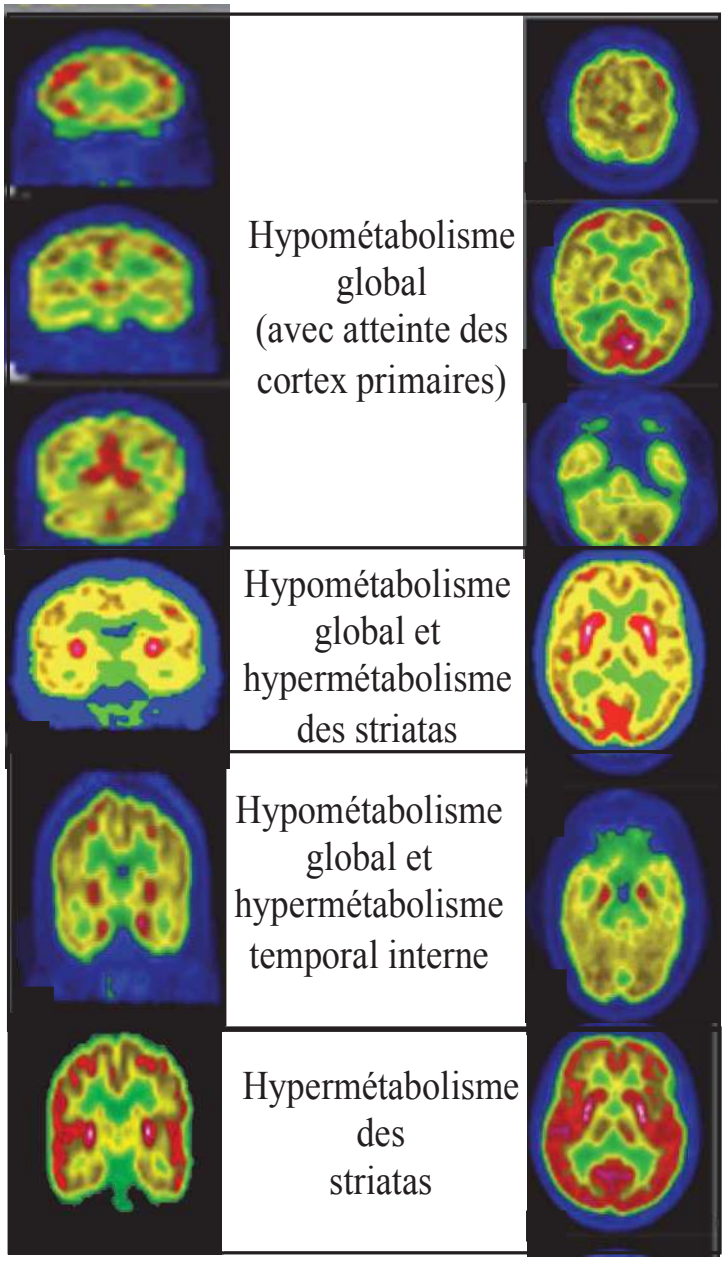
Figure 9. Résumé des 5 principaux patterns de 18-FDG PET-scan cérébral retrouvés dans la cohorte d'ED



*M: Métabolisme ; * : p<0,05*

Il n'y avait par ailleurs pas de différence pour les hypermétabolisme striataux, temporaux interne, pour l'hypométabolisme global ou systématisé isolé et pour le pattern normal de 18-FDG PET scanner lors de l'analyse en sous groupe entre les ED à Ac anti ag intracellulaire ou entre les ED à Ac anti Ag de membrane (p>0,05, test de Chi2 ou de Fisher lorsque effectif < 5)

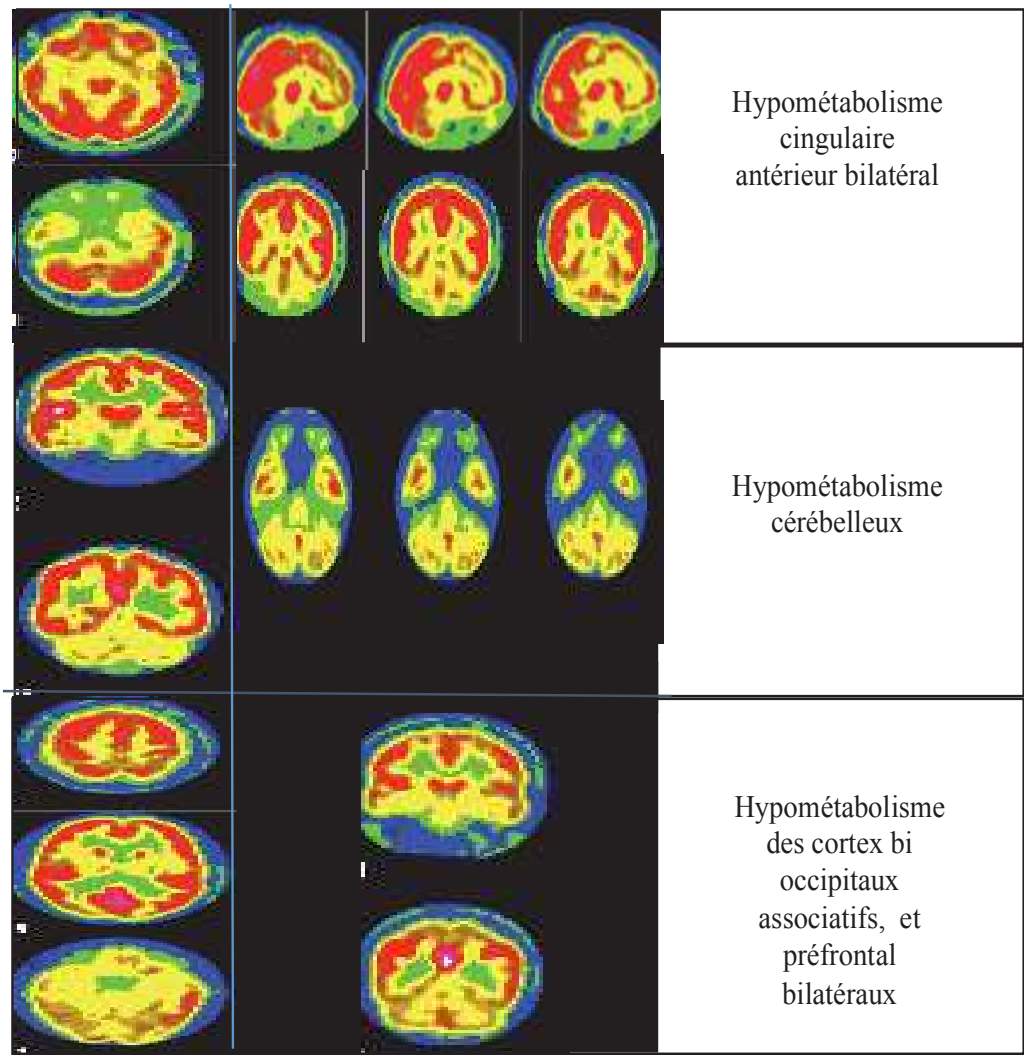
Figure 10. Illustration des principaux patterns de 18-FDG PET scanners cérébraux les plus fréquents coupe coronale (à droite) et coupe axiale (à gauche)



Le pattern de 18-FDG PET scanner le plus représenté chez nos ED, était l'hypermétabolisme des striatas, présent chez 53% des cas, puis la présence d'un hypométabolisme global avec 46% des patients présentant un hypométabolisme global. L'hypermétabolisme temporal interne concernait 31% des cas et l'hypométabolisme systématisé isolé, concernait 13,5% des cas.

Il existait par ailleurs une atteinte des cortex primaires associée à l'hypométabolisme global chez 40,5% (30) patients.

Figure 11 Patterns de 18-FDG PET cérébraux avec hypométabolisme systématisé isolé



Pour les 10 patients présentant un hypométabolisme systématisé isolé c'est à dire touchant des régions associatives, sans hypermétabolisme associé.

Parmi les patients séropositifs : 2 hypométabolismes cérébelleux et 3 patients avaient une lésion focale d'allure lésionnelle perturbant le métabolisme cérébral (2 lésions temporales et 1 hypométabolisme frontal mais d'allure vasculaire).

Parmi les ED séronégatives : 1 hypométabolisme d'allure séquellaire vasculaire + bi frontal, 2 patients avec un hypométabolisme cingulaire antérieur bilatéral et cortex préfrontal mésial, 1 avec un hypométabolisme des cortex associatifs occipitaux et les carrefours postérieurs et 1 avec un hypométabolisme bilatéral touchant les régions orbitaires et le cortex fronto mésial bilatéral.

18-FDG PET scanner cérébraux: Normaux

2 patients avec des ED à Ac antineuronal avaient un 18-FDG PET scanner normal, et 1 patient avec une ED séronégative.

Il est à noter que pour les patterns « autre hypermétabolisme» de 18-FDG PET scanner :

3 Patients présentaient **un hypermétabolisme mésencephalique** associé à un hypométabolisme diffus : 2 ED à Ac anti NMDAR et 1 ED séronégative

1 patient avec une ED à Ac anti NMDAR présentait des **hypermétabolismes operculaires,** associés à un hypométabolisme diffu

1 patient avec une ED séronégative présentait **un hypermétabolisme occipital**, associé à un hypométabolisme diffus

4 patients présentaient des **hypermétabolismes cérébelleux :** 2 associés à un hypersignal des striatas (une ED séronégative, et une ED à Ac anti YO + GAD) ; et 2 à un hypométabolisme diffus (séronégative, et une à Ac anti VGKC)

Il n'existait pas de différence significative de pattern de 18-FDG PET scanner entre les ED à Ac et les séronégatives en dehors de la présence d'un hypermétabolisme des striatas, retrouvés chez 25 patients séronégatifs vs 14 patients avec des ED à Ac anti neuronaux.

b) Comparaison des délais de réalisation des 18-FDG PET cérébraux avec un hypométabolisme global et ceux avec hypermétabolismes des striatas et temporaux interne chez l'ensemble des ED (séronégatives et à Ac +)

Après comparaison par t-test des différents patterns de 18-FDG PET scanners cérébraux, en fonction du délai entre les premiers signes cliniques et leur réalisation, il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre les différents pattern et le délai de réalisation, sauf concernant le délai de réalisation des 18-FDG PET scanner avec des hypermétabolismes temporaux internes chez nos encéphalites dysimmunes, réalisés en moyenne à 6,4 mois vs 15,6 mois pour le reste des ED ($p<0,02$).

c) Description des aspects du 18-FDG PET-scan cérébral en fonction de l'IRM cérébrale

Les patterns des 18-FDG PET-scan cérébraux de notre cohorte ont été comparés aux résultats des IRM cérébrales réalisées. Une IRM positive ; notée « + », est une IRM cérébrale retrouvant un hypersignal en séquence Flair temporal interne uni ou bilatéral.

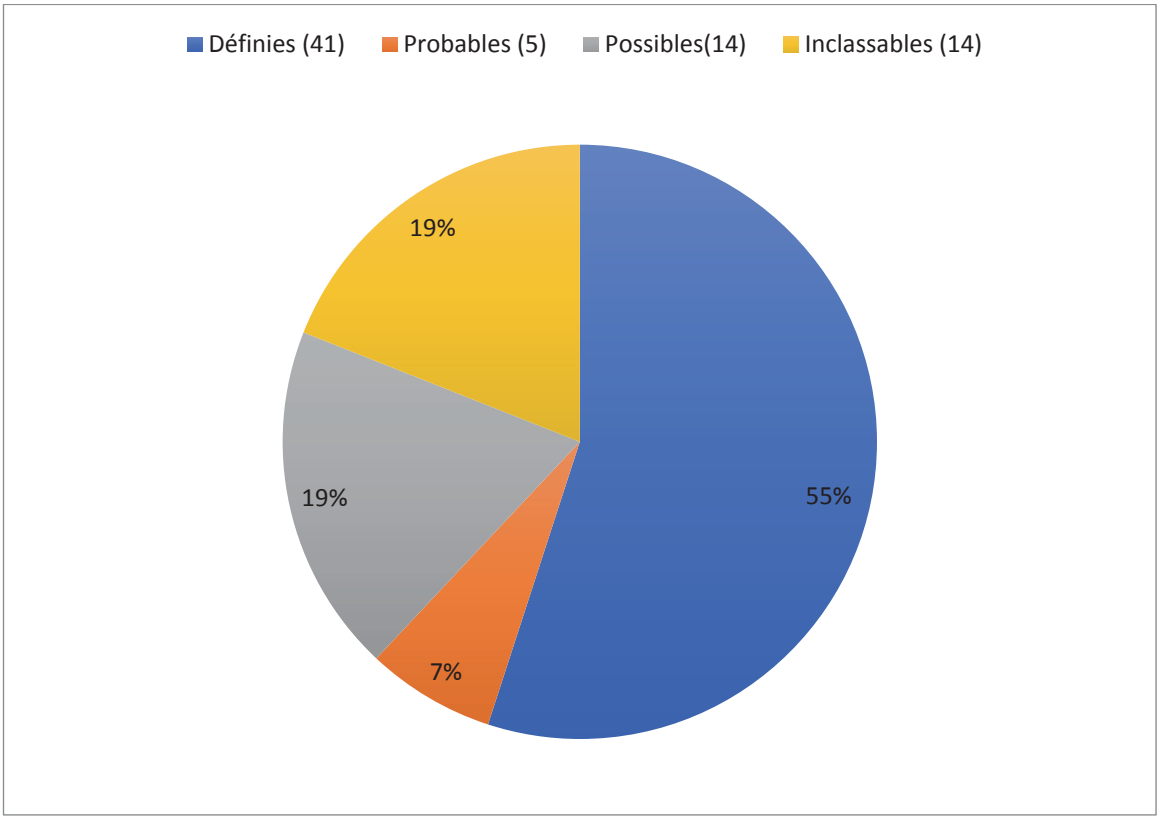
Tableau 4 : Patterns de 18-FDG PET scanner cérébraux en fonction de l'IRM cérébrale

Patterns de 18-FDG PET scanner cérébraux	IRM + (/24)	IRM - (/50)
Hypométabolisme diffus (/34)	13	21
Hypermétabolisme des striatas (/39)	13	26
Hypermétabolisme temporal interne (/23)	11	12
Hypométabolisme systématisé (/10)	1	9
18-FDG PET scanner normal (/3)	2	1

Ainsi plus de la moitié des des IRM cérébrales considérées « + », présentaient un hypométabolisme diffus (13/24), et/ ou un hypermétabolisme striatas (13/24), qui sont les deux grands patterns retrouvés dans notre cohorte. Par ailleurs le 18-FDG PET scanner était plus souvent anormal que l'IRM cérébrale chez les ED.

Critères de GRAUS et notre cohorte

Figure 12. Répartition de la population d'ED selon les critères de GRAUS :



Nous nous sommes intéressés au classement des encéphalites dysimmunes de notre cohorte, en comparaison aux critères diagnostiques de référence. Selon les critères de GRAUS(18), 41(55%) de nos patients étaient considérés comme présentant des « encéphalites définies », dont 39 encéphalites limbiques et 2 encéphalites d'Hashimoto, et 14 (19%) de nos patients étaient considérés comme des encéphalites limbiques « possibles ». Seulement 5 (7%) de nos patients étaient considérés comme « encéphalite limbique séronégative probable ». *(Figure 12)*

a) Les inclassables selon GRAUS

Il existait 14 (19%) patients avec des encéphalites que nous n'avons pas pu classer dans les critères de GRAUS.

Plusieurs points peuvent être soulevés : Concernant les symptômes cliniques de la maladie, seulement quelques patients (3/14) présentaient les signes « habituels » d'ED (confusion, amnésie antérograde, crise épileptique, troubles cognitifs, crise épileptique): chez l'une d'entre eux (avec confusion subaiguë), la ponction lombaire retrouvait une synthèse intrathécale avec des signes d'autoimmunité dans le LCR (activité antinucléaire), et l'IRM cérébrale était normale ; chez les deux autres, les troubles cliniques étaient atypiques:

- 1 patiente qui présentait depuis son adolescence, par « crise » des troubles cognitifs, une asthénie, avec déficit moteurs, atteintes des paires crâniennes et, apparaissant de manière subaigue, associés à un tableau permanent s'installant progressivement
- 1 patiente avec un syndrome extrapyramidal atypique au premier plan et rapidement évolutif, avec troubles cognitifs et confusion et ataxie. Elle ne présentait pas de pléiocytose, pas de crise d'épilepsie et son IRM cérébrale était normale, ne permettant pas de la classer parmi les critères de GRAUS.

Pour les 11 autres patients /14 « inclassables » selon GRAUS les symptômes neurologiques subaigus étaient différents :

- une ataxie cérebelleuse sans troubles cognitifs présente dans 9 cas (dont 1 cas, associée à des myoclonies),
- des myoclonies et des mouvements anormaux des membres supérieurs non contrôlés chez 1 patient (sans argument pour une origine épileptique)

- des crises d'épilepsies extra limbiques répétées, sans trouble cognitif associé chez 1 patiente
- 6/14 patients avaient une néoplasie, faisant fortement suspecter le caractère paranéoplasique de l'encéphalite, toute autre étiologie du tableau ayant été écarté, avec un bilan réalisé révélant dans les 6 cas le cancer (1 ADK de la thyroïde, 1 ADK Pulmonaire, 1 cancer pulmonaire à petites cellules, 2 cancers de l'ovaire, 1 récidive de cancer colorectal).

Sur le plan paraclinique, l'analyse du LCR retrouvait une pléiocytose chez 3/14 et une synthèse intrathécale chez 6/14. Des Ac anti neuronaux étaient retrouvés chez 6/14 (3 Ac anti GAD, 1 Ac anti SOX1, 1 Ac anti YO et 1 Ac anti VGKC (associé à 1 GAD)). Cependant ils ne présentaient pas les autres critères nécessaires pour être inclus dans les encéphalites définies, la présence d'un anticorps ne permettant de se passer que d'un seul autre critère indispensable.

Il est également à noter que parmi nos 14 « inclassables », 2 avaient une activité anti neuropile retrouvée dans le LCR et une patiente avait une activité anti-nucléaire retrouvée, témoignant d'une réaction auto immune dans le LCR.

Parmi nos 14 patients inclassables selon les critères de GRAUS, tous avaient une IRM cérébrale normale et que la moyenne de délai d'obtention de l'IRM cérébrale était de 14 (± 27,1) mois chez ces patients.

L'évolution était favorable pour 8/14 d'entre eux avec une guérison dans 5 cas et une amélioration notable dans 3 cas. Il n'y avait aucun bénéfice du traitement dans 5 cas. Les données de l'évolution étaient manquantes pour 1 cas.

Ainsi, même avec des Ac antineuronaux, une clinique incompatible et une IRM cérébrale normale ne permettaient pas de les classer selon les critères de GRAUS.

b) Les ataxies cérébelleuses

Parmi les ED, 15/74 présentaient une ataxie cérébelleuse au premier plan, associée à des troubles cognitifs subaigus dans 4/15 cas.

Dans les ED présentant une ataxie cérébelleuse : 9/15 étaient « inclassables » selon les critères de GRAUS car ataxie cérébelleuse « isolée », sans troubles cognitifs associés, et à IRM cérébrale normale. 4/15 étaient des « encéphalites possibles » selon GRAUS et 1/15 était « une encéphalite définie » et 1/15 une « probable ». L'analyse du LCR retrouvait une protéinorachie moyenne à 0,67 ± 0,38g/L, une pléiocytose dans 5/15 ED, une synthèse intra thécale chez 8/15 ED. Une activité anti neuropile était présente chez 3 cas dans le LCR, associée à une positivité dans 1 cas. Elles étaient pour la plupart (8/15) séronégatives. Parmi les 7 Ac antineuronaux retrouvés, nous retrouvions 6 Ac anti ag intracellulaire (3 Ac anti GAD, 1 ac anti YO, 1 anti YO + GAD, 1 SOX1) et 1 Ac anti ag de membrane (anti lgi1), L'IRM cérébrale était « positive » dans seulement 1 cas. Le 18-FDG PET scanner retrouvait un hypométabolisme global dans 3 cas. L'évolution retrouvait une réponse favorable dans 8/15 cas et aucun bénéfice dans 6/15.

Traitement

Dans le cadre de l'encéphalite dysimmune, des traitements ont été entrepris chez les patients.

En premier lieu, 23 des 25 patients ayant une néoplasie ont été traités pour celle-ci.

Quelques patients ((8/74) soit 11%) n'avaient pas été traités par immunosuppresseur (1 en attente de traitement, 1 car il était trop peu symptomatique, et les 6 autres pour des raisons d'état général (cancer ou sepsis sévère) ne permettant pas de traitement immunosuppresseur).

Concernant les patients qui ont reçu un traitement immunosuppresseur, plusieurs traitements immunosuppresseurs ont été utilisés seul ou en association : 19% (14) des patients ont reçu des corticoïdes per os ; 53% (39) des cures de corticoïdes en intra veineux ; 20%(15) des

patients ont été traités par échanges plasmatiques ; 58% (43) patients ont bénéficié de cures d'Immunoglobulines (Ig) intraveineuse ; 30% (22) des patients ont bénéficié de Rituximab ; 12% (9) patients ont bénéficié de cures d'Endoxan ; 1 patient a reçu du mycophenolate mofetil.

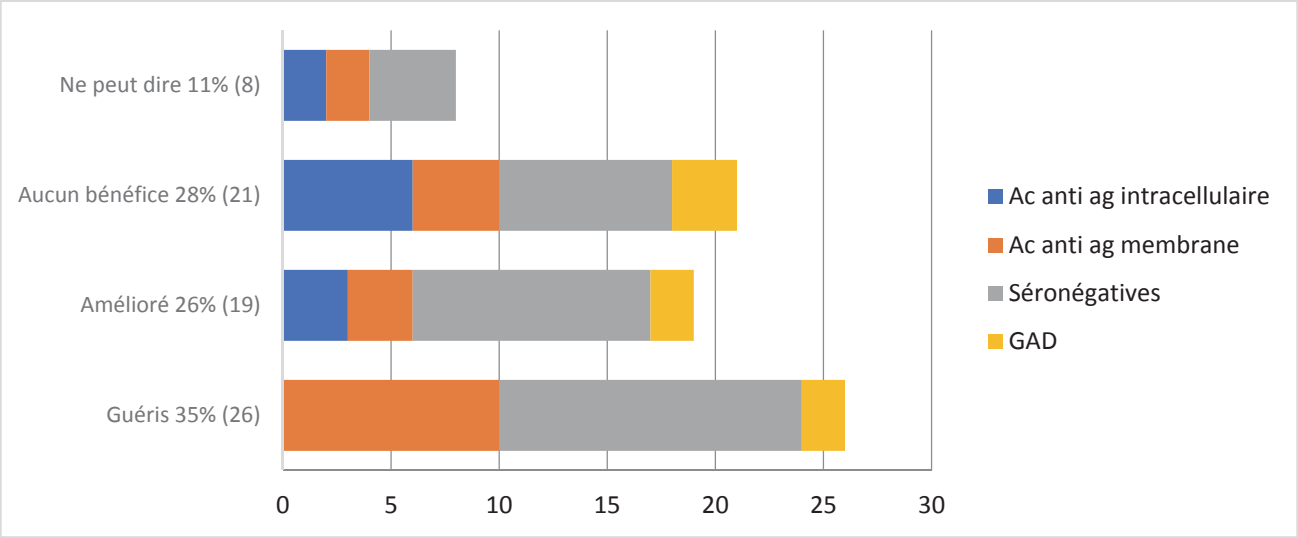
Par ailleurs, une escalade thérapeutique a le plus souvent été réalisée, sans compter le traitement d'un éventuel cancer avec parmi les 66 patients traités :

- 32% (24) des patients ont reçu 1 traitement immunosuppresseur
- 27% (20) patients ont reçu 2 traitements immunosuppresseur
- 30% (22) patients ont reçu plus de trois 3 ou 4 lignes de traitement immunosuppresseur.

Evolution :

Au 30 novembre 2019, 16% (12) des patients étaient décédés. Nous avons défini plusieurs évolutions au sein de notre cohorte: une guérison sans séquelle, une amélioration nette, rapportée sur les dernières consultations ou hospitalisation ou une absence de bénéfice, (stabilité ou détérioration clinique).

Figure 13. Evolution clinique chez les patients traités selon le type d'ED



Donc au total : 35% (26) des patients ont été guéris; 26% (19) des patients ont été améliorés nettement par le traitement ; 28% (21) patients n'ont eu aucun bénéfice du traitement (= stabilité de l'état clinique ou détérioration). Chez 11% (8) patients, pas d'évaluation possible car soit le patient n'avait pas reçu de traitement (= 6 patients) et 2 autres patients ont été perdus de vue avant de pouvoir évaluer l'évolution le patient a été perdu de vue avant réévaluation clinique par notre équipe.

Parmi nos encéphalites à Ac anti GAD : 2/7 ont été guéries 2/7 a été nettement améliorée et 3/7 aucun bénéfice (1 décédé).

Il n'existait pas de différence significative de réponse au traitement entre les encéphalites Ac+ et les ED séronégatives.

Cependant, lors de l'analyse des sous-groupes : il existait une différence statistiquement significative ($p<0,01$, test de Chi2) pour les encéphalites à Ac anti ag intracellulaire en comparaison au reste de la cohorte. En effet, les ED à Ac anti ag intracellulaire avaient un pronostic plus sombre : elles guérissaient moins et avaient plus souvent aucun bénéfice lors du traitement comparaison avec les autres encéphalites (Ac anti ag de membrane + seronégatives) ($p<0,015$, test de pearson-chi2). Il n'y avait pas de différence significative de réponse thérapeutique (aucun bénéfice, guéri ou amélioré nettement) entre les Ac anti ag de membrane et les autres ED (séronégatives + Ac anti ag intracellulaire).

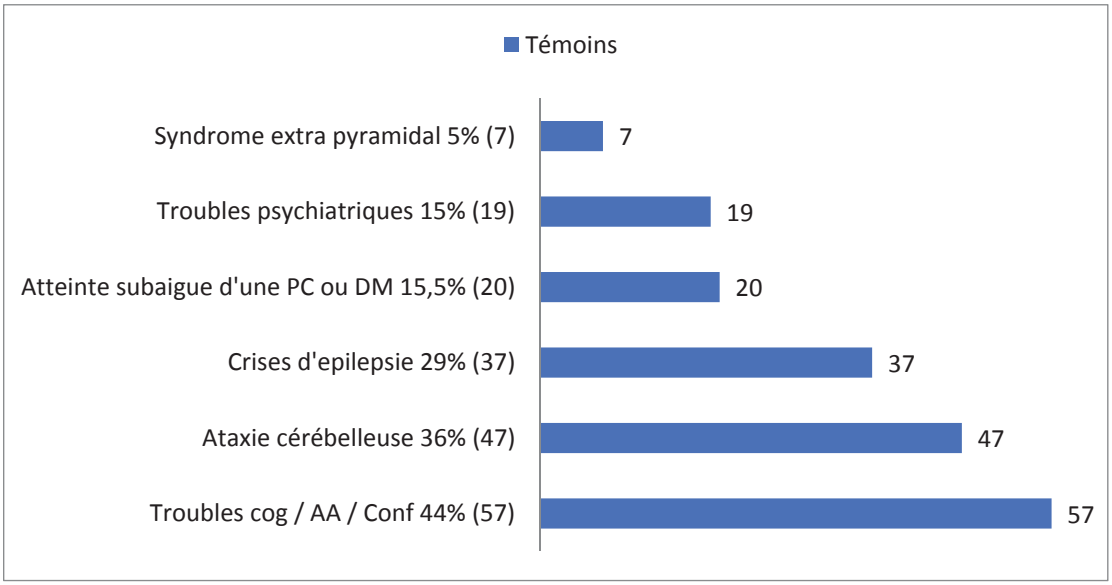
II) Les témoins

1. Clinique

Les patients issus du registre des suspicions cliniques d'encéphalites dysimmunes et pour lesquels un autre diagnostic a été posé représentaient notre population témoin pour les 18-FDG PET-scan cérébraux. La cohorte des témoins comprenait 129 patients dont 65 hommes et 64 femmes. L'âge moyen des témoins était de 56,8 ans. ± 16 ans (minimum 14 ans, maximum 83 ans).

Lors du tableau initial subaigu, les témoins présentaient :

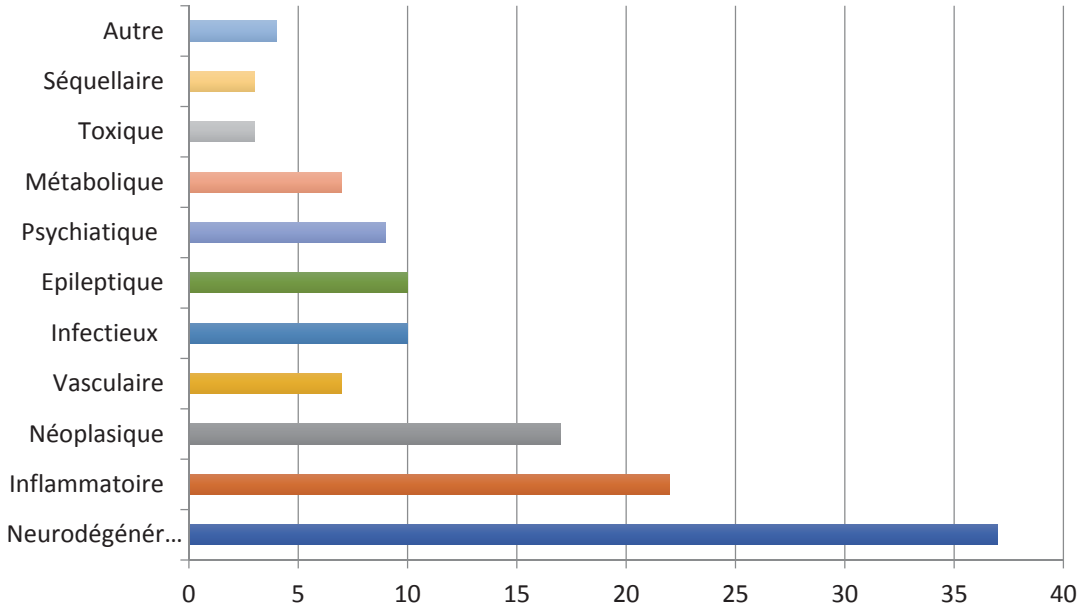
Figure 14: Symptômes cliniques présents initialement chez les témoins



DM: Déficit moteur ; PC: atteinte d'une paire crânienne ; Troubles cog / AA / conf : troubles cognitifs, amnésie antérograde ou confusion présente.

Ainsi le symptôme clinique le plus souvent présent était des troubles cognitifs, une confusion et / ou une amnésie antérograde d'apparition subaiguë (Figure14). Pour tous les témoins, un diagnostic de certitude avait été fait par le service et recueilli de manière rétrospective. (*Figure 15*).

Figure 15. Diagnostics finaux retenus chez les témoins



- Neurodégénératif (37): 12 Aβ amyloidopathies ; 11 alphasynucléinopathies ; 14 tauopathies ; 2 Maladie de Creutzfeld-Jakob ; 1 hydrocéphalie pression normale
- Mal. Inflamm du SNC (22): 6 neurosarcoidoses ; 3 granulomatoses cérébrales, 2 « SEP-like », 2 scléroses en plaques, 2 ADEM, 2 RASMUSSEN, 1, myélites ; 1 syndrome de CLIPPERS ; 1 neuroBehcet ; 1 Goujerot Sjogrën, 1 hypophysite AI
- Néoplasie (17) : 8 tumeurs gliales; 2 tumeurs astrocytaires ; 1 ganglioglome 3 tumeurs lymphomateuse du SNC ; 2 méningites carcinomateuses, 1 milliaire métastatique
- Maladie vasculaire(7) :3 Accident ischémiques cérébraux ; 4 vascularites cérébrales
- Path. Infectieuses (10): 2 Méningoencéphalites infectieuses non étiquetées ; 1 encéphalite paludique ; 3 LEMP ; 1 encéphalite fongique ; 1 Maladie de Whipple ; 1 encéphalite EBV ; 1 ostéomyélite de la base du crane
- Epilepsie (10)
- Path. Psy (9): tableaux psychiatriques atypique dont 1 convulsion non epileptique
- Path. Métabo(7) :2 encéphalopathies sur exogénose ; 2 mitochondriopathies ; 1 shunt porto cave ; 1 Gayet Wernicke ; 1 encéphalopathie post anoxique
- iatrogène/ toxique (2)
- Path séquellaire(4) :2 syndrome post TC ; 1 séquelle infectieuse ; 1 malformation du tronc cérébral
- Autre (4) : 2 Hypersomnies idiopathiques chez 1% , 1 pachyméningites ;1 Horton

Dans cette population, les maladies neurodégénératives, les maladies inflammatoires du système nerveux central, et les tumeurs cérébrales représentaient les trois grandes catégories de diagnostics retenus.

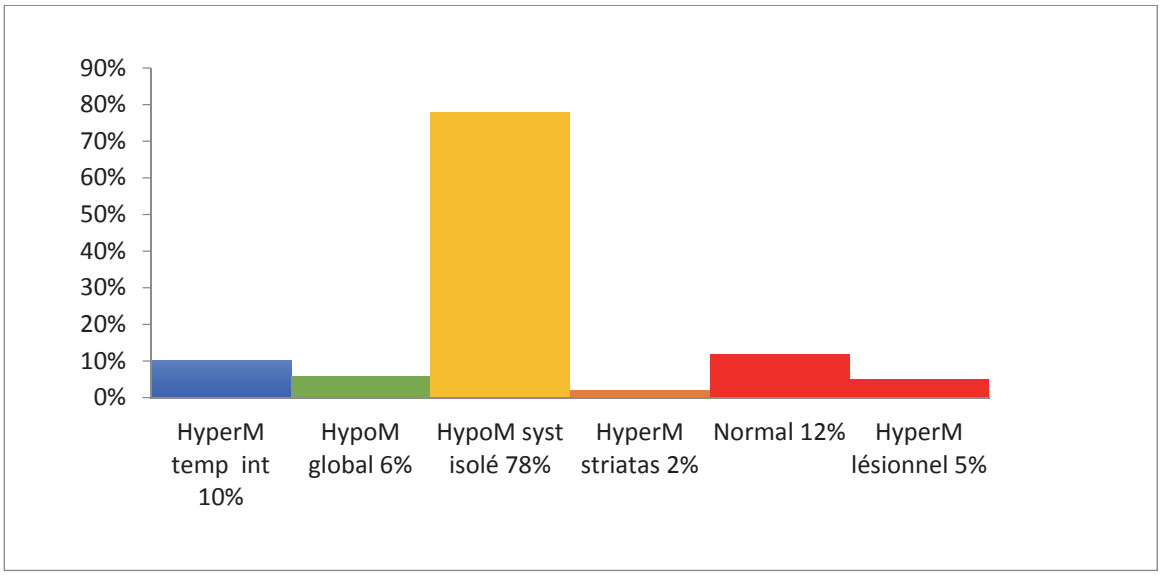
2. *Analyse du liquide céphalo rachidien*

Parmi nos témoins, 12% (15) présentaient une pléiocytose à 9 (± 42) éléments avec jusqu'à 377 éléments. La protéinorachie était en moyenne à 0,7 ± 3 g/L et 29% (37) avaient une hyperprotéinorachie .Une synthèse intrathécale n'était présente que chez environ 8% (10) des témoins.

3. *Pattern des 18-FDG PET scanners des témoins*

Les 18-FDG -PET scanners cérébraux ont été individuellement relus de manière rétrospective. Les différents patterns sont rapportés ci-dessous.

Figure 16. Pattern 18-FDG PET présents initiallement chez les témoins



Un hypométabolisme systématisé isolé était le plus fréquemment retrouvé, chez 78% (100) des patients. Cet hypométabolisme retrouvait une atteinte des cortex associatifs, avec atteinte évocatrice d'une lésion focale, perturbant le métabolisme dans 7% (9) des cas, et était associée avec un hypermétabolisme temporal interne seul dans 4% (5) des cas. Les autres atteintes étaient un hypermétabolisme striatal chez 2% des témoins, un hypermétabolisme temporal interne chez 10% des cas, un hypométabolisme global chez 6% (8) et un métabolisme cérébral conservé chez 16 patients (12%).

III) Comparaison et analyse univariée entre les cas et les témoins

1. Comparaison cas et témoin concernant la Clinique (*cf Tableau 5.)*

Il n'existait pas de différence pour le sexe (p<0,336) et l'âge (p<0,345) entre nos cas et nos témoins. Les encéphalites, en comparaison aux témoins, présentaient plus souvent un tableau clinique initial de trouble cognitif et/ou amnésie antérograde et/ou confusion initiale (p<0,04, test Chi2), de crise épileptique (p<0,013, test chi 2), ou de tableau psychiatrique.

En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les cas et les témoins concernant l'ataxie cérébelleuse (p<0,11, test du chi2), le syndrome extra pyramidal, la présence d'un déficit moteur ou d'une atteinte des paires crâniennes.

2. Comparaison cas et témoins concernant les examens paraclinique

Concernant l'analyse du LCR :

Une pléiocytose (p<0,05, test chi2) et une synthèse intra thécale (p<0,005, test Chi2) étaient plus souvent retrouvés dans le groupe des ED, avec une différence significative. Il n'existait cependant pas de différence significative de patient présentant une hyperprotéinorachie (p<0,14). Les taux moyens de protéinorachie dans le LCR n'étaient pas significativement différents entre les ED et les témoins (p<0,35).

Comparaison en univariée des principaux patterns des 18-FDG PET scanners cérébraux des ED vs des témoins

Ainsi, les proportions des différents patterns de 18-FDG PET-scan des témoins étaient significativement différents de ceux des ED par le fait qu'on retrouvait :

- Un hypométabolisme global, un hypersignal striatal et/ou temporal chez les ED, tandis que l'on retrouvait un hypométabolisme systématisé chez la majorité (78%) des témoins (100/129) vs chez seulement 13,5% (10) des ED. ($p<0,05$, test de Chi 2).

Les patterns de 18FDG PET scanners étaient donc statistiquement différents entre les cas et les témoins.

Diagnostic des témoins présentant des patterns de 18-FDG PET les plus retrouvés chez nos ED

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux diagnostics des témoins présentant les patterns de 18-FDG PET cérébraux les plus retrouvés chez les ED :

- 6% (8) patients ont des 18-FDG PET scanners cérébraux avec un hypométabolisme diffus, associé ou non à des hypermétabolismes avec parmi eux : 1 neurosarcoidose, 1 dégénérescence corticobasale, 1 malformation du tronc cérébral, 1 angiopathie amyloïde, 1 encéphalite fongique, 1 granulomatose cérébrale, 1 épilepsie temporale, 1 AVC.

- 5 patients ont des hypersignaux temporaux et/ou striataux isolés avec parmi eux : 2 neurosarcoidose, 1 épilepsie, 1 trouble cognitif séquellaire d'une méningite, 1 mitochondriopathie avec déficit complexe IV.

Tableau 5: Caractéristiques cliniques et paracliniques principales en univariée des Cas d'ED vs Témoins

	Cas ED	Témoin	p	Tests statistiques
Clinique				
Effectif	74 (100)	129 (100)	-	-
Sexe, femme	41 (55)	64 (50)	0.33	Chi 2
Age de début des symptômes, année	56 (±17)	57 (±16)	0,66	T-test
Trouble cognitif / confusion / AA	48 (65)	57 (44)	**0,004**	**Chi 2**
Crise d'épilepsie	34 (46)	37 (28)	**0,01**	**Chi 2**
Tableau psychiatrique	24 (32)	19 (15)	**0,02**	**Chi 2**
Ataxie cérébelleuse	19 (26)	47 (36)	0,11	Chi 2
Paraclinique				
Protéinorachie, g/L	0,58 (±0,4)	0,76 (± 2,8)	0.49	T-test
Hyperprotéinorachie ≥ 0,5g/L	32 (43)	37 (32)	<0,35	Chi 2
Présence d'une pléiocytose	22 (30)	15 (13)	**<0,05**	**Chi 2**
Cellularité, élément/mm³	9 (±27)	9 (±42)	0.98	T-test
Synthèse intrathécale	32 (41)	10 (8)	**<00001**	**Chi 2**
18-FDG PET Scanner				
Hypométabolisme global	34 (45)	8 (6)	**<0,05**	**Pearson Chi 2**
Hypermétabolisme striatas	39 (53)	3 (2)	**<0,05**	**Fisher**
Hypermétabolisme Temporal interne	23(31)	13 (10)	**<0,05**	**Pearson Chi 2**
Normal	3 (4)	16 (12)	0,07	Fisher
Hypométabolisme systématisé	10 (13,5)	100 (78)	**<0,05**	**Chi 2**

Les données sont exprimées en effectif (%), moyennes (±écart-type)
AA = Amnésie Antérograde ; ED = Encéphalites Dysimmunes

IV) Comparaison et analyse multivariée des variables d'intérêt cas/ témoins *(cf Tableau 6)*

Les variables semblant d'intérêt soit d'une part par mécanisme connu physiopathologique de l'encéphalite dysimmune dans la littérature, ou d'autre part car ressortant significatives lors de l'analyse univariée, ont été analysées en analyse multivariée avec calcul de l'Odds Ratio (OR) et de son intervalle de confiance (IC). Sur le plan clinique, la présence de troubles cognitifs et/ou amnésie antérograde et/ou confusion initialement (OR à 6 IC [1,95-22,2] p<0,05), ou bien de crise épileptique (OR à 3,76 [1,13-13,8] p<0,05) étaient significativement associés au diagnostic d'ED. Il n'y avait pas d'association significative pour le sexe (p<0,11), l'âge (p<0,84), ou la présence de troubles psychiatriques (p<0,11). Une tendance était notée pour la présence d'une ataxie cérébelleuse subaigue initiale (OR à 3,2 IC [0,8-12], p<0,06). Sur le plan paraclinique, parmi les variables testées, la présence d'une synthèse intra-thécale était fortement associée au diagnostic (OR à 14,7, IC [4,7-54,15], p<0,05). La présence d'une pléiocytose n'était pas associée au diagnostic d'ED en comparaison avec des témoins, en analyse multivariée avec un OR à 1 (IC [0,98-1,01], p<0,07).

Pour les différents patterns de 18-FDG PET scanner cérébraux analysés, le diagnostic d'ED était fortement associé à la présence d'un hypermétabolisme des striatas avec un OR à 23,9 (IC[5,7-138] et p<0,05) ainsi qu'à la présence d'un hypométabolisme global avec un OR à 5,6 (IC [1,53-24,1], p<0,05). Il existait une tendance mais il n'y avait pas d'association significative entre un hypermétabolisme temporal interne pour le diagnostic d'ED entre les cas et les témoins (p< 0,06). Enfin un facteur « protecteur », plutôt en faveur du diagnostic des témoins était retrouvé avec la présence d'un hypométabolisme systématisé, qui orientait plutôt vers le diagnostic de témoin, avec un OR à 0,25 (IC [0,06-0,93])

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et paracliniques en multivariée des Cas d'ED vs Témoin

	Cas ED	Témoin	OR [IC-IC]	P (régression avec stratégie descendante)
C linique				
Sexe, femme	41 (55)	64 (50)	2,3 [0,8-7,3]	0,11
Age de début des symptômes, année	56 (±17)	57 (±16)	1 [0,97-1,04]	0,84
Trouble cognitif / confusion / AA	48 (65)	57 (44)	**6 [1,95-22,2]**	**0,001**
Crise d'épilepsie	34 (46)	37 (28)	**3,76 [1,13-13,8]**	**0,02**
Tableau psychiatrique	24 (32)	19 (15)	2,74 [0,8-10,4]	0,11
Ataxie cérébelleuse	19 (26)	47 (36)	3,2 [0,8-12]	0,06
Paraclinique				
Synthèse intrathécale	32 (41)	10 (8)	**14,7 [4,7-54,15]**	**$1,75.10^{-6}$**
18-FDG PET Scanner cérébral				
Hypométabolisme global	34 (45)	8 (6)	**5,6 [1,53-24,1]**	**0,008**
Hypermétabolisme striatas	39 (53)	3 (2)	**23,9 [5,7-138]**	**$1,71.10^{-6}$**
Hypermétabolisme temporal interne	23(31)	13 (10)	1,46 [0,36-5,71]	0,06
Hypométabolisme systématisé	10 (13,5)	100 (78)	**0,25 [0,06-0,93]**	**0,04**

Les données sont exprimées en effectif (%), moyennes (±écart-type) AA = Amnésie Antérograde ; ED = Encéphalites Dysimmunes

DISCUSSION

I) La cohorte marseillaise

L'âge moyen de 56 ans des encéphalites dysimmunes de la cohorte correspond à celui décrit dans la littérature d'environ 55 ans et 23 ans pour les ED à Ac anti NMDAR(2) (34,62). Il n'y avait pas de sexe préférentiellement atteint en dehors du cas des encéphalites à Ac NMDARc, où l'on retrouve, comme décrit dans la littérature, une majorité de femmes jeunes. Nous retrouvions un âge plus avancé pour les encéphalites séronégatives par rapport à celles avec Ac antineuronal, avec un âge moyen à 62 ans ce qui est également rapporté (63) Il n'y avait pas de différence entre les ED à Ac antineuronaux et les séronégatives sur les autres variables, ce qui confirme l'homogénéité de la population. Si les symptômes cliniques les plus fréquemment présents initialement étaient ceux classiquement décrits (la présence d'une confusion, troubles mnésiques, amnésie antérograde et de crises d'épilepsie), il est cependant intéressant de souligner que certaines ED présentaient un tableau clinique sub aigue différent, avec présence éventuelle d'une ataxie cérébelleuse, d' une atteinte du motoneurone, d'une hypersomnie, d'un syndrome extra pyramidal atypique, de mouvements anormaux (types myoclonies, chorées ou un syndrome de « l'homme-raide »), ou d'un tableau fébrile. Ces symptômes ne sont pas décrits dans les critères de Graus, ne reprenant que les encéphalites « limbiques ». Ils ont cependant tous été décrits dans la littérature comme associés à des ED, paranéoplasiques ou non ainsi que d'autres tableaux cliniques d'atteinte du tronc cérébral, de dysautonomie sévère et de syndrome frontal isolé . Cette plus grande variété de symptômes, pour certains isolés et non associés à des signes « limbiques », est directement lié au choix qui nous avions fait en début d'étude de ne pas nous limiter aux encéphalites avec atteinte limbique mais d'étendre notre études plus largement aux encéphalites dysimmunes. En particulier pour ce qui concerne l'ataxie cérébelleuse d'apparition sub aïgue, elle est décrite

associée aux encéphalites auto immunes, et à de nombreux anticorps antineuronaux (Ac anti yo, Ac anti Hu, Ac anti GAD,AC anti DPPX, mGluR1 ou aux Ac anti Caspr2…)(64–67). Sa présence, après élimination des diagnostics différentiels, doit également faire évoquer spécifiquement un diagnostic d'ED (68). Ainsi, il nous semble que le diagnostic d'encéphalite dysimmune doit être évoqué devant tout tableau neurologique subaigu, aussi divers que soient les symptômes cliniques initiaux, après élimination des diagnostics différentiels. Par ailleurs, le délai de première consultation, parfois très loin du début des symptômes, doit alerter les cliniciens sur la recherche de la temporalité d'installation du tableau (installation subaiguë et non progressive), les patients étant parfois vus à la phase d'état de leur ED, en situation peu évolutive.

Parmi nos patients avec une néoplasie, environ 50% se sont présentés avec des symptômes neurologiques au premier plan, le bilan ayant permis de découvrir la tumeur, ce qui est également comparable aux données de la littérature (environ 60 à 70% des cas) (69) où le tableau neurologique peut précéder de cinq ans l'apparition d'une néoplasie (34). Les tumeurs les plus fréquemment retrouvées dans notre cohorte et dans la littérature sont des tumeurs pulmonaires et gynécologiques (notamment le tératome ovarien mais également le cancer des ovaires et du sein) (70,71). L'urgence du diagnostic d'ED s'impose donc, afin de permettre une recherche et une prise en charge plus précoce d'une éventuelle néoplasie associée.

Sur le plan paraclinique, l'analyse du LCR montrait des signes d'inflammation du système nerveux central. Ainsi la présence d'une pléiocytose était retrouvée chez 30%, et une synthèse intrathécale chez 43% des patients. L'hyperprotéinorachie est restée modérée bien que différente entre les ED à Ac anti neuronaux et les ED séronégatives. Ceci peut s'expliquer du fait de l'âge plus avancé des encéphalites séronégatives, et donc chez des patients avec probablement plus de comorbidités pouvant majorer la protéinorachie ou bien liées à la plus grande fréquence des formes paranéoplasiques, chez la personne plus âgée.

Concernant les anticorps antineuronaux, les Ac anti NMDAR étaient les plus fréquemment retrouvés, comme dans la littérature (9). Les Ac anti Lgi1 sont les deuxièmes Ac antineuronaux associés aux ED retrouvés dans la littérature (72,73). Nous n'en avions que 2 dans notre cohorte. Il est à noter cependant 5 Ac anti VGKC retrouvés, dont le dosage avait été réalisé avant la découverte des Ac anti Lgi1 et Caspr2 : il est possible que certains Ac anti Lgi1 n'aient donc pas été mis en évidence parmi cette proportion de population. Les encéphalites paranéoplasiques sont dans notre cohorte, comme dans la littérature, plus associées aux anticorps anti Ag intracellulaire (9,19,34). Par ailleurs, 50% de nos encéphalites étaient séronégatives, malgré des recherches répétées d'anticorps. Il est intéressant de souligner que des activités anti neuropile ont pu être retrouvées chez certains patients, confirmant une activité anti structures neuronales et témoignant d'une auto immunité centrale et appuyant l'hypothèse d'un probable Ac anti neuronal, non connu présent. La place des activités anti neuropile dans le diagnostic des ED reste à définir dans la littérature. La sensibilité de l'IRM cérébrale s'est révélée médiocre avec seulement 32% des cas présentant des hypersignaux Flair uni ou bi temporaux. Ces données sont concordantes avec celles de la littérature où 30% des IRM cérébrales, réalisées dans le cadre des ED à Ac anti NMDAR, sont anormales (2). Le délai de réalisation de l'IRM cérébrale, par rapport au début des symptômes n'est pas apparu comme statistiquement corrélé avec la présence ou non de lésions, mais le délai diagnostic chez nos patients était souvent important et il nous semble difficile d'établir à partir de notre étude si ce facteur peut en être responsable. En effet, il existe certains cas rapportés dans la littérature ou l'IRM cérébrale peut se normaliser en 3 mois d'évolution clinique du patient (35). Ainsi, le délai de réalisation influençant la positivité de l'IRM cérébrales, certaines IRM cérébrales ayant été réalisées tardivement dans notre cohorte en regard du début des symptômes, seront considérées « négatives ». Les résultats du 18-FDG PET scanner cérébral sont discutés ci-dessous. Nous n'avions pas étudié les patterns EEG spécifiques des différents patients et avons relevé seulement la présence d'une épilepsie ou non. Nous avons considéré toutes les épilepsies subaiguës, y compris non temporales dans la clinique, car probablement témoins d'irritation cérébrale et de modifications de

l'électrophysiologie cérébrale, du fait de l'auto immunité. Il nous est donc difficile d'effectuer une comparaison de nos données sur ce sujet avec celles de la littérature.

Les réponses aux thérapeutiques réalisées n'étaient pas différentes entre les ED séropositives et les ED séronégatives. De nombreux traitements immunomodulateurs et immuno-suppresseurs ont été essayés, en l'absence de consensus établi sur la ou les molécules à utiliser. Les patients ont souvent bénéficié de plusieurs lignes de traitement et seuls 30% des patients ont été franchement améliorés par les Ig IV. Le Rituximab était significativement plus utilisé dans les ED séropositives. Le traitement par immunothérapie était privilégié dans les encéphalites auto-immunes et non paranéoplasiques et n'était utilisé en première intention de ce fait surtout pour les ED à Ac anti ag de membrane (NMDAR, VGCK, Caspr2, Lgi1) ou à Ac anti GAD. Dans notre cohorte, comme dans la littérature, il tend à être utilisé en première intention dans les encéphalites à NMDAR (74) qui sont les encéphalites séropositives les plus fréquentes en terme d'incidence et les plus fréquentes parmi celles de notre cohorte.

L'évolution était généralement favorable avec une guérison ou une amélioration nette dans 61% des cas, sans différence significative d'évolution entre les encéphalites séropositives et séronégatives. Les encéphalites paranéoplasiques et à Ac anti ag intra cellulaire sont habituellement décrites de moins bon pronostic dans la littérature. Cela n'a pas été mis en évidence dans notre cohorte. Le trop faible nombre de cas d'encéphalites a pu constituer un biais. Par ailleurs, du fait de tableaux cliniques, nécessitant souvent un deuxième avis dans notre centre, après une première prise en charge dans les centres externes, le pronostic a pu être influencé par une instauration plus tardive du traitement.

La principale limite de cette étude était le fait qu'il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective, avec des patients provenant d'un Hôpital Universitaire, ce qui a pu constituer un Biais de sélection.

II) Cas versus témoins

Au sein de la cohorte, en analyse univariée, la présence des signes cliniques subaïgus permettant d'évoquer le diagnostic: la présence de troubles cognitifs, la présence d'amnésie antérograde ou bien d'un tableau confusionnel, la présence de crises d'épilepsie, et le tableau psychiatrique semble discriminante en comparaison aux autres symptômes neurologiques. L'analyse multivariée confortait cette hypothèse à l'exception de la présence du tableau psychiatrique (OR 2,74 [0,8-10,4], p<011). Lors de l'analyse du LCR, la présence d'une synthèse intra-thécale seule restait significativement associée au diagnostic d'ED en comparaison à d'autres pathologies neurologiques en analyse multivariée.

L'intérêt de ce travail rétrospectif était de comparer une population de témoins, avec des pathologies neurologiques autres « certaines » et un tableau neurologique subaigu afin de déterminer en pratique clinique quels sont les arguments de poids pour porter le diagnostic d'ED. Avant toute analyse, il faut préciser que les patients témoins ayant été sélectionnés sur la base d'une suspicion clinique d'ED (critères cliniques vérifiés) ayant conduit à la réalisation d'un 18-FDG PET scanner cérébral, avant élimination d'autres causes, on ne peut exclure un biais de recrutement avec sur-représentation d'une ou une autre pathologie. Des médecins spécialistes internistes ou des neurologues ayant pu prescrire de manière plus fréquente un 18-FDG PET scanner cérébral à des patients avec une clinique correspondant à celle décrite dans les critères de GRAUS. Il s'agit de plus d'une population extrêmement hétérogène. Les proportions de maladies (et donc de certains symptômes) représentées ne sont pas forcément représentatives de la population réelle. On considèrera donc avec prudence les résultats dépendant des effectifs de telle ou telle maladie. Il faudra retenir que devant un tableau évocateur, après élimination des diagnostics différentiels (SEP, tumeur, etc..), lorsque l'on se pose la question du diagnostic d'ED, la présence de ces signes et de la synthèse intra thécale, sont évidemment à retenir. L'intérêt de notre cohorte de témoins porte surtout sur la détermination de patterns d'imagerie par 18-FDG PET scanner évocateurs ou non évocateurs d'ED.

III) Description et apports du 18FDG PET-scanner cérébral

La physiopathologie des hypermétabolismes et hypométabolismes présents sur le 18-FDG PET scanner cérébral est encore mal comprise. En effet, les hypermétabolismes cérébraux et notamment temporaux internes, pourraient être le reflet de l'inflammation active, présente dans les ED du fait de l'accumulation de FDG (44,75). Ce sont ces métabolismes, associés parfois à des hypométabolismes des régions associatives, qui ont été décrits initialement (76–78). Certains articles (22,38), rapportent une différence statistiquement significative d'hypermétabolisme temporal interne entre les ED à Ac anti ag intracellulaire ou les Ac anti ag de membrane : ceci n'a pas été confirmé dans notre cohorte, probablement du fait d'un trop faible nombre de patients par catégorie d'anticorps. Le 18-FDG PET scan cérébral semble être un biomarqueur d'intérêt pour le diagnostic d'ED. La présence indépendamment d'un hypermétabolisme des striatas et/ou d'un hypométabolisme global sont fortement associés au diagnostic d'ED au sein de notre cohorte. A noter que dans 40,5% des cas, il existait une atteinte des régions primaires ce qui est concordant avec la littérature. En effet, cette atteinte peut être retrouvée dans les pathologies neurodégénératives, mais reste assez rare dans les ED (79)(45). Contrairement à ce qui pouvait être attendu, l'hypermétabolisme temporal interne, critère retenu pour le diagnostic d'encéphalite dysimmune (cf GRAUS(18)), n'était pas associé à un diagnostic d'encéphalite dysimmunes au sein de notre cohorte, en comparaison à des témoins. Ceci peut s'expliquer par les diagnostics différentiels des témoins, ayant présenté un tableau neurologique subaigu, associant souvent des symptômes reflétant une atteinte temporale avec des infections, une inflammation, des tumeurs ou une épilepsie pharmaco résistante temporale. Ces différents diagnostics ont pu être associés à un hypermétabolisme temporal interne, mais « lésionnel ». Il existait cependant très peu d'hypermétabolisme des striatas chez les témoins atteints d'autres pathologies neurologiques, ce qui conforterait l'hypothèse d'une aide au diagnostic d'ED en cas de présence de l'hypermétabolisme des striatas. L'hypermétabolisme, notamment frontal ou occipital décrit dans notre cohorte (cf. partie résultats), a également été retrouvé dans la littérature (45,75). L'hypométabolisme

systématisé isolé serait lui un facteur apportant du poids contre le diagnostic d'ED, et orienterait le diagnostic vers une autre cause neurologique telles que les démences par exemple et ne serait pas en faveur d'une atteinte locale temporale (exemple cortex associatif occipital visuel, cortex préfrontal mésial), plutôt en faveur soit d'une lésion focale (tumeur, nécrose), soit d'une pathologie dégénérative (DFT et atteinte frontale et temporale diffuse, DCB et atteinte pariétale asymétrique). Contrairement à ce résultat, l'hypométabolisme isolé était le pattern le plus retrouvé dans une précédente cohorte d'encéphalites dysimmunes (44). La présence d'hypométabolismes associés aux hypermétabolismes vus n'a pas été relevé dans notre cohorte ce qui peut constituer un biais mais seuls les hypométabolismes isolés ont été relevés. Dans notre cohorte, nous avons surtout relevé la présence des hypermétabolismes ou d'un hypométabolisme diffus. L'hypométabolisme diffus parfois associé aux hypermétabolismes est probablement le témoin d'une dysfonction neuronale étendue, du fait de l'ED et de changements probablement structurels avec la modification des synapses neuronales et/ou fonctionnels avec la modification liée à l'inflammation (80). Cependant, les hypométabolismes systématisés isolés étaient nettement plus présents chez nos témoins, avec des pathologies neurologiques avérées. Par ailleurs, il est intéressant de noter que face à d'autres diagnostics neurologiques, avec une clinique « subaigue », l'hypométabolisme isolé ne parait pas en faveur d'une ED. Devant le faible nombre d'ED avec les mêmes anticorps, l'analyse des 18-FDG PET scanners cérébraux n'a pas été réalisée en sous-groupe d'anticorps. Enfin, les 18-FDG PET scanners cérébraux étaient anormaux pour 91% des cas d'ED, tandis que l'IRM cérébrale était normale dans 68% des cas ce qui appuie la nécessité d'intégrer le 18-FDG PET scanner cérébral dans le diagnostic de l'ED du fait de sa meilleure sensibilité. Une étude semi quantitative serait intéressante à effectuer sur les ED de la cohorte, pour confirmer les patterns observés.

IV) Proposition de nouveaux critères diagnostiques

Sur une cohorte de 50 patients avec une encéphalite dysimmune, 2/3 ont initialement été diagnostiqués épileptiques, AVC, maladie neurodegenérative ou troubles psychiatriques, avant que le diagnostic final soit redressé (8). Ces différents diagnostiques sont également retrouvés dans notre cohorte de témoins. Avec la découverte de nombreux nouveaux anticorps, le spectre clinique des encéphalites dysimmunes s'élargit et ne concerne plus uniquement le système limbique. L'attitude thérapeutique proposée dans le cadre de ces tableaux dysimmuns, avec ou sans atteinte limbique est pourtant similaire. Par ailleurs, il existe un développement des techniques et une démocratisation du 18-FDG PET Scanner cérébral. C'est pourquoi nous avons voulu établir des critères diagnostiques simples, intégrant non seulement les formes cliniques « non limbiques » et le 18-FDG PET Scanner cérébral qui apparaît déterminant dans le diagnostic et doit pouvoir être intégré dans un algorithme diagnostique notamment en l'absence d'anticorps, lorsque le diagnostic apparaît moins évident (*Figure 17)*.

Cette démarche est guidée par la constatation des insuffisances des critères actuellement en vigueur pour le diagnostic des ED. En effet, les critères de GRAUS ne semblent pas assez sensibles et trop réducteurs et ne permettent pas le diagnostic des encéphalites auto immunes « non limbiques ». Ils comprennent ainsi la biopsie cérébrale, qui n'est qu'exceptionnellement réalisée en pratique clinique courante.

Une démarche diagnostique partant toujours d'un tableau clinique, il nous semble nécessaire de poser les conditions cliniques nécessaires préalables pour envisager le diagnostic :

Critère clinique obligatoire :

Trouble neurologique aigu ou subaigu (<3mois) incluant :

- une ataxie et/ou
- des troubles mnésiques antérogrades ou DTS ou syndrome confusionnel > 24heure ou amnésie antérograde et/ou
- des troubles psychiatriques ou du comportement avec atypie (pas de sensibilité au traitement, survenue d'une catatonie, hallucinations visuelles, présence de symptômes somatiques ou neurologiques associés) et/ou
- une comitialité partielle ou généralisée rapidement progressive et/ou
- des troubles de la vigilance inexpliqués (coma) et/ou
- des mouvements anormaux (chorée, myoclonies, syndrome parkinsonien rapidement évolutif ou atypique par sa présentation clinique)

Devant l'évocation du diagnostic, les examens qui nous apparaissent comme nécessaires sont les suivants :

Bilan paraclinique à réaliser devant une suspicion clinique :

- EEG
- IRM cérébrale,
- 18FDG PET Scanner cérébral et corps entier,
- Examen du LCR (cytologie, bactério-virologie, biochimie, immunoélectrophorèse du LCR),
- DOT anti neuronaux dans le sang et le LCR, Ac anti nucléraires et anti Ag solubles.

Certains éléments cliniques ou paracliniques sont manifestement plus discriminants pour le diagnostic d'ED. Nous proposons de les regrouper sous le terme de **critères majeurs :**

- présence d'un trouble cognitif (confusion, amnésie antérograde), ou d'une crise d'épilepsie inexpliquée ou d'un tableau psychiatrique atypique

- présence d'une synthèse intrathécale d'Immunoglobulines

- IRM cérébrale avec un hypersignal temporal T2 FLAIR uni ou bilatéral

- 18-FDG PET scanner cérébral avec un hypométabolisme global et/ou un hypermétabolisme striatas et/ou un hyper/hypométabolisme temporal interne (et absence d'hypométabolisme systématisé isolé)

Certains éléments cliniques ou paracliniques sont manifestement fréquents dans l'ED et sont regroupés sous le terme **de critères mineurs :**

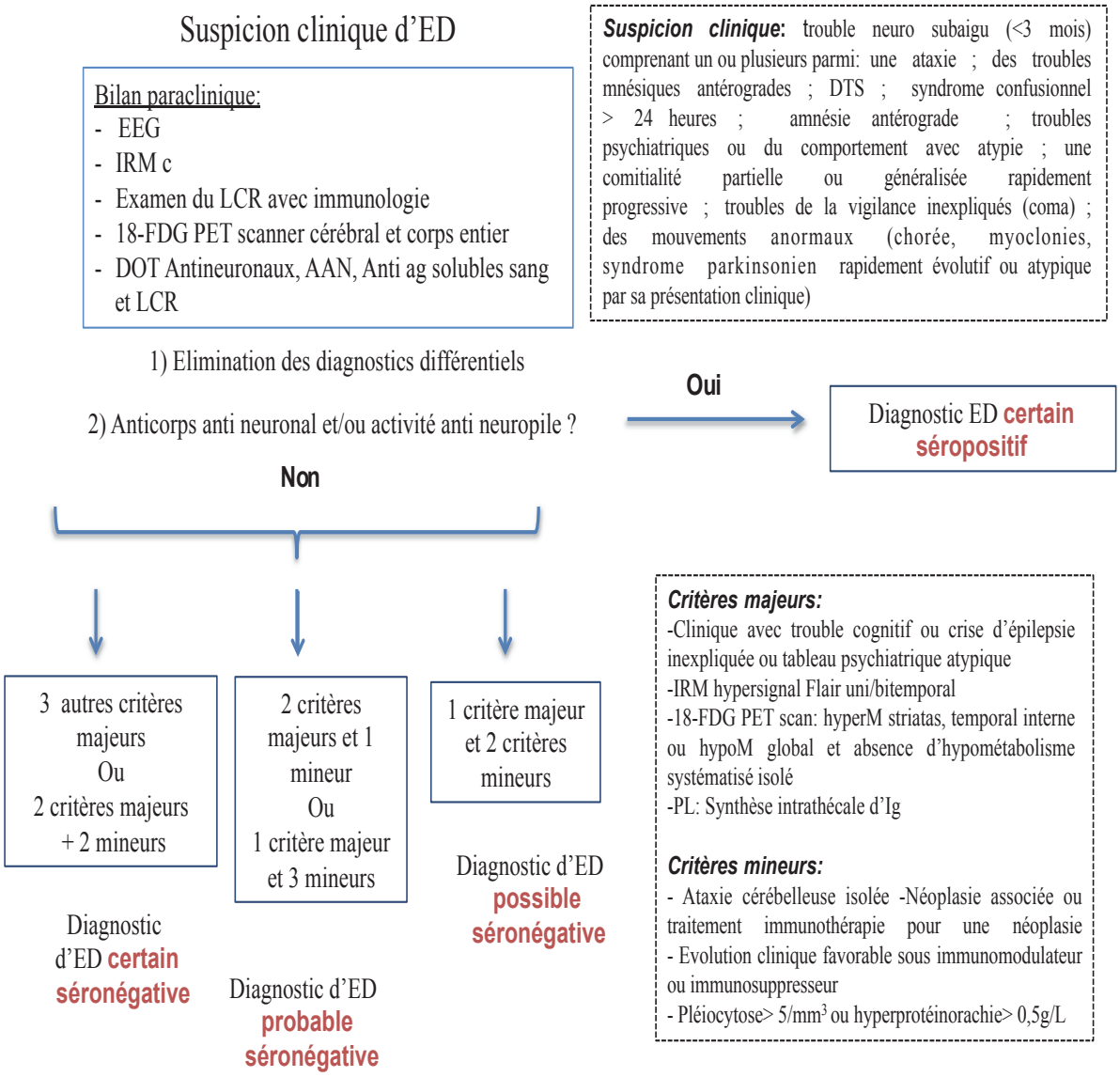
- présence d'une ataxie cérébelleuse isolée

- pléiocytose > 5 éléments / mm^3 et/ou hyperproteinorachie

- Néoplasie évolutive ou traitement par immunothérapie pour une néoplasie

- Evolution clinique favorable (amélioration partielle ou complète) sous traitement immunosuppresseur.

Figure 17: Proposition de prise en charge diagnostique chez un patient suspect d'ED



ED: encéphalite dysimmune ; hyperM: hypermétabolisme ; hypoM: hypométabolisme ; PL: ponction lombaire

Si l'on applique cette classification à l'ensemble de nos patients :

- 66/74 sont considérés comme des ED de manière certaine dont 28 séronégatives et 38/74 avec des Ac anti neuronaux
- 7/74 sont considérés comme des ED probables séronégatives
- 1/74 est considéré comme une ED possible

Ces nouveaux critères demanderont à être vérifier par la pratique clinique et des études à venir.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'encéphalite dysimmune est une maladie récente dont le spectre clinique s'élargit avec la découverte régulière de nouveaux anticorps. La clinique peut en être très variée et est loin de rester systématisée uniquement au système limbique. Il existe encore actuellement, même après des recherches répétées d'anticorps, une proportion importante d'ED dites « séronégatives ». La nécessité de compléter les biomarqueurs diagnostiques de la maladie s'impose, au vu de l'urgence thérapeutique, et du pronostic lié à l'importance d'un traitement précoce. Les critères de GRAUS nous apparaissant insuffisant pour le diagnostic, nous avons proposé de nouveaux critères, en intégrant entre autre les patterns du 18-FDG Pet scanner cérébraux, notamment l'hypométabolisme global et les hypermétabolisme des striatas en complément de l'hypermétabolisme temporal interne. Ces critères nécessiteront d'être validés par des études cliniques à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. « Limbic encephalitis » and its association with carcinoma. Brain J Neurol. sept 1968;91(3):481‑ 96.

2. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol. janv 2007;61(1):25‑ 36.

3. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol. janv 2010;9(1):67‑ 76.

4. Newman MP, Blum S, Wong RCW, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. Intern Med J. févr 2016;46(2):148‑ 57.

5. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. mai 2014;21(5):722‑ 30.

6. Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. Autoimmun Rev. avr 2013;12(6):678‑ 81.

7. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, de Ávila ALR, Le DT, et al. Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. JAMA Neurol. 1 août 2016;73(8):928‑ 33.

8. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. déc 2010;10(12):835‑ 44.

9. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 01 2018;378(9):840‑ 51.

10. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. Ann Neurol. févr 2017;81(2):298‑ 309.

11. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. Neurology. 9 nov 2010;75(19):1735‑ 9.

12. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. Dev Med Child Neurol. 2017;59(8):796‑ 805.

13. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. Curr Opin Neurol. juin 2014;27(3):361‑ 8.

14. van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA, Verdijk RM, Haasnoot GW, Thijs RD, et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. Ann Neurol. févr 2017;81(2):193‑ 8.

15. Kim T-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. Ann Neurol. févr 2017;81(2):183‑ 92.

16. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. Mov Disord. juill 2012;27(8):935‑ 46.

17. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti–N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Ann Neurol. mars 2014;75(3):411‑ 28.

18. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. avr 2016;15(4):391‑ 404.

19. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: Curr Opin Neurol. déc 2012;25(6):795‑ 801.

20. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you 'take the brakes off' the immune system. Ther Adv Neurol Disord. janv 2018;11:175628641879986.

21. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 13 nov 2013;33(46):18161‑ 74.

22. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 28 avr 2010;30(17):5866‑ 75.

23. Kreye J, Wenke NK, Garner CC, Wardemann H, Prüss H. Reply: In vitro effects of a human monoclonal antibody against the N-methyl-d-aspartate receptor. Brain J Neurol. 2017;140(2):e10.

24. da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM, do Amaral LLF. Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. AJNR Am J Neuroradiol. déc 2015;36(12):2196‑ 205.

25. Jarius S, Eichhorn P, Jacobi C, Wildemann B, Wick M, Voltz R. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: Specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity? J Neurol Sci. 15 mai 2009;280(1‑ 2):98‑ 100.

26. Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. Neurology. 23 août 2016;87(8):759‑ 65.

27. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. Ann Neurol. juill 2017;82(1):79‑92.

28. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. Lancet Neurol. févr 2014;13(2):167‑77.

29. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis-A Systematic Analysis. Front Neurol. 2019;10:804.

30. Dirr LY, Elster AD, Donofrio PD, Smith M. Evolution of brain MRI abnormalities in limbic encephalitis. Neurology. 1 août 1990;40(8):1304‑1304.

31. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. Neuroradiology. juin 2006;48(6):380‑6.

32. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Electroencephalographic Findings in Paraneoplastic Limbic Encephalitis. Mayo Clin Proc. nov 2003;78(11):1363‑8.

33. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. Neuroscience. nov 2015;309:68‑83.

34. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain J Neurol. juill 2000;123 (Pt 7):1481‑94.

35. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. Brain J Neurol. août 2005;128(Pt 8):1764‑77.

36. Solnes LB, Jones KM, Rowe SP, Pattanayak P, Nalluri A, Venkatesan A, et al. Diagnostic Value of ^{18}F-FDG PET/CT Versus MRI in the Setting of Antibody-Specific Autoimmune Encephalitis. J Nucl Med. août 2017;58(8):1307‑13.

37. Fisher RE, Patel NR, Lai EC, Schulz PE. Two different 18F-FDG brain PET metabolic patterns in autoimmune limbic encephalitis. Clin Nucl Med. sept 2012;37(9):e213-218.

38. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. J Neurol. nov 2013;260(11):2744‑53.

39. Aupy J, Collongues N, Blanc F, Tranchant C, Hirsch E, De Seze J. [Autoimmune encephalitis, clinical, radiological and immunological data]. Rev Neurol (Paris). févr 2013;169(2):142‑53.

40. Scheid R, Lincke T, Voltz R, von Cramon DY, Sabri O. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Paraneoplastic Limbic Encephalitis. Arch Neurol. 1 nov 2004;61(11):1785.

41. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the Clinical Management of Paraneoplastic Neurological Syndrome: Detection of the Underlying Malignancy and the Brain PET-MRI Correlates. Mol Imaging Biol. mai 2008;10(3):131‑7.

42. Fisher R, Patel N, Lai E, Schulz P. Two Different 18F-FDG Brain PET Metabolic Patterns in Autoimmune Limbic Encephalitis. Clin Nucl Med [Internet]. sept 2012 [cité 26 févr 2020];37(9). Disponible sur: insights.ovid.com

43. Yuan J, Guan H, Zhou X, Niu N, Li F, Cui L, et al. Changing Brain Metabolism Patterns in Patients With ANMDARE: Serial 18F-FDG PET/CT Findings. Clin Nucl Med. mai 2016;41(5):366‑70.

44. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Abnormal brain metabolism on FDG-PET/CT is a common early finding in autoimmune encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. juill 2017;4(4):e352.

45. Wei Y, Tseng J, Wu C, Su F, Weng W, Hsu C, et al. Different FDG- PET metabolic patterns of anti- AMPAR and anti- NMDAR encephalitis: Case report and literature review. Brain Behav [Internet]. mars 2020 [cité 30 juill 2020];10(3). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/brb3.1540

46. Masangkay N, Basu S, Moghbel M, Kwee T, Alavi A. Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings: Nucl Med Commun. oct 2014;35(10):1038‑46.

47. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT: An anti-NMDA receptor encephalitis biomarker. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. janv 2018;5(1):e413.

48. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 2012;83(7):681‑6.

49. Rey C, Koric L, Guedj E, Felician O, Kaphan E, Boucraut J, et al. Striatal hypermetabolism in limbic encephalitis. J Neurol. juin 2012;259(6):1106‑10.

50. Rey C, Koric L, Guedj E, Felician O, Kaphan E, Boucraut J, et al. Striatal hypermetabolism in limbic encephalitis. J Neurol. juin 2012;259(6):1106‑10.

51. Kamaleshwaran KK, Iyer RS, Antony J, Radhakrishnan EK, Shinto A. 18F-FDG PET/CT findings in voltage-gated potassium channel limbic encephalitis. Clin Nucl Med. mai 2013;38(5):392‑4.

52. Moloney P, Boylan R, Elamin M, O'Riordan S, Killeen R, McGuigan C. Semi-quantitative analysis of cerebral FDG-PET reveals striatal hypermetabolism and normal cortical metabolism in a case of VGKCC limbic encephalitis. Neuroradiol J. avr 2017;30(2):160‑3.

53. Morbelli S, Djekidel M, Hesse S, Pagani M, Barthel H, Neuroimaging Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), et al. Role of (18)F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(10):1009‑10.

54. Quartuccio N, Caobelli F, Evangelista L, Alongi P, Kirienko M, De Biasi V, et al. The role of PET/CT in the evaluation of patients affected by limbic encephalitis: A systematic review of the literature. J Neuroimmunol. 15 juill 2015;284:44‑8.

55. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. Brain J Neurol. nov 2012;135(Pt 11):3453‑68.

56. Leypoldt F, Wandinger K-P. Paraneoplastic neurological syndromes. Clin Exp Immunol. mars 2014;175(3):336‑48.

57. Gebauer C, Pignolet B, Yshii L, Mauré E, Bauer J, Liblau R. CD4+ and CD8+ T cells are both needed to induce paraneoplastic neurological disease in a mouse model. Oncoimmunology. 2017;6(2):e1260212.

58. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. févr 2013;12(2):157‑65.

59. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. févr 2012;83(2):195‑8.

60. Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Förstl H, Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. Neurobiol Aging. sept 2004;25(8):1051‑6.

61. Trošt M, Perovnik M, Pirtošek Z. Correlations of Neuropsychological and Metabolic Brain Changes in Parkinson's Disease and Other α-Synucleinopathies. Front Neurol. 2019;10:1204.

62. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. Ann Neurol. mai 2011;69(5):892‑900.

63. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. Eur J Neurol. août 2018;25(8):1011‑6.

64. Lim TT. Paraneoplastic autoimmune movement disorders. Parkinsonism Relat Disord. nov 2017;44:106‑9.

65. Nanri K, Yoshikura N, Kimura A, Nakayama S, Otomo T, Shimohata T, et al. [Cerebellar Ataxia and Autoantibodies]. Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo. avr 2018;70(4):371‑82.

66. Joubert B, Rostásy K, Honnorat J. Immune-mediated ataxias. Handb Clin Neurol. 2018;155:313‑32.

67. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. juill 2012;27(8):935‑46.

68. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. J Clin Neurol Seoul Korea. janv 2016;12(1):1‑13.

69. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. The Neurologist. sept 2007;13(5):261‑71.

70. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurologic Disorders. Curr Treat Options Oncol. déc 2013;14(4):528‑38.

71. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. N Engl J Med. 16 oct 2003;349(16):1543‑54.

72. 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. mai 2017;13(5):290‑301.

73. Byun J-I, Lee S-T, Jung K-H, Sunwoo J-S, Moon J, Kim T-J, et al. Prevalence of antineuronal antibodies in patients with encephalopathy of unknown etiology: Data from a nationwide registry in Korea. J Neuroimmunol. avr 2016;293:34‑8.

74. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. Neurology. 8 juill 2014;83(2):142‑50.

75. Probasco JC, Benavides DR, Ciarallo A, Sanin BW, Wabulya A, Bergey GK, et al. Electroencephalographic and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlates in anti-N-methyl-d-aspartate receptor autoimmune encephalitis. Epilepsy Behav Case Rep. 2014;2:174‑8.

76. Chatzikonstantinou A, Szabo K, Ottomeyer C, Kern R, Hennerici MG. Successive affection of bilateral temporomesial structures in a case of non-paraneoplastic limbic encephalitis demonstrated by serial MRI and FDG-PET. J Neurol. oct 2009;256(10):1753‑5.

77. Troester F, Weske G, Schlaudraff E, Passlick B, Kraemer K. FDG-PET in paraneoplastic limbic encephalitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2009;36(3):539‑539.

78. Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, Lücking CH. Limbic Encephalitis Investigated by ^{18} FDG-PET and 3D MRI. J Neuroimaging. janv 2001;11(1):55‑9.

79. Baumgartner A, Rauer S, Mader I, Meyer PT. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. J Neurol. nov 2013;260(11):2744‑53.

80. 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. janv 2011;10(1):63‑74.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Ordre National des Médecins
Conseil National de l'Ordre

Résumé :

Les encéphalites à médiation immunitaire ou dysimmunes (ED), décrites pour la première fois en 1968 sont des maladies auto immunes du système nerveux central, qui ont vu leur spectre clinique s'élargir avec la découverte de nouveaux anticorps associés. Elles peuvent être paranéoplasiques ou non et séronégatives ou bien associées à des anticorps. Il existe deux types d'anticorps associés à ces encéphalites : les anticorps anti antigène intracellulaire et les anticorps anti antigène de membrane. L'objectif de ce travail était d'abord de rapporter les caractéristiques cliniques (clinique, évolution) et paracliniques (étude du liquide céphalo rachidien, aspect IRM cérébrale et 18-FDG PET scanner cérébral) d'une cohorte de 74 encéphalites dysimmunes suivies à l'Hôpital de la Timone, à Marseille en les comparant aux données issues de la littérature. Par ailleurs, il apparait que le 18-FDG PET scanner cérébral est un biomarqueur dont certains patterns (tels qu'un hypermétabolisme des striatas, un hypométabolisme diffus et un hypermétabolisme temporal interne) semblent d'intérêt pour le diagnostic d'encéphalites dysimmune. Au vu de ces résultats, nous proposons d'intégrer certains paramètres cliniques, biologiques et les résultats du 18-FDG PET scanner cérébral dans les critères diagnostiques de cette affection.

Mots clés : encéphalite autoimmune, encéphalite limbique,