



HAL
open science

Caractéristiques cliniques, biologiques, et à l'imagerie des patients atteints d'encéphalite de Rasmussen traités par adalimumab : à propos de la plus grande cohorte nationale de patients

Nathan Muller

► To cite this version:

Nathan Muller. Caractéristiques cliniques, biologiques, et à l'imagerie des patients atteints d'encéphalite de Rasmussen traités par adalimumab : à propos de la plus grande cohorte nationale de patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04768665

HAL Id: dumas-04768665

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04768665v1>

Submitted on 6 Nov 2024

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.

**Caractéristiques cliniques, biologiques, et à l'imagerie des patients atteints
d'encéphalite de Rasmussen traités par adalimumab.**

A propos de la plus grande cohorte nationale de patients

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Octobre 2024

Par Monsieur Nathan MULLER

Né le 25 novembre 1996 à Paris 14eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE OPTION NEUROPEDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MILH Mathieu	Président
Madame le Docteur VILLENEUVE Nathalie	Directeur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) LAGARDE Stanislas	Assesseur
Madame le Docteur LEPINE Anne	Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge	CHARPIN Denis	GEROLAMI-SANTANDREA André
ALBANESE Jacques	CHARREL Michel	GIUDICELLI Sébastien
ALDIGHERI René	CHAUVÉL Patrick	GOUDARD Alain
ALESSANDRINI Pierre	CHOUX Maurice	GOUIN François
ALLIEZ Bernard	CIANFARANI François	GRILLO Jean-Marie
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel	GRIMAUD Jean-Charles
AQUARON Robert	CLEMENT Robert	GRISOLI François
ARGEME Maxime	COMBALBERT André	GROB Jean-Jacques
ASSADOURIAN Robert	CONTE-DEVOLX Bernard	GROULIER Pierre
AUFFRAY Jean-Pierre	CORRIOL Jacques	GUY S Jean-Michel
AUTILLO-TOUATI Amapola	COULANGE Christian	HADIDA/SAYAG Jacqueline
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HARLE Jean-Robert
BAILLE Daniel	DALMAS Henri	HASSOUN Jacques
BAILLE Yves	DE MICO Philippe	HEIM Marc
BARDOT Jacques	DEJOU Jacques	HOUEL Jean
BARDOT André	DELPÉRO Jean-Robert	HUGUET Jean-François
BERARD Pierre	DESSEIN Alain	JAQUET Philippe
BERGOIN Maurice	DELARQUE Alain	JAMMES Yves
BERLAND Yvon	DENIS Danièle	JOUVE Paulette
BERNARD Dominique	DEVIN Robert	JUHAN Claude
BERNARD Jean-Louis	DEVRED Philippe	JUIN Pierre
BERNARD Pierre-Marie	DJIANE Pierre	KAPHAN Gérard
BERTRAND Edmond	DONNET Vincent	KASBARIAN Michel
BISSET Jean-Pierre	DUCASSOU Jacques	KLEISBAUER Jean-Pierre
BLANC Bernard	DUFOUR Michel	LACHARD Jean
BLANC Jean-Louis	DUMON Henri	LAFFARGUE Pierre
BOLLINI Gérard	DURAND Jean-Marc	LAUGIER René
BONGRAND Pierre	ENJALBERT Alain	LE TREUT Yves
BONNEAU Henri	ERARD Jacques	LEGRE Régis
BONNET Jean-Louis	FAUGÈRE Gérard	LEVY Samuel
BONNOIT Jean	FAVRE Roger	LOUCHET Edmond
BORY Michel	FIECHI Marius	LOUIS René
BOTTA Alain	FARNARIER Georges	LUCIANI Jean-Marie
BOTTA-FRIDLUND Danièle	FIGARELLA Jacques	MAGALON Guy
BOUBLI Léon	FIGARELLA-BRANGER Dominique	MAGNAN Jacques
BOURGADE Augustin	FONTES Michel	MALLAN- MANCINI Josette
BOUVENOT Gilles	FOUREL Jean	MALMEJAC Claude
BOUYALA Jean-Marie	FRANCES Yves	MARANINCHI Dominique
BREMOND Georges	FRANCOIS Georges	MARIANI Paul
BRICOT René	FUENTES Pierre	MARTIN Claude
BRUNET Christian	GABRIEL Bernard	MARTINI Louis
BUREAU Henri	GALINIER Louis	MATTEI Jean François
CAMBOULIVES Jean	GALLAIS Hervé	MERCIER Claude
CARTOUZOU Guy	GAMERRE Marc	MICHEL Jean
CAU Pierre	GARCIN Michel	MICHOTÉY Georges
CHABOT Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc	MIRANDA François
CHAMLIAN Albert	GAUTHIER André	MONFORT Gérard
	GERARD Raymond	MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

2020

Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2021
Pr COZZONE Patrick	31/08/2021
Pr FAVRE Roger	31/08/2021
Pr FONTES Michel	31/08/2021
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2021
Pr WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2019

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

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

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

2016

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

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

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

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
Pr A. DAVIGNON (Canada)
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
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
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

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

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAudeau Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIET-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ 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)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (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)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

◆ **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)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (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)
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

◆ **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (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)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)
BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) (détachement)
DARIEL Anne (MCU-PH)

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

◆ **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT-CECCALDI Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (PU-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)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-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)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ 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)

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (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)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (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)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

◆ PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

◆ PHILOSOPHIE 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)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **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)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

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

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

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

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

Remerciements

A mon jury

Au Dr Nathalie Villeneuve : Merci pour ton soutien permanent et ta réactivité inégalable, merci de m'avoir transmis ta passion pour l'épilepsie. C'est parfois difficile de te suivre quand tout est déjà clair pour toi et un gros trou noir pour moi mais ton exigence me poussera toujours à progresser.

Au Pr Mathieu Milh : Merci pour ton encadrement précieux tout au long de mon cursus, merci d'être aussi présent pour moi mais aussi pour tous les internes de pédiatrie de Marseille. Ton gout pour la recherche et ton investissement dans la formation et auprès des patients sont une inspiration au quotidien. Ton accessibilité est une qualité rare et très appréciée. Et comme dirait ton fils « tu es le S ».

Au Dr Anne Lepine : Merci pour ton professionnalisme, tes connaissances et ton engagement auprès des patients. Tu es un modèle de rigueur dont je m'inspire au quotidien.

Au Dr Stanislas Lagarde : Merci pour tes exceptionnels travaux dont je me suis grandement inspiré dans la rédaction du mien, j'aspire à avoir un jour ta connaissance sur l'encéphalite de Rasmussen.

A mes maitres et mentors

Au Pr Brigitte Chabrol : Merci pour tout ce que vous avez apporté dans le milieu de la neuropédiatrie les enfants vous remercient pour l'ensemble de votre œuvre.

Au Dr Emmanuelle Bosdure : Merci d'être la personne qui m'a conforté dans mon idée de faire de la pédiatrie. Tu restes un modèle pour moi.

Au Dr Morgane Dufosset : Merci pour ton encadrement, merci pour ta bienveillance, nous n'étions pas les plus dégourdis mais tu as toujours us nous pousser vers le haut. Ma passion pour la neuropédiatrie je te la doit en partie.

Au Dr Paul Saultier : Merci de m'avoir si bien encadré durant mon stage d'onco-hématologie, je suis passé à un doigt de me lancer dans cette magnifique branche de la pédiatrie.

Au Dr Sarah Szepetowski : Merci pour ta gentillesse, ton accessibilité et ta bonne humeur auprès des patients.

Au Dr Charlotte Pouchoux : Merci d'avoir pris soin de nous quand nous n'étions que des poussins à peine sortis du nid. Tu as fait preuve d'un courage remarquable et je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille.

Au Dr Violaine Bresson : Merci pour ton énergie et ton contact auprès des familles qui m'ont toujours impressionné, tu as cette capacité remarquable à faire preuve d'écoute auprès des familles.

Au Dr Pauline Filaine : Ta joie de vivre au contact des enfants en fin de vie m'a bouleversé. Tes connaissances venant des 4 coins du monde est une chance rare pour le service.

Au Dr Beatrice Desnous : Merci pour ton investissement dans tous les domaines de la neuropédiatrie tes connaissances sans limites et ton implication dans l'encadrement des plus jeunes.

Au Dr Frédérique Audic : Merci pour ton aide depuis le début notamment en HDJ neuromusculaire où j'ai tellement appris (notamment à jeuner).

Au Dr Célia Hoebecke et au Dr Aline Canot : Merci pour votre apprentissage et merci de nous avoir initié au monde mystérieux mais passionnant de la métabologie .

Au Pr Fabrice Bartolomei : Merci de m'avoir accepté dans votre service pour m'initier à l'épileptologie. Vous êtes une référence.

Au Pr Isabelle Desguerres : Merci d'avoir entretenu les bonnes relations entre Marseille et paris en m'ayant accepté dans votre excellent service de neuropédiatrie.

A ma famille

A ma maman : Merci pour tout, tu mérites cette thèse au moins autant que moi, en plus de m'avoir permis d'être la personne que je suis aujourd'hui tu auras depuis le premier jour participé à cette belle aventure des études de médecine, j'aurais probablement mangé des kilos de pâtes sans tes repas 3 étoiles, je n'aurais probablement jamais passé les années les unes après les autres si je n'avais pas eu ce cocon de repos et de bonheur où j'aimais et j'aime toujours rentrer sur Salon (surtout les samedis après-midi autour d'un bon Arc Nova accompagné d'un Tyrolien/fondant/tarte/cookie/gâteau en tout genre dont tu as le secret). Tu m'as nourri, logé, blanchit pendant 10ans et tu as toi aussi fait tellement de sacrifices pour la médecine que les mots ne suffisent pas pour te dire merci. Tu sais que je t'aime du fond du cœur.

A mon papa : Un roc sur lequel se reposer, tu auras toi aussi tellement donné pour que je réussisse, j'ai tout fait pour que tu sois fier de moi. Entre les milliers de km entre Salon et Marseille, entre tous les déménagements, entre les déclarations d'impôts, les contraventions que tu as toujours réceptionnées, entre le soutien logistique, financier, émotionnel tu as été partout (peut-être un peu derrière lors des footings du dimanche matin dans le Tallagard). J'ai toujours pu compter sur toi dans toutes les situations et pour ça un immense merci. Je t'aime fort.

A ma Pitchoune : Merci d'être cette personne tellement généreuse, tellement gentille, une des personnes les plus droite que je connaisse et merci d'être ma sœur, merci pour toutes ces années où l'on a pu discuter de tout, ou tu m'as fais rire avec ton humour si naturel, tous ces voyages que l'on a faits ensemble et qui me sont si chers. Toutes ces années pas toujours faciles qui au final ont renforcé plus que jamais notre relation si forte. Tu es une personne rare et les gens peuvent compter sur toi. Je t'aime fort.

A Elliot : Tu sais à quel point tu comptes pour moi. Merci d'être là dans tous les moments importants, pour prendre une « petite » rouste au bad en semaines ou à TFM le WE, merci d'être là quand un Toigou s'impose (d'ailleurs on attend toujours papa), merci de m'avoir accompagné dans cette belle aventure de la médecine toi qui répare aussi les corps. Merci je t'aime fort.

A Maï : Merci d'être la plus géniale des grandes mères toi qui depuis le début me fait voyager à travers toute l'Europe, merci pour tout ton soutien durant ces longues années toi qui me régalaient avec les fameuses boîtes cadeaux remplis de mets tous plus délicieux les uns que les autres, merci d'avoir été toujours là toi aussi dans les déménagements surtout quand il faut surveiller la voiture. Merci d'être là les WE où je rentre pour partager ces bons moments avec nous. Je t'aime très fort.

A Mamama et Papapa : Yo tous les 2 « j'ai de la chance de vous avoir » comme dirait papapa. Merci d'avoir permis tous ces bons moments que nous partageons depuis que je suis petit pour tous ces magnifiques Noël toujours géniaux, merci pour tous ces coups de fil les WE qui me font du bien au cœur, vous êtes des grands parents mais aussi des confidents des conseillers des supports émotionnel et financier des personnes en qui je tiens énormément merci de vous être sacrifié pour toujours privilégier vos petits enfants vous êtes des grands parents en or et je vous aime très fort.

To Richard, Amanda, Louise : Thank's for all your beautiful birthday postcards, thank's for all your call phones with my perfect English and your great french, thank's to be here for mum.

A Sylvie et Marc : Ce n'est pas pour rien que nous adorons venir en Alsace, **Sylvie** tu es une personne incroyable et une marraine parfaite, même si plusieurs centaines de km nous séparent je sais que je peux toujours t'appeler au besoin et tes conseils sont souvent précieux, peut-être est-ce grâce à toi que me vient la passion de la pédiatrie avec ton engagement exceptionnel auprès des enfants qui sait ? **Marc** le beau idéal de papa, un sportif accompli (surtout quand tu nous amènes faire du vélo) et un parrain idéal pour Elliot merci d'être si important pour notre famille.

A Lucas et Hélène : Depuis tout petit nous faisons les 400 coups, entre jeux de société, piscine, sport nous avons partagé tellement de bons souvenirs entre le Frenztz et Kappelen. Merci à vous 2 et maintenant à vos 2 belles familles avec Estelle, Amine et les petites Diane, Adèle, Noor et Talia.

A Erika et Fredy : Merci d'être là pour prendre des nouvelles régulièrement et pour les kilos de bons chocolats que vous nous offrez chaque année, c'est avec plaisir que je referrai avec vous une partie de Yaz.

A Anne et Arnaud, Marion, Julie et Lucas : Je vous mets dans la famille parce que vous êtes comme des cousins pour nous. Arnaud merci d'être un si bon parrain, toujours présent pour m'amener à Bercy voir du tennis ou encore chez vous sur Marseille autour des lasagnes de Anne, toujours à prendre des nouvelles quand l'occasion se présente beaucoup révéraient d'avoir un parrain comme toi. Des gros bisous à toute la famille.

A la Dream Team/Confipote et les « +1 »

Damien colocataire rime avec frère et ce n'est pas pour rien, depuis ce fameux free HUGE on ne s'est plus quitté ! Entre braquages de NO à la Ocean Twelve sur Nice, chasse à la chauve-souris ou aux asticots à l'appart, orgas de bus pour se « dé »intégrer, partenaires pour taper la balle ou

nager au Prado, galopins à Marsatack, marcheurs/grimpeurs nocturnes à Villard Raymond et partners in crime à de multiples occasions la liste des moments partagés est interminable et ne cesse de s'allonger. Tu sais que tu peux compter sur moi quand il s'agit de demander à quelqu'un si dans son école ils se mettent des baobabs dans le c.. et je peux compter sur toi quand il faut organiser des brunchs ! Je te remercie de m'avoir profondément changé dans le bon sens durant toutes ces années à tes côtés.

Nico qui aurait pu prédire qu'après t'avoir dit droit dans les yeux « oui c'était facile » en sortant de l'UE12 pharmaco tu me proposes 10ans plus tard de t'apporter ton alliance en juin prochain ? Qui aurait pu dire qu'en partant à 900km de Marseille on arrive encore à partager autant de choses chaque année ? Personne ! Et pourtant malgré tout Tic n'est jamais sans son Tac, malgré tout chaque retrouvaille est mémorable, grâce à toi Etretat n'a plus de secrets pour nous, la Bohème n'est pas seulement une chanson d'Aznavor et le Carrelet a pu se faire sans encombre, grâce à toi on sait à présent qu'un homme peut repousser les limites de son corps en buvant une bouteille de rosé en 11 secondes ou en allant jusqu'à vomir pour voir un cite plurimillénaire. Merci d'avoir été là quand il le fallait (souvent) et merci pour ta vision du monde qui nous rends tous meilleurs et bien sûr « sais-tu danser la Carioca ? »-regard très appuyé.

Louis depuis que j'ai partagé cette douche au WEI avec toi en faisant tomber cette savonnette ou quand je me suis douché avec toi pendant 1 mois au Pérou j'ai su que rien ne pourrait plus nous séparer. On a tous besoin d'un Louis dans nos vies, merci de faire partie de la mienne, aventurier quand il s'agit de courir dans un canyon abrupt, à l'écoute pour les problèmes de cœur (même expert dans le domaine), partenaire de beuverie dans les grands moments avec parfois des excès à base de Vodka/Get, solidaire quand il faut réviser les ECNs chez les grands parents, toujours prêt à aider pour un déménagement. A tes cotés on apprend la rigueur (surtout sur les remboursements Lydia) et le partage (quand il ne reste plus que 3 yaourts pour 4 en vacances) j'ai hâte de continuer ces belles aventures autour d'une omelette de champignon fin novembre.

Marie merci d'être ma confidente de tous les jours, seule ma mère me cerne mieux que toi (et encore), ta gentillesse n'a d'égal que ton gout pour les potins et depuis ce gala de danse ton « petit c.., gros c.. » nous suit depuis des années. Gynécologue émérite j'ai adoré réceptionner tes bébés en néonate. Tu aimes la fête et j'adore la faire avec toi car quand tu as décidé que l'on se terminait c'est comme ça et c'est non négociable, parfois avocate à tes heures perdues dans un parking à Madère ou telle passe partout tu gardes les clefs bien au chaud sur Rouen tu es pleine de surprises. Merci à toi d'être une oreille attentive qui conseille et écoute au besoin, toujours juste et sincère tu veux le meilleur pour les autres et même si parfois tu es pour moi une amie rare et chère.

Léa tu es un petit soleil qui rayonne avec nous, toujours souriante, toujours de bonne humeur tu apportes ta joie et ton grain de folie dans notre magnifique petite troupe, toujours la première à faire des blagues graveleuses tu restes LA beauf parmi les beaufs. Tu te satisfais de tout et t'avoir à mes cotés est vraiment une chance (sauf quand tu pètes) hâte de continuer nos soirées de trentenaires dans votre bel appart à sirote des grands crus en appréciant un morceau de charcuterie et en parlant du dernier Peugeot 4008 qui avec ses 7 places conviendra à merveille à une grande famille comme la vôtre. Continue de nous faire rire avec ta magnifique casquette !

Jeff tu es maintenant plus intégrés dans la bande qu'un métalleux dans un concert de Rammstein (concerts auxquels tu adores te rendre ou pas), merci d'être notre père quand les gâteaux à Arcachon sont piégés, merci pour toutes tes anecdotes et ta culture qui n'est égalée que par ta

fougue à briser des buches à Sigottier tu es un pilier pour Marie et pour notre bande et je suis ravi que tu nous accompagnes dans toutes nos aventures.

Philou merci d'être la femme dont Nico rêvait, merci de nous avoir régalaré que ça soit en Corse, prêt d'Aix pour tous tes anniversaires ou sur Lille lors de ta thèse je n'ai qu'une hâte c'est de vous voir dire vous dire oui !

Céd merci de me briser les bras sur du Bring Sally Up, merci de me mettre la rouste sur Arc Nova, merci pour les bons repas partagés chez vous au 26^{ème} Centenaire, merci d'avoir pris mes mesures mmmh mmmh mais pas celles qu'on pense hein...

Béré ta gentillesse n'a d'égal que ton intelligence, championne d'escrime tu as mis une belle touche à notre Damien et comme au Water Polo tu as marqué un sacré but. Merci d'être la personne idéale pour lui, j'ai hâte de refaire un Beach volley contre vous ou de venir dans ton manoir avec terrain de tennis !

Julie ça rime avec golri, avec folie, avec oncologie ou encore avec Louis et ce n'est pas pour rien, tu es une pile et tu as la capacité de faire rayonner les autres, acharnée à se briser les mollets sans assistance ou affamée aux bouchons Lyonnais tu croque la vie comme une quenelle. Merci pour ce que tu apportes à notre bande.

A mes co-internes

Margaux et Pepe : Vous êtes symboliquement les premières car ce n'est pas rien de partager ensemble une première année d'internat. Entre gueules de bois, culottes abandonnées, musique à balle à 21h devant des comptes rendus nous avons fait nos premières armes ensemble, nous avons appris à nager quand parfois le bateau coulait (vive les astreintes de dernières minutes et les gardes reprises au dernier moment), confidentes de la première heure c'est un honneur d'être le dernier de ce beau trio à enfin terminer cette aventure.

Gauthier : Que serais-je sans toi ? Surement pas en train de discuter du Rasmussen, cette thèse je te la dois un peu (merci ou pas ?) car c'est toi qui m'as mis sur le beau chemin de neuropédiatrie. Parfois co-interne adepte de travaux pratique type perfusion, test médicamenteux en tout genre, parfois colocataire à faire nos petits trajets vélos vers Necker ou nos sorties cinéma au Pathé, parfois cuisinier (merci de m'avoir fait découvrir l'époisse), parfois chimiste (vive l'alcool à bruler), parfois déménageur à traverser la France ensemble ou encore sportif autour de Montsouris ou à la piscine Jeanne de Flandre nous aurons partagé tellement d'aventures ensemble. Alors merci pour tout, merci d'avoir rendu ces 5 années d'internat si précieuses même si je suis étonné que tu ne m'ai jamais dosé l'amoniémie.

Simon : Les gars vous connaissez le Blob ? Tu sais faire une BOM ? Non. Viens je te montre. Il a mal là hein ? N'oublie pas la carotte dans la marmite surtout. Déglutit pour que la sonde passe mieux. ARRETE D'APUYER SUR LE POCHON DE TERCIAN !! Euh qui a laissé ça dans le frigo c'est dégueu ! Mais pourquoi personne n'arrose les fleurs ? Toutes ces belles phrases qui ont agrémenté notre internat restent gravé (pour le meilleur et pour le pire) dans ma mémoire. Merci de m'avoir permis d'être plus tard ce grand-père gâteux qui raconte toujours les mêmes histoires. Tu es un co interne en or merci pour ces 5 belles années.

Val : Dernier membres des c..... des péds on aura été à 2 doigts d'effectuer le stage parfait. Camarade en stage, camarade sur la Gineste mais surtout potentialisateur en soirées (surtout celle qui dégénèrent) tu es toi aussi extrême (courir le Marseille cassis sous CTCs) et on se comprends là-dessus. Colocataire chill tu auras égayé cet internat. Merci d'être ce co-interne avec le cœur sur la main mais surtout au bout de l'écho.

Malou : Troisième membre de cette équipe de winner de l'encéphale tu es une magnifique découverte. Les gens connaissent bien la Malou empathique, sensible et à l'écoute avec qui il est toujours agréable de discuter mais ils connaissent parfois moins la Malou passée minuit, adepte de shooters et croqueuse de serveurs. Je te remercie de m'avoir supporté durant toutes ses semaines aux 4 coins du pays et tu sais à quel point tu comptes pour moi et j'ai hâte de travailler avec toi.

Léna : La plus brillante de nous tous, comme dirait Gérard ou Hervé « c'est rare de rencontrer une interne comme toi » tu auras partagé avec moi l'amour de la néonatalogie. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi. Tu auras été une des rares personnes en laquelle j'ai assez confiance pour monter sur un scooter dans Marseille et ça c'est une preuve forte crois moi. J'ai hâte de continuer cette belle aventure avec toi quand tu m'appelleras parce que ton petit sous PEG Aspa convulse.

Perrine et Anais : Les nighteuses de ce groupe, toujours à garder la pêche et la banane passé 2h du mat votre énergie m'a toujours impressionné. Hâte de continuer à travailler avec vous plus tard.

Marie-Anne, Alexandra et Céline : Entre vos projets de Pneumo dans les îles ou bien déjà avec une petite famille nos chemins se sont moins croisés mais probablement que dans pas si longtemps nous nous reverrons pour d'autres aventures de pédiatrie.

Aux plus vieux : Ambrine quel plaisir d'avoir partagé ces 6 mois avec toi. Aussi agréable avec les familles des patients qu'avec tes co-internes tu auras été un pilier pour nous. Hâte de te revoir sur une séance de Rock. **Marine** toujours dans les soirées qui dégénèrent hâte de continuer à partager des souvenirs avec toi.

A mes colocataires

Lisa : Co interne, voisine d'étage, amie et maintenant colocataire que d'étapes franchies. Ta petite taille n'a d'égale que ton énergie. Entre vos séances de sport au 5^{ème}, nos tchous tchous hebdomadaires, notre meilleur stage d'internat ensemble (merci pour toutes ces prescriptions de mélatonine et ces CR complétés), merci, c'est peut-être grâce à toi que je serais PU-PH avec la légère aide que tu m'as apporté pour publier mon case report sur le Susac. Nous partageons maintenant des soirées (rares car tu vis plus sur Toulon que chez nous) de trentenaires autour des fameuses carbocoloques ou d'un bon tzatziki. Merci pour tous ces souvenirs et ceux à venir.

Mathieu : Habile de tes mains dans ton métier, dans la cuisine (même si apparemment tu fais de merveilleux gâteaux que nous n'avons jamais vus) ou dans d'autres domaines que nous ne citerons pas tu es l'exemple même de l'homme qui s'accomplit dans son travail. Ta résilience force le respect et ta gentillesse est une qualité dont tu fais profiter les autres au quotidien. Merci pour tout ça et pour nos futures soirées nombreuses je le sais.

Aux Marseillais

Thomas : J'ai hésité à te mettre dans ces remerciements car je n'ai jamais réussi à te mettre un set au squash, à tenir ta roue sur la Gineste ou même à te suivre sur la ligne d'arrivée du Marseille Cassis. Si l'amitié avait une définition je pense qu'elle pourrait être « partager 17h de souffrance avec quelqu'un de nuit, se soutenir dans le froid et la boue ». Alors oui on apprécie le Thomas ultra sportif, beau gosse, compétent dans tous les domaines de son travail mais on apprécie aussi la personne sensible pleine de valeur que tu es. Alors merci de m'accompagner dans toutes ces aventures passées et celles à venir.

Codrin : Partenaire de l'internat depuis la première soirée de dans cette fameuse cuisine tu auras rythmé nos nuits durant ses 4 dernières années. Aussi fêtard que compétent pour poser des prothèses de hanche tu es une personne avec laquelle on ne s'ennuie jamais. Cœur à prendre pendant longtemps je suis heureux que tu aies enfin trouvé l'amour.

Jeanne : (Prendre l'accent) Yo Jeanne hein. Yo, merci de rire si facilement à mes blagues ta compagnie est une séance gratuite de renforcement positif. Yo tu sais tu as toujours le sourire sauf quand tu boudes. Yo tu es une ORL brillante à la thèse incompréhensible, yo tu auras été et tu es toujours la plus fervente amatrice des Tchoussss-Tchoussssss et autres ordonnances en tous genres alors que n'ai qu'une chose à dire : Yo merci pour tout et ce soir séance de chimiothérashots associée à un cure de corticoshots à forte dose.

Sarah : La 4^{ème} coloc de l'appart. En vadrouille aux 4 coins du monde aussi Jet Lagé qu'un colis chronopost Singapour-Marseille tu es une fille géniale. Merci pour ses 4 années de bonne humeur et pour les prochaines à venir.

Alex : Toi qui manie aussi bien le cavalier et la tour que l'EnMG, toi seul qui connaît la filmographie italienne des années 60 ainsi que les 10 techniques de pêche à l'oursin, toi qui domine la Gineste/l'Espigoulier ou encore le Ventoux aussi bien que tu prépares les « spanakkopitas ». Merci pour ces 6 mois de colocation/questions pour un camembert en stage. Hâte de te retrouver ces 6 prochains mois pour d'autres aventures en master.

Jerem : Le maître d'acid arab, le papa des pastagas, le sacré Marius de l'internat, la bible footballistique mais aussi le roi de la stat. Je te remercie tout particulièrement pour cette thèse car sans toi le test exact de Fisher ce serait appelé le test inexact de Muller avec une sensibilité bien moindre, je t'en dois une belle.

Théo : Merci pour cette magnifique fête de la musique 2023 bien à l'image des excès de ces 4 dernières années, aussi charismatique que danseur hors pair ton énergie nocturne est inégalée.

Louis : Notre Alberto Contador à tous, marathonien accompli sur Paris, gastroentérologue réputé bientôt à greffer sur Paul-Brousse et fêtard reconnu. Merci d'être ce leader de l'orga.

Isma : Tu manies l'otoscope presque aussi bien que la séduction, bourreau des cœurs mais personne d'une gentillesse sans nom merci pour toutes ces anecdotes partagées ces 4 dernières années.

Antoine : Aussi brutal quand il s'agit de faire de Fartleck que quand il faut lancer des choses sur une télé tu n'es pas qu'un ours bourru tu es aussi un co-interne apprécié alors merci pour ces souvenirs.

Olivier : Le roi du Beach volley, gastroentérologue Toulonnais je suis content que tu sois rentré sur Marseille.

Lucas : Merci tout particulièrement pour ton aide dans la prise en charge de la famille, j'avais toute confiance dans ton interprétation de cet holter ECG.

Jictor : Merci d'accepter mes demandes d'imagerie à 2h du matin. Merci d'être un modèle de style et ce fêtard accompli.

Ivann : Grand sportif merci de faire partie de toute cette belle petite bande.

A High Five

A Emmy : Merci de nous avoir fait tous nous rencontrer, tu auras été une maman indispensable dans nos débuts à l'internat, tu es une personne avec le cœur sur la main.

Alexandre : J'attends toujours que tu me fasses visiter la version officieuse des Catacombes. Merci pour ton côté décalé.

Manon : Merci d'avoir été ma voisine pendant 6 mois, chaque matin était une bonne tranche de rigolade car on ne savait jamais qui on croisait.

Julien : Tu as trouvé la voie vers le seigneur aussi facilement que tu trouvais la lulu au futsal, merci pour cette année passée.

Solène : Tu aurais pu t'appeler solaire, toujours le big smile, dotée d'une gentillesse déconcertante j'ai adoré cette année à tes côtés.

Aux Avignonnais

Antoine : Que dire ? Faut-il vraiment que je te remercie ? A quand notre livre qui s'intitulera « comment j'ai retourné l'internat ». Avec toi on ne faisait rien comme tout le monde, pourquoi un lit douillet quand un toit nous suffit, pourquoi rester sur terre quand les canapés peuvent se mettre à voler ? Pourquoi rester assis quand on peut se battre dans du sable ? On aura partagé des moments forts que je n'oublierai jamais alors merci pour le meilleur et pour le pire.

Alexis et Daphnée : Vous ne faites qu'un (et ça on l'a bien entendu), le plus beau couple que j'ai rencontré durant ces 6 mois sur Avignon. **Daphnée** heureusement que tu étais là pour me contrôler lorsque les pates et les flambys m'échappaient des mains ou lorsque je vérifiais les extincteurs. Merci de nous avoir représenté avec ta sensibilité et ton caractère qui font de toi la personne si attachante que tu es. **Alexis** la légende raconte que jamais personne ne t'a jamais

passé au futsal et que jamais personne n'a été aussi rapide que toi pour finir un litre de pastis. Merci d'être un aussi bon gars.

Laurine et Mahault : Les co internes les plus sympas et le binôme le plus cool. **Mahault** promis un petit bélouga c'est très mignon, merci de ne pas avoir cassé ma Zozo. **Laurine** merci pour tes CR de diabéto même si ça n'aura pas suffi pour éviter les fureurs du dragon. Vous êtes toutes les 2 de futures excellentes pédiatres.

Johanna : La plus Corse des Avignonnaises, merci d'avoir partagé avec moi toutes ses poses café et merci pour tous des conseils avisés en toutes situations. Promis un jour on dansera le rock.

Robin L : Merci de me montrer comment passe du 8c en tête, merci d'être ce partenaire de fête ou de footing de toutes les heures, merci pour tous ses souvenirs (ou parfois peu de souvenirs).

Robin A : Merci d'avoir été ce partenaire de débauche durant 6 mois. Merci pour toutes ses soirées sans lendemain.

Marin : Merci d'être cet homme de raison, ce fin psychologue, toujours le mot juste, toujours la bonne analyse.

Pauline : Merci pour ton grain de folie en toute situation.

Alice : Merci pour se bivouac de début d'internat on a failli y passer tous les 2, merci pour ton écoute et tes conseils avisés.

Albane : Merci pour ton explosivité au volley mais aussi dans ta vie et tes psychotérapies.

Clémence : Merci pour ton sourire permanent tu es une dynamite de bonne humeur.

Damien : Merci pour toutes tes anecdotes rocambolesques de lendemain de soirée, merci à toi pour toute les recherches chaque matin pour savoir où tu étais et merci d'être mon copilote sur un brancard (toujours casqué).

Victoria : Merci d'être cette sportive de haut niveau.

Florent : Merci d'être ce boss du five et ce boss du spikeball.

Guillaume : Merci d'être le plus grand séducteur que je n'ai jamais rencontré, simple et élégant tu es un homme inspirant.

Franz : Merci d'être le papa d'Avignon et ce boss du trail.

Helena : J'ai le béguin pour toi tu le sais, merci d'avoir supporté ses 6 mois avec moi.

Marie : Tu le sais je te l'ai répété tu es la femme parfaite merci de ta gentillesse et de ta bonne humeur.

Marie-Lou : Pas merci de m'avoir battu à la planche. Merci pour ses souvenirs.

Aux Neurometabolosses

Louise : Merci pour nos débats, merci de ta vision du monde, merci de ta bonne humeur, merci pour toutes ses demandes d'exams et d'HDJ, merci pour tout ses CR, merci pour ton soutien,

merci pour ton sourire qui te quitte rarement. Tu es une personne exceptionnelle sache le j'ai vraiment adoré ses 6 mois à tes côtés et tu sais bien que j'ai toujours derrière la tête cette magnifique ferme en Ardèche ou tu feras du bon fromage, du pain ou du miel.

Mimi : Arriver en stage aux cotés de toi était toujours un bonheur, souriante, brillante, solaire tu nous a régalé durant 6 mois. Merci d'avoir été là pour compenser tout ce que j'oubliais de faire. On devrait tous avoir une Mimi avec soit.

Orianne : Ton intelligence n'a d'égal que ta connaissance. Merci pour ton coté décalé et nos réflexions sur la vie. Nul doute que tu iras loin dans le beau monde des convulsions.

Domi : Domi moi de la moulaga, merci d'avoir été cette co-interne chill toujours contente tu as égayé notre stage et j'ai particulièrement apprécié nos footing (à petite allure) et nos verres ensemble. Nul doute que nos chemins vont se recroiser sur Marseille très bientôt.

Sylvia : Merci pour tes connaissances et ta gentillesse. Bientôt le Dr Rose deviendra PUPH Rose. J'ai hâte de nos staffs communs.

Rary : Dieu créa l'homme puis il créa Rary. Plus efficace qu'un Blade Runner tu as allié tes compétences en tout avec ton coté tellement agréable ce fut un immense plaisir d'être avec toi.

Julie et Simon : Le duo maléfique, merci d'avoir essayé de me trainer dans un tonus à l'autre bout de Paris, merci pour votre énergie au quotidien et merci pour tes chats neuneus Julie.

Chloé : Merci pour ton investissement, ta gentillesse et ta conscience professionnelle.

Emma : Merci pour ton courage et ta gentillesse extrême. Tu es une fille au top dans ce monde de brutes.

Aux Dr Gab et Agathe : Merci pour votre encadrement, votre soutien et votre aide quand les CR n'étaient pas à jour, merci pour vos superbes cadeaux de fin de choix que je garde encore.

Au service du 6

Marion Papillon : J'espère avoir ma moustache que tu aimes tant le jour de ma thèse. Merci d'être une infirmière tellement compétente que tu trouves le temps de t'occuper de ma petite famille entre 2 patients. Signé ton Zébulon.

Aux infirmières Axelle, Blandine, Carine, Laura, Charlotte, les Marions, Mathilde, Mélanie et toutes les autres que j'aurais pu oublier j'ai rarement rencontré une équipe comme la vôtre et c'est en partie pour ça que j'ai choisi de travailler avec vous plus tard. Vous êtes au top merci d'avoir pris soin de nous pendant nos 6 mois en neuro et à bientôt. **Aux AP Carla, Amandine, Flora, Laura, Sharleen** et les autres vous faites un travail exceptionnel auprès des patients.

A tout le service du 6, **Aurélié** j'ai hâte de venir te faire un coucou en Corse, **Vanessa** merci de ton investissement dans le service, **Joëlle** sas toi nous serions perdus face à la complexité de tous les prélèvements ton travail est précieux, **Virginie** heureusement que tu es là pour tous les BNP, **Anaïs** merci de donner un second souffle à tous nos patients, **Pauline et Floriane** votre bienveillance me touche et votre travail est exceptionnel, **Bérangère** merci pour ton aide

précieuse dans la prise en charge des patients, **Cécile** merci d'avoir le don pour démêler des situations sociales sans queue ni tête.

Robin : Merci à toi de nous avoir transmis ta passion pour la recherche, merci pour ce magnifique concert au pieds des Calanques.

A l'externat

Maud, Alex et Laurène : Même si nos chemins se sont séparés merci pour toutes ses belles années à vos côtés, entre asso médecine, vidéos en tout genre, soirées hebdomadaires et autres événements vous avez rythmé mon externat au rythme de vos caractères. J'ai adoré passer ces 6 premières années avec vous.

A l'AEM3 : **Thomas** merci pour toutes ses belles soirées et les superbes pizzas que l'on va déguster chez tes parents, **Mathieu** merci pour tes affiches et vidéos, **Viannot** le roi de l'orga, psychiatre peut être un jour sur Bordeaux, **Camille, Zach, Oriane, Jeremy, Louis** merci pour tout.

A mes amis d'avant cette époque

Nils : Le roi des marins, que de chemin parcouru depuis le lycée. Merci d'avoir été mon compagnon d'aventures pendant tant d'années, toujours fourré dans les bons tuyaux, toujours ce grain de folie qui nous faisait faire les 400 coups. Tu es maintenant un mari au top (peut-être bientôt un papa ??) avec ta **Caroline** et je vous souhaite à tous les 2 beaucoup de bonheur.

A toute la Team de 1^{ère} S1 : **Marie, Amandine, Amaury, J-C, Antho, Gyr, Tristan** merci pour ton Tété for Twix, **Etienne** merci pour ta liqueur de prunes et ton papator, **Kévin** merci pour tous ses midis dans ton restaurant

Warren et Quentin : Le binôme indéfectible, entre Paris et Madrid nos chemins se séparent mais c'est toujours un plaisir de prendre des nouvelles. Merci pour toutes ses années sur un terrain de foot ou de basket, un trampoline ou devant Call Of Duty.

A la liaison Lyon/Marseille

Léa : Depuis mi-juin 2023 et ce premier jeudi où je t'ai vue en retard comme moi les 2 genoux en sangie me suis dit qu'il y avait un truc. Merci de m'avoir fait comprendre assez tôt qu'envoyer des nouvelles par téléphone ce n'était pas ton truc, puis merci de m'avoir quand même accepté dans ta vie. Je ne résumerai pas tous nos souvenirs communs en 1 an ½ car l'impression de la thèse me coute déjà très cher et il faudrait un sacré nombre de pages. Comme à l'image de notre passion commune le trail ces souvenirs sont à la fois magiques avec des sensations que l'on ne

retrouve nulle part ailleurs mais aussi parfois caillouteux et semé d'embûches. Alors mettons nos meilleures chaussures et continuons à avancer ensemble main dans la main. Un grand merci pour ton soutien moral et physique dans la réalisation de cette thèse, merci de continuer à me faire vibrer comme tu sais le faire, merci pour ton humour, tes valeurs, ta gentillesse qui me donne chaque jour une raison de plus pour aimer la vie, merci de continuer à me rendre heureux.

A tous les autres : Camarades, co-internes, co externes, connaissances, rencontres et autres inspirations qui auront d'une manière ou d'une autre permis de près ou de loin la réalisation de ce travail et que j'aurais pu oublier non pas qu'ils ne m'aient pas marqué mais plutôt du fait de l'heure tardive à laquelle je termine d'écrire ces lignes. Merci à vous.

1 Table des matières

Table des matières

1	Table des matières :	1
2	Abréviations	4
3	Résumé :	5
4	Introduction :	5
4.1	Description initiale	5
4.2	Diagnostic clinique, radiologique et électroencéphalographique	6
4.3	Evolution naturelle de la maladie dans sa forme typique	7
4.3.1	Le stade prodromique	7
4.3.2	La phase aigüe	8
4.3.3	Le stade résiduel	8
4.4	Trois présentations distinctes	8
4.4.1	Forme à début brutal	8
4.4.2	Forme lente	9
4.4.3	Forme atypique	9
4.5	Mécanismes physiopathologiques	9
4.5.1	Infiltrat lymphocytaire	10
4.5.2	Réaction gliale	11
4.5.3	Implication de la granzyme B	12
4.5.4	Autres mécanismes non spécifiques	13
4.6	Compréhension actuelle de la physiopathologie de l'inflammation dans l'encéphalite de Rasmussen	14
4.7	Biologie	14
4.8	Modèle animal	15
4.9	Description de l'EEG	15
4.10	Imagerie	16
4.11	Traitement :	16
4.11.1	Chirurgie :	16
4.11.2	Principes de l'immunothérapie	17
4.11.3	Immunothérapies générales :	17
4.11.4	Immunothérapies spécifiques	18
5	Objectifs de notre étude	23

5.1	Objectif primaire	23
5.2	Objectifs secondaires	23
6	Matériel et méthodes.....	23
7	Résultats	25
7.1	Caractéristiques cliniques.....	25
7.1.1	Caractéristiques au début de l'épilepsie	28
7.1.2	Caractéristiques des crises	30
7.2	Caractéristiques biologiques.....	33
7.2.1	Diagnostic de l'ER	34
7.3	Description des modes d'entrée dans la maladie et illustrations des IRMs selon la forme	37
7.3.1	Patiente 1, imagerie initiale interprétée comme une dysplasie corticale focale (DCF)	37
7.3.2	Patient 2, forme d'évolution lente avec efficacité de l'Adalimumab pendant 6ans	40
7.3.3	Patiente 3, double chirurgie avant le diagnostic d'ER	41
7.3.4	Patiente 4, efficacité de l'Adalimumab sur une forme lente d'ER associée à une pathologie inflammatoire.....	44
7.3.5	Patiente 5, forme lente d'ER dans un contexte autoinflammatoire cutané, ophtalmologique et neurologique	45
7.3.6	Patiente 6, image de dysplasie corticale focale (DCF) initiale, échec de l'Adalimumab :	47
7.3.7	Patient 7, forme lente, traitement par Adalimumab à 2ans du début de l'épilepsie avec efficacité partielle et stabilité cognitive	50
7.3.8	Patiente 8, forme d'évolution rapide avec échec du traitement par Adalimumab en phase aigue	50
7.3.9	Patient 9, forme atypique débutant par une hémiplégie avec hemidystonie progressive, épilepsie 1 an après le début des signes neurologiques, forme d'évolution lente avec stabilisation de l'épilepsie sous Adalimumab	52
7.3.10	Patient 10, forme d'évolution rapide libre de crise sous Adalimumab.....	55
7.3.11	Patient 11, forme d'évolution rapide répondant bien à l'association IgIV et Adalimumab	56
7.3.12	Patient 16, début de l'épilepsie avant 2 ans avec forme rapide et EPC, échec de toutes thérapie immunomodulatrice et hémisphérotomie dans l'année suivant le début de l'épilepsie	58
7.4	Efficacité de l'Adalimumab.....	59
7.5	Réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction : toutes formes confondues	60
7.6	Réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction : formes d'évolution rapide	60

7.7	Réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction : formes d'évolution lente	61
7.8	Evaluation statistique de la différence d'efficacité en fonction du délai d'introduction.....	62
7.9	Effets secondaires et tolérance	62
8	Discussion :	62
9	Annexes :	66
10	Bibliographie :.....	73

2 Abréviations

ER : Encéphalite de Rasmussen

EPC : Epilepsie partielle continue

TEP : Tomographie par émission de positons

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

TNF alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

EME : Etat de mal épileptique

CD : Cluster de différenciation

LT : Lymphocytes T

LB : Lymphocytes B

BHE : Barrière hémato encéphalique

LCR : Liquide céphalo rachidien

Ac : Anticorps

EEG : Electroencéphalogramme

IgIV : Immunoglobulines intra veineuses

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SEEG : Stéréo électro encéphalographie

SB : Substance blanche

PL : Ponction lombaire

NGC : Noyaux gris centraux

CTCs : Corticoïdes

ADEM : Acute disseminated encephalomyelitis

CTCG : Crises tonico clonique généralisées

DCF : Dysplasie corticale focale

IME : Institut médico éducatif

SC : Sous cutané

AESH : Accompagnant d'élève en situation de handicap

3 Résumé :

L'encéphalite de Rasmussen (ER) est une affection cérébrale inflammatoire chronique rare entraînant une destruction progressive d'un hémisphère s'accompagnant d'une perte des fonctions de l'hémisphère atteint, associée à une épilepsie partielle pharmaco-résistante (1,2). L'ER est associée à une détérioration de l'activité électroencéphalographique de fond, à une atrophie progressive à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et à un hypométabolisme étendu à la tomographie par émission de positons (TEP) dans l'hémisphère affecté. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et électroencéphalographiques définis par les critères de Bien en 2005 (1). La première description de la maladie est faite par le Dr Theodore Rasmussen qui publie en 1958 une série de 3 cas (3). L'incidence de la maladie est variable selon les pays. Elle serait environ de 2,4 cas pour 10 millions avant 18 ans (4). L'ER est une pathologie principalement pédiatrique avec un âge classique de début avant 10 ans mais des cas à début tardifs voir chez l'adulte existent. Les connaissances en physiopathologie sur l'ER progressent et l'origine inflammatoire de la maladie n'est plus à démontrer. Sur le plan thérapeutique les anti-épileptiques ont une efficacité limitée sur les crises, les traitements immunomodulateurs (corticoïdes, immunoglobulines, voir plasmaphérèses) ont une efficacité transitoire et le seul traitement curatif consiste en une déconnexion hémisphérique avec les déficits permanents inhérents au geste. L'Adalimumab est un anticorps monoclonal qui cible le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha), il est un candidat pour le traitement médicamenteux de l'ER. Il a déjà montré une efficacité sur la fréquence des crises sur une courte série (5). Nous rapportons les caractéristiques cliniques, biologiques et à l'imagerie d'une série rétrospective et prospective multicentrique de 38 patients traités par Adalimumab.

4 Introduction :

L'ER est une affection cérébrale inflammatoire chronique rare entraînant une destruction progressive d'un hémisphère s'accompagnant d'une perte des fonctions de l'hémisphère atteint, associée à une épilepsie partielle pharmaco-résistante (1,2).

4.1 Description initiale

La première description de la maladie est faite par le Dr Theodore Rasmussen un neurochirurgien Canadien qui publie en 1958 une série de 3 cas (3). Il est en effet le premier à faire le lien entre plusieurs patients avec une épilepsie partielle parfois continue et la présence d'une encéphalite à partir de l'analyse clinique et histologique de ces 3 cas. Il montre dans cette série la pharmacorésistance de l'épilepsie associée ainsi que le pronostic sombre de cette encéphalite en l'absence de prise en charge chirurgicale. Il décrit l'atrophie corticale progressive

ainsi que le ralentissement global à l'électroencéphalogramme et les anomalies critiques et intercritiques unilatérales (décharges en région fronto-centrales gauche chez le premier patient). Dans sa série de 3 cas le tableau clinique d'entrée dans la maladie est similaire avec une épilepsie focale pharmacorésistante qui touche un seul hémisphère et plusieurs types de crises. Le tableau est évolutif et variable selon les cas avec des évolutions plus ou moins rapides vers le déclin neurocognitif il note que les caractéristiques histologiques de cette pathologie sont les mêmes et donc conclu à une entité commune. Il décrit dans son étude une première forme chez un nourrisson de 18 mois avec une phase aigüe survenant 1 mois après le début de l'épilepsie et un décès rapide 9 mois après le début des crises des complications induites par un état de mal épileptique (EME) non contrôlable. Il décrit un second cas avec une évolution rapide chez un enfant qui commence une épilepsie à l'âge de 5 ans avec un déficit moteur permanent unilatéral s'installant moins de 6 mois après le début de l'épilepsie avec une atrophie corticale unihémisphérique à 2 ans du début des crises. Il note une récupération du langage chez ce patient droitier hémisphérectomisé à gauche, patient libre de crise en post hémisphérectomie. Le 3^{ème} patient est vu à l'âge de 8ans , il a développé une épilepsie à l'âge de 2 ans et ½ avec un déficit moteur permanent et une atrophie corticale unilatérale s'installant 1 an après le début de l'épilepsie, un échec de lobectomie frontale à l'âge de 6ans puis une hémisphérectomie à l'âge de 8ans. Dans sa série le Docteur Rasmussen note une amélioration du pronostic épileptique, moteur et cognitif en post hémisphérectomie pour 2 patients et met en évidence à partir des autopsies la présence d'une inflammation du cortex et en moindre quantité de la substance blanche. Atrophie prédominant déjà dans les régions sylviennes alors que le mésencéphale, la moëlle et le cervelet sont épargnés. Dans cette série il décrit pour la première fois l'évolutivité dans le temps et l'espace des lésions d'inflammation cérébrales qui ne touchent qu'un seul hémisphère. Il présuppose déjà une origine immunitaire en décrivant l'apparition des symptômes dans un contexte post infectieux chez l'un des cas.

4.2 Diagnostic clinique, radiologique et électroencéphalographique

Le diagnostic d'ER repose sur des caractéristiques cliniques (convulsions focales et déficit cortical unilatéral progressif), électrophysiologiques (des anomalies paroxystiques unihémisphérique) et morphologiques (atrophie unihémisphérique, atteinte des noyaux gris centraux, hypersignal cortico sous cortical) et parfois sur l'histologie qui montre une infiltration de lymphocytes T CD8 et une activation microgliale. Les critères actuellement reconnus dans la littérature qui font consensus pour poser le diagnostic d'ER sont ceux fixé par Bien en 2005.

Trois critères fondamentaux sont nécessaires pour diagnostiquer l'ER (1)

(partie A) :

- 1) crises focales et déficit(s) cortical(aux) unilatéral(aux)
- 2) anomalies EEG unilatérales

3) atrophie corticale focale unihémisphérique à l'IRM avec au moins un signal hyperintense de la substance grise ou blanche et/ou un signal hyperintense ou une atrophie de la tête du noyau caudé ipsilatéral.

Si l'un de ces critères fait défaut, le diagnostic peut être posé à l'aide de deux des critères alternatifs suivants.

(partie B) :

- 1) EPC ou déficit cortical unilatéral progressif
- 2) atrophie corticale unihémisphérique progressive
- 3) propriétés histopathologiques de l'ER sur biopsie cérébrale.

Cependant, avec ces critères, le délai entre les premières crises et le diagnostic est souvent long, ce qui rend difficile l'utilisation de traitements immunologiques au stade prodromique. Quand on classe l'ER celle-ci est classiquement décrite comme une encéphalopathie épileptique infantile par l'International League Against Epilepsy sur la classification de 2022. Environ 10 % des ER débutent chez des patients adolescents ou adultes, avec une évolution clinique plus lente et un déficit neurologique résiduel moins sévère (6).

4.3 Evolution naturelle de la maladie dans sa forme typique

La forme typique de la maladie débute généralement chez l'enfant (80 % avant l'âge de 10 ans) et évolue en trois phases décrites dans la large série de 27 patients publiée par Oguni et Muto en 2010 : une phase prodromique, une phase aiguë et une phase résiduelle (7) (8). La phase initiale ou phase prodromique correspond souvent à la période pendant laquelle le diagnostic n'est pas facile à réaliser car les éléments sont rarement tous disponibles pour remplir les critères nécessaires au diagnostic.

4.3.1 Le stade prodromique

Il n'est pas spécifique, avec des crises d'épilepsie peu fréquentes et peu ou pas de déficit neurologique (par exemple une hémiparésie discrète et transitoire) ou de troubles comportementaux/cognitifs eux aussi transitoires. Le diagnostic est souvent difficile à ce stade car l'épilepsie est peu active, les crises peuvent être focales seules ou secondairement généralisées sans spécificités et les anomalies IRM ne sont pas encore présentes ou minimales. L'EEG peut montrer un ralentissement de l'activité de fond en post critique mais pas de foyer de pointes unilatérales à distance des crises. Cette phase peut durer de quelques jours jusqu'à près de 9 ans (8) d'où la difficulté diagnostique parfois importante.

4.3.2 La phase aigüe

Après la phase prodromique, tous les patients connaissent une "phase aigüe" avec des crises fréquentes et pharmacorésistantes. Dans cette phase l'EPC est présente dans 50% des cas (8). Pendant la phase aigüe, les patients développent un déficit neurologique progressif et irréversible (par exemple une hémiparésie ou une hémianopsie) et/ou un déclin cognitif et/ou des changements de comportement. L'aphasie peut survenir si l'hémisphère dominant est touché. C'est à ce stade qu'apparaît une atrophie uni hémisphérique sur l'IRM (9).

4.3.3 Le stade résiduel

Il survient des mois voire des années après le début de la phase aigüe. Il est marqué par des crises moins fréquentes mais des déficits neurologiques persistants et stables associés à une déficience intellectuelle sévère.

4.4 Trois présentations distinctes

Même si cela n'est pas clairement explicité dans la littérature il semble exister au moins 3 modes de présentation de l'ER. Ces 3 modes de présentations nous semblent importants à discerner car ils présentent chacun une évolution différente pour une même maladie. Depuis les premières descriptions de Rasmussen et la série d'Oguni (8) sur des enfants, le tableau d'épilepsie focale pharmacorésistance avec des signes en faveur d'une étiologie inflammatoire a aussi été identifié chez les adolescents et les adultes, dans ces cas la présentation clinique est différente avec une épilepsie souvent moins active et une atrophie et des déficits cognitifs qui s'installent plus progressivement ce qui amène à décrire des formes présentant des spécificités dans leurs modes évolutifs : forme de début brutale/formes lentes/formes atypiques. Nous développerons plus en détail dans notre discussion les enjeux induits par le discernement de ces 3 formes d'évolution différentes.

4.4.1 Forme à début brutal

Le premier mode de présentation associe un début brutal avec une entrée rapide parfois immédiate dans la phase aigüe elle associe des crises d'épilepsie fréquentes à un déficit moteur permanent unilatéral qui survient dans la première année suivant le début de l'épilepsie, ces patients remplissent les critères de Bien dans l'année suivant le début de l'épilepsie. Ce type de présentation apparaît chez des enfants de moins de 10ans, 19 cas sur 27 (70%) dans la série d'Oguni (8).

4.4.2 Forme lente

Le deuxième mode est un mode d'évolution plus lentement progressif dans lequel l'épilepsie est souvent moins active au départ et dans lequel le déficit moteur survient plus tardivement dans l'évolution de la maladie, généralement plus d'1 an après le début de l'épilepsie, en moyenne 3ans après le début des crises (6). Cette forme semble toucher les patients plus âgés ainsi que les adultes avec des âges allant de 12ans jusqu'à 60ans, elle touche environ 10% des patients, dans ce groupe l'utilisation des critères de Bien est mise à défaut car il faut souvent attendre plusieurs années pour les compléter (6).

4.4.3 Forme atypique

Il existe des formes plus atypiques dans lesquelles l'épilepsie n'est pas le premier symptôme et qui débutent par un déficit moteur ou cognitif. Les tableaux initiaux dans ces formes atypiques peuvent être variés avec parfois des troubles de la conscience, des mouvements anormaux unilatéraux non épileptiques, des spasmes épileptiques, des épisodes hémidystoniques, des maux de tête ou une atteinte cérébrale bilatérale (10) (11).

4.5 Mécanismes physiopathologiques

L'apparition après un épisode viral dans 60% des cas, l'évolution progressive avec atrophie, la présence d'une synthèse intra thécale dans 30% des cas et les coupes histologiques des patients avec ER sont compatibles avec une maladie à médiation immunitaire (12) (13) (14). Les observations histologiques du tissu cérébral des patients atteints d'ER ont montré des zones multifocales d'inflammation corticale accompagnées d'une infiltration lymphocytaire périneuronale (principalement des lymphocytes T CD8), d'une activation microgliale sous forme de nodules microgliaux et d'une destruction astrocytaire, des ballonnements périvasculaires, une mort neuronale et une neuronophagie (15) (16) (17). Il est important d'insister sur le fait que l'inflammation n'est pas diffuse d'emblée, elle évolue en foyers distincts, parfois à distance les uns des autres et non pas en tache d'huile (extension aux zones adjacentes d'un foyer de départ identifié). L'inflammation associée à l'ER peut être divisée en 4 stades d'après Pardo depuis 2004 (16). Le stade précoce (stade 1) consiste en un infiltrat lymphocytaire, de la gliose et une réaction microgliale qui restent localisés sans destruction/perte neuronale. Au stade intermédiaire (stade 2) on observe une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire et de la réaction microgliale qui deviennent plus diffus s'y ajoute une perte neuronale modérée à sévère et une gliose importante. Au stade tardif (stade 3) il y a moins d'infiltration lymphocytaire, la réaction microgliale est variable on observe une perte neuronale très sévère, diffuse. Au stade terminal (stade 4) il n'y a quasiment plus d'infiltrat lymphocytaire, la réaction microgliale est variable, la perte neuronale est quasiment totale apparaissent des cavitations et de la gliose corticale diffuse.

4.5.1 Infiltrat lymphocytaire

L'infiltrat lymphocytaire est très bien décrit dans les études de Pardo et se caractérise par la présence d'une infiltration de lymphocytes TCD8 dans les couches neuronales superficielles et profondes du cortex cérébral. Il est variable selon les stades de la maladie, très présent dans le stade initial de la maladie il diminue progressivement au cours de l'évolution jusqu'à atteindre son minimum de densité dans les 25 premiers mois. Il persiste tout de même des foyers inflammatoires à long terme chez certains patients plus de 60mois et jusqu'à 120mois (soit 10 ans) après le début de la maladie (18).

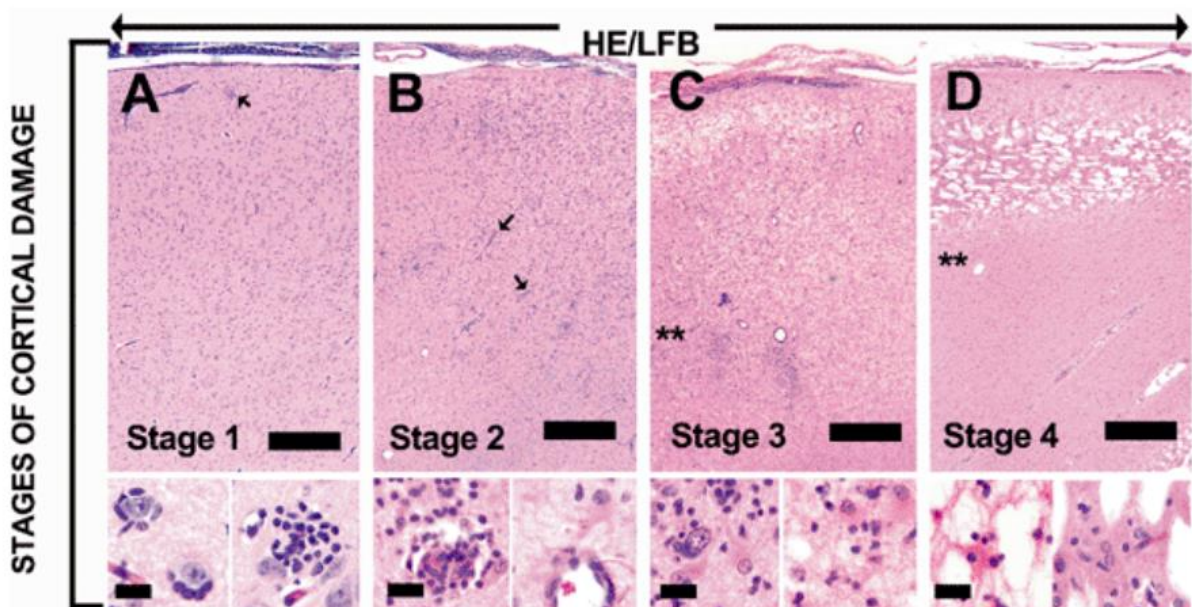


Figure 1 : Infiltrats lymphocytaire sur coupes de cerveaux de patients atteints d'ER, coloration à l'hématoxyline/éosine (HE) avec du bleu de luxol ou luxol fast blue (LFB)

- A. Au stade 1 des modifications inflammatoires minimales ou focales apparaissent. Images de lymphocytes périneuronaux et d'amas de lymphocytes.
- B. Au stade 2 les lymphocytes sont très nombreux dans les couches corticales
- C. Au stade 3 le nombre de lymphocytes diminue
- D. Au stade 4 il n'y a plus de lymphocytes on observe de la spongiose intra corticale

(16)

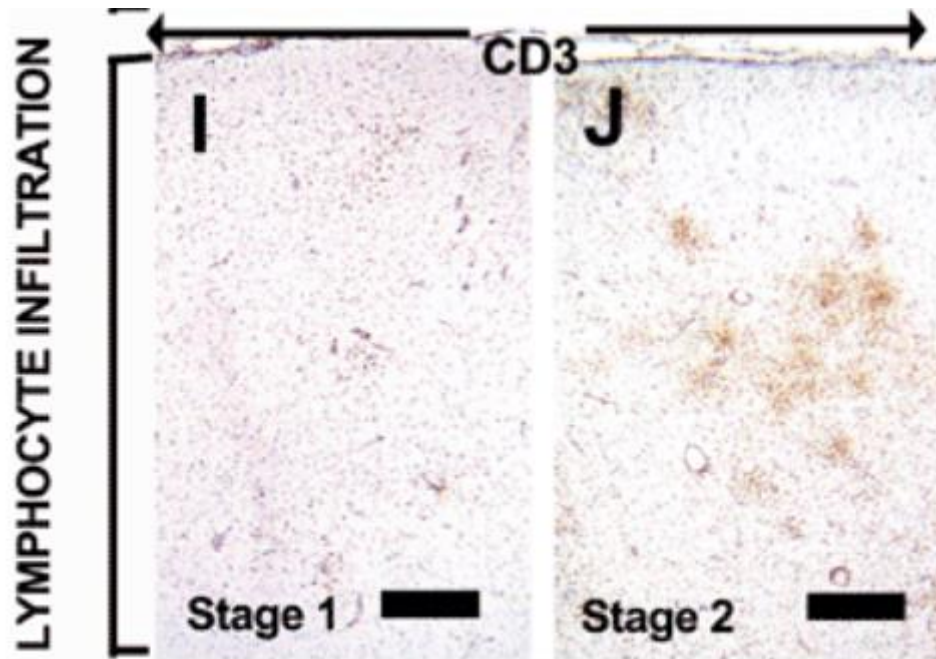


Figure 2 : Infiltrats lymphocytaires de type T marqué par le CD3

I et J : immunomarquage lymphocytaire T CD3

(16)

Les lymphocytes T cytotoxiques semblent jouer un rôle crucial dans l'ER car la plupart des cellules inflammatoires observées sont des lymphocytes T marqués par le CD3+, avec principalement des LT CD8+, peu de CD4+ (12). Dans les coupes de cerveau analysées, des expansions clonales de lymphocytes T sont observées, confortant l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun piloté par un antigène (contrairement à une attraction aléatoire de cellules ou à une réponse immunitaire secondaire) (19).

4.5.2 Réaction gliale

La glie est principalement représentée par les astrocytes elle sert de tissu de soutien pour les neurones et assure l'homéostasie cérébrale. L'astroglie définit la réaction gliale lors d'une agression par un agent pathogène quel que soit son type de façon non spécifique. Elle est associée à des modifications de la forme et de la polarité cellulaires, à la prolifération et la migration des astrocytes et à l'évolution de l'expression des protéines (17). La microglie est une des populations cellulaires de la glie, elle se compose principalement des macrophages résidents du système nerveux central. Elle constitue le premier niveau de défense contre les pathogènes quels qu'ils soient, contribuant aux réponses immunes, mais est aussi impliquée dans la réparation tissulaire. Dans l'ER la microglie s'active d'abord dans certains foyers de façon très focale jusqu'à une activation plus diffuse dans toutes les couches neuronales, les cellules

de la microglie augmente en volume et va exercer une action de phagocytose sur les cellules neuronales.

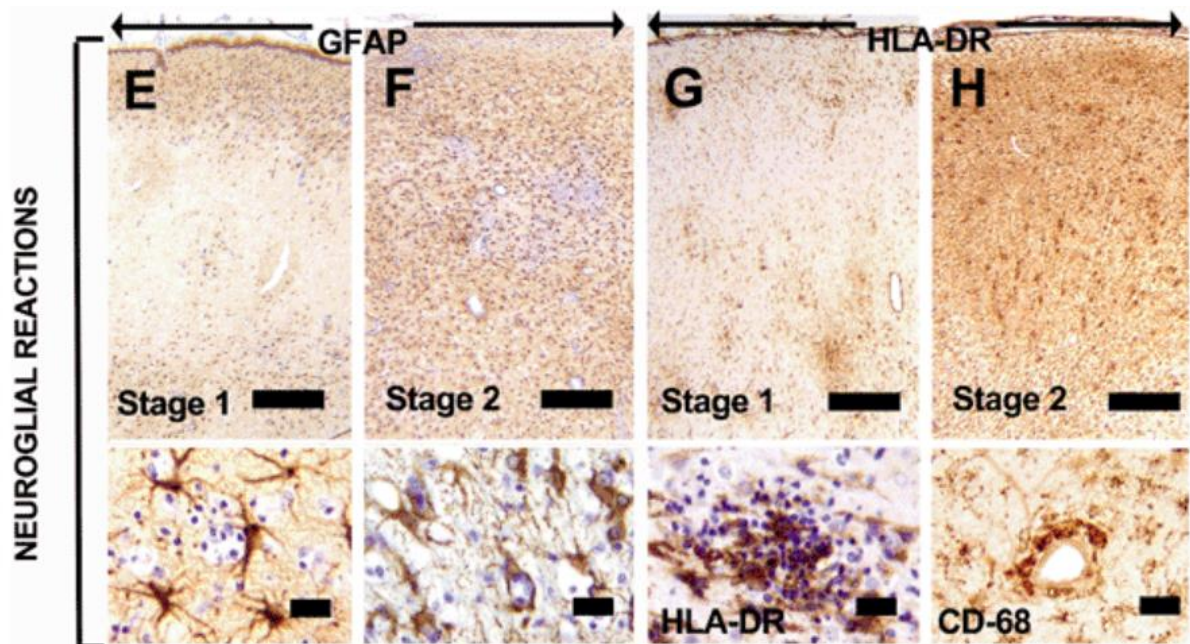


Figure 3 : Réaction microgliale sur coupe de cerveaux de patients atteints d'ER, immunocoloration de la protéine acide fibrillaire gliale ou glial fibrillary acidic protein immunostain (GFAP)

E. F. Réaction astrogliale (immunocoloration de la protéine acide fibrillaire gliale)

G. H. Activation de la microglie macrophagique (immunocoloration HLA-DR)

(16)

4.5.3 Implication de la granzyme B

Dans l'ER environ 10 % des cellules observées sur coupes histopathologiques sont granzyme-B-positives. La granzyme B (GzmB) est une protéase elle est l'un des principaux inducteurs de l'apoptose elle est exclusivement délivrée dans le cytoplasme des cellules cibles par la perforine. Dans l'ER les lymphocytes T CD8 contiennent des granules de granzyme B qui vont venir se fixer à la surface des neurones visés puis pénétrer dans le cytoplasme de la cellule entraînant par son action propre une apoptose ainsi que la libération d'autres molécules pro apoptotiques comme des caspases.

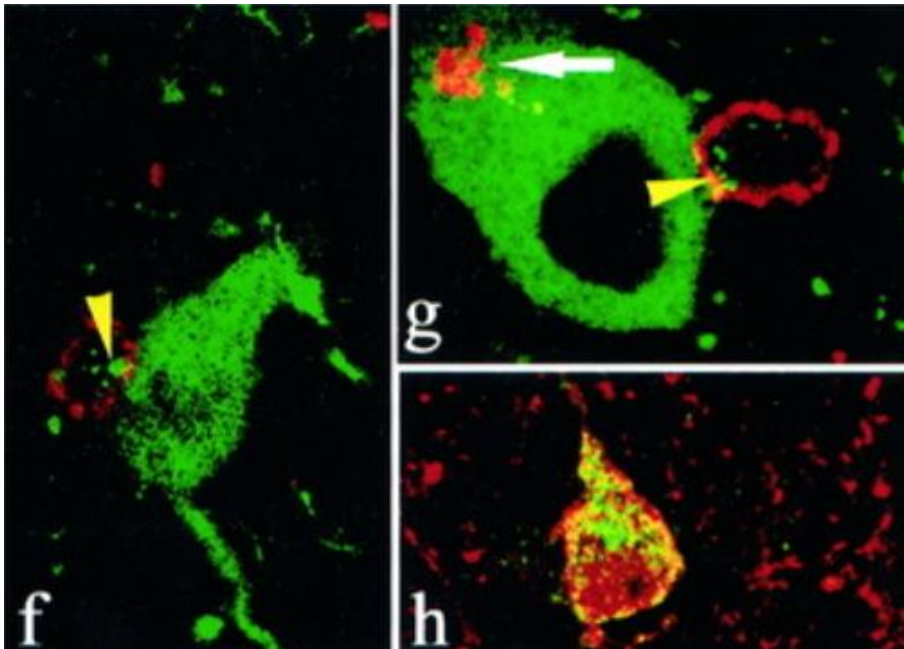


Figure 4 : Implication de la granzyme B dans la physiopathologie de l'ER

F. G : Deux cellules GrB+ attachées aux corps cellulaires de deux neurones. Double marquage pour CD3 (rouge) (reflet des lymphocyte TCD8) et GrB (vert). Les granules GrB+ (pointes de flèches) à l'intérieur du lymphocyte T CD3+ sont dirigés vers la surface neuronale.

H : Le double marquage de MAP-2 (rouge) et de la caspase-3 (vert) révèle un neurone en apoptose (12)

4.5.4 Autres mécanismes non spécifiques

Le rôle des lymphocytes B et des auto-anticorps sécrétés dans l'ER est plus controversé. Plusieurs autoanticorps ont été retrouvés dans le sérum des patients atteints d'ER (anti-GluR3, Munc18-1) (20). Ces anticorps n'ont été décrits que chez un nombre limité de patients atteints d'ER et sont retrouvés dans d'autres formes d'épilepsie. Il faut aussi noter l'implication du complexe de l'inflammasome (CASP1, NLRP1, NLRP3) qui est un complexe multiprotéique formé en réponse à des signaux de danger comme des infections ou des lésions cellulaires. Il est chargé de détecter des motifs pathogènes ou des signaux de stress et active une protéase la caspase-1. Cela entraîne la synthèse des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β , cruciales pour l'immunité innée. L'inflammasome joue un rôle dans le déclenchement de l'apoptose cellulaire en activant une forme de mort cellulaire programmée appelée pyroptose qui élimine les cellules infectées et amplifie la réponse inflammatoire.

4.6 Compréhension actuelle de la physiopathologie de l'inflammation dans l'encéphalite de Rasmussen

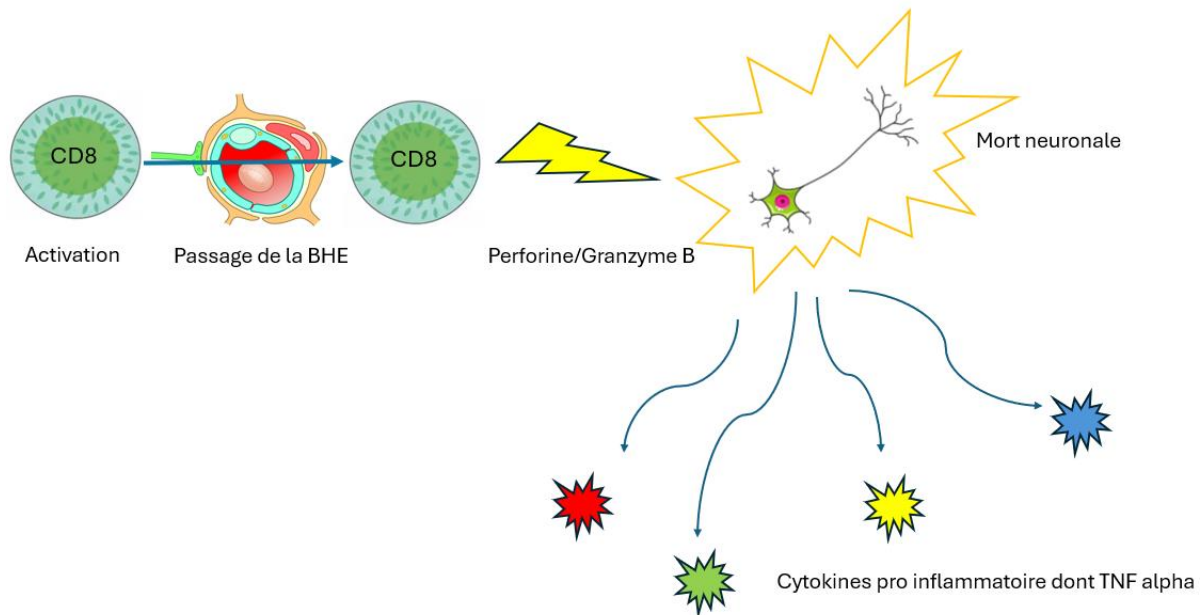


Figure 5 : Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l' ER (5)

La stimulation par un antigène non encore identifié entraîne de façon précoce l'activation d'une réponse immunitaire cellulaire médiée par les lymphocytes TCD8. Ces LTCD8+ passent la barrière hémato encéphalique (BHE) et sont retrouvés dans les coupes histologiques de cerveaux en proportions variables selon le stade de la maladie. L'infiltrat lymphocytaire entraîne une réponse de la glie et de la microglie consistant en une réaction astrogliale avec lésions des astrocytes ainsi qu'une activation microgliale macrophagique. La libération de cytokines pro-inflammatoires (IL1beta, IL18, TNF α) (21), ainsi que la libération de granzyme B par les LTCD8 participent à la mort neuronale progressive. Le rôle exact des LB est débattu mais semblerait secondaire à la reconnaissance d'un antigène produit par la destruction neuronale. L'atteinte d'un seul hémisphère n'est actuellement pas élucidée, une des hypothèses pourrait être la présence concomitante d'une anomalie de développement cortical unilatérale qui serait le point de départ de la réaction inflammatoire. Une autre piste de réflexion dans la compréhension de la maladie serait une prédisposition génétique à développer une réponse inflammatoire disproportionnée en réponse à une stimulation antigénique. La compréhension de cette physiopathologie permet de cibler les axes de recherche thérapeutiques vers les bio thérapies ayant une activité anti inflammatoire ciblée.

4.7 Biologie

L'analyse sanguine des patients atteints d'ER ne montre pas d'anomalies spécifiques. L'analyse du liquide céphalo rachidien (LCR) est anormale (augmentation de la protéinorachie ou/et une augmentation du nombre de cellules et/ou synthèse intra thécale) dans certains des cas mais il n'existe aucun biomarqueur spécifique (18, 19, 20). Il n'existe aucun auto-anticorps clairement associé à l'ER (certains ont été décrits mais avec une faible sensibilité et aucune spécificité) (25). L'analyse longitudinale du LCR chez les patients atteints d'ER a montré une augmentation initiale des niveaux de lymphocytes T CD4+ et CD8+, de TNF- α , d'IFN- γ , d'IL-12 et de Granzyme B (14). Il est intéressant de noter que les LT CD8+, l'IFN- γ et l'IL-12 diminuent au cours de l'évolution de la maladie, tandis que la production de Granzyme B, de TNF- α et de CD4+ reste élevée. Ceci suggère que le processus cytotoxique crucial contribue aux mécanismes physiopathologiques au cours de la phase aiguë de la maladie et diminue au stade avancé.

4.8 Modèle animal

Une seule étude a pu reproduire les caractéristiques histologiques et cliniques de l'ER dans un modèle murin expérimental. Les auteurs ont transféré du sérum du sang périphérique humain de patients atteints d'ER vers des souris immunodéficientes sévères (26). Dans ce modèle, 84 % des souris ont eu des convulsions, de plus les souris transplantées avec du plasma irradiés (destruction des virus) ont également eu des convulsions réfutant ainsi une médiation virale. Les souris recevant des anticorps (Ac) seuls sans monocytes n'ont pas eu de convulsions, excluant le rôle de facteur humoral de la maladie. Dans l'ensemble, ces données soutiennent la justification de l'immunothérapie dans l'ER, et en particulier du traitement ciblant l'immunité des lymphocytes T. Chez les souris l'administration précoce en pré symptomatique (avant la première crise) de bloqueurs de l'alpha 4 intégrine, le Natalizumab, un anti inflammatoire utilisé notamment dans la SEP, a permis d'éviter la survenue de crises cliniques et électrophysiologique, l'administration après la première crise a permis de réduire la proportion de souris avec crises. Les données suggèrent une fenêtre thérapeutique avec un potentiel bénéfique plus élevé au début de la maladie, lorsque les dommages neuraux et astrocytes sont limités et que l'inflammation cérébrale pourrait être inversée. L'auto-immunité et l'inflammation persistantes avec infiltration de lymphocytes T observés à un stade avancé plaident en faveur de l'intérêt de l'immunothérapie même à un stade avancé pour ralentir l'aggravation neurologique et comme traitement ayant un effet antiépileptique.

4.9 Description de l'EEG

L'électroencéphalogramme (EEG) dans l'ER présente des anomalies critiques et intercritiques unilatérales, l'EEG peut montrer un ou plusieurs foyers critiques et intercritiques qui ne persistent pas à distance des crises dans le stade prodromal. L'émergence d'une activité delta persistante sur l'hémisphère affecté avec un rythme de fond normal controlatéral, associé à des anomalies épileptiformes intercritiques indépendantes sur l'hémisphère non affecté à distance des crises apparaissent tardivement mais sont assez spécifiques du diagnostic (27). Les anomalies

intercritiques avec notamment la présence d'un foyer lent surviennent de façon majoritaire dans les régions temporales et frontales, parfois pariétal, plus rarement occipital. Il existe parfois des anomalies intercritiques bilatérales (9) mais celles-ci ne sont pas spécifiques et leur présence est concomitante de l'aggravation et de la détérioration cognitive.

4.10 Imagerie

L'IRM est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi de l'ER. L'IRM au moment de la première crise quand celle-ci est réalisée est le plus souvent normale. Les anomalies les plus décrites au stade initial de la maladie sont des hypersignaux en T2 et FLAIR non spécifiques de la substance blanche et de la substance grise ainsi que de la tête du noyau caudé. Au cours de l'évolution de la maladie se développe une atrophie unilatérale hémisphérique qui prédomine au niveau des régions insulaires, temporales et pariétales ainsi qu'une atrophie des noyaux caudés et du putamen (28) (29). L'IRM peut être normale pendant plusieurs années et les anomalies sont d'aggravation progressive puis ont tendance à se fixer après plusieurs années d'évolution, aucune grande série de cas ne décrit les évolutions à l'IRM de patients atteints d'ER (30). Certaines images IRM peuvent initialement être interprétées comme des dysplasies corticales focales, l'évolutivité de l'imagerie avec l'apparition de l'atrophie corticale et des noyaux gris centraux, les caractéristiques au TEP notamment la présence d'un hypométabolisme plus étendu que le foyer de départ des crises (épilepsie unilobaire avec un TEP multilobaire) et la clinique permettant de trancher (31). Il existe peu d'études montrant l'atteinte hémisphérique au TEP scanner seulement quelques case report (32). On observe un hypométabolisme des régions atteintes, peu marqué initialement, s'étendant secondairement à l'ensemble de l'hémisphère atteint (32,33).

4.11 Traitement :

Le traitement de l'ER a comme objectif d'arrêter le processus inflammatoire pour stopper les crises et la destruction du cortex qui conduisent à la détérioration cognitive et motrice. Une polythérapie antiépileptique est systématiquement nécessaire avec une efficacité limitée sur les crises, aucun médicament anti-crise n'a montré de supériorité par rapport aux autres (34) (1).

4.11.1 Chirurgie :

Le traitement de référence reste la déconnexion hémisphérique de l'hémisphère atteint (35) (36). L'un des objectifs de cette chirurgie est d'arrêter les crises (efficace dans près de 80% des cas) et d'éviter ou limiter la détérioration cognitive du stade résiduel (36). Initialement, la chirurgie de déconnexion consistait en la résection quasi complète d'un hémisphère (hémisphérectomie), mais cela comporte des risques à moyen terme notamment l'apparition à court ou moyen terme d'une hydrocéphalie, la présence de saignements, des déformations de la voute crânienne ou

encore une hémisidérose. L'hémisphérotomie se développe progressivement grâce aux neurochirurgiens Français Olivier Delalande et Canadien Jean-Guy Villemure à partir des années 1990, elle consiste en une déconnexion fonctionnelle de l'hémisphère atteint et comporte moins de complications d'ordre neurochirurgicales (37). La décision chirurgicale et le timing de l'intervention sont assez simples lorsque l'épilepsie est sévère et très active avec un déficit moteur, ils restent cependant encore difficiles dans les formes d'évolution lente avec déficit neurologique limité ainsi que chez l'enfant plus âgé ou chez l'adulte d'autant plus lorsqu'il s'agit de l'hémisphère dominant. Même si le moment optimal de l'intervention chirurgicale reste débattu une intervention chirurgicale précoce peut prévenir l'atteinte de l'hémisphère normal controlatéral et la détérioration cognitive progressive tout en ayant un potentiel de récupération motrice et du langage supérieur. Dans le cas typique d'apparition de l'ER chez le jeune enfant, les capacités linguistiques sont en partie soutenues par l'hémisphère controlatéral (par un phénomène de réorganisation fonctionnel appelé crowding) si l'intervention chirurgicale est réalisée avant l'âge de 10 ans, même si ces enfants gardent des difficultés de langage sur le long terme (38) (39) (40) (41). En général la récupération de la marche autonome est attendue alors que la motricité fine notamment de la main ne l'est pas (<10% des cas). Le fait d'intervenir sur un hémisphère supportant la fonction du langage n'est pas pour autant une contre-indication à la chirurgie du fait du potentiel de récupération. Enfin, chez l'adolescent ou l'adulte, une chirurgie de résection plus focale pourrait améliorer l'issue des crises chez certains patients (42). Parmi les procédures chirurgicales de déconnexion hémisphérique, les techniques d'hémisphérotomie présentent les meilleurs résultats en termes d'issue des crises (43) (44). En cas de récurrences des crises une deuxième chirurgie peut permettre une déconnexion complète quand certaines communications inter hémisphériques persistent (45).

4.11.2 Principes de l'immunothérapie

Une approche pharmacologique avec des agents agissant sur l'inflammation par modulation du système immunitaire, et en particulier sur l'immunité des lymphocytes T est une stratégie thérapeutique qui trouve sa place dans l'arsenal actuel de façon concomitante à l'avancée des connaissances de la physiopathologie de la maladie. Sur la base de la physiopathologie, plusieurs agents actifs sur le système immunitaire ont été proposés dans l'ER. Les premières thérapies anti inflammatoires à avoir été essayé sont les corticoïdes, les immunoglobulines et les échanges plasmatiques depuis les années 90 avec quelques cohortes de plus de 20 patients. Avec les progrès dans la compréhension de la physiopathologie des maladies inflammatoires (granulomatose, uvéite, et la sclérodermie) apparaissent des thérapies plus ciblées initialement le Tacrolimus (depuis 2004) puis le Rituximab (depuis 2008) l'Azathioprine (depuis 2010), le Mycophénolate Mofétil (depuis 2015), le Natalizumab et plus récemment l'Adalimumab avec une étude de 2016.

4.11.3 Immunothérapies générales :

Il existe peu d'essais cliniques conçus sur l'approche immunitaire de l'ER, des courtes séries de cas, le plus souvent moins de 20 patients existent, essentiellement sur les corticostéroïdes et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). L'utilisation seule des corticoïdes à forte dose ou en association avec les IgIV semble montrer son efficacité sur l'épilepsie partielles continues associée à l'ER (46) (47) (48), cependant les protocoles sont très variables entre des doses quotidiennes de corticoïdes per os à 1mg/kg/j ou des bolus jusqu'à 20mg/kg/j sur 3 à 5 jours. Les immunoglobulines seules semblent montrer une efficacité dans certaines séries (49) (50) (51), efficacité initiale avec échappement rapide dans la première année ainsi que des durées de suivies courtes (seulement quelques case report avec des durées de suivi supérieures à 1 an), les protocoles sont le plus souvent des doses à 2g/kg sur 2 à 5 jours. Ces séries de cas évaluent principalement les effets sur le cours terme (52) (53).

4.11.4 Immunothérapies spécifiques

Récemment une revue de la littérature a repris l'ensemble des essais concernant les thérapies immunomodulatrices utilisées dans l'ER (5).

4.11.4.1 Tacrolimus

L'un des premiers traitements étudiés ciblant spécifiquement les lymphocytes a été le tacrolimus. Le tacrolimus est un anti-calcineurine qui inhibe la réponse immunitaire des lymphocytes T. Il a montré une faible efficacité sur les crises dans certaines séries notamment celle de Bien en 2004 (54) (4). Cependant, il semble avoir ralenti la dégradation cognitive et l'atrophie progressive sur l'IRM par rapport à une cohorte historique non traitée dans ces mêmes séries. Takahashi rapporte en 2013 une stabilisation cognitive chez 75% des patients et une amélioration motrice de 8% dans leur série. Par rapport au traitement par IgIV, l'utilisation du tacrolimus était associée à une réponse clinique comparable, mais également à un taux d'événements indésirables plus élevé (50). Dans d'autres cas rapportés, 3 patients n'ont pas répondu au tacrolimus (55) (56) (57). La question de son utilisation en pratique clinique pourrait se discuter en cas de régression cognitive au premier plan avec des crises peu invalidantes en compléments d'un traitement anti épileptique efficace.

4.11.4.2 Rituximab

La justification physiopathologique du rituximab ne semble pas évidente à première vue en raison de son effet anti-CD20/cellules B alors que l'inflammation dans l'ER est principalement médiée par les lymphocytes T. Cependant il est à noter que les lymphocytes B jouent également un rôle dans l'activation des cellules T grâce à leurs activités de présentation d'antigène et de production de cytokines. Le rituximab pourrait donc agir comme un traitement indirect anti-cellules T (58). Certains rapports de cas ont suggéré un effet bénéfique sur 3 patients au total avec une

amélioration de la fréquence des crises, des capacités de marche et de langage et une diminution de la gravité des crises (55) (59). D'autres n'ont trouvé qu'un effet transitoire sur 1 patient (55) ou aucun effet sur 5 patients au total (60) (61) (62) (56) (63).

4.11.4.3 Azathioprine

L'Azathioprine est un inhibiteur de la synthèse des purines qui entraîne une diminution de la prolifération des lymphocytes T et l'apoptose des lymphocytes T activés. Une seule étude rétrospective a rapporté son utilisation dans une cohorte pédiatrique de 53 enfants atteints d'ER en relais de la corticothérapie initiale (53). Dans cette série de Pellegrin l'azathioprine a augmenté le délai avant l'apparition de l'EPC, avant la survenue d'une hémiparésie et avant la réalisation de l'hémisphérotomie comparé au groupe sans azathioprine. Néanmoins 25/30 patients traités par azathioprine ont développé une hémiparésie contre 20/23 sans azathioprine et 19/30 patients traités par azathioprine ont développé une épilepsie partielle continue contre 20/23 sans azathioprine. Il n'y a pas eu d'effet significatif sur la progression de l'atrophie corticale en IRM, ni sur l'évolution cognitive. Dans les rapports de cas/autres séries, 4 patients n'ont pas répondu à l'azathioprine (63) (64).

4.11.4.4 Mycophénolate Mofétil

Le Mycophénolate Mofétil agit en inhibant la synthèse des purines dans les lymphocytes T induisant leur apoptose. Seuls quelques cas sont décrits dans la littérature, un avec arrêt des convulsions et détérioration neurologique après une utilisation précoce en association avec le cyclophosphamide (65). Un autre avec arrêt de la détérioration neurologique (patient sans crise dans son historique) (66) et un dernier avec diminution des convulsions et amélioration neurologique (67). Il existe deux autres rapports de cas sans efficacité rapportée (55) (56).

4.11.4.5 Anakinra

L'Anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1) qui bloque l'activité inflammatoire de l'IL-1 α et de l'IL-1 β . Leurs récepteurs sont exprimés à la fois dans les neurones et dans les cellules gliales. L'IL-1 β possède des propriétés ictogènes dans divers modèles de crises (68) (69) et les antagonistes des récepteurs de l'IL-1 ont montré un effet antiépileptique chez la souris (70) (71). Un rapport de cas d'utilisation de l'anakinra chez un patient atteint d'ER, 28 ans après le début clinique, a montré un arrêt complet des crises pendant une période de 13 mois sans récurrence (72). Des données supplémentaires sont nécessaires pour étayer son rôle dans l'ER.

4.11.4.6 Natalizumab

C'est un anticorps anti-CD49 qui agit en inhibant la migration des cellules immunitaires à travers la barrière hémato-encéphalique. Son efficacité a été bien démontrée dans la sclérose en plaques. D'un point de vue physiopathologique, son utilisation dans l'ER semble intéressante, notamment dans la phase précoce de la maladie, afin d'éviter l'invasion du cerveau par les Lymphocytes T. Un rapport d'un cas unique aurait montré une réduction significative des crises sans décrire l'évolution neurologique (63). Un autre rapport de cas n'a pas trouvé d'efficacité du natalizumab (73). Au vu des données expérimentales chez la souris (efficacité en cas d'utilisation précoce, inefficacité une fois la phase aiguë passée) (26), il semblerait utile d'étudier son efficacité dans la phase très précoce de la maladie.

4.11.4.7 Autres thérapies ciblées

Le cyclophosphamide est un agent alkylant à effet immunosuppresseur. 7 cas de son utilisation ont été décrits dans la littérature. Un seul cas de stabilisation clinique pendant 6 mois avec récurrence (74). Les autres cas publiés n'ont montré aucune efficacité (75) (76) (77). La mitoxantrone est un dérivé de l'anthracènedione entraînant une inhibition des lymphocytes B, des lymphocytes T et de la prolifération des macrophages, une inhibition de la présentation des antigènes et inhibition de la libération de cytokines telles que l'IFN- γ et le TNF- α . Une étude (76) rapporte deux cas d'ER apparaissant à l'âge adulte avec arrêt de l'épilepsie partielle continue et diminution de la fréquence des crises (d'hebdomadaire à mensuelle). L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le CD52 qui entraîne une déplétion lymphocytaire à long terme. Chez un cas il a été observé une amélioration transitoire des convulsions et de l'état neurologique mais avec une ré-aggravation rapide (56).

4.11.4.8 Cas particulier de l'Adalimumab

L'Adalimumab est un médicament appartenant à la classe des anti TNF alpha et semble montrer une efficacité sur la réduction du nombre de crises chez certains patients. L'Adalimumab est une biothérapie utilisée depuis 2002 surtout dans des affections rhumatologiques ou inflammatoires, les indications de l'AMM sont la polyarthrite juvénile, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, les uvéites (78). Chez l'enfant, l'AMM est à 2 ans dans le cas des uvéites. Dans la plupart des essais contrôlés randomisés les effets secondaires sont relativement rares et peu graves consistant principalement en un sur-risque d'infections respiratoires hautes, de réactions au point d'injection ou de céphalées (79). Dans ce contexte, après avoir observé une bonne tolérance et une amélioration clinique chez une patiente avec arthrite chronique juvénile, uvéite et ER, notre équipe de Marseille a proposé à partir de 2009, l'utilisation de l'Adalimumab dans l'ER. Initialement une étude descriptive a répertorié tous les cas traités par Adalimumab entre 2009 et 2015 et les résultats ont été publiés dans le journal *Epilepsia* en 2016 (80). Cet article rapporte les

cas de 11 patients traités par Adalimumab après échec de thérapies immunomodulatrices et pour lesquels le rapport bénéfice/risques de la chirurgie n'était pas en faveur d'une chirurgie en première ligne. Les patients avaient commencé une épilepsie en moyenne à 6ans et 5mois et 5/11 avaient une EPC. Les premiers résultats étaient prometteurs sur la diminution en fréquence du nombre de crises (45 % des patients ont montré une amélioration significative des crises) sans effets secondaires majeurs (80).

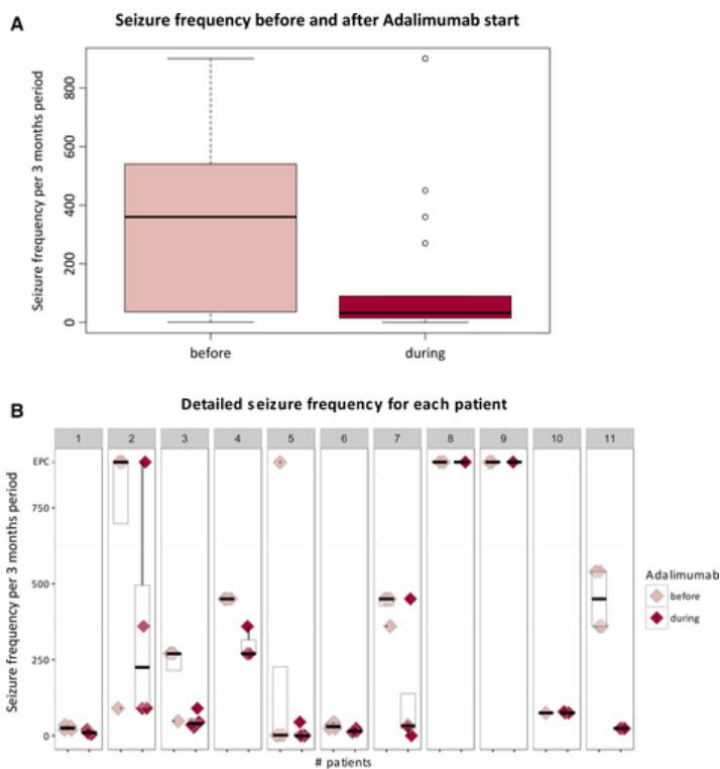


Figure 6 : Représentation du nombre de crises avant Adalimumab puis après administration

A. Fréquence des crises avant et pendant le traitement par l'Adalimumab. Graphique à barres illustrant la fréquence globale des crises avant et pendant le traitement par l'Adalimumab pour tous les patients : en moyenne 360 avant contre 32 crises après (sur une période de 3 mois).

B. Parcelles de points illustrant le résultat individuel de la fréquence des crises avant et pendant le traitement par l'Adalimumab pour chaque patient. L'axe des y représente le nombre médian de crises par périodes de 3 mois, évalué sur les 12 mois avant et après le début de l'Adalimumab.

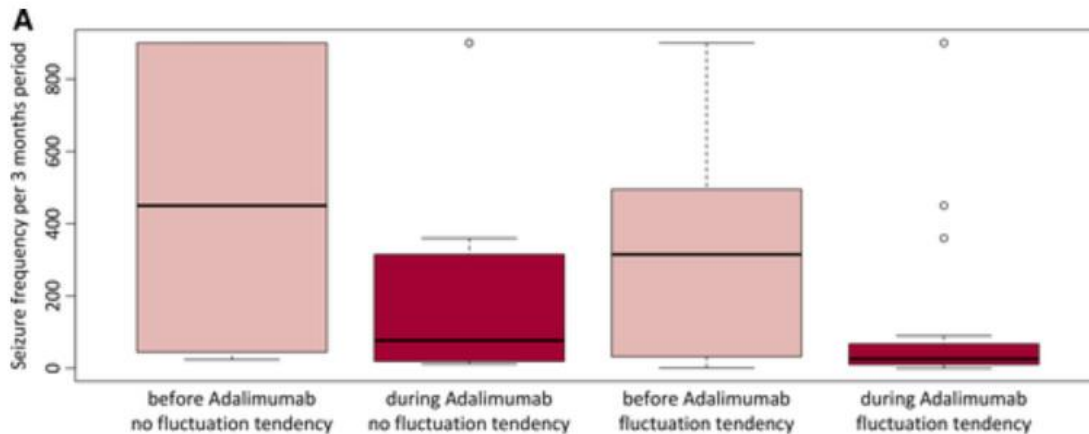


Figure 7 : Effet de l'Adalimumab en fonction de la variabilité du nombre de crise chez les patients

A. Effet de l'Adalimumab chez les patients avec ou sans tendance aux fluctuations de la fréquence des crises. Graphique à barres illustrant la fréquence des crises en fonction de l'existence d'une tendance spontanée aux fluctuations.

B. Cette figure met en évidence la diminution significative de la fréquence des crises chez les patients avec (ligne verte) et sans tendance (ligne jaune) aux fluctuations.

(80)

Devant ces premiers résultats prometteurs, l'Adalimumab a été utilisé en France comme traitement de 2ème ligne après échec des corticoïdes et/ou des immunoglobulines et avant l'hémisphérotomie dans de nombreux centres experts. Cependant, la durée moyenne de suivi dans l'étude initiale était de 18 mois uniquement (entre 9 et 54 mois). A ce jour, très peu de données fournissent une information précise sur l'efficacité, ni la tolérance de l'utilisation de ce produit à plus long terme. Cette information est indispensable pour confirmer la place de l'Adalimumab dans l'arsenal thérapeutique contre l'ER.

Les conclusions de cette étude, à partir des résultats sur la réduction des crises et la connaissance de la physiopathologie, sont qu'il semble exister 3 fenêtres d'indication des immunothérapies :

- Dans la phase très précoce de la maladie (stade prodromique) dans le but de bloquer le processus immunitaire/inflammatoire avant l'apparition de l'épilepsie réfractaire
- Si la balance bénéfico-risque n'est pas en faveur de la chirurgie, notamment dans les formes atypiques avec une évolution lente et des déficit neurologique limité et dans les formes d'apparition tardive (adolescent, adulte)
- En cas d'aggravation des crises (en particulier l'état de mal épileptique) avant une éventuelle intervention chirurgicale de sauvetage.

5 Objectifs de notre étude

L'objectif de notre travail est de d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Adalimumab ainsi que de décrire les caractéristiques clinique, biologiques et radiologiques sur une cohorte nationale de 38 patients traités afin d'essayer en s'aidant des données de la littérature pré existante de préciser la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique de l'ER.

5.1 Objectif primaire

Documenter l'efficacité sur les crises épileptiques de l'Adalimumab à long terme jusqu'à 2 ans chez les patients de la cohorte française. Etablir un taux de répondeur, un taux de rétention à 3mois, 1an et 2 ans. Recueil pour tous les patients sous Adalimumab inclus, des données cliniques, biologiques et d'imagerie (IRM cérébrale).

5.2 Objectifs secondaires

Documenter la tolérance de l'Adalimumab à long terme (2 ans). Rechercher de facteurs pronostiques de bonne réponse au traitement par Adalimumab.

6 Matériel et méthodes

La mise en place d'un traitement par Adalimumab chez un patient porteur d'une ER nécessite la réalisation d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au sein d'un centre de référence Epilepsies Rares si on respecte les règles de bonnes pratiques cliniques. La RCP est organisée de façon locale ou nationale, celle-ci permettait de confirmer le diagnostic quand celui-ci n'était pas évident ainsi que de préciser le traitement à mettre en place en première intention. La majorité des patients présentaient les critères de Bien, certains patients ne remplissaient pas tous les critères mais le diagnostic était posé après RCP nationale en cas de forte suspicion. Tous les patients porteurs d'une ER traités par Adalimumab sont référencés dans un centre de référence et nous avons donc contacté les 7 centres de référence français Epilepsies Rares (AP-HP Necker Enfant malades, AP-HP Pitié-Salpêtrière, CHU de Lille, Hospices civils de Lyon, APH Marseille, CHU Nancy, Hôpitaux universitaires de Strasbourg.) pour recueillir les données des 11 patients inclus dans l'étude princeps et établir la liste des patients porteurs de ER ayant bénéficié d'un traitement par Adalimumab depuis 2015. Nous avons ainsi inclus au total dans notre étude 11 patients de l'Hôpital Timone Marseille, 10 patients de la Fondation Rothschild Paris, 2 patients du CHU Bordeaux, 2 patients du CHU de Strasbourg, 2 patients du CHU de Toulouse, 3 patients du CHU de Lyon, 5 patients du CHU de Lille, 1 patients de l'Hôpital Robert Debré Paris, 1 patient du CHU de Montpellier et 1 patient du CHU de Rennes. Nous avons recueilli avec l'aide d'un attaché

de recherche clinique les fiches de non-opposition, les fiches d'inclusion et de suivi, collecté les comptes rendus de consultations, d'hôpital de jour, d'hospitalisation conventionnelle les données cliniques, biologiques et radiologiques. Les données ont été anonymisées dans les centres et recueillis de manière sécurisée. Notre étude est observationnelle rétrospective initialement, car nous avons inclus les 11 patients inclus dans l'étude multicentrique (7 centres) du docteur Lagarde qui s'est déroulée entre 2009 et 2015, puis prospective avec inclusion de tous les patients porteurs d'une ER traités par Adalimumab en France quel que soit leur âge, la dernière inclusion a eu lieu le 09/12/2022. Nous n'avons pas inclus les patients porteurs d'un diagnostic différentiel, les patients porteurs d'une ER non traité par Adalimumab et les patients pour lesquels nous n'avons pas de recueil de non-opposition. Le suivi c'est poursuivi pendant un an en cas d'arrêt de l'Adalimumab et les patients sortaient de l'étude à partir du moment où ils étaient hémisphérotomisés. L'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) a bien été pris et l'étude a obtenu une autorisation de recherche médicale auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La posologie du traitement par Adalimumab dépendait du poids, pour les < 40kgs : 20 mg tous les 15 jours et pour les >40 kgs : 40 mg tous les 15 jours. Certains patients ont reçu des doses sus cités de façon hebdomadaires quand le traitement semblait montrer une efficacité partielle ou lorsque les taux d'Adalimumab étaient trop bas. L'injection était réalisée en sous cutanée (SC), seule ou en association avec d'autres thérapies immunomodulatrices, corticoïdes en cure courtes intra veineuse ou en prise quotidiennes per os et/ou des immunoglobulines en cures courtes sur 2 à 5 jours.

L'efficacité du traitement a été mesurée en comparant la fréquence des crises lors des différentes venues des patients en hospitalisation complète, consultation ou hospitalisation de journée. Nous avons classé le nombre de crise pour chaque patient en 3 catégories : crises quotidiennes, crises hebdomadaires et crises mensuelles. Nous avons ensuite estimé la réduction du nombre de crise et classés nos patients en répondeurs (diminution de la fréquence des crises >50%), en répondeurs partiels (diminution de la fréquence des crises entre 25 et 50%) et en non répondeurs (pas de réduction de la fréquence des crises ou réduction <25%). Nous avons estimé cette réduction dans l'ensemble de la cohorte puis pour chacune des formes d'évolution (rapide et lente, les formes atypiques ont été classés parmi les formes d'évolution lente). Pour chaque forme l'efficacité a été mesurée à 3 mois, à 1 an et à 2ans suivant l'introduction de l'Adalimumab et pour chaque patient nous avons déterminé si une hémisphérotomie avait été réalisé et si oui quel délai après le début de l'épilepsie et quel délai après l'introduction de l'Adalimumab. Nous avons ensuite effectué des analyses statistiques pour voir s'il existait une différence significative sur la réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction de l'Adalimumab, avec pour les formes rapides un délai d'introduction < ou > 6mois et pour les formes lentes un délai d'introduction < ou >2ans, aucun patient n'a eu d'Adalimumab dans la première année suivant le début de l'épilepsie dans cette forme d'évolution lente. Nous avons utilisé un test exact de Fisher en comparant forme par forme l'efficacité sur les crises en fonction du délai d'introduction.

7 Résultats

7.1 Caractéristiques cliniques

Nous avons au total collecté les données suivantes pour 38 patients atteints d'ER et traités par Adalimumab : date de naissance, sexe, antécédents médicaux ou chirurgicaux, convulsions fébriles dans l'enfance, maladies auto-immunes, antécédents familiaux, latéralité, date et âge de début de l'épilepsie, type, fréquence, durée et type de crises au début de l'épilepsie, présence ou pas d'une EPC au diagnostic, date de début de l'Adalimumab, présence ou non d'un déficit moteur au diagnostic ou dans l'évolution de la maladie, réalisation d'une hémisphérotomie et si oui délai par rapport au début de l'épilepsie et par rapport au début du traitement. Nous avons ensuite récupéré les données d'imagerie avec IRMs et TEP scanners pour 13 patients de la cohorte, les résultats des ponctions lombaires pour 23 patients de la cohorte et les traitements essayés en plus de l'Adalimumab pour 20 patients. Dans notre cohorte nous avons distingué 3 formes d'évolution de la maladie : la forme d'évolution rapide qui associe un début brutal avec des crises d'épilepsie fréquentes, une phase prodromique courte voire inexistante et une phase aigüe qui débute rapidement avec souvent une épilepsie partielle continue, dans cette forme le déficit moteur fixé unilatéral survient alors dans la première année suivant le début de l'épilepsie. 20 patients sur 38 soit 53,6% de notre population présentent ce type de forme ce qui est en dessous de ce qui est décrit généralement dans la littérature. Cela peut s'expliquer par le fait que notre population comprend plusieurs grands enfants/adolescents et adultes qui sont plus susceptibles de présenter une évolution lente. La deuxième forme est une forme d'évolution lente dans laquelle l'épilepsie est souvent moins active initialement, la phase prodromique peut durer jusqu'à plusieurs années avec un déficit moteur qui survient plus tardivement dans l'évolution de la maladie, plus d'1 an après le début de l'épilepsie, cette forme touche 16 patients sur 38 soit 42% des patients de notre population. Nous décrivons 2 formes atypiques par leur présentation chez 2 patients qui présentent un déficit moteur préexistant avant le début de l'épilepsie. Notre cohorte comporte 23 femmes (60%) et 15 hommes (40%) comme ce qui est observé dans la littérature. 3 patients sur 38 (8%) ont une maladie auto-immune associée à l'ER (arthrite chronique juvénile, uvéite postérieure et vitiligo présents avant l'ER, acute disseminated encephalomyelitis ADEM), 17 patients sur 38 (45%) avaient des antécédents personnels notables, prématurité modérée pour 2 d'entre eux, 2 patients ont présenté des rashs au tegretol, 2 patients étaient suivis pour de l'asthme, 1 patient avait une malformation artérioveineuse lombaire et un épéndymome, 1 patient avait une microcéphalie à la naissance avec un PC au 6^{ème} percentile, 1 patient provenait d'une grossesse obtenue par fécondation in vitro. 33 patients sur 38 (87%) étaient des droitiers et 5 patients sur 38 (13%) étaient gauchers. 17 patients sur 38 (45%) avaient une atteinte de l'hémisphère droit et 21 patients sur 38 (55%), comme retrouvé dans la littérature, avaient une atteinte de l'hémisphère gauche, parmi ceux avec atteinte de l'hémisphère gauche, tous étaient des droitiers et avaient donc une atteinte de leur hémisphère dominant.

Forme	Quantités	% du Total	% cumulés
Atypique	2	5.3 %	5.3 %
Lente	16	42,1%	47,4 %
Rapide	20	53.6 %	100.0 %

Figure 8 : Différentes formes d'évolution de la maladie dans notre population

Número du patient/sexe/lateralité de l'atteinte/âge au début de l'épilepsie	Centre de prise en charge	Maladie auto immune	Autres antécédents personnels	Latéralité manuelle	EPC	Forme de Rasmussen
1/F/D/3.4	Marseille	Oui	Non	D	Non	Lente
2/M/D/11.7	Marseille	Non	Oui (ostéotomie d'avancée mandibulaire)	G	Non	Lente
3/F/D/12.6	Marseille	Non	Non	G	Non	Lente
4/F/G/4.4	Marseille	Oui	Oui (arthrite chronique juvénile à 2ans et demie avec uvéite)	G	Non	Lente
5/F/G/15.9	Marseille	Oui	Oui (2007 à 7ans, ADEM traité par Ig et CTC, uvéite postérieure, vitiligo)	D	Non	Atypique
6/F/G/7.9	Marseille	Non	Non	D	Non	Lente
7/M/G/6.2	Marseille	Non	Oui (Rash au tegretol)	D	Oui	Rapide
8/F/D/4.4	Marseille	Non	Non	D	Oui	Rapide
9/M/D/14.4	Marseille	Non	Non	D	Non	Atypique
10/M/G/12.9	Marseille	Non	Oui (Gastrite de reflux)	D	Non	Rapide
11/M/D/3.1	Marseille	Non	Non	D	Oui	Rapide
12/M/D/7.4	Fondation Rothschild	Non	Non	D	Non	Rapide
13/F/D/5.5	Fondation Rothschild	Non	Oui (Rash au tegretol)	D	Non	Lente
14/F/D/11	Fondation Rothschild	Non	Oui (prématurité modérée, O2 en salle de naissance)	D	Non	Lente
15/F/G/4.9	Fondation Rothschild	Non	Oui (prématurité 34semaine, Thrombose veineuse fémorale et pneumopathie)	D	Oui	Rapide
16/M/D/1.7	Fondation Rothschild	Non	Non	D	Non	Rapide
17/F/G/6.8	Fondation Rothschild	Non	Non	D	Non	Lente
18/F/G/3	Fondation Rothschild	Non	Non	D	Oui	Rapide
19/H/G/9.8	Fondation Rothschild	Non	Non	D	Oui	Rapide
20/F/G/7.5	Fondation Rothschild	Non	Non	D	Oui	Rapide
21/M/G/10.2	Fondation Rothschild	Non	Oui (microcéphalie PCN 33cm, 6ème percentile)	G	Non	Lente
22/F/D/3.9	Bordeaux	Non	Oui (asthme léger), convulsions fébriles	D	Oui	Rapide
23/F/G/3.3	Bordeaux	Non	Non	D	Oui	Rapide
24/F/G/10.5	Strasbourg	Non	Oui (traumatisme crânien bénin 2017, arthrite genou 1an, rhume de hanche 3ans)	D	Oui	Rapide
25/H/G/28	Strasbourg	Non	Non	D	Non	Lente
26/H/G/42	Toulouse	Non	Oui (colique néphrétique, migraine sans aura)	D	Oui	Rapide
27/F/D/31	Toulouse	Non	Non	D	Oui	Rapide
28/F/G/6.5	Lyon	Non	Oui (naissance d'une grossesse obtenue par FIV, scarlatine)	D	Non	Lente
29/F/G/7.5	Lyon	Non	Oui (asthme dans l'enfance, GEA à ADV, PNA à E.Coli)	D	Non	Rapide
30/F/G/3.4	Lyon	Non	Non	D	Non	Lente
31/F/D/15.2	Lille	Non	Oui (épisode dépressif caractérisé)	D	Oui	Rapide
32/H/G/13.5	Lille	Non	Oui (appendicectomie, amygdalotomie, pyélonéphrite en 1992)	D	Oui	Lente
33/H/D/9.8	Lille	Non	Non	D	Oui	Rapide
34/H/D/18	Lille	Non	Non	D	Non	Lente
35/F/G/15	Lille	Non	Non	D	Oui	Rapide
36/M/G/1.8	Debré	Non	Non	D	Oui	Rapide
37/F/G/5.9	Montpellier	Non	Non	G	Oui	Rapide
38/F/D/7.8	Rennes	Non	Oui (épendymome diagnostiqué et malformation artérioveineuse lombaire)	D	Non	Lente

Figure 9 : Tableau des caractéristiques des patients, sexe, latéralité de l'atteinte, âge au début de l'épilepsie, maladie auto immune, autres antécédents personnels, latéralité manuelle, présence ou non d'une EPC au début de l'épilepsie, forme d'ER.

7.1.1 Caractéristiques au début de l'épilepsie

Dans notre population de 38 patients la moyenne d'âge au début de l'épilepsie est de 10 ans et 2 mois Avec une médiane de 7 ans et 7 mois plus basse de plus de 2 ans par rapport à notre moyenne, ceci s'explique par le fait que notre cohorte compte plusieurs adultes augmentent la médiane d'âge globale. L'âge minimum au début de l'épilepsie est de 1 an et 8 mois et l'âge maximum de 42 ans. Sur les 23 patients de moins de 10 ans 14 avaient une forme d'évolution rapide (61%) et 9 (39%) une forme d'évolution lente. Sur les 15 patients de plus de 10 ans 7 (47%) avaient une forme d'évolution lente et 8 (53%) avaient une forme d'évolution rapide.

Age au début de l'épilepsie	
N	38
Moyenne	10.2
Médiane	7.65
Ecart-type	8.35
Minimum	1.70
Maximum	42.0

Figure 10 : Moyenne, médiane, minimum et maximum d'âge au début de l'épilepsie dans les 38 patients de notre population

Dans les 20 patients avec formes d'évolution rapide dans notre population la moyenne d'âge au début de l'épilepsie est de 8 ans ½ avec une médiane à 7 ans et 4 mois un minimum à 1 an et 8 mois et un maximum à 31 ans.

	Formes rapides	Age début de l'épilepsie
N	19	19
Moyenne		8.52
Médiane		7.40
Minimum		1.70
Maximum		31.0

Figure 11 : Moyenne, médiane, minimum et maximum d'âge au début de l'épilepsie dans les 19 patients avec formes d'évolution rapide

Dans les formes lentes d'ER la moyenne d'âge des 16 patients est de 11 ans 1/2 avec une médiane à 7 ans et 10 mois un minimum à 3 ans et un maximum à 42 ans.

	Formes lente	Age au début de l'épilepsie
N	17	17
Moyenne		11.5
Médiane		7.90
Minimum		3.00
Maximum		42.0

Figure 12 : Moyenne, médiane, minimum et maximum d'âge au début de l'épilepsie dans les 17 patients avec formes d'évolution lente

Nous observons que l'immense majorité des patients de notre population ont entre 5 et 13 ans avec quelques extrêmes à 28 ans et 31 ans pour 2 patients et 1 patient qui a débuté une épilepsie à l'âge de 42 ans. 2 patients avaient moins de 2 ans au début de l'épilepsie.

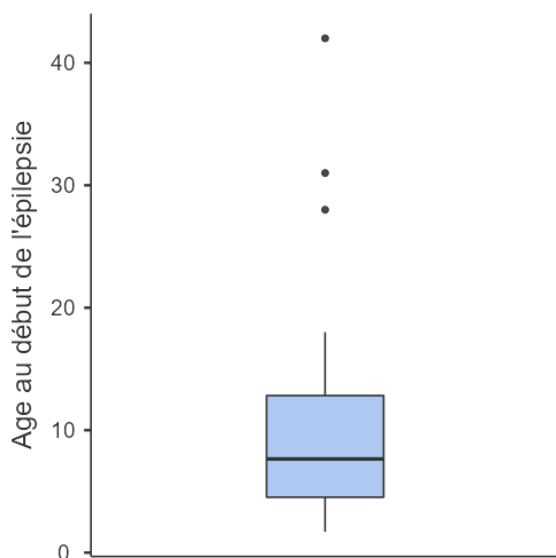


Figure 13 : Boîtes à moustaches ou box plot représentant les âges au moment de la première crise d'épilepsie

Concernant la répartition par tranches d'âge : 23 patients sur 38 (61%) ont moins de 10 ans dont 11 moins de 5 ans (29%), 12 patients sur 38 (32%) ont entre 10 et 20ans et 3 patients sur 38 (8%) ont plus de 20ans.

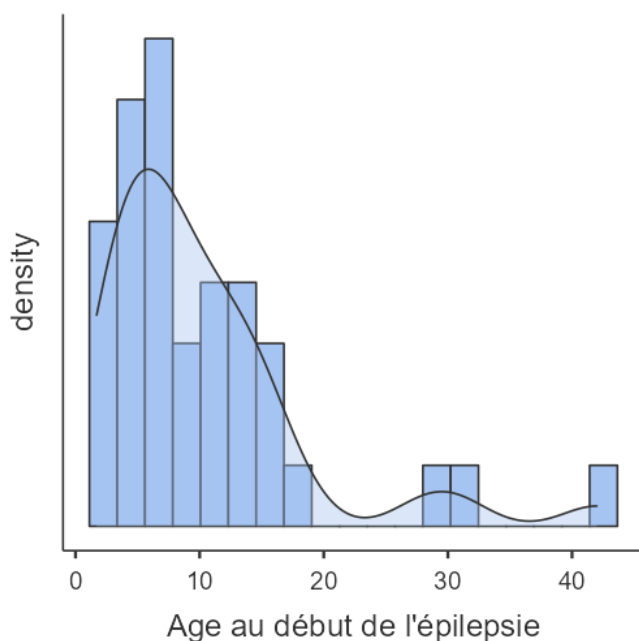


Figure 14 : Diagramme en bâton représentant le nombre d'enfant en fonction de l'âge dans notre population

7.1.2 Caractéristiques des crises

Dans notre population nous retrouvons les principales crises décrites dans la littérature au début de l'épilepsie, c'est-à-dire des crises à prédominance centrales chez 15 patients sur 38 soit 39,5% et temporales avec 20 patients sur 38 soit 52,6%, les autres crises étaient des crises frontales 2 patients sur 38 soit 5,3% et des crises occipitales 1 patient sur 38 soit 2,6%. Nous avons pris le parti de ne décrire que le type de crises majoritaire au diagnostic sachant que plusieurs types de crises préexistait souvent chez un même patient dans environ 75% des cas. Nous n'avons pas observé de différence dans la présentation des crises en fonction de l'hémisphère atteint.

Type de crises prédominantes au début de l'épilepsie (Frontale, Temporale, Centrale, Occipitale)	Quantités	% du Total	% cumulés
Centrale	15	39.5 %	39.5 %
Frontale	2	5.3 %	44.7 %
Occipitale	1	2.6 %	47.4 %
Temporale	20	52.6 %	100.0 %

Figure 15 : Type de crises prédominantes au début de l'épilepsie, centrales, frontales, occipitales ou temporales

Il existe au début de l'épilepsie une co-existence de crises focales et généralisées chez 50% des patients. La présence de crises tonico-cloniques seule a été décrite dans la littérature au début de l'épilepsie mais n'a pas été retrouvée dans notre population. En effet il est retrouvé à l'interrogatoire poussé déjà des crises focales telles des clonies très brèves et peu fréquentes, des symptômes visuels, des symptômes digestifs, sensitif, neurovégétatifs etc... Dans notre cohorte 18 patients sur 38 avaient des crises exclusivement focales au diagnostic soit environ 47% et 20 patients sur 38 avaient des crises focales et des crises généralisées soit environ 53%

Focales (F) ou focales et généralisées (F + G)	Quantités	% du Total	% cumulés
F	18	47.4 %	47.4 %
F+G	20	52.6 %	100.0 %

Figure 16 : Présence de crises exclusivement focales ou co-existence de crises focales et généralisées au début de l'épilepsie dans notre population

Dans notre cohorte les crises au début de l'épilepsie duraient moins de 5 minutes chez 30 patients sur 38 soit environ 79% et 8 patients sur 38 avaient des crises qui duraient plus de 5 minutes soit environ 21%.

<5min ou >5min	Quantités	% du Total	% cumulés
<	30	78.9 %	78.9 %
>	8	21.1 %	100.0 %

Figure 17 : Durée moyenne des crises au début de l'épilepsie montrant une prédominance nette de crises courtes

Au début de l'épilepsie les crises sont le plus souvent très fréquentes, dans notre cohorte 24 patients sur 38 avaient des crises quotidiennes au début de l'épilepsie soit environ 63%, 9 patients sur 38 avaient des crises hebdomadaires soit environ 24% et 5 patients sur 38 avaient des crises de façon mensuelle soit 13%, la période avec des crises à une fréquence mensuelle pouvait durer jusqu'à 6 mois. Il est à noter qu'environ 5% des patients avaient des périodes allant parfois jusqu'à 6 mois sans crises après un premier épisode convulsif le diagnostic n'ayant pas été fait au moment de la première crise.

Fréquence Q, H, M	Quantités	% du Total	% cumulés
Hebdomadaire	9	23.7 %	23.7 %
Mensuelle	5	13.2 %	36.8 %
Quotidienne	24	63.2 %	100.0 %

Figure 18 : Fréquence des crises au début de l'épilepsie dans notre population, hebdomadaires, mensuelles ou quotidiennes

18 patients sur 38 avaient une épilepsie partielle continue (EPC) au moment du diagnostic soit 47% de notre population.

Epilepsie partielle continue (EPC)	Quantités	% du Total	% cumulés
Non	20	52.6 %	52.6 %
Oui	18	47.4 %	100.0 %

Figure 19 : Présence d'une épilepsie partielle continue dans notre population

25 patients sur 38 soit 66% ont présentés un déficit moteur au cours de l'évolution de leur maladie. Au moment de la première crise 11 patients sur 38 soit 29% présentaient un déficit moteur unilatéral permanent la majorité avaient une EPC. En moyenne les patients ont présenté un déficit moteur permanent 1 an et 8 mois après le début de l'épilepsie avec un minimum dès le début de l'épilepsie et un maximum à 8 ans suivant le début de l'épilepsie.

Délai déficit moteur permanent	
N	25
Pas de déficit	13
Moyenne	1.8
Médiane	0.5
Minimum	0.00
Maximum	8.00

Figure 20 : Délai entre le début de l'épilepsie et l'apparition d'un déficit moteur permanent

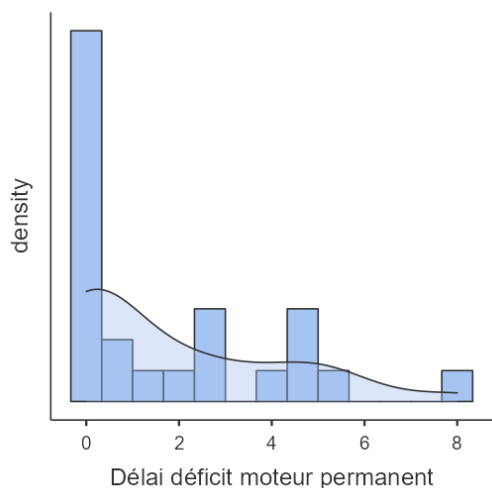


Figure 21 : Diagramme en bâtons représentant le délai entre le début de l'épilepsie et l'apparition du déficit moteur

7.2 Caractéristiques biologiques

Nous avons récolté les résultats de la PL réalisée au moment de la première crise pour 23 patients sur 38. Parmi ces 23 patients 2 patients avaient une protéinorachie $>0,5$ g/L (0,56 et 0,69), aucun patient n'avait une protéinorachie >1 g/L. 7 patients soit 30% avaient une synthèse intra thécale au moment du diagnostic.

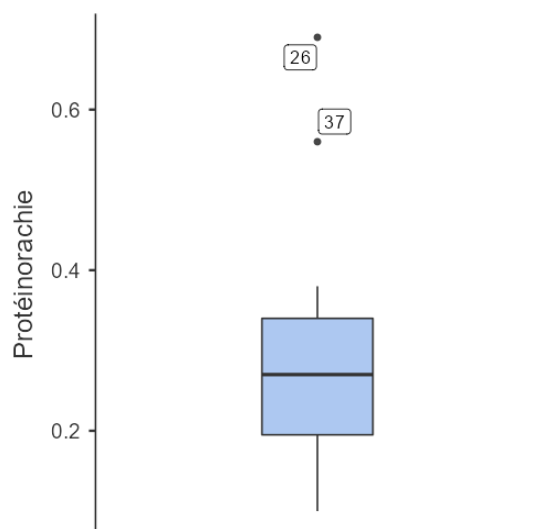


Figure 22 : Boite à moustache représentant la protéinorachie chez nos 23 patients pour lesquels la ponction lombaire au moment de la première crise a pu être récupérée.

7.2.1 Diagnostic de l'ER

Dans notre population le délai diagnostic moyen était de 2 ans et 2 mois avec au minimum un délai fait au moment de la première crise notamment dans les formes d'évolution rapide remplissant dès la première crise les critères de diagnostic. Le délai maximum entre la première crise et le diagnostic était de 20 ans.

Délai diagnostic toutes formes confondues	
N	38
Moyenne	2.22
Médiane	1.05
Minimum	0.00
Maximum	20.2

Figure 23 : Délai moyen, médian, minimum et maximum entre le début de l'épilepsie et le diagnostic d'ER

Dans notre population le diagnostic était fait avant 6 mois chez 13 patients soit 34%, entre 6 mois et 1 an chez 6 patients soit 16%, entre 1 an et 2ans chez 7 patients soit 18% et après 2ans chez 12 patients soit 32%.

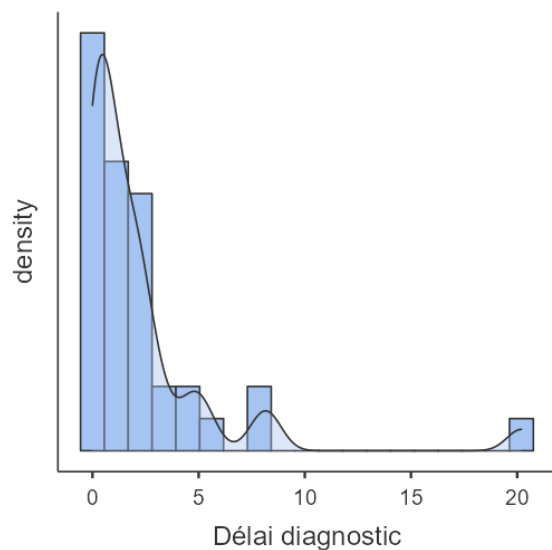


Figure 24 : Diagramme en bâtons représentant le délai entre le début de l'épilepsie et le diagnostic d'ER

Nous avons regardé le délai du diagnostic en fonction de la forme d'ER et en fonction de l'âge au début de l'épilepsie, dans les formes d'évolution rapide de la maladie le délai diagnostic moyen était de 1 an et 4 mois avec une médiane à environ 3 mois, un minimum avec un diagnostic dès le début de l'épilepsie et un maximum à 8 ans et 4 mois chez une patiente ayant commencé une épilepsie à l'âge de 15ans et ayant développé un déficit moteur dans un délai d'1an après le début des crises.

	Formes rapides d'ER	Délai diagnostic formes rapides
N	19	19
Moyenne		1.40
Médiane		0.200
Ecart- type		2.49
Minimum		0.00
Maximum		8.40

Figure 25 : Tableau représentant le nombre de sujets avec forme rapide ainsi que la moyenne la médiane le minimum et le maximum de délai diagnostic dans ce groupe

Dans les formes d'évolution lente le délai diagnostic était de 3 ans et 8 mois avec une médiane à 2 ans et 2 mois un minimum de 8 mois chez une patiente ayant commencé une épilepsie peu après 6ans ½ avec des crises temporales peu fréquentes chez qui un déficit moteur est apparu 1an ½ après le début des crises avec intensification des crises et nécessité d'une hémisphérotomie, le délai diagnostic maximal était de plus de 20 ans. Ce patient né en 1988 droitier sans antécédents avec atteinte de son hémisphère gauche dominant a commencé une épilepsie à l'âge de 13ans ½ avec des crises courtes à point de départ temporal quotidiennes étiquetées épilepsie temporale idiopathique sans déficit moteur avec des crises peu handicapantes, le diagnostic 20ans après le début de l'épilepsie est fait sur une recrudescence de crises avec échec des CTCs et apparition d'une atrophie sur l'IRM.

	Formes lentes d'ER	Délai diagnostic formes lentes
N	17	17
Moyenne		3.75
Médiane		2.20
Minimum		0.700
Maximum		20.2

Figure 26 : Tableau représentant le nombre de sujets avec forme lente ainsi que la moyenne la médiane le minimum et le maximum de délai diagnostic dans ce groupe

Dans notre population parmi les 11 enfants qui avaient moins de 5 ans le délai diagnostic moyen était de 1 an et 3 mois et chez les 23 patients de moins de 10 ans le délai diagnostic moyen était de 1 an et 4 mois.

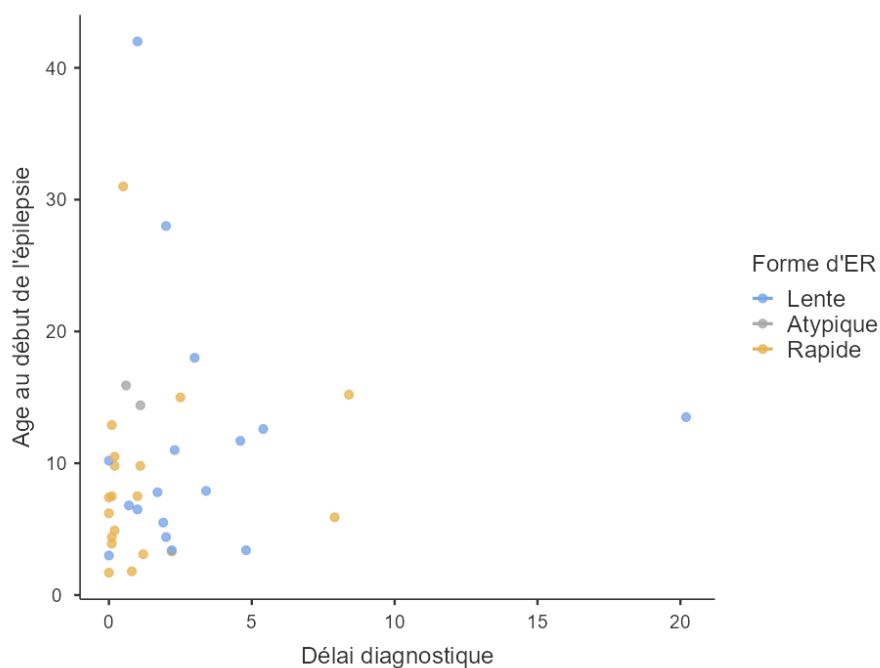


Figure 27 : Nuage de points représentant le délai diagnostic en fonction de l'âge au début de l'épilepsie et en fonction de la forme d'ER

Nous avons cherché une corrélation entre le type de crise majoritaire au début de l'épilepsie et le délai moyen avant le diagnostic nous avons donc regardé si l'instauration du traitement par

Adalimumab se faisait plus précocement selon le type de crises prédominantes, il semblerait que le délai de traitement soit plus court quand les crises majoritaires sont des crises d'origine centrales dont des EPC (en moyenne 6 mois) par rapport aux crise frontales (en moyenne 2 ans et 5 mois) ou temporales.

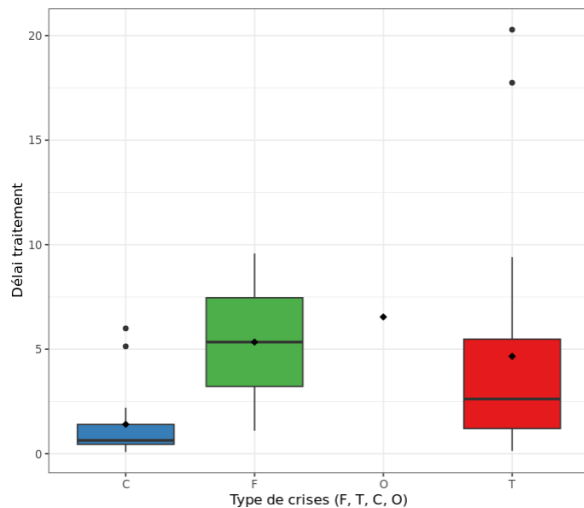


Figure 28 : Délais d'introduction du traitement par Adalimumab en fonction du type de crises initiales

7.3 Description des modes d'entrée dans la maladie et illustrations des IRMs selon la forme

7.3.1 Patiente 1, imagerie initiale interprétée comme une dysplasie corticale focale (DCF)

Née en 2009, droitrière, diabétique de type 1 (développé après le début de l'épilepsie), forme d'évolution lente avec une atteinte droite et une épilepsie ayant débutée à 3 ans et 4 mois en 2012. Premières crises focales avec des bruits de bouche, une déviation de la bouche à gauche, des secousses de l'hémiface et de l'hémicorps gauche, un arrêt de l'activité, des bruits de gorge, parfois généralisés, hebdomadaires, courtes, pas d'EPC. Echéec de plusieurs traitements antiépileptiques, trileptal, keppra, urbanyl, dihydans, tegretol, sabril. IRM initiale qui montrait un hypersignal T2 insulaire droit et du pôle temporal en faveur d'une dysplasie corticale focale, le TEP montrait un hypométabolisme plus étendu que la zone de la dysplasie, réalisation d'une stéréoelectroencéphalographie (SEEG) puis d'une thermocoagulation. Diagnostic de l'ER en 2017 à l'âge de 8 ans devant l'apparition de nouvelles crises, une asymétrie franche des EEG, une atrophie hémisphérique droite à l'IRM, un PET scanner avec augmentation de l'hypométabolisme hémisphérique et une dégradation comportementale et cognitive. Echéec de cures de Solumédrol IV et IgIV, début de l'Adalimumab en novembre 2017 à l'âge de 8 ans, pas d'amélioration hémisphérotomie en 2018 devant une épilepsie pharmacorésistante avec dégradation cognitive

comportementale sans déficit moteur pré existant. Déficit moteur après la chirurgie soit 5ans après le début de l'épilepsie.

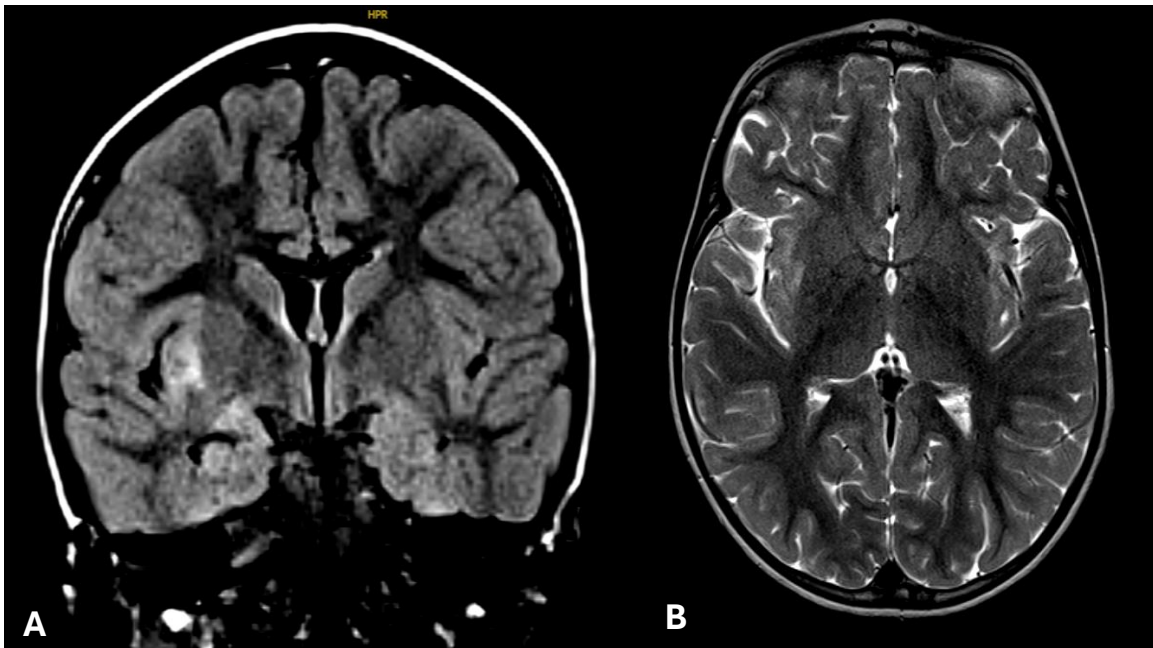


Figure 29 : **4ans**, IRMc, janvier 2013, **5mois après le début de l'épilepsie**

A. Hyper T2 et hyper FLAIR cortical et sous cortical insulaire droit

B. Aspect élargit des sillons corticaux de façon bilatéral, prédominant à droite

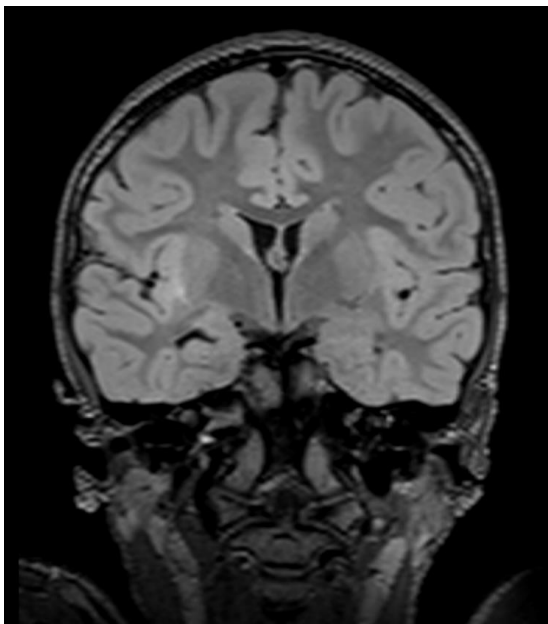


Figure 30 : **6ans**, IRMc 2015, **3ans après le début de l'épilepsie**. Hypersignal sous cortical insulaire droit, légère atrophie corticale droite

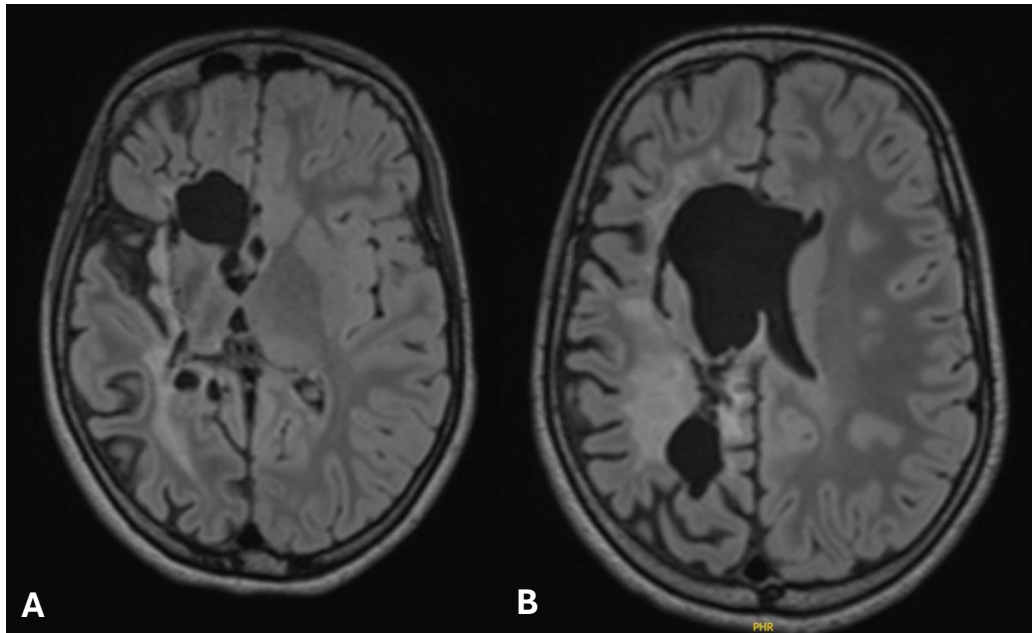


Figure 31 : **10ans**, aout 2019, **7ans après le début de l'épilepsie**, post hémisphérotomie droite (avril 2018, 9ans). Majoration majeure de la perte de volume de l'hémisphère droit, gliose de la substance blanche (SB). Atrophie des faisceaux cortico spino, du pédoncule cérébral droit et de la partie D du pont

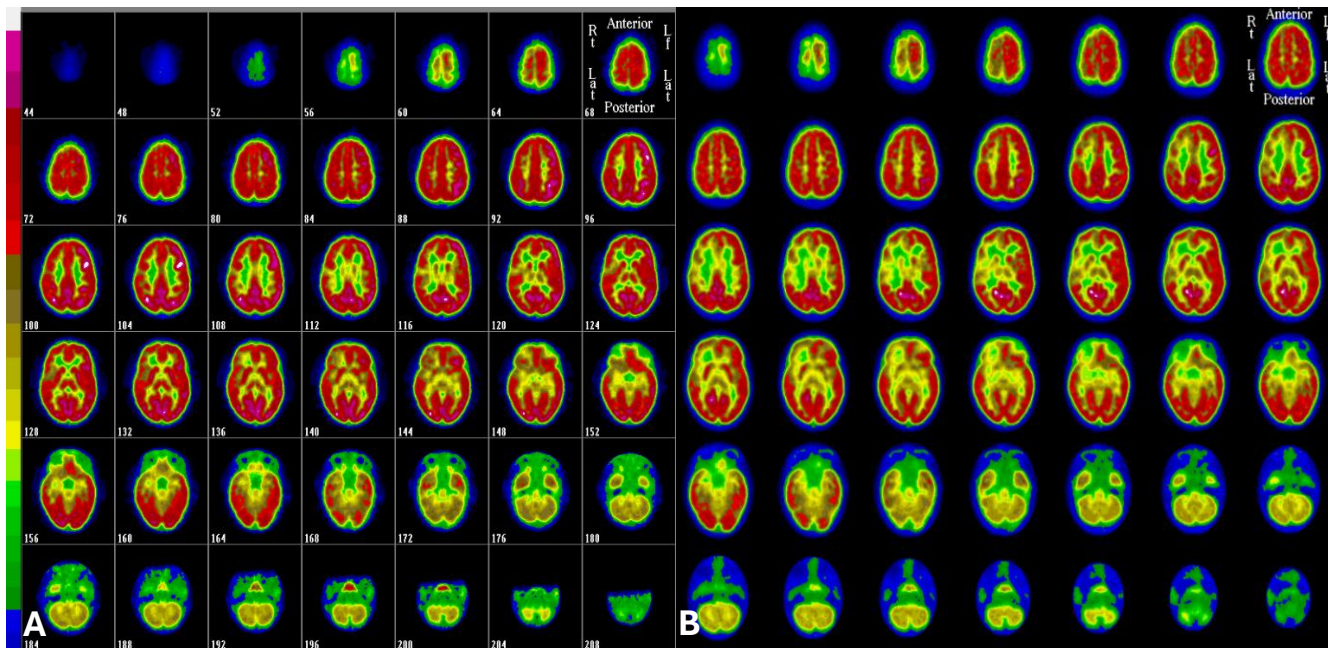


Figure 32 :

A. 4ans ½, TEP scanner, juillet 2013, **1an après le début de l'épilepsie**. Hypométabolisme droit de la région orbitaire du pole temporal et de la région insulo-operculaire antérieure, notamment frontale

B. 8ans, TEP scanner, juillet 2017, **5ans après le début de l'épilepsie**. Aggravation de l'étendu et de l'intensité des hypométabolismes, prédominance orbitaire et temporo mésiale antérieur, prolongement discret vers le carrefour postérieur droit.

7.3.2 Patient 2, forme d'évolution lente avec efficacité de l'Adalimumab pendant 6ans

Né en 1996, gaucher, forme d'évolution lente avec atteinte hémisphérique droite. Début de l'épilepsie à 11ans et 7mois par des crises temporales avec perte de contact et automatisme oro-alimentaires, crises focales secondairement généralisées assez longues >5minutes, quotidiennes, pas d'EPC. Diagnostic posé 4 ans et demi après la première crise en 2012 à l'âge de 16 ans devant l'apparition d'une atrophie corticale, une atteinte du noyau caudé et une atrophie débutante à l'IRM, une synthèse intra thécale dans la ponction lombaire (PL), une détérioration cognitive avec des troubles comportementaux et une agressivité. Echec des immunoglobulines entre 2010 et 2014, début de l'Adalimumab en 2013, efficacité partielle d'un stimulateur du nerf vague en 2016. Adalimumab arrêté fin 2019 devant recrudescence de crises avec sensation de chaleur ascendant, horripilation et aspect figé, crises pluriquotidiennes, relais par de l'etanercept puis par cellcept avec une stabilité relative des crises toujours en cours lors des dernières nouvelles. Pas d'hémisphérotomie.

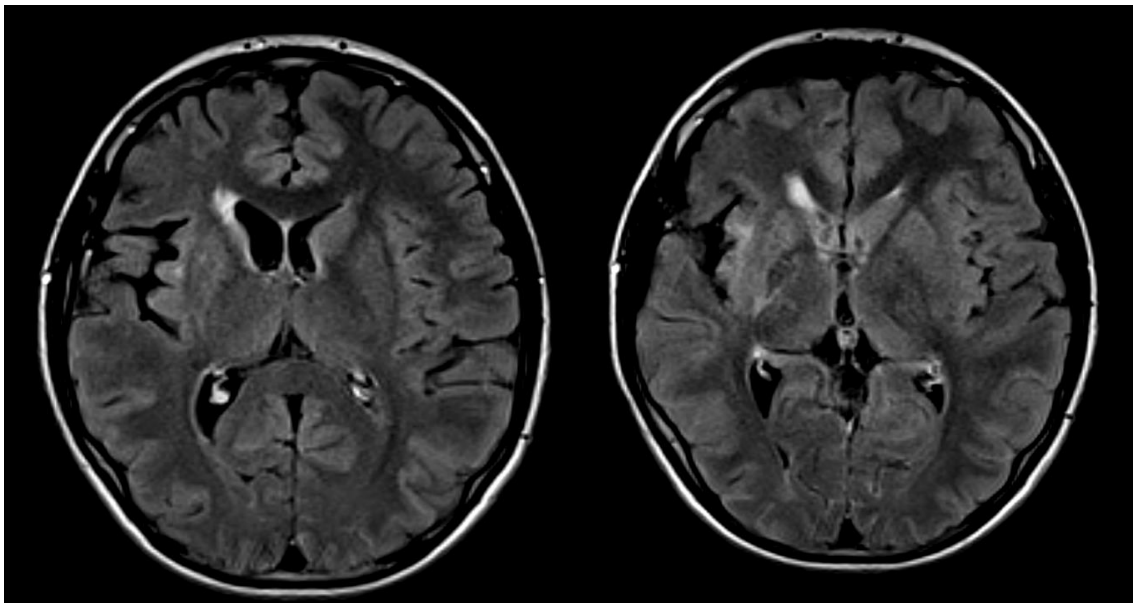


Figure 33 : 15ans, novembre 2011, 3ans après le début de l'épilepsie. A droite Hypersignal de la tête du noyau caudé avec atrophie débutante, hypersignal de la région insulaire. Elargissement des vallées sylviennes

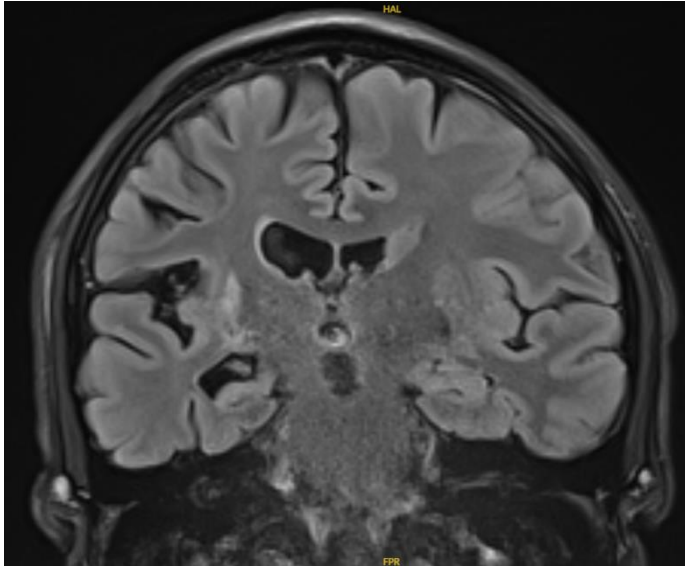


Figure 34 : **20ans**, octobre 2016, **8ans** après le début de l'épilepsie. Atrophie hémisphérique globale droite. Atrophie et gliose des noyaux gris centraux. Atrophie hippocampique avec aspect de sclérose mésiale. Pas d'atteinte de la substance blanche.

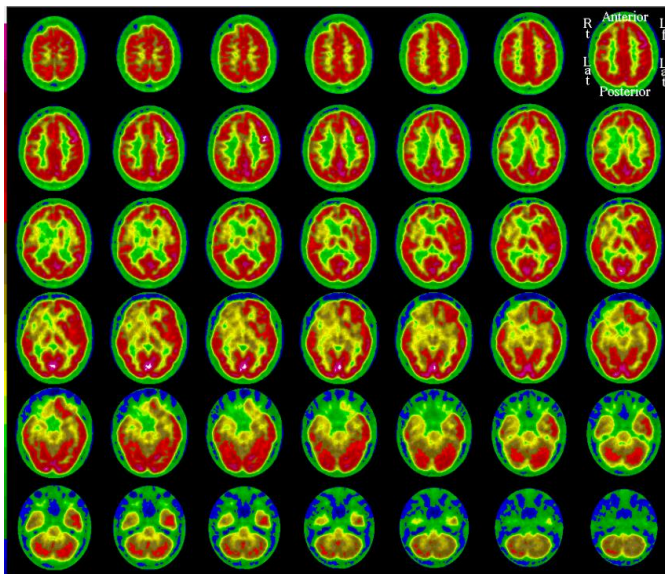


Figure 35 : **17ans**, décembre 2013, **5ans ½** après le début de l'épilepsie. Hypométabolisme marqué de la région orbito frontale droite et de la région temporo mésiale. TEP de mars 2014 (non montré) stable

7.3.3 Patiente 3, double chirurgie avant le diagnostic d'ER

Née en 1999, gauchère, début de l'épilepsie à 12 ans et 6 mois, crises temporales focales courtes qui associent des douleurs, des nausées, une sensation de chaleur ascendante sans rupture de contact et parfois un engourdissement de l'hémicorps gauche, les crises sont hebdomadaires, forme d'évolution lente, sans EPC. Lobectomie temporale droite en mars 2014 avec une

histologie en faveur d'une sclérose hippocampique. Persistance de crises malgré micropakine, tegretol, lamictal, trileptal et keppra avec apparition de nouvelles crises de la région centrale en 2016 qui associent des secousses de l'hémicorps gauche et des chutes, SEEG réalisée confirmant l'implication insulaire puis chirurgie avec cortectomie, operculotomie et insulectomie droite en 2017, diagnostic posé fin 2017 devant l'histoire clinique, l'apparition d'une atrophie avec majoration d'un hypométabolisme au TEP scanner. Début de l'Adalimumab en novembre 2017 avec une réduction de la fréquence des crises, initialement pluriquotidiennes à au maximum 1 crise nocturne par semaine et une stabilisation cognitive et motrice, actuellement en master 2 à la date des dernières nouvelles. Pas d'hémisphérotomie, le déficit moteur est apparu 8 ans après le début de l'épilepsie en contexte post opératoire.

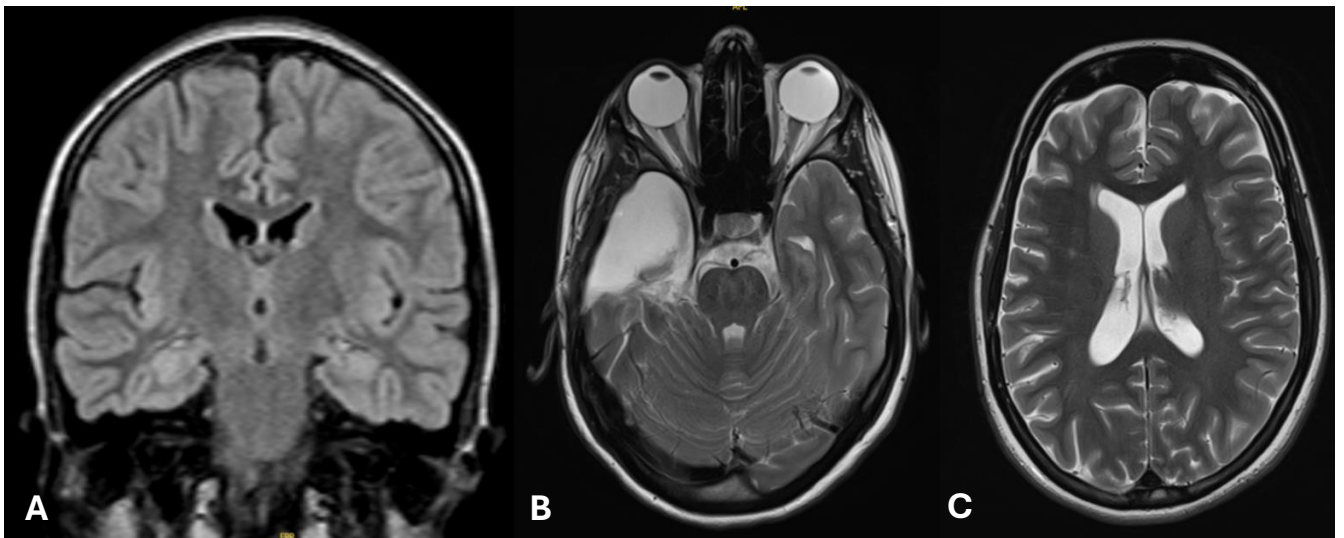


Figure 36 :

A. 13ans, juin 2012, 6mois après le début de l'épilepsie. IRMc normale

B. 15ans, juin 2014, 2ans ½ après le début de l'épilepsie. Stigmates de lobectomie temporale droite (histologie en faveur d'une sclérose hippocampique). Début d'atrophie hémisphérique droite avec asymétrie des cornes frontales des ventricules latéraux (non décrit initialement)

C. 17ans, juin 2016, 4ans ½ après le début de l'épilepsie. Atrophie débutante hémisphérique droite, début d'hypersignal du noyau caudé droit

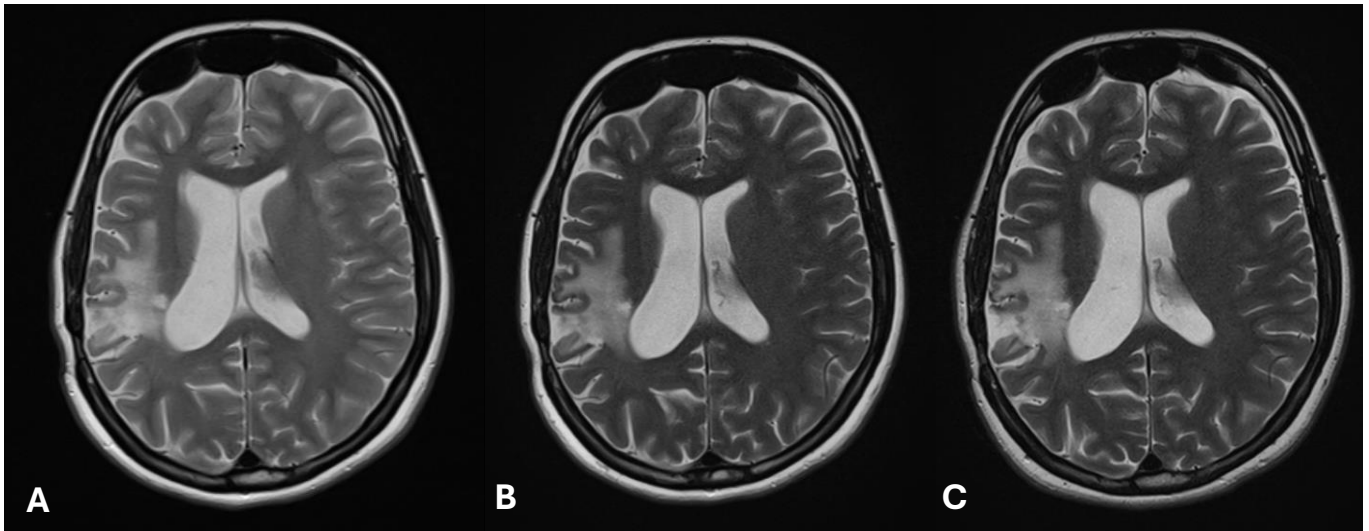


Figure 37 :

A. 21ans, juin 2020, 9ans après le début de l'épilepsie, post insulectomie D. Remaniements kystique, atrophie hémisphérique majorée, prédominante en région hypoccampique

B. 23ans, février 2022, 11ans après le début de l'épilepsie, 2ans après la chirurgie. Stabilité de l'imagerie

C. 24ans ½, juin 2023, 12ans ½ après le début de l'épilepsie. Stabilité de l'imagerie

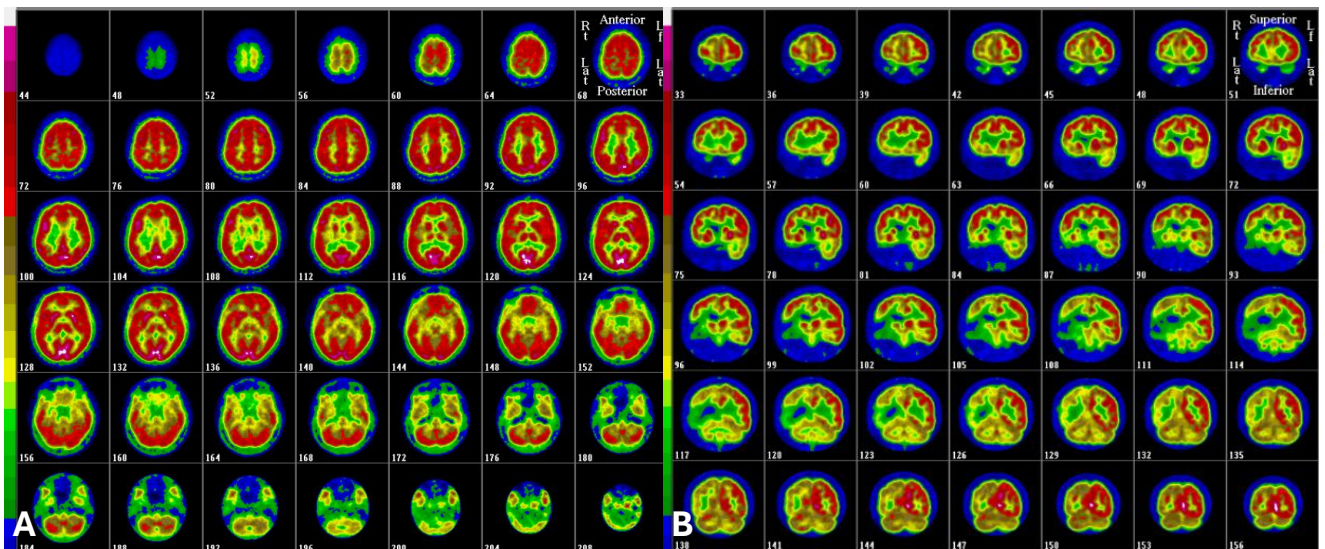


Figure 38 :

A. 14ans, février 2013, 1ans ½ après le début de l'épilepsie. Hypométabolisme temporal antérieur droit marqué, hypométabolisme modéré orbitaire droit

B. 18ans, octobre 2017, 5ans ½ après le début de l'épilepsie. Hypométabolisme marqué du cortex préfrontal dorso latéral droit, préfrontal mésial et orbitaire droit

7.3.4 Patiente 4, efficacité de l'Adalimumab sur une forme lente d'ER associée à une pathologie inflammatoire

Née en 1997, arthrite chronique juvénile et uvéite à l'âge de 2 ans ½, gauchère puis droitière à l'âge de 8 ans par apprentissage volontaire, début de l'épilepsie à l'âge de 4 ans ½, crises temporales avec perte de contact, regard dans le vide, crises focales parfois secondairement généralisées avec crises tonico cloniques, courtes, hebdomadaires, pas d'EPC. La première IRM (non montrée) qui retrouve un hypersignal T2 et hypo T1 dans la région insulaire droite faisait initialement évoquer des séquelles d'un diagnostic d'accident vasculaire cérébral. Le diagnostic est posé en 2004 devant l'apparition d'une posture dystonique du membre supérieur gauche avec des difficultés d'écriture associée à une atrophie hémisphérique et un hypométabolisme au TEP scanner, échec des CTCs, les cures d'IgIV permettent de stabiliser les crises de 2005 à 2007 mais toujours avec des crises pluriquotidiennes et une franche régression cognitive. En 2009 une rechute de l'arthrite chronique juvénile associée à l'uvéite conduit à l'instauration de Methotrexate (sans efficacité) puis d'Adalimumab en 2010 à visée anti inflammatoire (première patiente marseillaise avec ER traitée par Adalimumab), depuis l'introduction de l'Adalimumab les crises sont devenues mensuelles puis se sont arrêtées, l'atrophie corticale c'est stabilisée et le comportement notamment l'agressivité s'améliorent franchement lui permettant des interactions avec ses amis en établissement et service d'accompagnement par le travail (ESAT). Elle n'a pas été hémisphérotomisée.

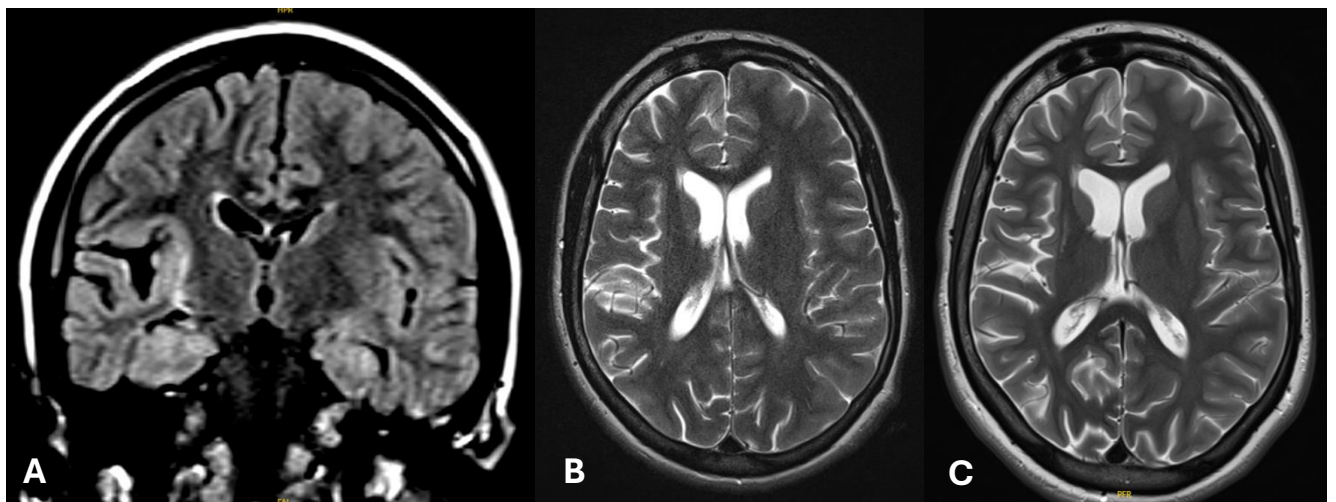


Figure 39 :

A. 13ans, décembre 2010, 9ans après le début de l'épilepsie. Atrophie hémisphérique droite, atrophie de la tête du noyau caudé. Hypersignal FLAIR insulaire droit et capsule externe droite, hypersignal corne frontale du ventricule latéral. Elargissement des sillons cérébelleux gauche

B.C. 2011 et 2014, 14ans et 15ans, stables, atrophie globale des noyaux gris centraux

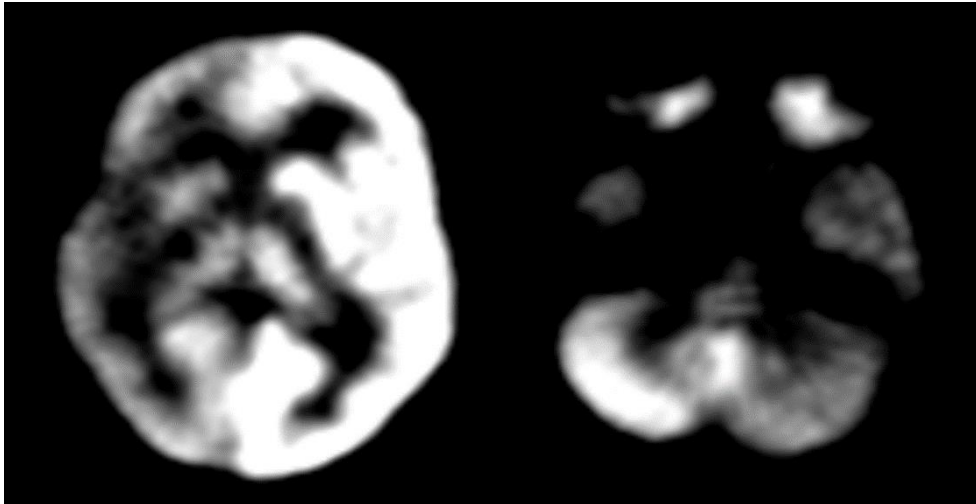


Figure 40 : **14ans**, PET janvier 2011, **9ans après le début de l'épilepsie**. Hypométabolisme marqué hémisphérique droit avec diaschisis cérébelleux

7.3.5 Patiente 5, forme lente d'ER dans un contexte autoinflammatoire cutané, ophtalmologique et neurologique

Née en 2000, droitère, elle a comme principal antécédant une sclérodermie systémique chez le père. Elle présente à l'âge de 7 ans un épisode associant cliniquement une hémiparésie droite et radiologiquement une atteinte de la substance blanche diffuse (periventriculaire et insulaire jusqu'au colliculus) exclusivement gauche, considérée comme une ADEM elle est traitée par séances d'IgIV et cure de CTCs, le LCR est normal au diagnostic. Elle présente ensuite à l'âge de 12 ans un tableau associant des épisodes d'uvéites postérieures récidivantes traitées par du Methotrexate depuis 2014 et de vitiligo. A partir de 16 ans elle présente des sensations très fugaces de chaleur ascendante avec parfois des chutes associées pouvant évoquer des crises temporales étiquetés psychosomatiques traitées par antidépresseurs. En 2017 des premières crises tonico clonique généralisées (CTCG) se surajoutent aux crises temporales, courtes, peu fréquentes puis quotidiennes en 3 mois, il n'y a pas d'EPC. Le diagnostic est posé devant une atrophie corticale gauche visualisée à l'IRM, un hypométabolisme au TEP ainsi qu'une synthèse intrathécale à la PL. L'Adalimumab est débuté en 2018 les crises sont diminuées de 10 à 2 épisodes par jour en moyenne il est remplacé 2ans plus tard par du rituximab devant l'apparition d'Ac anti ribonucléoprotéines (Ac anti-RNP) arrêté devant la recrudescence des crises puis des cures de CTCs (partiellement efficaces), de l'Immurel (inefficace), du Cellcept (toujours en cours) avec des corticoïdes per os permettant une stabilité des crises. Il n'y a pas eu d'hémisphérotomie, pas d'hémiplégie ni de dégradation cognitive.

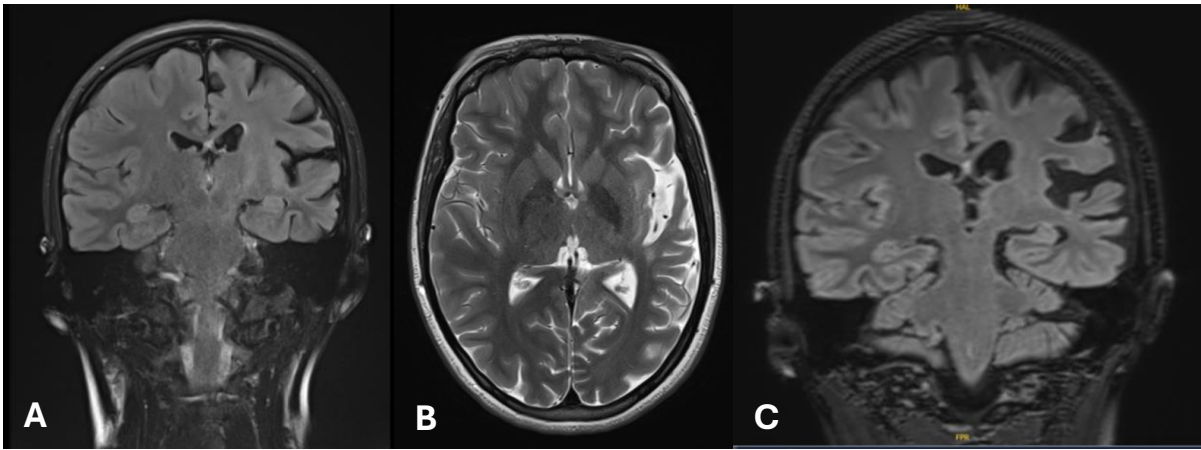


Figure 41 :

A. **18ans**, janvier 2018, **1an ½ après le début de l'épilepsie**. Atrophie hémisphérique globale gauche

B. **19ans**, avril 2019, **3ans après le début de l'épilepsie**. Imagerie stable

C. **22ans**, janvier 2022, **6ans après le début de l'épilepsie**. Atrophie hémisphérique en aggravation franche

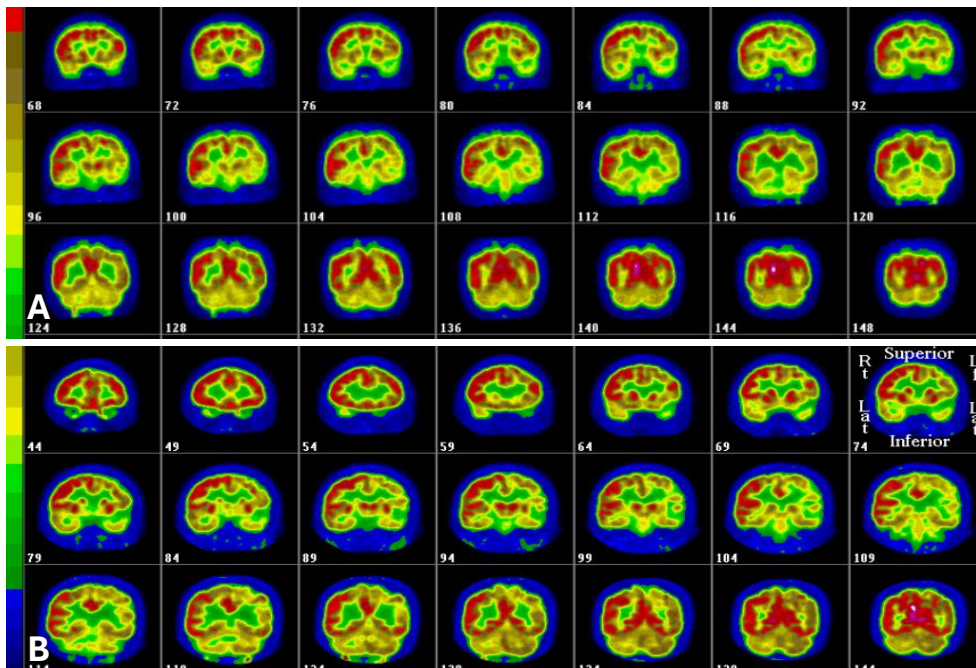


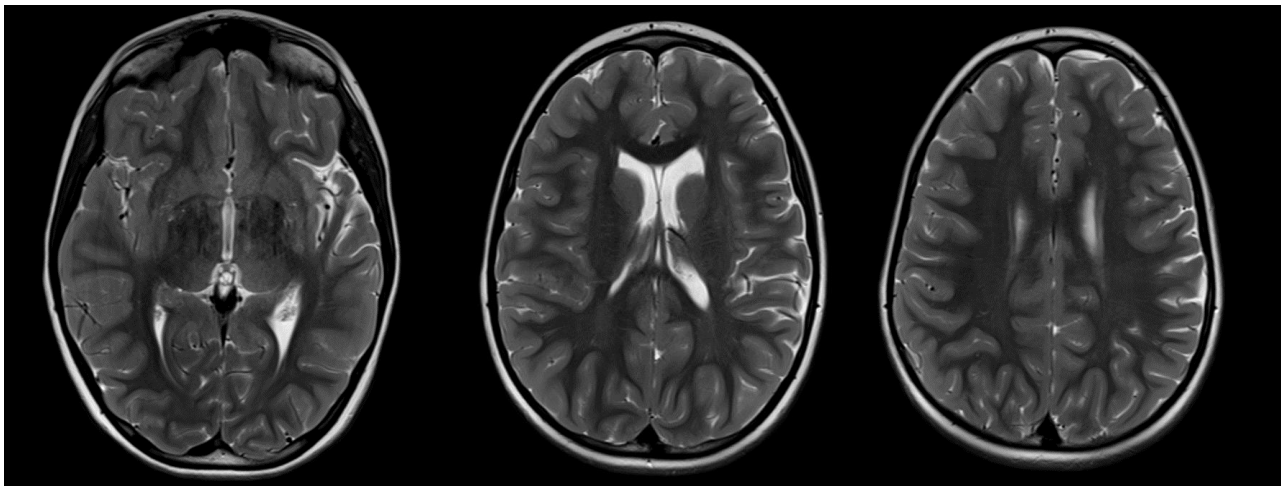
Figure 42 :

A. **18ans**, PET janvier 2018, **1an ½ après le début de l'épilepsie**. Hypométabolisme temporal gauche sévère à prédominance polaire et latéral, touchant la région operculaire et rolandique, le carrefour postérieur et le cingulum moyen

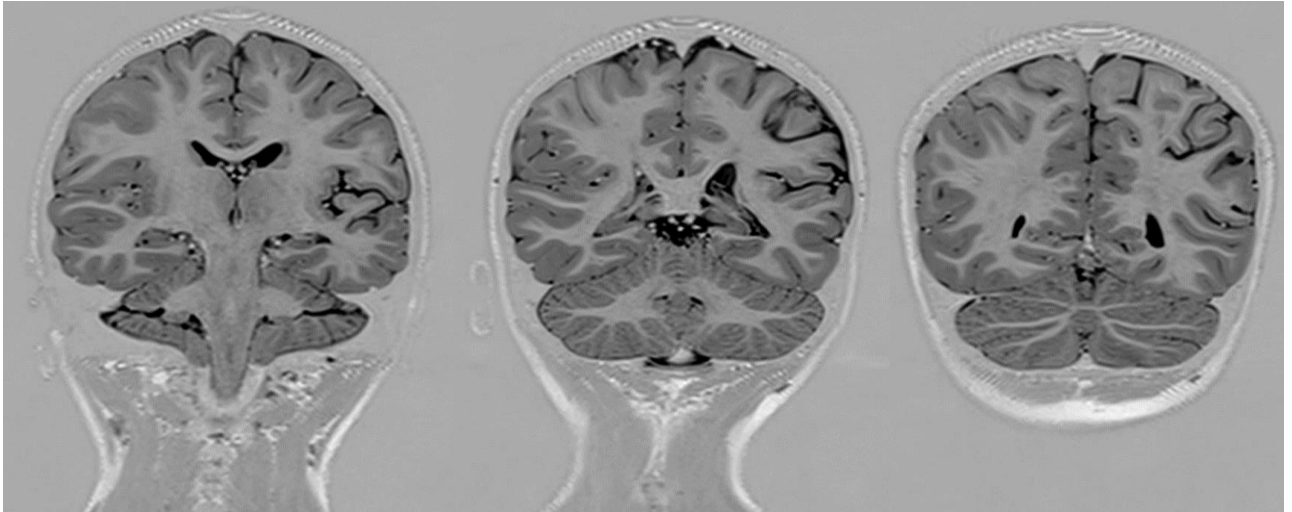
B. 20ans, PET mai 2020, 4ans après le début de l'épilepsie. Hypométabolisme sévère insulo operculaire gauche à prédominance temporale. Hypométabolisme modéré frontal mésial, dorso latéral et occipital. Aggravé par rapport à l'examen précédent

7.3.6 Patiente 6, image de dysplasie corticale focale (DCF) initiale, échec de l'Adalimumab :

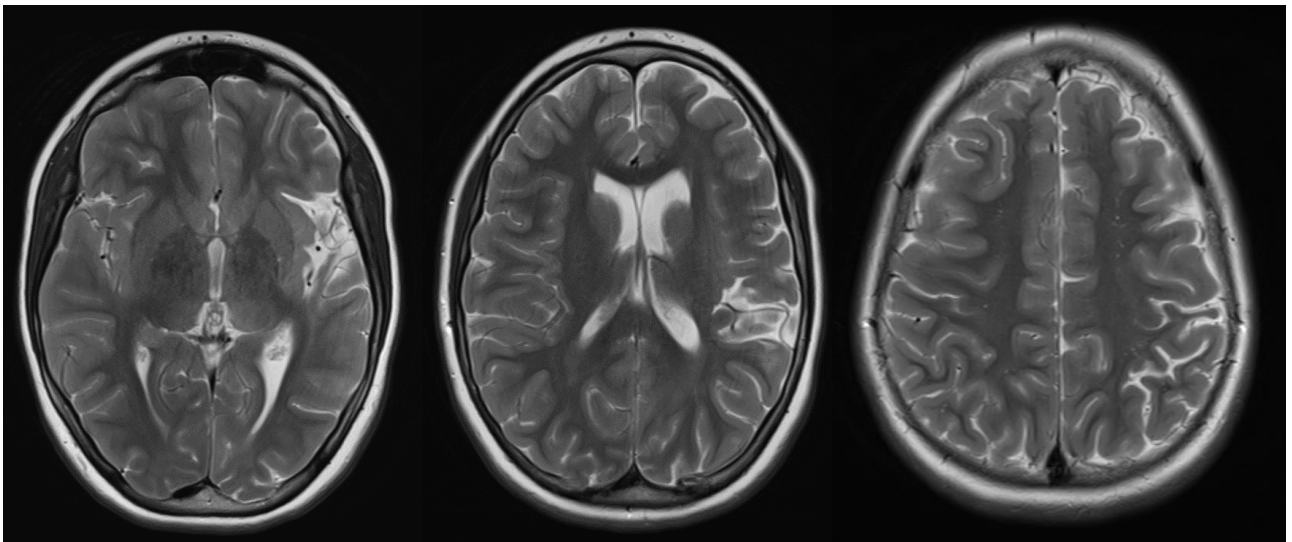
Née en 2006, droitère, père épileptique dans l'enfance traité jusqu'à l'âge de 3ans par du phénobarbital. Début de l'épilepsie à l'âge de 7 ans et 10 mois sur une atteinte gauche, crises focales à point de départ temporelle avec révolutions oculaire, déviation de la tête vers la droite et mâchonnements, peuvent secondairement se généraliser avec des chutes, crises longues de plus de 5 minutes, peu fréquentes, hebdomadaires, pas d'EPC. A l'IRM aspect de DCF temporo sylvienne gauche puis diagnostic posé en 2018 devant l'apparition d'une aggravation cognitive majeure avec augmentation de la fréquence des crises, un ralentissement à l'EEG, une atrophie corticale, un hypométabolisme étendu au TEP scanner, la présence d'une synthèse intra thécale et d'un trouble du langage avec réduction du champ lexical. Echec d'une cure d'IgIV, début de l'Adalimumab à l'âge de 11 ans et 9 mois, 1 mois après le diagnostic et 4 ans après le début de l'épilepsie. Echec de l'Adalimumab, pas d'effets sur les crises, nécessité d'une hémisphérotomie en janvier 2019, 6 mois après le début de l'Adalimumab et 4 ans ½ après le début de l'épilepsie devant une pharmacorésistance avec détérioration cognitive et comportementale. Dernières nouvelles en 2023, patiente de 18ans, crowding aux dépend des capacités visuo constructives, aphasie encore très nette, marche possible avec hémiparésie droite, autonome, veut faire de la cuisine avec son institut médico éducatif (IME).



Figures 43 : 9ans, IRM 13/02/2015, 1an après le début de l'épilepsie. Elargissement des espaces sous arachnoïdiens en regard de l'hémisphère gauche en particulier au niveau de la région post rolandique, ainsi qu'en regard de l'insula.



*Figure 44 : **9ans**, IRM 13/02/2015, **1an après le début de l'épilepsie**. Défaut d'enroulement du cortex au niveau temporal gauche, hypersignal Flair de l'insula gauche et de l'hippocampe à un moindre degré. Kyste épendymaire en regard de la corne frontale gauche.*



*Figure 45 : **12ans**, IRM le 27/04/2018, **4ans après le début de l'épilepsie**. Dilatation des espaces sous arachnoïdiens en regard de la région insulaire, augmentée par rapport à l'examen précédent, en particulier au niveau du versant temporal et postérieur de l'insula. Elargissement des espaces sous arachnoïdiens plus important au niveau de la région rolandique et rétro-rolandique, atrophie du sillon intra pariétal à gauche. Présence d'une discrète asymétrie des ventricules latéraux aux dépens du ventricule latéral gauche.*

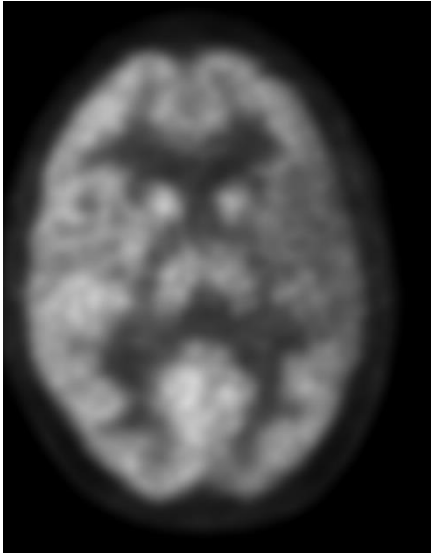


Figure 46 : **12ans**, TEP le 02/05/2018, **4ans après le début de l'épilepsie**. Hypométabolisme marqué étendu temporal et péri-sylvien gauche à prédominance temporale supérieure, de la région orbitaire et du carrefour pariéto-occipital avec un hypométabolisme modéré touchant le cortex fronto-mésial antérieur gauche.

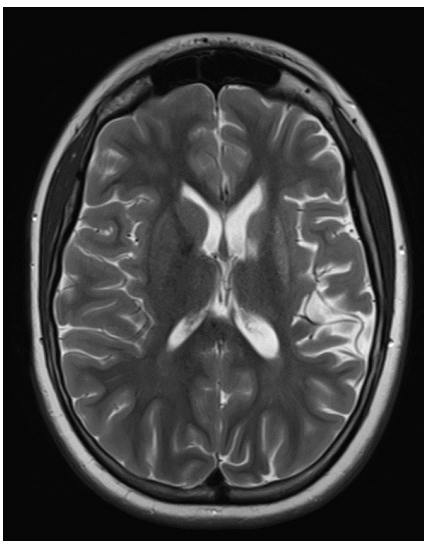


Figure 47 : **12ans ½**, IRM le 15/01/2019, **4ans 1/2 après le début de l'épilepsie**. Stabilité de l'élargissement des sillons corticaux et des cavités ventriculaires hémisphérique gauche, hypotrophie de l'hémisphère cérébral gauche. Hypersignaux FLAIR du noyau caudé périphérique supéro-externe, du putamen, amygdalien et du cortex du girus temporal supérieur. Aspect hyperintense flair de la substance blanche sous insulaire gauche. Dédifférenciation en pondération flair du pole temporal gauche.

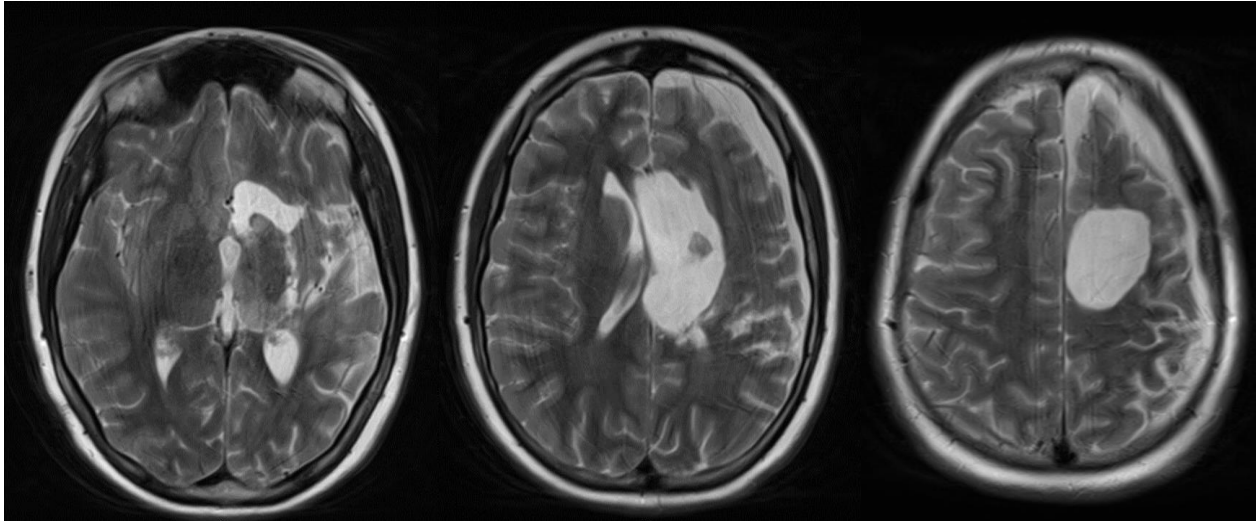


Figure 48 : **12ans ½**, IRM 21/02/2019, **4ans ½ après le début de l'épilepsie**, 1 mois après hémisphérectomie gauche. Lésions cytotoxiques en hypersignal FLAIR caudo-lenticulaire gauche due à des remaniements postopératoires. Cavité d'exérèse caudo-lenticulaire et frontale gauche, témoignant de l'hémisphérectomie gauche, communiquant avec le ventricule latéral gauche. Hypersignaux FLAIR du noyau caudé, périphérique supéro-externe du putamen, amygdalien et du cortex du girus temporal supérieur. Aspect hyperintense FLAIR de la substance blanche sous insulaire gauche. Dédifférenciation en pondération FLAIR du pole temporal gauche.

7.3.7 Patient 7, forme lente, traitement par Adalimumab à 2ans du début de l'épilepsie avec efficacité partielle et stabilité cognitive

Né en 2003, droitier, début de l'épilepsie à l'âge de 6 ans et 2 mois en 2010, atteinte gauche avec des crises focales à point de départ temporales forme d'évolution lente avec EPC, mouvements cloniques hémicorporels droits avec généralisation secondaire, perte de connaissance suivie d'un EME. Diagnostic rapide moins d'1 mois après le début des crises devant le tableau clinique associé à une détérioration cognitive une atrophie hémisphérique à l'IRM, un PET scanner avec un hypométabolisme pariéto occipital gauche et une PL sans anomalies. Début de l'Adalimumab le 02/12/2011 à l'âge de 8 ans, presque 2 ans après le début de l'épilepsie et du diagnostic, 1 injection toutes les 2 semaines efficacité partielle puis augmentation à 1 injection par semaine, bonne efficacité jusqu'en 2020 avec crises tous les 3 mois et stabilisation cognitive, reprise des crises plutôt motrice avec hypertonie hémicorporelle droite puis arrêt de l'Adalimumab devant une efficacité partielle avec un patient qui se décrit comme moins asthénique depuis l'arrêt. Actuellement échec d'un CAP serrurerie mais déclaré inapte en raison des crises, pas d'emploi, pas de formation suivie par Cap Emploi et par la mission locale, stable sur le plan cognitif.

7.3.8 Patiente 8, forme d'évolution rapide avec échec du traitement par Adalimumab en phase aigue

Née en 2017, pas d'antécédents, début d'une épilepsie à l'âge de 4 ans et 4 mois avec des clonies de l'hémiface et du membre supérieur gauche, crises longues, pluriquotidiennes puis développe une EPC 8 jours après la première crise avec une hémiparésie permanente à droite. Diagnostic posé au début de l'épilepsie devant cette forme rapide remplissant tous les critères de Bien avec une atrophie hémisphérique dès le diagnostic. Diminution initiale des crises sous cures de CTCs IV et IgIV puis introduction de l'Adalimumab 2 semaines après le début de l'épilepsie pas d'efficacité, hémisphérotomie en février 2022. A noter prise en charge chirurgicale d'un kyste en juin 2023 par ventriculocysternotomie et septotomie endoscopique sur la prise pondérale majeure post hémisphérotomie. Libre de crises à la date des dernières nouvelles soit 2023, en CP, cognition excellente fait du rugby handisport 1 fois par mois.

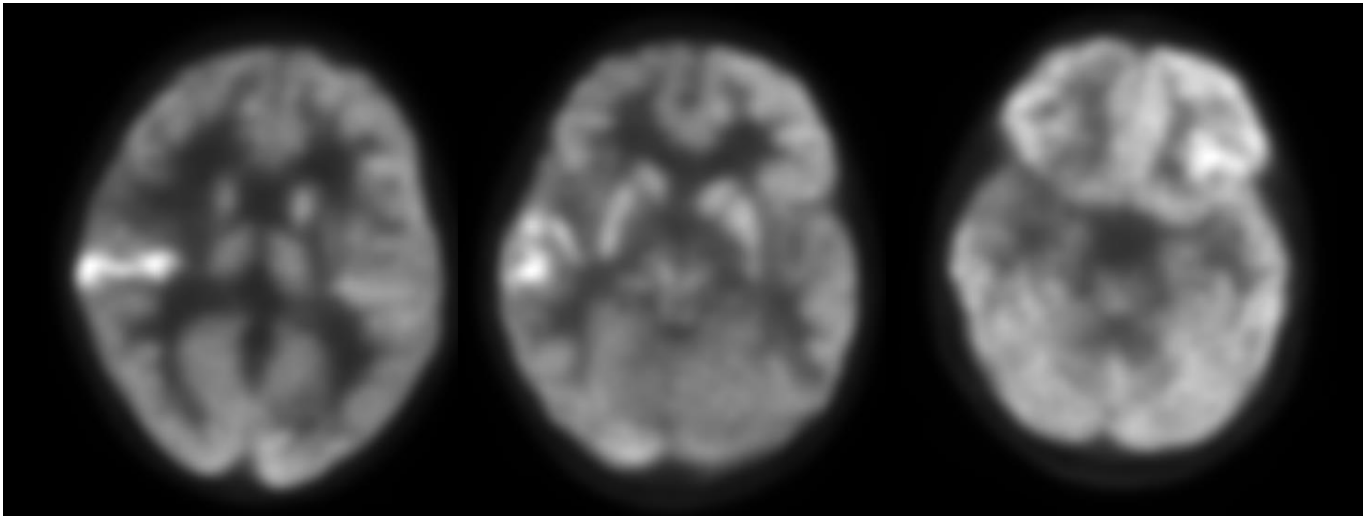


Figure 49 : **4ans**, TEP scanner du 25/11/2021, **au début de l'épilepsie**. Hypermétabolisme rolandique droit critique ainsi qu'un hypométabolisme cortical droit à prédominance temporale antérieur, médial droite et insulo fronto operculaire antérieur.

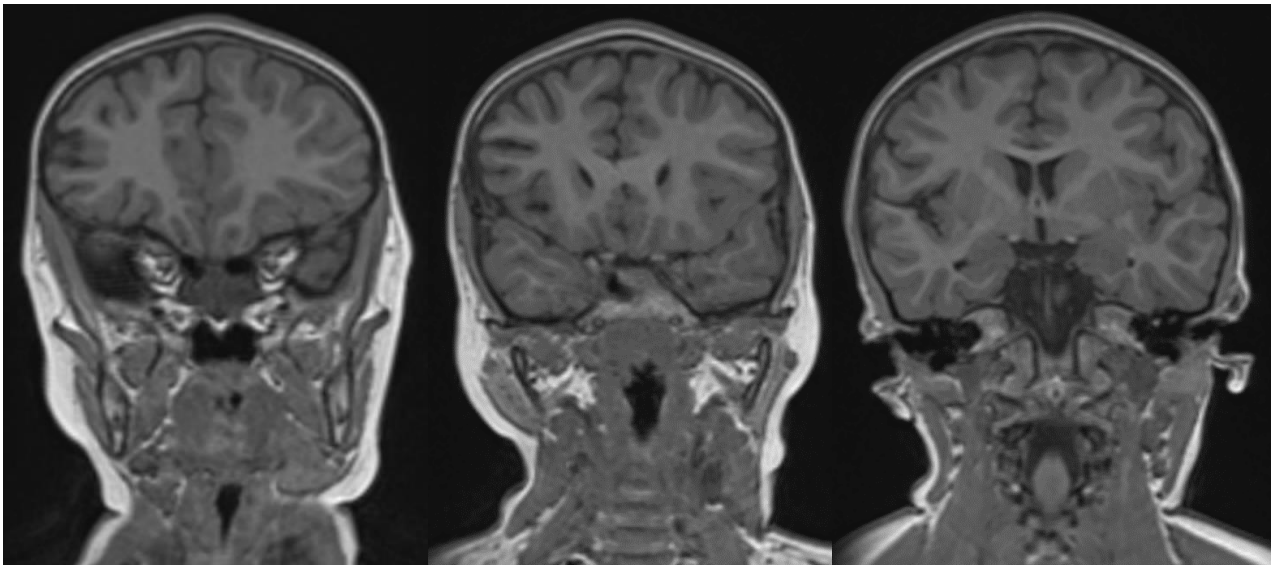


Figure 50 : **4ans**, IRMc du 02/11/2021, **au début de l'épilepsie**. Atrophie hémisphérique droite en région fronto insulaire droite

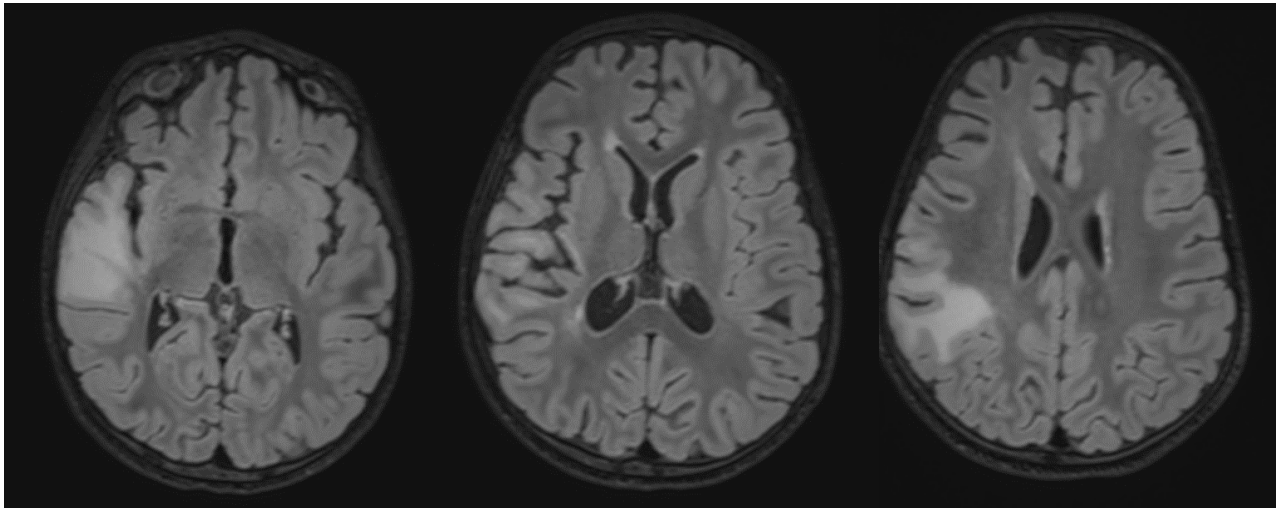


Figure 51 : **4ans/1/2**, IRM du 07/01/2022, **au début de l'épilepsie**. Présence au niveau de l'hémisphère droit d'anomalies de signal en pondération T2 et FLAIR, de la région pariéto-temporale droite, associées à quelques anomalies de signal sous-jacente au niveau de la substance blanche vers le carrefour ventriculaire droit. Œdème focal du cortex bien visible en pondération FLAIR au niveau de la région pré rolandique à droite. À noter que le noyaux amygdalien droit est beaucoup plus gros que son homologue gauche. Par ailleurs on retrouve aussi des anomalies de signal intéressant la partie supérieure de l'hémisphère cérébelleux gauche.

7.3.9 Patient 9, forme atypique débutant par une hémiplégié avec hemidystonie progressive, épilepsie 1 an après le début des signes neurologiques, forme d'évolution lente avec stabilisation de l'épilepsie sous Adalimumab

Né en 2006, droitier. Choc à la tête léger sans perte de connaissance en aout 2019 à l'âge de 13 ans puis dans le mois suivi apparition progressive de difficultés à la marche avec blocage de la jambe en hyperextension, fatigabilité du membre supérieur gauche puis franche hémiparésie gauche avec steppage à la marche. IRMc qui montre un hypersignal FLAIR du pallidum droit. Traité par de l'artane pour une dystonie gauche associée, suspicion de maladie mitochondriale initiale (recherche de maladies neurodégénératives et étude de la chaine respiratoire sur biopsies négative par ailleurs) suivi en consultations. Début de l'épilepsie à l'âge de 14 ans et 4 mois, 1 an après le début des symptômes neurologiques avec une perte de contact suivie d'une CTCG, nouvelle IRMc qui montre une stabilité des lésions. Nouvelles crises focales à point de départ central en juin 2021, hallucinations avec scénarios catastrophe, déviation de la tête vers la gauche avec rictus, pâleur puis généralisations secondaires. Diagnostic fin 2021 sur hypométabolisme étendu au TEP, une atrophie corticale sur l'IRM et une synthèse intra thécale à la PL, début de l'Adalimumab en janvier 2022 40mg en SC toutes les 2 semaines, bonne amélioration des crises sous Adalimumab, réduction de plus de 50%, passage de crises pluri quotidienne à seulement 3 crises par mois, focales courtes. Actuellement en lycée professionnel avec accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), championnats de France de natation paralympique.

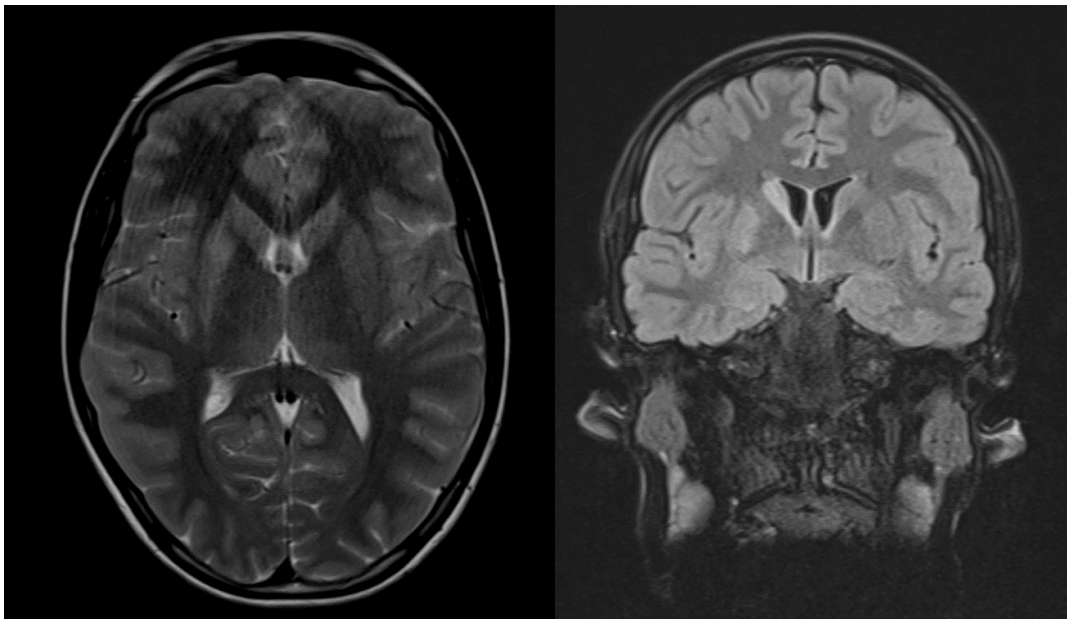


Figure 52 : **13ans**, IRM du 28/09/2019, **avant le début de l'épilepsie**. Hypersignal FLAIR unilatéral droit du striatum et hypersignal T1 spontané du globus pallidus homolatéral. Contrôle d'IRM tous les 6mois, stabilité de l'hypersignal en octobre 2019, janvier 2020, juin 2020, octobre 2020.

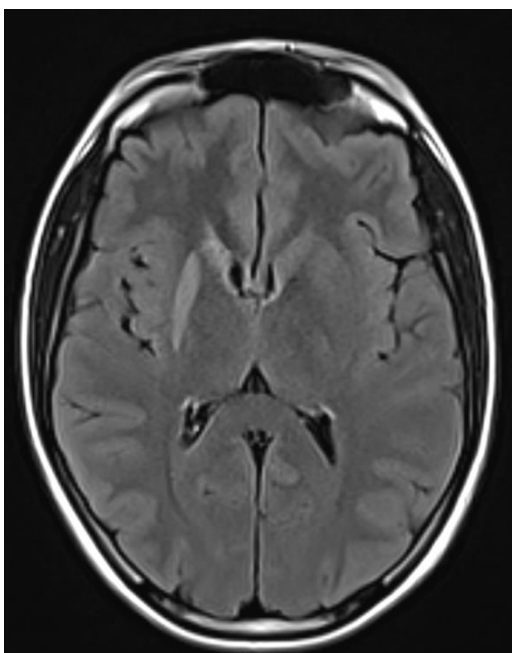


Figure 53 : **14ans**, IRM du 08/11/2020, **au début de l'épilepsie**. Atrophie de la tête du noyau caudé du noyau lenticulaire droit. Hypersignal T1 spontané et en pondération FLAIR des noyaux gris centraux droit en particulier du striatum.

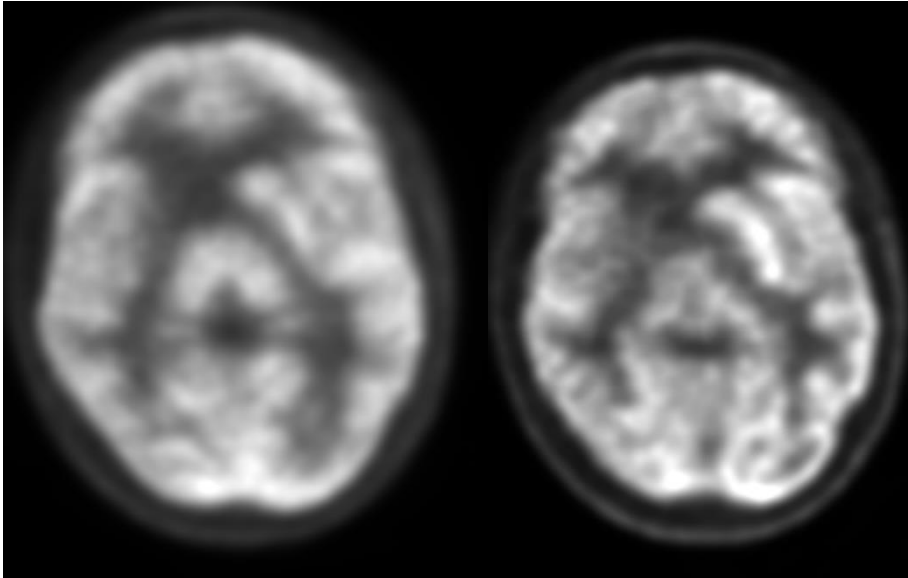


Figure 54 : **15ans 4mois**, TEP scanner du 21/10/202, **1an après le début de l'épilepsie**. Hypométabolisme sévère touchant le noyau caudé droit et le cortex temporal interne antérieur de ce côté, hypométabolisme cortical modéré hémisphérique droit prédominant sur la région orbitaire et temporo-périsylvienne.

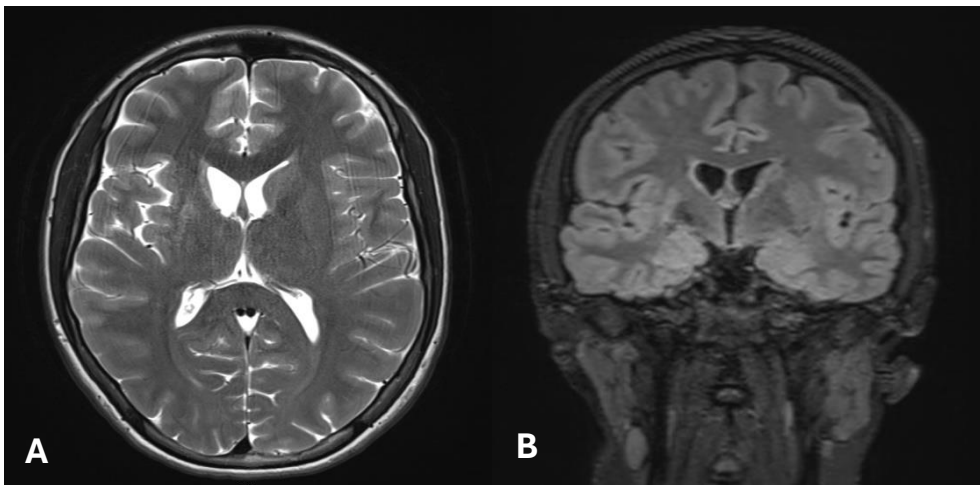


Figure 55 :

A. **15ans et 4mois**, IRM du 16/11/2021, **1an après le début de l'épilepsie**. Atrophie, hypersignal T2/FLAIR et accentuation de la minéralisation du noyau caudé, lenticulaire et accumbens à droite. Élargissement des espaces sous-arachnoïdiens et ventriculaires à proximité. Asymétrie de signal FLAIR des noyaux amygdaliens avec un hypersignal relatif droit.

B. **17ans**, IRMc du 12/12/2023, **3ans après le début de l'épilepsie**. Stabilité de l'atrophie avec gliose du noyau caudé, putamen et accumbens à droite. Hypersignal FLAIR du noyau amygdalien droit. Élargissement du ventricule latéral droit. Discrète asymétrie des vallées sylviennes.

7.3.10 Patient 10, forme d'évolution rapide libre de crise sous Adalimumab

Né en 2009, pas d'antécédents particuliers, droitier, débute une épilepsie à l'âge de 12 ans et 9 mois en mai 2022 avec des épisodes stéréotypés, il prévient "ça va arriver", yeux écarquillés, met la main droite sur le ventre et dit que l'air sent différemment. Aggravation progressive jusqu'à plusieurs par jour diagnostic psychogène initial. 2 mois plus tard à partir de fin juillet augmentation de la fréquence et modification des crises, même début puis secousse de la bouche côté droit, bavage et extension à l'hémicorps droit et aux paupières. En aout 2022 état de mal partiel en pleine conscience avec crises qui se succèdent pendant 4 h, pas de déficit moteur. PET scanner avec hypométabolisme modéré asymétrique cortical de la région insulo-operculaire gauche avec extension aux cortex pariétal inférieur et temporal latéral gauches, IRM qui montre un œdème cortico-sous-corticale fronto-temporo-insulaire gauche, puis nouvelle IRM 6 mois plus tard avec un aspect hyperintense en FLAIR de la substance blanche sous-insulaire, du côté gauche. PL normale, pas de synthèse intrathécale. Diagnostic posé fin 2022 moins de 3 mois après le début de l'épilepsie devant l'intensification des crises, un ralentissement de l'activité de fond sur l'EEG à gauche, le TEP et l'IRM en faveur avec un bilan neurocognitif qui montre des difficultés de langage sur le versant expressif (manque du mot et réduction de la fluence verbale). Echec des CTCs et des IgIV, introduction en janvier 2023 d'Adalimumab 5mois après le début de l'épilepsie et 3 mois après le diagnostic à la dose de 40mg en SC chaque semaine. Arrêt des crises depuis l'Adalimumab, stabilisation cognitive et pas d'atrophie sur l'IRM. Actuellement en 3ème générale, pratique le basket, difficultés globales liées à une motivation faible veut faire un BAC Pro commerce avec AESH, libre de crises.

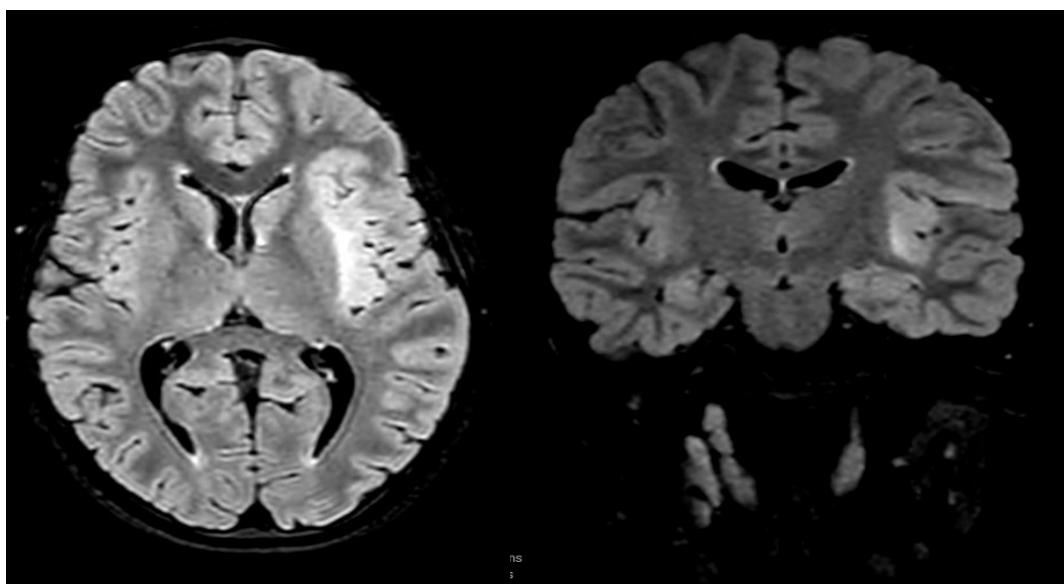


Figure 56 : **13ans**, IRM le 03/08/2022, **au début de l'épilepsie**. Plages d'hyper signal FLAIR cortico-sous-corticale insulaire gauche, capsulaire extrême gauche, fronto-operculaire gauche, temporale amygdalien gauche, sans restriction de diffusion. Le cortex est épaissi, notamment en

fronto-insulaire gauche. Le noyau amygdalien gauche est hypertrophié. Il s'associe un hyperdébit fronto-temporo-insulaire gauche en arterial spin labeling (ASL), ainsi qu'en perfusion T2. La spectroscopie montre une diminution du N-Acetylaspartate (NAA), en faveur d'une souffrance neuronale.

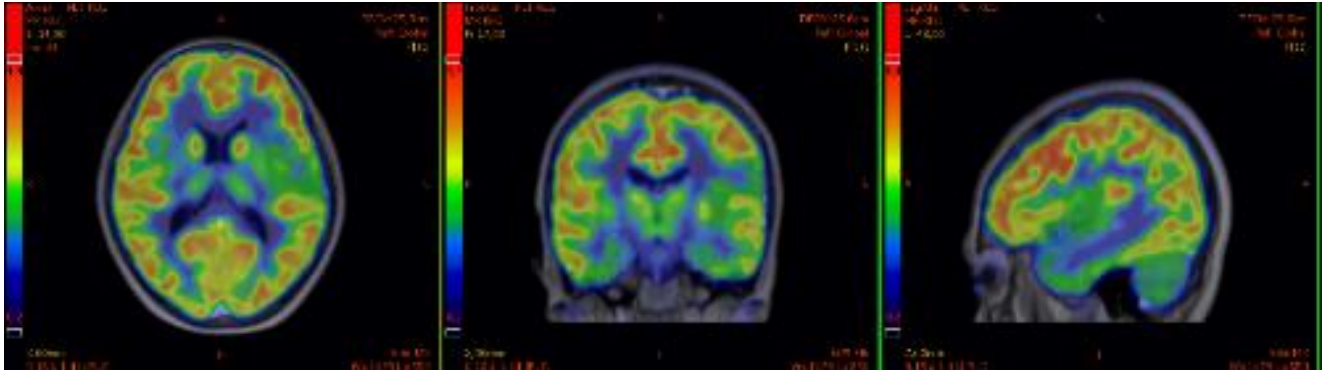


Figure 57: 13ans, TEP le 05/08/2022, au début de l'épilepsie. Hypométabolisme modéré asymétrique cortical de la région insulo-operculaire gauche avec extension aux cortex pariétal inférieur et temporal latéral à gauche.

7.3.11 Patient 11, forme d'évolution rapide répondant bien à l'association IgIV et Adalimumab

Né en 2017, pas d'antécédents personnels particuliers, parents cousins germains, droitier. Début de l'épilepsie à l'âge de 3 ans en décembre 2020, un premier malaise avec perte de connaissance étiqueté malaise vagal. A l'âge de 4 ans en octobre 2021 nouvel épisode de malaise avec cette fois convulsions généralisées et dans les suites un enfant qui développe une épilepsie focale avec des crises associant des clonies des paupières et du sourcil à gauche avec parfois des chutes à l'école, crises d'origine centrales à l'EEG. Tableau associé à une régression franche du langage avec léger déficit moteur, le bilan étiologique de cette épilepsie focale pharmacorésistante montre une IRM normale en novembre 2021, un TEP réalisé début 2022 avec un hypométabolisme discret touchant le cortex temporal interne antérieur droit et un EEG avec un foyer lent central droit et des anomalies paroxystiques. Le diagnostic d'ER est posé 1 an et 2 mois après le début de l'épilepsie. Il bénéficie de 2 cures de CTCs sans efficacité puis de cures d'IgIV à partir de juin 2022 avec une bonne efficacité, passage de 5-6 crises par jour à 1 crise à l'endormissement. Le bilan neurocognitif montre une efficacité globale faible sans dissociation visuo-verbale significative et une compréhension qui reste lacunaire avec un stock des connaissances sémantiques faible. Début de l'Adalimumab en septembre 2022 devant une récurrence des crises avec 6 épisodes/j chutes, traumatismes sévères fréquents, 6 mois après le diagnostic et presque 2 ans après la première crise, associé aux cures d'IgIV mensuelles, stabilisation du bilan neurocognitif, IRMc réalisées normales (dernière en avril 2024), persistance de 3 à 5 crises la nuit, garde une hémiparésie gauche gênante dans les activités de la vie quotidienne.

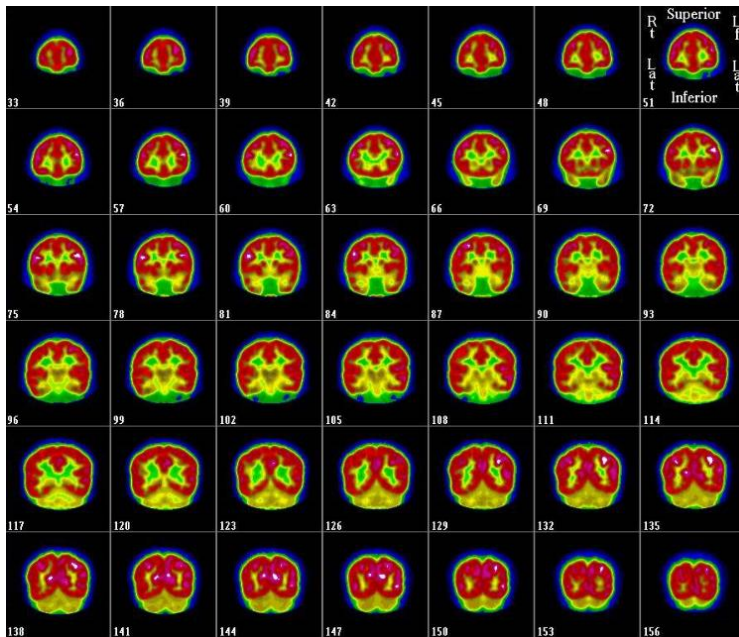


Figure 58 : **4ans ½**, TEP du 03/03/2022, **1an ½** après le début de l'épilepsie, hypométabolisme discret touchant le cortex temporal interne antérieur droit.

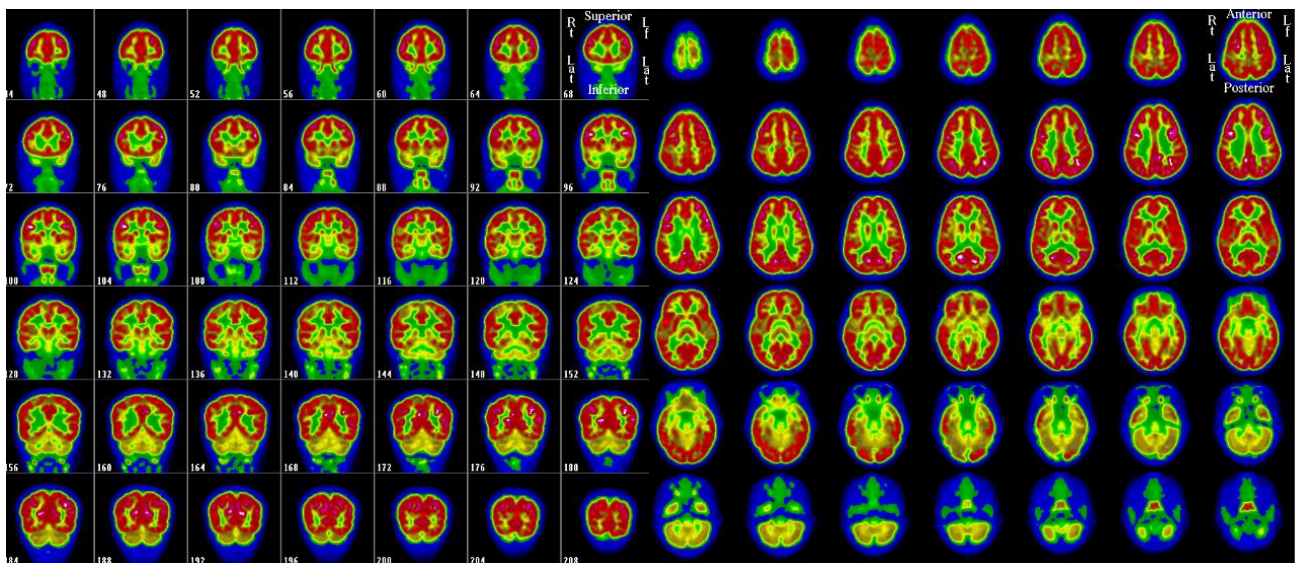


Figure 59 : **5ans**, TEP 15/09/2022, **2ans** après le début de l'épilepsie, hypométabolisme cortical discret touchant la région rolandique et fronto-operculaire droite.

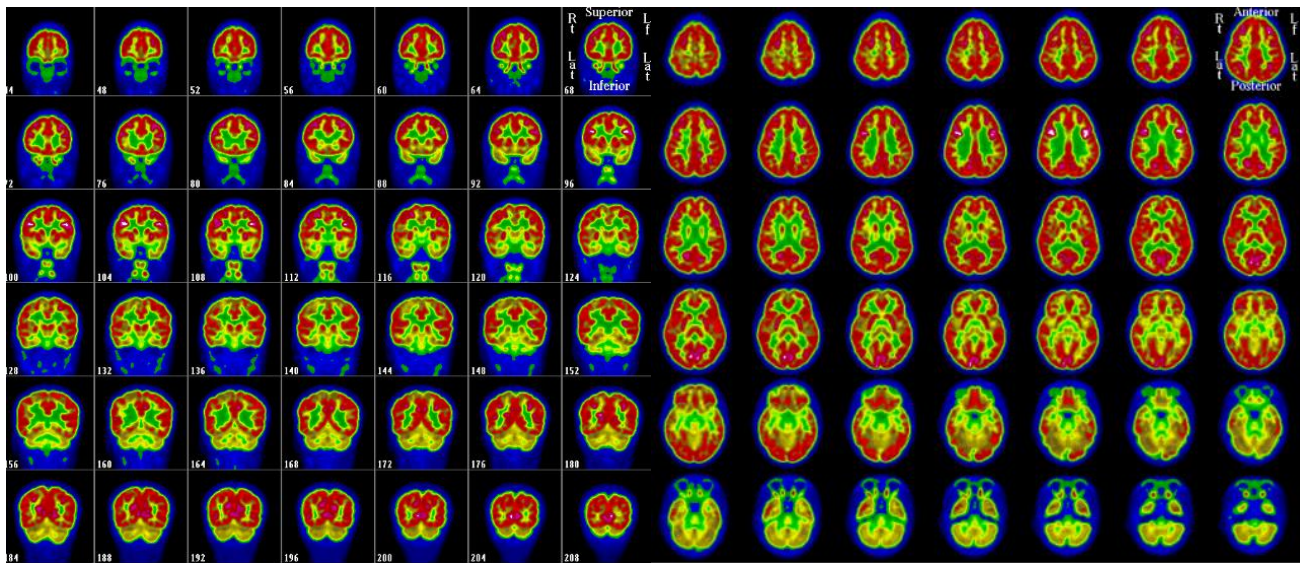


Figure 60 : 5ans ½, TEP 07/04/2023, 2ans ½ après le début de l'épilepsie, métabolisme encéphalique globalement conservé

7.3.12 Patient 16, début de l'épilepsie avant 2 ans avec forme rapide et EPC, échec de toutes thérapie immunomodulatrice et hémisphérotomie dans l'année suivant le début de l'épilepsie

Né en 2008, pas d'antécédents particuliers, droitier, début de l'épilepsie à 1 an et 7 mois par des crises centrales focales courtes sous forme de myoclonies de l'épaule et du bras gauche pluriquotidiennes évoluant rapidement vers une EPC. L'IRM ne montre pas d'atrophie, le TEP montre un hypométabolisme de la région centrale droite et la PL ne montre pas de synthèse intrathécale. Il présente un déficit moteur immédiat et bénéficie de cures de CTCs, échec de l'Adalimumab débuté au moment du diagnostic, hémisphérotomie dans l'année suivant le diagnostic.

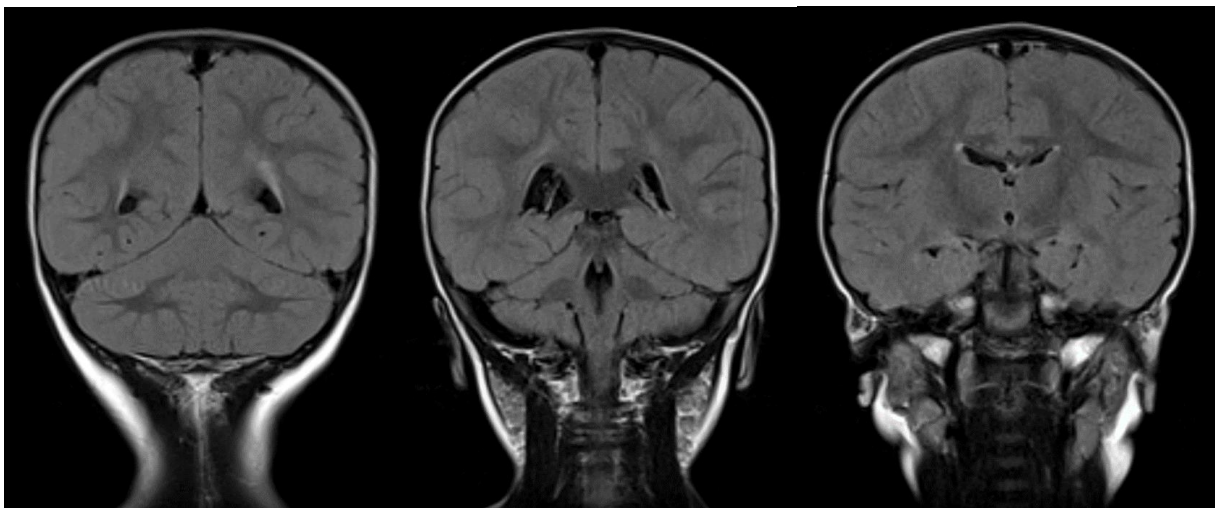


Figure 61 : 2ans, IRM le 06/07/2010, au moment du diagnostic. Anomalies de signal de la substance blanche au niveau péri ventriculaire postérieure de façon bilatérale à prédominance gauche, ainsi que dans la région frontale droite en particulier au niveau sous cortical.

7.4 Efficacité de l'Adalimumab

Comme développé plus haut lors de la description de notre population, l'ER est une pathologie dont le diagnostic reste difficile et souvent tardif car l'ensemble des critères de Bien (2005) sont parfois remplis après plusieurs années. Nous avons divisé notre cohorte de 38 patients en 2 catégories en définissant 3 formes d'évolution de la maladie. Une première forme d'évolution rapide associée à un déficit moteur qui survient dans l'année suivant le début de l'épilepsie correspondant à 20 patients sur 38. Une forme d'évolution plus lente dans laquelle le déficit moteur survient plus d'1 an après le début de l'épilepsie correspondant à 16 patients sur 38 et une forme atypique dans laquelle l'épilepsie n'est pas le premier symptôme de la maladie correspondant à 2 patients. Les formes atypiques ont été incluses dans les formes lentes pour les résultats. Dans l'ensemble de la cohorte la moyenne d'âge au début de l'épilepsie est de 10 ans et 2 mois avec une médiane à 7 ans et 6 mois un minimum à 1 an et 7 mois et un maximum à 42 ans. Dans les formes d'évolution rapide la moyenne d'âge au début de l'épilepsie est de 8 ans et 5 mois avec une médiane à 7 ans et 4 mois un minimum à 1 an et 7 mois et un maximum à 31 ans. Dans les formes d'évolution lente la moyenne d'âge au début de l'épilepsie est de 11 ans et 6 mois avec une médiane à 7 ans et 11 mois, un minimum à 3 ans et un maximum à 42 ans. Dans les formes d'évolution rapide le délai diagnostique moyen est de 1 an et 4 mois avec un délai d'introduction moyen de l'adalimumab de 5 mois après le diagnostic (1 an et 9 mois après le début de l'épilepsie) avec un minimum dès le diagnostic et un maximum à 2 ans et 2 mois après le diagnostic (3 ans et 6 mois après le début de l'épilepsie). Dans les formes d'évolution lente le délai diagnostique est de 3 ans et 8 mois en moyenne avec un délai moyen d'introduction de l'Adalimumab par rapport au diagnostic en moyenne de 2 ans et 3 mois (5 ans et 11 mois après le début de l'épilepsie) avec un minimum dès le diagnostic et un maximum à 15 ans et 7 mois (19 ans et 3 mois après le début de l'épilepsie). Dans notre cohorte 13 patients sur 38 soit 34% ont été hémisphérotomisés, les patients hémisphérotomisés sont généralement des patients jeunes qui ont commencé les crises en moyenne à l'âge de 5 ans avec un minimum à 1 an et 7 mois et un maximum à 7 ans et 10 mois, avec pour ces 13 patients un délai moyen d'hémisphérotomie après le début de l'épilepsie qui était de 2 ans et 8 mois avec un minimum à 3 mois et un maximum à 4 ans ½. Sur les 13 patients hémisphérotomisés 9 étaient des formes d'évolution rapide soit 69% et 4 étaient des formes d'évolution lente soit 31%. Tous les hémisphérotomisés étaient droitiers, 5/13 soit 38% avaient une atteinte droite et 8/13 soit 62% avaient une atteinte gauche. 7/13 soit 54% avaient une EPC quand ils ont été hémisphérotomisés, 8/13 soit 62% avaient un déficit moteur permanent et 8/13 avaient des crises pluriquotidiennes. 25 patients n'ont pas été hémisphérotomisés, les patients non hémisphérotomisés étaient des patients plus âgés avec pour ces patients un âge moyen au début de l'épilepsie de 13 ans avec un minimum à 2 ans et un maximum à 42 ans, parmi ces patients 10/25 soit 40% étaient des formes d'évolution rapide et 15/25 soit 60% étaient des formes d'évolution lente ou atypiques, 5/25 soit 20% étaient gauchers, 12/25 soit 48% avaient une atteinte droite et 13/25 soit 52% avaient une atteinte gauche. 12/25 soit 48% ont eu au cours de l'évolution de leur maladie une EPC et 18/25 soit 72% ont développé un déficit moteur au cours de l'évolution de la maladie.

Dans notre étude le taux de rétention de l'adalimumab était de 30 patients sur 38 à 6 mois, 23 patients sur 38 à 1 an, 13 patients sur 38 à 2 ans et 7 patients sur 38 à 60 mois.

	"3mois"	"6mois"	"12mois"	"24mois"	"60mois"
Toujours en cours	38	30	23	13	7
Arrêt Adalimumab	0	8	15	25	31

Figure 62 : Tableau représentant le taux de rétention de l'Adalimumab en fonction du temps.

7.5 Réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction : toutes formes confondues

Notre cohorte comporte 38 patients, à 3 mois de l'introduction de l'Adalimumab tous avaient encore le traitement et 19 patients (50%) étaient répondeurs, à 1 an 23 patients (61%) avaient encore le traitement, 10 (36%) étaient répondeurs, 10 avaient été hémisphérotomisés et 5 avaient changé de traitement, à 2ans 13 patients avaient encore le traitement dont 7 (18%) étaient encore répondeurs, 13 avaient été hémisphérotomisés, 12 avaient changé de traitement.

Dans notre cohorte 8 patients (21%) ont bénéficié du traitement dans les 6 mois après le début de l'épilepsie. A 3 mois de l'introduction de l'Adalimumab 3 patients (38%) étaient répondeurs, 1 (12%) était répondeur partiel et 1 avait été hémisphérotomisé. A 1 an de l'introduction de l'Adalimumab 3 patients étaient répondeurs et 1 était répondeur partiel, 4 patients avaient été hémisphérotomisés dans cette période. A 2 ans de l'introduction de l'Adalimumab un seul patient était répondeur et 2 avaient été hémisphérotomisés dans cette période. 6 patients (16%) ont reçu l'Adalimumab entre 6mois et 1an après le début de l'épilepsie, à 3 mois 1 patient (16%) était répondeur. A 1 an aucun patient n'était répondeur et 1 patient avait été hémisphérotomisé. A 2 ans aucun patient n'était répondeur. 8 patients (21%) ont reçu l'Adalimumab dans un délai entre 1 et 2 ans après le début des crises. A 3 mois 5 patients (63%) étaient répondeurs et 1 patient était hémisphérotomisé, à 1 an 4 patients (50%) étaient répondeurs et à 2 ans 2 patients (25%) étaient répondeurs. 16 patients ont reçu l'Adalimumab plus de 2 ans après le début de l'épilepsie, à 3 mois, 10 patients (63%) étaient répondeurs et 1 patient (6%) était répondeur partiel. A 1 an 6 patients (37%) étaient répondeurs, 3 patients (19%) étaient répondeurs partiels et 4 patients étaient hémisphérotomisés. A 2 ans 5 patients (31%) étaient répondeurs et 1 patient (6%) était répondeur partiel.

7.6 Réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction : formes d'évolution rapide

Dans notre cohorte 20 patients sur 38 (53%) avaient une forme d'évolution rapide. Parmi eux 8 patients ont bénéficié du traitement dans les 6 mois suivant le début de l'épilepsie, A 3 mois 3 patients (38%) étaient répondeurs, 1 patient (12%) était répondeur partiel et 1 patient avait été hémisphérotomisé. A 1 an 3 patients (38%) étaient répondeurs dont 1 patient libre de crise toujours en cours d'utilisation de l'Adalimumab (patient 10), 1 patient (12%) était répondeur partiel et 4 patients avaient été hémisphérotomisés dans cette période, à 2 ans 1 patient (12%) était répondeur et 2 avaient été hémisphérotomisés. Cette patiente (patiente 27) était une forme tardive d'ER ayant commencé à l'âge de 30 ans avec des crises partielles motrice puis des EME partiels ayant initialement été traités par 3 cures d'IgIV et des cures de CTCs IV avec persistance de crises pluri hebdomadaires puis EPC avec apparition d'une atrophie à l'IRM malgré les traitements. Début de l'Adalimumab dans les 6 mois suivant le début de l'épilepsie, très bonne efficacité clinique avec une réduction de la fréquence des crises, arrêt de l'EPC et stabilité de l'atrophie. 6 patients ont reçu l'Adalimumab dans un délai entre 6 mois et 1 an suivant le début de l'épilepsie, à 3 mois seulement 1 patient (17%) était répondeur et 1 patient avait été hémisphérotomisé, à 1 an et à 2 ans aucun patient n'était répondeur. 3 patients ont reçu l'Adalimumab entre 1 an et 2 ans suivant le début de l'épilepsie, à 3 mois 1 patient était répondeur, à 1 an 1 patient était toujours répondeur (patient 11) avec une épilepsie ayant débuté à 3 ans et un traitement instauré peu avant 5 ans, 6 mois après le diagnostic et presque 2 ans après la première crise, associé aux cures d'IgIV qui avaient été partiellement efficaces (diminution des crises <50%, persistance de crises avec chutes), persistance de 3 à 5 crises nocturne, arrêt des chutes, stabilisation du bilan neurocognitif, IRMc réalisées normales (dernière en avril 2024) persistance d'une faiblesse hémicorporelle gauche gênante dans les activités quotidiennes. A 2 ans aucun patient ne répondait mais un patient est toujours répondeur en cours de traitement et va bientôt atteindre les 2 ans de suivi. 3 patients ont reçu l'Adalimumab 2 ans après le début de l'épilepsie et aucun patient n'a répondu, 1 patient a été hémisphérotomisé dans cette période.

7.7 Réduction du nombre de crises en fonction du délai d'introduction : formes d'évolution lente

18 patients sur 38 avaient une forme d'évolution lente ou atypique. Aucun patient dans cette forme n'a reçu le traitement dans la première année suivant le début de l'épilepsie. 5 ont reçu l'Adalimumab dans un délai de 1 à 2 ans après le début de l'épilepsie. A 3 mois 4 patients (80%) étaient répondeurs et 1 a été hémisphérotomisé dans cette période. A 1 an 3 patients (60%) étaient répondeurs et 1 a été hémisphérotomisé dans cette période et à 2 ans 3 patients (60%) étaient toujours répondeurs. 4 patients ont reçu l'Adalimumab entre 2 et 5 ans après le début des crises, à 3 mois, à 1 an et à 2 ans 1 patient était répondeur et 1 patient a été hémisphérotomisé entre 3 mois et 1 an après l'introduction du traitement. La majorité des patients soit 9 sur 18 (50%) ont reçu l'Adalimumab plus de 5 ans après le début de l'épilepsie, à 3 mois 7 patients (78%) étaient répondeurs, 1 patient (11%) répondeur partiel et 1 patient a été hémisphérotomisé. A 1 an 4 patients (45%) étaient répondeurs et 2 patients (22%) répondeurs partiels. A 2 ans 4 patients (45%) étaient toujours répondeurs et 2 patients (22%) répondeurs partiels, ces 4 patients ont tous présenté un déficit moteur fixé au cours de l'évolution de la maladie en moyenne 3 ans et 10 mois après le début de l'épilepsie, 2 étaient droitiers et 2 étaient gauchers, 3 sur 4 avaient une atteinte droite et 1 sur 4 avaient une atteinte gauche.

7.8 Evaluation statistique de la différence d'efficacité en fonction du délai du délai d'introduction

Nous avons utilisé un test exact de Fisher pour déterminer si la différence de délai d'introduction de l'Adalimumab par rapport au début de l'épilepsie était statistiquement significative sur la réduction des crises. Dans l'ensemble de notre cohorte nous avons montré que la différence d'efficacité n'était pas statistiquement significative quand le traitement était instauré dans les 6 premiers mois versus après 6 mois et cela que ça soit à 3 mois, P value 0,7, OR 1,9 avec IC à 95% [0.3 ; 14.3], à 1an OR 0.84, IC à 95% [0.13 ; 6.5] et à 2ans OR 2.1, IC à 95% [0.05 ; 6]. Dans les formes d'évolution rapide nous avons montré que la différence d'efficacité sur les crises n'était pas statistiquement significative que le traitement soit instauré dans les 6 mois avant le début de l'épilepsie versus après 6 mois que ça soit à 3 mois P value 0.64, OR 0.57, IC à 95% [0.05 ; 6.00], à 1 an P value 0,64, OR 0.57, IC à 95% [0.05 ; 6.00] et à 2 ans, P value 1, OR 1.37, IC [0.06 ; 94.17]. Dans les formes d'évolution lente nous avons montré que la différence d'efficacité sur les crises n'était pas statistiquement significative que le traitement soit instauré dans les 2 ans avant le début de l'épilepsie versus après 2 ans que ça soit à 3 mois, P value 0,61, OR 0,43, IC à 95% [0.007 ; 6.15] à 1 an, P value 0,61, OR 0,44 avec IC à 95% [0.03 ; 5.32] et à 2 ans P value 0,61, OR 0,44 avec IC à 95% [0.03 ; 5.32].

7.9 Effets secondaires et tolérance

Dans notre étude aucun effet secondaire de grade 2, 3 ou 4 n'était à déplorer chez nos patients. Moins de 10% des patients ont développé des effets secondaires de grade 1 principalement des cytolyses hépatiques réversibles ou des douleurs et rougeurs au point d'injection.

8 Discussion :

L'ER est une pathologie affectant un seul hémisphère cérébral entraînant une destruction progressive de ce dernier conduisant à une détérioration cognitive d'intensité variable et un déficit moteur éventuel. L'origine inflammatoire est reconnue comme le mécanisme de la pathologie même si de nombreuses questions persistent. Le déclenchement du mécanisme de l'inflammation n'est pas connu mais la cascade responsable de la pathologie est mieux comprise. L'immunité cellulaire mais également l'immunité humorale sont impliquées, avec possiblement des réponses immunitaires d'intensité et de durée variables initialement et au cours de l'évolution ce qui permettrait d'expliquer la variabilité des tableaux cliniques. Le diagnostic d'ER est complexe en raison de l'absence de marqueurs biologiques précoces tant dans le LCR que dans le plasma. Le diagnostic est simple et rapide lorsque l'IRM met en évidence des hypersignaux de la substance blanche en T2 et une atrophie hémisphérique associée à un tableau épileptologique avec des crises focales et pharmacorésistantes. Dans ces cas, le déficit moteur s'installe rapidement si la région centrale est impliquée. La rapidité de destruction de

l'hémisphère cérébral traduit par l'atrophie précoce laisse supposer un mécanisme inflammatoire majeur d'une grande rapidité. La durée courte de la phase prodromale décrite par Oguni et al en 1989 traduit de façon clinique la rapidité du processus inflammatoire conduisant au déficit moteur et l'atrophie hémisphérique visible sur l'IRM.

Dans cette cohorte nous avons tenté de définir par la rapidité d'installation du déficit moteur une césure entre les formes d'évolution rapide et les formes d'évolution lentes, utilisant un marqueur clinique simple. Les arguments pour lesquels nous avons choisi le déficit moteur pour séparer les deux formes sont sa présence dans les critères de Bien (2005) qui permettent de faire le diagnostic et sa prise en compte dans la décision d'hémisphérotomie. Cette cohorte rapporte des caractéristiques moins connues dans les cohortes pédiatriques : chez les patients ayant débuté l'épilepsie avant 10 ans, 37% présentent une forme lente ce qui est une proportion plus importante que rapporté dans la littérature (Oguni, Granata). Les formes rapides concernent principalement les enfants ayant débuté les crises avant 10 ans.

Concernant la thérapeutique par adalimumab, même en l'absence de résultats significatifs avec les modèles statistiques choisis, le traitement permet chez les patients avec formes lentes ou atypiques une réduction de la fréquence des crises de plus de 50% à 3 mois du début du traitement chez 12 patients sur 18 avec un maintien d'efficacité à 2 ans chez 8 patients sur 18. Cette efficacité ne dépend pas du délai d'introduction après la première crise. Un déficit moteur apparaît dans l'évolution de la maladie chez 32% des répondeurs. Dans les formes rapides, la réponse au traitement est moindre 5 patients sur 20 à 3 mois et cela quand le traitement est instauré dans les 6 premiers mois suivant la première crise. Les résultats au-delà de 3 mois sont difficilement interprétable du fait du nombre d'hémisphérotomie réalisée dans cette forme (47% des cas). Dans notre cohorte 20 patients avaient des crises temporales majoritaires au début de l'épilepsie, parmi eux 6 (30%) ont une réponse persistante à 1 an d'introduction de l'Adalimumab, tous étaient des formes d'évolution lente. Chez les 15 patients avec des crises centrales majoritaires au diagnostic 4 (27%) ont une réponse persistante à l'Adalimumab à 1 an parmi eux 12/15 étaient des formes d'évolution rapide.

Dans cette pathologie, juger de l'efficacité d'une thérapeutique uniquement sur la fréquence des crises est réducteur face à la complexité de la maladie. Cependant bien que le critère de jugement principal de notre étude fût la réduction du nombre de crises nous avons observé le pronostic moteur des patients répondeurs et parmi les 13 patients répondeurs à 1 an sur l'ensemble de la cohorte 6 (46%) ont présenté un déficit moteur au cours de l'évolution de leur maladie. En réalité, la stratégie thérapeutique, notamment pour la réalisation d'une chirurgie, tient compte de la sévérité de l'épilepsie, du déficit moteur, de la détérioration cognitive et comportementale et du caractère dominant ou non pour le langage de l'hémisphère atteint. On confirme dans cette étude les résultats obtenus par Lagarde et al, avec de meilleures réponses dans les formes lentes que dans les formes rapides. La stratégie thérapeutique actuelle utilise les corticoïdes et les immunoglobulines en première intention, en association ou successivement avec un effet initial plus important des corticoïdes (environ 70% de répondeurs pour les corticoïdes et 25% pour les immunoglobulines) mais un effet qui ne perdure pas dans le temps avec une prise sur le long cours impossible du fait des effets secondaires (hypertension artérielle, diabète, troubles du sommeil, troubles scolaires). En comparaison des autres thérapeutiques immunomodulatrices, l'Adalimumab ne comporte pas d'effets secondaires contraignants permettant un traitement prolongé confortable comme observé dans notre étude avec un taux de rétention à 60 mois chez 7 patients sur 38.

Certaines études expérimentales chez l'animal viennent conforter ce modèle et suggèrent que le TNF alpha est produit dans les cellules gliales pendant les crises et joue un rôle dans l'hyperexcitabilité neuronale (81). En contexte physiologique on ne s'attend pas à ce que l'Adalimumab traverse la BHE du fait de son haut poids moléculaire. Cependant dans l'épilepsie la perturbation de la BHE est bien documentée et plusieurs études expérimentales ont rapporté l'extravasation dans le cerveau de molécules de poids moléculaire élevé même après une seule crise chez l'animal (82). L'Adalimumab a également montré son efficacité dans certains cas de vascularites cérébrales comme la maladie de Behcet (83) suggérant que celui-ci pourrait bloquer l'action du TNF alpha dans les vaisseaux sanguins cérébraux et donc inhiber l'extravasation des cellules T.

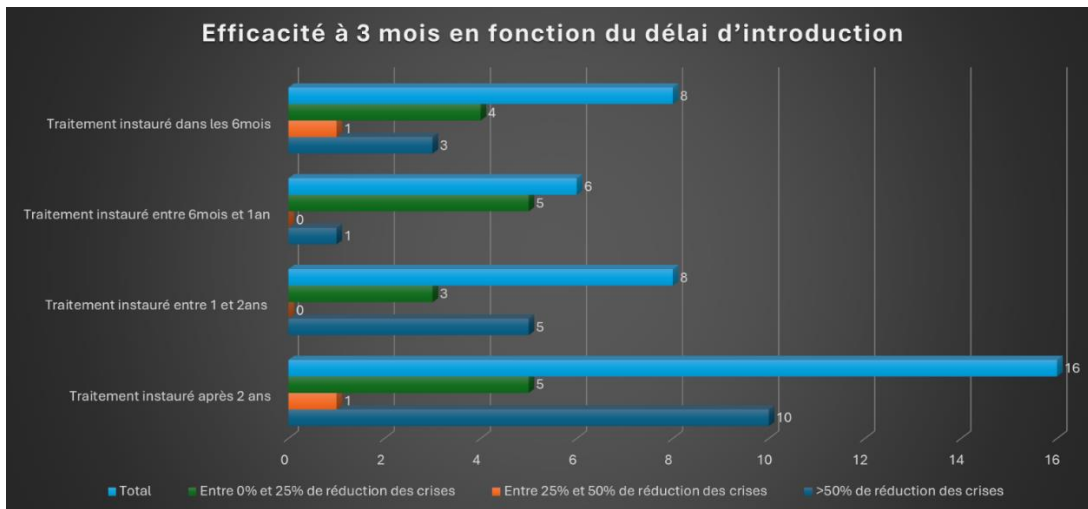
Notre étude comporte plusieurs points forts. Dans un premier temps le caractère multicentrique de celle-ci qui nous a permis d'obtenir un grand nombre de patients aux vues de la rareté de la pathologie. Ce large recrutement a été permis grâce à la coordination des différents centres et la présence de RCP nationales ou réunions d'experts locaux qui nous a permis d'inclure l'immense majorité des patients traités par Adalimumab depuis son introduction en France. Un deuxième point fort est l'utilisation de comptes rendus de consultation qui a permis en plus de recueillir le nombre de crises pour chaque patient mais aussi d'autres informations précieuses comme la présence et le délai avant les déficits moteurs, les bilans neurocognitifs et les imageries qui seront utilisés dans d'autres études à venir. La bonne connaissance de la pathologie et les publications déjà existantes sur le sujet au sein du centre hospitalier de la Timone a permis l'avis de plusieurs experts dans l'orientation à donner à cette étude et aura facilité la compréhension de la pathologie.

Notre étude présente plusieurs limites. La principale étant l'absence d'un groupe témoin ce qui rend difficile l'évaluation des éventuelles fluctuations naturelles de la maladie. Dans la littérature 2 études avaient pour groupe témoin des cohortes historiques de patients non traités et parmi ces 2 études aucune n'a évalué la diminution du nombre de crises. Ces études ont évalué la diminution du volume hémisphérique et l'aggravation du déficit moteur et parmi les 19 patients étudiés tous ont aggravé leur déficit moteur et 1 seul a eu une amélioration de la fréquence des crises au cours de l'évolution de sa maladie. La seconde limite est le caractère rétrospectif avec obtention de comptes rendus d'hospitalisation à posteriori. Du fait de ce type de recueil certaines informations n'ont pas pu être récupérées ou ont pu être sujettes à des biais d'interprétation notamment dans l'évaluation stricte du nombre de crises pas toujours décrite de façon ordinale. Pour atténuer ce biais nous avons recueilli rigoureusement tous les éléments des comptes rendus depuis le début de la maladie et pour chaque venue du patient en consultation, hospitalisation de journée ou hospitalisation conventionnelle. Une autre limite est l'absence de recueil de tous les bilans neurocognitifs de la cohorte qui nous empêche d'évaluer finement le pronostic neuro cognitif des patients sous Adalimumab. Une étude plus précise sur les capacités neurocognitives, la qualité de vie et l'insertion socio professionnelle des patients répondeurs semble indispensable. En effet la mesure de la réduction du nombre de crise chez les patients traités n'est qu'un seul des multiples aspects de la prise en charge de cette pathologie complexe.

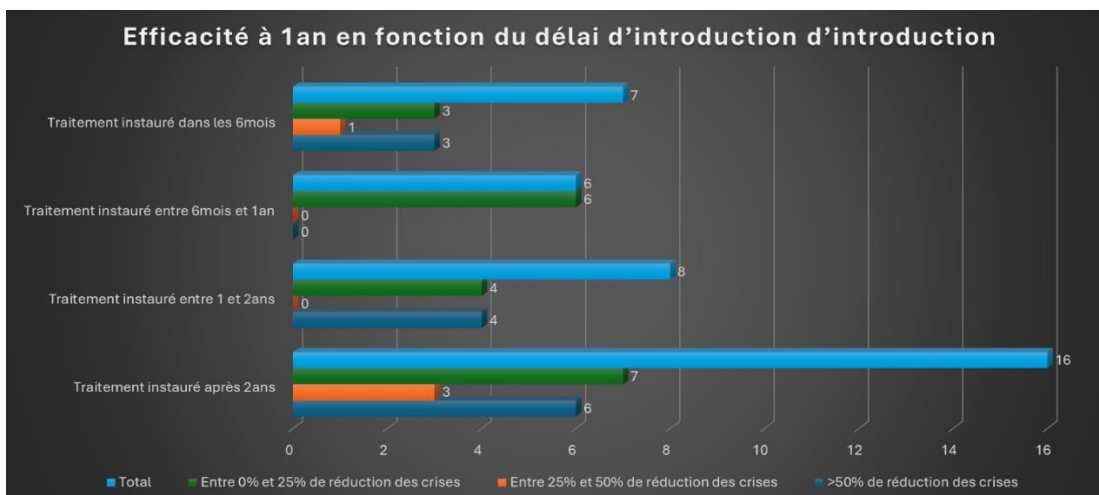
Pour conclure nous dirons que dans notre étude les patients répondeurs avec des formes d'évolution rapide ont bénéficié du traitement de façon précoce suggérant une première fenêtre thérapeutique. Les formes d'évolution lentes qui ont répondu avaient bénéficié du traitement plus

tardivement dans l'évolution de la maladie avec une efficacité qui persiste sur le long terme. Ces résultats renforcent les hypothèses émises lors de la première grande étude sur l'Adalimumab dans l'ER qui suggère que celui-ci pourrait être essayée à un stade précoce de la maladie sans retarder les autres approches (en particulier l'hémisphérotomie) mais aussi sur les formes lentement progressives avec des fréquences de crises plus faible.

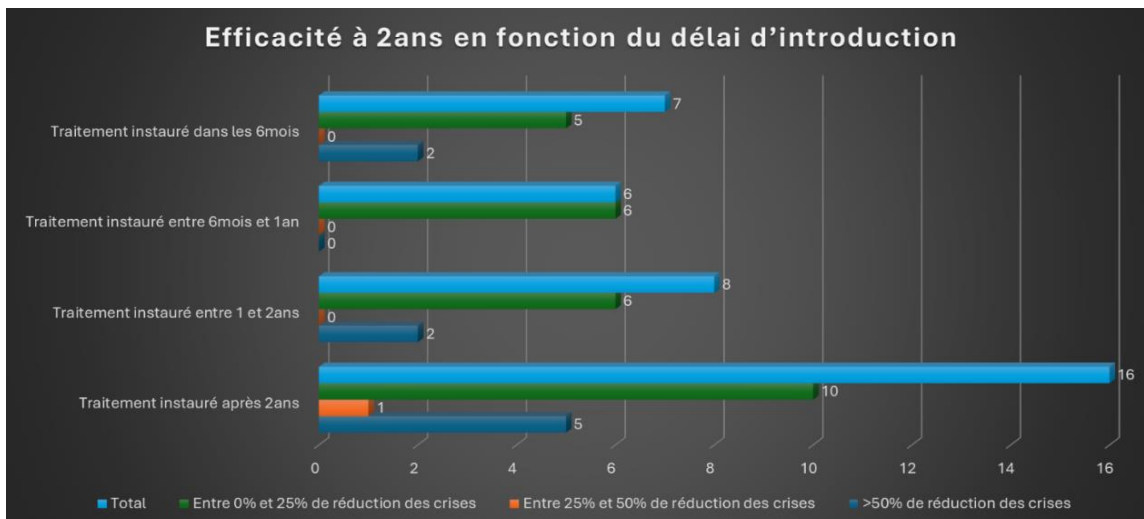
9 Annexes :



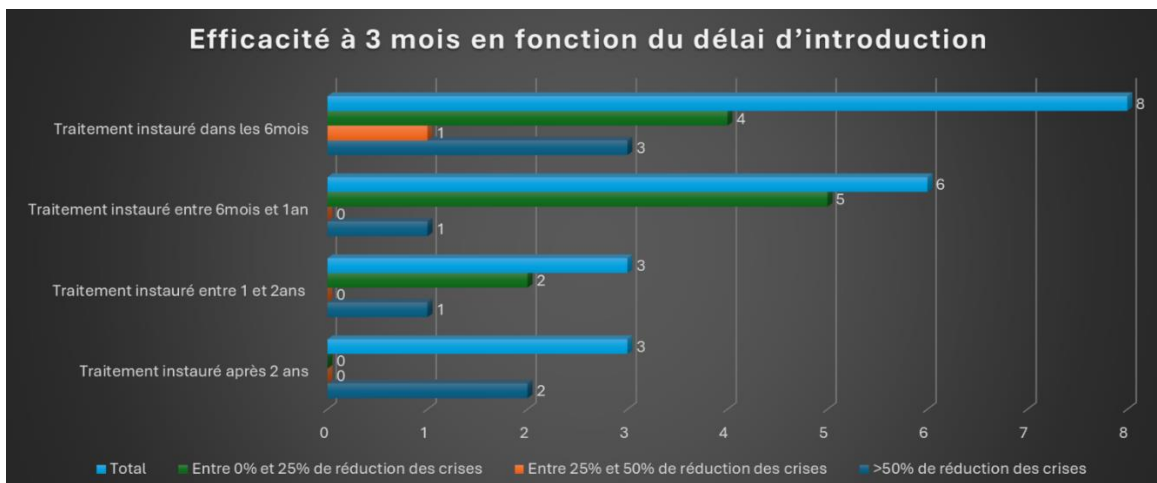
Annexe 1 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 3 mois en fonction du délai d'introduction dans l'ensemble de la cohorte d'ER



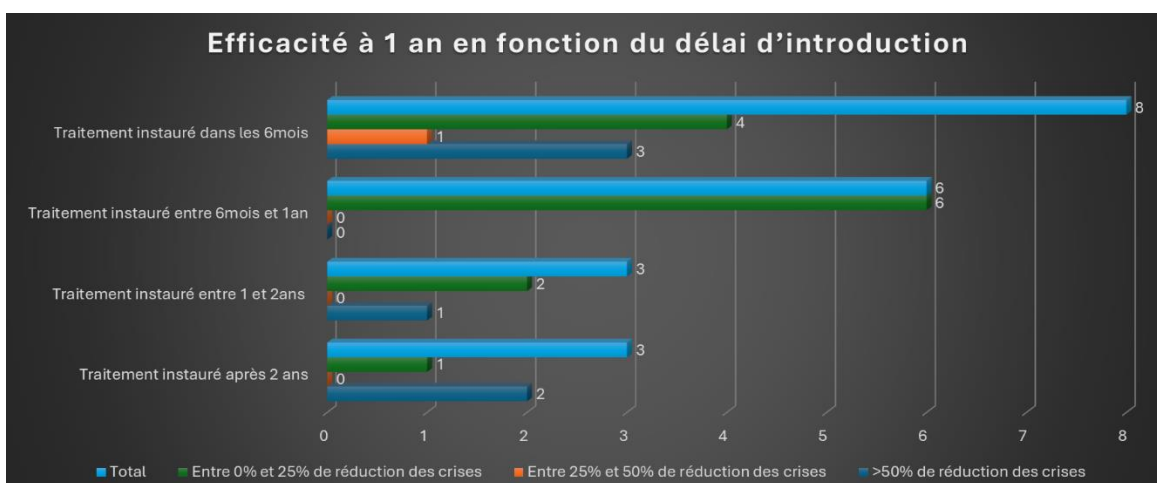
Annexe 2 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 1 an en fonction du délai d'introduction dans l'ensemble de la cohorte d'ER



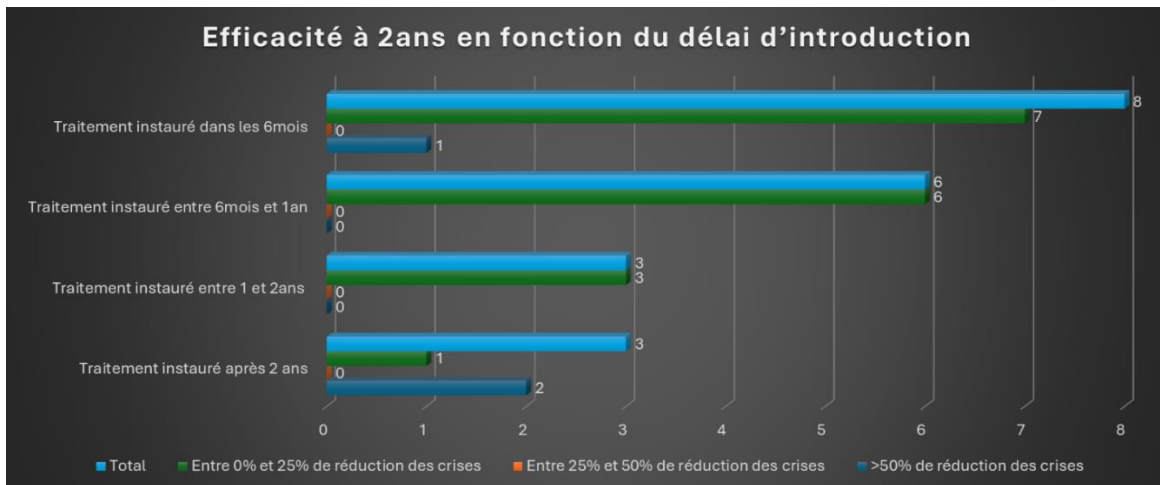
Annexe 3 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 2ans en fonction du délai d'introduction dans l'ensemble de la cohorte d'ER



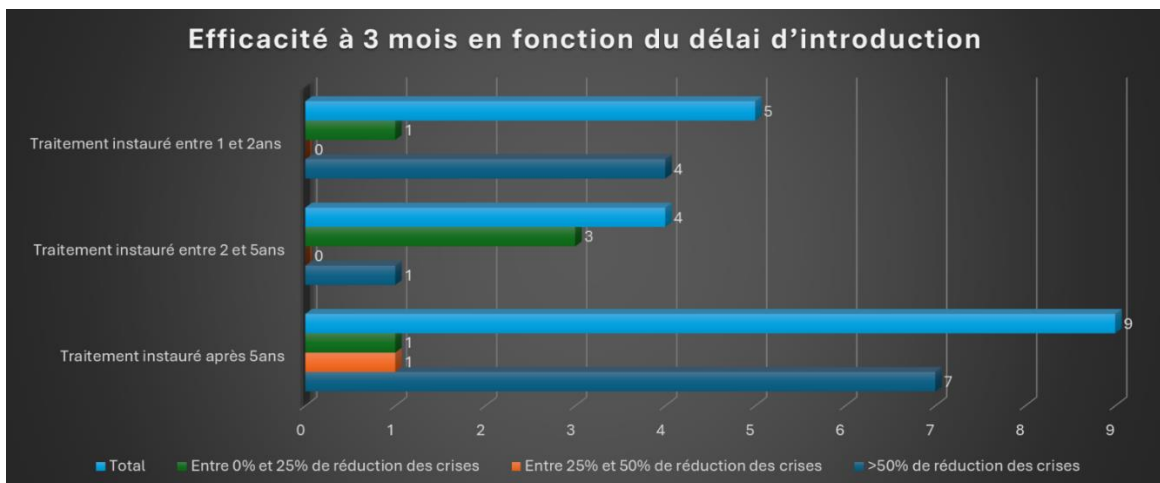
Annexe 4 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 3mois en fonction du délai d'introduction dans les formes d'évolution rapides



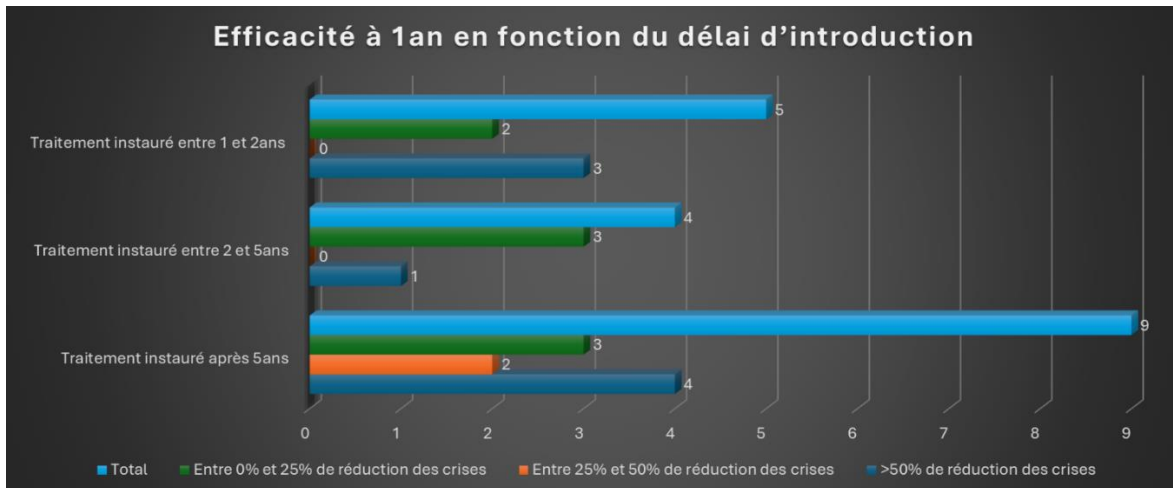
Annexe 5 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 1an en fonction du délai d'introduction dans les formes d'évolution rapides



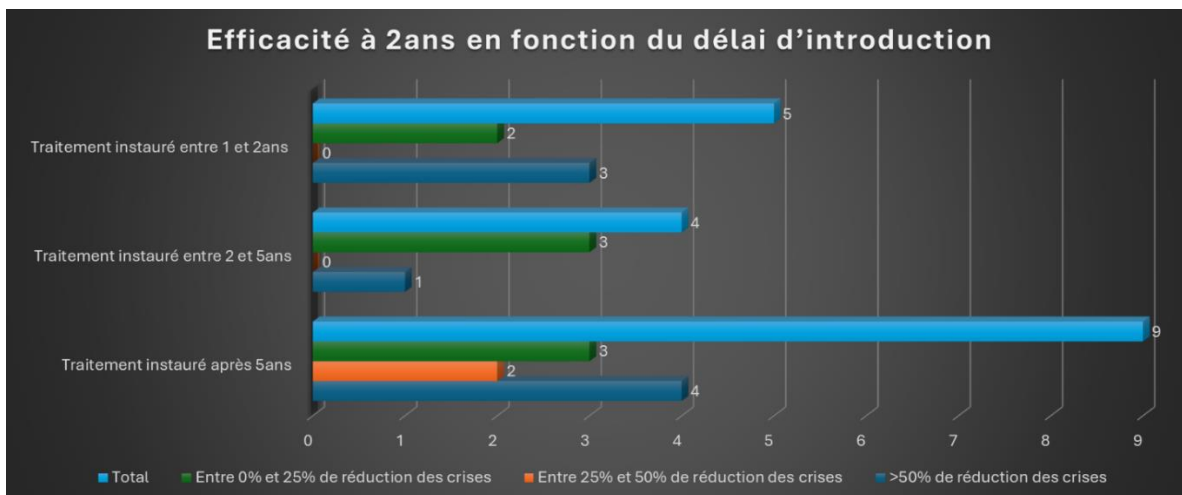
Annexe 6 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 2ans en fonction du délai d'introduction dans les formes d'évolution rapides



Annexe 7: Graphique en barres représentant l'efficacité à 3mois en fonction du délai d'introduction dans les formes d'évolution lentes



Annexe 8 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 1an en fonction du délai d'introduction dans les formes d'évolution lentes



Annexe 9 : Graphique en barres représentant l'efficacité à 2ans en fonction du délai d'introduction dans les formes d'évolution lentes

Efficacité à 3mois	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50%		
Introduction avant 6mois	5	3	OR	IC95%
Introduction après 6 mois	14	16	1.873	[0.2998 ; 14.2875]
Total	19	19	p value	0.693
Efficacité à 1 an	Réduction des crises <50	Réduction des crises >50		
Introduction avant 6mois	5	3	OR	IC95%
Introduction après 6 mois	20	10	0.8374	[0.1298 ; 6.4954]
Total	25	13	p value	[0.2026 ; 109.4786]
Efficacité à 2 ans	Réduction des crises <50	Réduction des crises >50		
Introduction avant 6mois	7	1	OR	IC95%
Introduction après 6 mois	23	7	2.094	[0.0532 ; 6.0021]
Total	30	8	p value	0.66

Annexe 10 : Efficacité du traitement en fonction du délai d'introduction toutes formes confondues, analyse statistique

Efficacité à 3mois	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50		
Introduction avant 6mois	5	3	OR	IC95%
Introduction après 6 mois	9	3	0.5726	[0.0532 ; 6.0021]
Total	14	6	p value	0.642
Efficacité à 1 an	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50		
Introduction avant 6mois	5	3	OR	IC95%
Introduction après 6 mois	9	3	0.5726	[0.0532 ; 6.0021]
Total	14	6	p value	0.642
Efficacité à 2 ans	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50		
Introduction avant 6mois	7	1	OR	IC95%
Introduction après 6 mois	10	2	1.3773	[0.0601 ; 94.1716]
Total	17	3	p value	1

Annexe 11 : Efficacité du traitement en fonction du délai d'introduction formes d'évolution rapide, analyse statistique

Efficacité à 3 mois	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50		
Introduction avant 2 ans	1	4	OR	IC95%
Introduction après 2 ans	5	8	0.4194	[0.0068 ; 6.1539]
Total	6	12	p value	0.6148
Efficacité à 1 an	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50		
Introduction avant 2 ans	2	3	OR	IC95%
Introduction après 2 ans	8	5	0.4382	[0.0271 ; 5.3228]
Total	10	8	p value	0.608
Efficacité à 2 ans	Réduction des crises <50%	Réduction des crises >50		
Introduction avant 2 ans	2	3	OR	IC95%
Introduction après 2 ans	8	5	0.4382	[0.0271 ; 5.3228]
Total	10	8	p value	0.608

Annexe 12 : Efficacité du traitement en fonction du délai d'introduction formes d'évolution lentes, analyse statistique

10 Bibliographie :

1. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain*. 1 mars 2005;128(3):454-71.
2. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 1 févr 2014;13(2):195-205.
3. Rasmussen T, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis.
4. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: Incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54(3):543-50.
5. Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's Encephalitis: A systematic review. *Rev Neurol (Paris)*. 1 sept 2022;178(7):675-91.
6. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen Encephalitis: A literature appraisal. *Autoimmun Rev*. 1 août 2017;16(8):803-10.
7. Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain*. 1 août 2002;125(8):1751-9.
8. Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev*. 1 juin 2010;32(6):445-53.
9. Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigeveno F, Capovilla G, Ragona F, et al. Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology*. 11 févr 2003;60(3):422-5.
10. Alfonso MA, Piñeros-Fernández MC, Jaimes LF, Ramos NI. Atypical Rasmussen's Encephalitis. *Cureus*. 15(10):e46647.
11. Caraballo RH, Valenzuela GR, Pociucha J, Princich JP, Gutierrez R, Beltran L, et al. Rasmussen syndrome: an atypical presentation in ten patients. *Epileptic Disord*. 1 déc 2018;20(6):468-78.
12. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: A new pathogenic mechanism in rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002;51(3):311-8.
13. Owens GC, Chang JW, Huynh MN, Chirwa T, Vinters HV, Mathern GW. Evidence for Resident Memory T Cells in Rasmussen Encephalitis. *Front Immunol*. 1 janv 2016;7:64.
14. Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia*. 2009;50(6):1419-31.

15. Farrell MA, Droogan O, Secor DL, Poukens V, Quinn B, Vinters HV. Chronic encephalitis associated with epilepsy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 avr 1995;89(4):313-21.
16. Pardo CA, Vining EPG, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The Pathology of Rasmussen Syndrome: Stages of Cortical Involvement and Neuropathological Studies in 45 Hemispherectomies. *Epilepsia*. 2004;45(5):516-26.
17. Bauer J, Elger CE, Hans VH, Schramm J, Urbach H, Lassmann H, et al. Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2007;62(1):67-80.
18. Bien CG, Urbach H, Deckert M, Schramm J, Wiestler OD, Lassmann H, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology*. 22 janv 2002;58(2):250-7.
19. Schneider-Hohendorf T, Mohan H, Bien CG, Breuer J, Becker A, Görlich D, et al. CD8+ T-cell pathogenicity in Rasmussen encephalitis elucidated by large-scale T-cell receptor sequencing. *Nat Commun*. 4 avr 2016;7(1):11153.
20. Yang R, Puranam RS, Butler LS, Qian WH, He XP, Moyer MB, et al. Autoimmunity to Munc-18 in Rasmussen's Encephalitis. *Neuron*. 1 nov 2000;28(2):375-83.
21. Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley BM, et al. Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J Neuroinflammation*. 13 déc 2013;10(1):918.
22. Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, Dichgans J, et al. GluR3 antibodies: Prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 23 oct 2001;57(8):1511-4.
23. Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, McKnight K, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 13 juill 2004;63(1):43-50.
24. Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol*. 1 oct 2002;131(1):179-85.
25. Bahi-Buisson N, Nabbout R, Plouin P, Bulteau C, Delalande O, Hertz Pannier L, et al. Avancées actuelles sur les concepts pathogéniques et thérapeutiques de l'encéphalite de Rasmussen. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2005;161(4):395-405.
26. Kebir H, Carmant L, Fontaine F, Béland K, Bosoi CM, Sanon NT, et al. Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis. *J Clin Invest*. 1 mai 2018;128(5):2000-9.
27. Longaretti F, Dunkley C, Varadkar S, Vargha-Khadem F, Boyd SG, Cross JH. Evolution of the EEG in children with Rasmussen's syndrome. *Epilepsia*. 2012;53(9):1539-45.
28. Jagtap SA, Deshmukh Y, Joshi A, Patil S, Kurwale N, Nilegaonkar S. Epilepsia partialis continua and unilateral cortical-subcortical FLAIR-hyperintense lesion in Rasmussen's encephalitis: Is it diagnostic? *Epileptic Disord*. 2023;25(3):321-30.

29. Faria AV, Reis F, Dabus GC, Zanardi VA, Guerreiro MM, Cendes F. MRI findings in the diagnosis and monitoring of rasmussen's encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2009;67:792-7.
30. Rajesh B, Kesavadas C, Ashalatha R, Thomas B. Putaminal involvement in Rasmussen encephalitis. *Pediatr Radiol.* 1 août 2006;36(8):816-22.
31. Chiang KL, Wong TT, Kwan SY, Hsu TR, Wang CH, Chang KP. Finding on brain MRI mimicking focal cortical dysplasia in early Rasmussen's encephalitis: a case report and review. *Childs Nerv Syst.* 1 nov 2009;25(11):1501-6.
32. Shetty-Alva N, Novotny EJ, Shetty T, Kuo PH. Positron Emission Tomography in Rasmussen's Encephalitis. *Pediatr Neurol.* 1 févr 2007;36(2):112-4.
33. Thomé U, Machado HR, Santos MV, Santos AC, Wichert-Ana L. Early Positive Brain 18F-FDG PET and Negative MRI in Rasmussen Encephalitis. *Clin Nucl Med.* mars 2023;48(3):240.
34. Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, Vining EPG, Carson BS, Freeman JM. The Cognitive Outcome of Hemispherectomy in 71 Children. *Epilepsia.* 2004;45(3):243-54.
35. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, et al. Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia.* 2006;47(6):952-9.
36. Harris WB, Phillips HW, Chen JS, Weil AG, Ibrahim GM, Fallah A. Seizure outcomes in children with Rasmussen's encephalitis undergoing resective or hemispheric epilepsy surgery: an individual participant data meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 6 déc 2019;25(3):274-83.
37. Ramantani G, Cserpan D, Tisdall M, Otte WM, Dorfmueller G, Cross JH, et al. Determinants of Functional Outcome after Pediatric Hemispherotomy. *Ann Neurol.* 2024;95(2):377-87.
38. Boatman D, Freeman J, Vining E, Pulsifer M, Miglioretti D, Minahan R, et al. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol.* 1999;46(4):579-86.
39. Vining EPG, Freeman JM, Pillas DJ, Uematsu S, Carson BS, Brandt J, et al. Why Would You Remove Half a Brain? The Outcome of 58 Children After Hemispherectomy—The Johns Hopkins Experience: 1968 to 1996. *Pediatrics.* 1 août 1997;100(2):163-71.
40. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I, Renaux-Kieffer V, Moortele PV de, Delalande O, et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: A pre- and post-surgery fMRI study. *Brain.* 1 févr 2002;125(2):361-72.
41. Thomé U, Batista LA, Rocha RP, Terra VC, Hamad APA, Sakamoto AC, et al. The Important Role of Hemispherotomy for Rasmussen Encephalitis: Clinical and Functional Outcomes. *Pediatr Neurol.* 1 janv 2024;150:82-90.
42. Casciato S, Di Bonaventura C, Giallonardo AT, Fattouch J, Quarato PP, Mascia A, et al. Epilepsy surgery in adult-onset Rasmussen's encephalitis: case series and review of the literature. *Neurosurg Rev.* juill 2015;38(3):463-70; discussion 470-471.

43. Comparison of the real-world effectiveness of vertical versus lateral functional hemispherotomy techniques for pediatric drug-resistant epilepsy: A post hoc analysis of the HOPS study - Fallah - 2021 - *Epilepsia* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17021>
44. Bourdillon P, Bulteau C, Dorfmueller G, Ferrand-Sorbets S. Vertical hemispherotomy for drug-resistant epilepsy: Toward confirmation of the HOPS study. *Epilepsia*. 2021;62(12):3150-1.
45. Sundar SJ, Lu E, Schmidt ES, Kondylis ED, Vegh D, Poturalski MJ, et al. Seizure Outcomes and Reoperation in Surgical Rasmussen Encephalitis Patients. *Neurosurgery*. 1 juill 2022;91(1):93-102.
46. Bahi-Buisson N, Villanueva V, Bulteau C, Delalande O, Dulac O, Chiron C, et al. Long term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis. *Seizure*. 1 sept 2007;16(6):485-92.
47. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. 2007. p. 11-5.
48. T G, L F, G G, E F, F R, G B, et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* [Internet]. 23 déc 2003 [cité 19 juin 2024];61(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694056/>
49. Wise MS, Rutledge SL, Kuzniecky RI. Rasmussen syndrome and long-term response to gamma globulin. *Pediatr Neurol*. 1 févr 1996;14(2):149-52.
50. Takahashi Y, Yamazaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, et al. Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain Dev*. 1 sept 2013;35(8):778-85.
51. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci*. 1 oct 2003;24(4):s239-43.
52. Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology*. juin 1994;44(6):1030-6.
53. Pellegrin S, Baldeweg T, Pujar S, D'Arco F, Cantalupo G, Varadkar S, et al. Immunomodulation With Azathioprine Therapy in Rasmussen Syndrome: A Multimodal Evaluation. *Neurology*. 12 janv 2021;96(2):e267-79.
54. Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology*. 8 juin 2004;62(11):2106-9.
55. Thilo B, Stingele R, Knudsen K, Boor R, Bien CG, Deuschl G, et al. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol*. août 2009;5(8):458-62.
56. Liba Z, Sedlacek P, Sebronova V, Maulisova A, Rydenhag B, Zamecnik J, et al. Alemtuzumab and intrathecal methotrexate failed in the therapy of Rasmussen encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 1 juill 2017;4(4):e354.
57. Rasmussen encephalitis: long-term outcome after surgery | Child's Nervous System [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://link-springer-com.lama.univ-amu.fr/article/10.1007/s00381-008-0795-1>

58. Liossis SNC, Sfrikakis PP. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: Potential effects on T cells. *Clin Immunol.* 1 juin 2008;127(3):280-5.
59. El Tawil S, Morris R, Mullatti N, Nashef L, Rajakulendran S. Adult onset Rasmussen's encephalitis associated with reflex language induced seizures responsive to Rituximab therapy. *Seizure.* 1 nov 2016;42:60-2.
60. Cantarín-Extremera V, Jiménez-Legido M, Sebastián-Pérez E, Duat-Rodríguez A, Ruiz-Falcó Rojas ML. [Immunoabsorption and plasmapheresis: possible treatments for Rasmussen's encephalitis?]. *Rev Neurol.* 16 févr 2020;70(4):159-60.
61. Castellano JF, Meyer JA, Lado FA. A Case Series of Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Neurol.* 25 oct 2017;8:564.
62. Sansevere AJ, Henderson LA, Stredny CM, Prabhu SP, Shah A, Sundel R, et al. Posterior-onset Rasmussen's encephalitis with ipsilateral cerebellar atrophy and uveitis resistant to rituximab. *Epilepsy Behav Rep.* 21 mars 2020;14:100360.
63. Bittner S, Simon OJ, Göbel K, Bien CG, Meuth SG, Wiendl H. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology.* 23 juill 2013;81(4):395-7.
64. Klaa H, Ben Younes T, Benrhouma H, Nagi S, Rouissi A, Kraoua I, et al. Rasmussen's Encephalitis: A Report of a Tunisian Pediatric Case and Literature Review. *Case Rep Neurol Med.* 2020;2020:6810237.
65. Fallah A, Lewis E, Ibrahim GM, Kola O, Tseng C, Harris WB, et al. Comparison of the real-world effectiveness of vertical versus lateral functional hemispherotomy techniques for pediatric drug-resistant epilepsy: A post hoc analysis of the HOPS study. *Epilepsia.* nov 2021;62(11):2707-18.
66. Garg D, Agarwal A, Dash D, Mahajan S, Singh RK, Bhatia R, et al. Rasmussen's encephalitis presenting as progressive parietal dysfunction sans seizures. *Seizure.* 1 oct 2019;71:219-21.
67. Orsini A, Costagliola G, Perna D, Esposito MG, Bonfiglio L, Striano P, et al. Efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil in a pediatric Rasmussen syndrome. *Epilepsy Behav Rep.* 21 oct 2019;13:100334.
68. Vezzani A, Maroso M, Balosso S, Sanchez MA, Bartfai T. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun.* 1 oct 2011;25(7):1281-9.
69. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1 β Contributes to the Generation of Experimental Febrile Seizures. *Ann Neurol.* janv 2005;57(1):152-5.
70. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, Ravizza T, Moneta D, Marchesi F, et al. Interleukin-1 β Immunoreactivity and Microglia Are Enhanced in the Rat Hippocampus by Focal Kainate Application: Functional Evidence for Enhancement of Electrographic Seizures. *J Neurosci.* 15 juin 1999;19(12):5054-65.
71. Vezzani A, Moneta D, Conti M, Richichi C, Ravizza T, De Luigi A, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 oct 2000;97(21):11534-9.

72. Mochol M, Taubøll E, Sveberg L, Tennøe B, Berg Olsen K, Heuser K, et al. Seizure control after late introduction of anakinra in a patient with adult onset Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 31 mai 2021;16:100462.
73. Can head trauma trigger adult-onset Rasmussen's encephalitis? - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1525505017302226>
74. Krauss GL, Campbell ML, Roche KW, Haganir RL, Niedermeyer E. Chronic steroid-responsive encephalitis without autoantibodies to glutamate receptor GluR3. *Neurology.* janv 1996;46(1):247-9.
75. Amrom D, Kinay D, Hart Y, Berkovic SF, Laxer K, Andermann F, et al. Rasmussen encephalitis and comorbid autoimmune diseases. *Neurology.* 16 sept 2014;83(12):1049-55.
76. Adult-onset Rasmussen encephalitis treated with mitoxantrone - Stabile - 2018 - *European Journal of Neurology - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.lama.univ-amu.fr/doi/10.1111/ene.13795>
77. Timarova G, Lisa I, Kukumberg P. Long-term effect of rituximab in a case with late-onset Rasmussen's encephalitis with anti-ganglioside IgGQ1b and anti-GAD antibodies positivity. Case Report. *Neuro Endocrinol Lett.* juill 2016;37(3):179-83.
78. Bechara FG, Podda M, Prens EP, Horváth B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Alavi A, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction With Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 1 nov 2021;156(11):1001-9.
79. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 1 mars 2017;76(3):405-17.
80. Lagarde S, Villeneuve N, Trébuchon A, Kaphan E, Lepine A, McGonigal A, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study. *Epilepsia.* 2016;57(6):956-66.
81. Balosso S, Ravizza T, Aronica E, Vezzani A. The dual role of TNF- α and its receptors in seizures. *Exp Neurol.* sept 2013;247:267-71.
82. van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Role of blood-brain barrier in temporal lobe epilepsy and pharmacoresistance. *Neuroscience.* 26 sept 2014;277:455-73.
83. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccica F, Ferrante A, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* mars 2003;62(3):280-1.

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 mœurs.

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.

