

*Christian Korff*

Neuropédiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève

### Résumé

L'importance de la réponse immune dans la physiopathologie des crises et des épilepsies est de mieux en mieux connue. De très nombreuses questions sur le sujet restent toutefois ouvertes, tant en ce qui concerne les mécanismes que le diagnostic ou la prise en charge de ce type d'atteinte, et ce, particulièrement chez l'enfant. Le but de cette revue est de donner un aperçu de l'état actuel des connaissances sur les syndromes épileptiques spécifiques et les encéphalopathies de l'enfant dans lesquels un rôle du système immunitaire a été suspecté et étudié.

*Epileptologie* 2014; 31: 26 – 31

**Mots clés :** Epilepsie, autoimmunité, enfants

### Autoimmunity, Epilepsies and Encephalopathies in Children

The importance of the immune response in the pathophysiology of the epilepsies is better and better known. Many questions remain open, though, and concern underlying mechanisms, diagnostic work-up and treatment options. This is particularly true for children. The aim of this review is to present an update of the current knowledge on the specific pediatric epilepsy syndromes and encephalopathies in which a role of the immune system has been suspected and studied.

**Key words:** Epilepsy, autoimmunity, children

### Autoimmunität, Epilepsie und Enzephalopathie bei Kindern

Die Bedeutung der Immunreaktion in der Pathophysiologie von Epilepsien ist mehr und mehr bekannt. Allerdings bleiben viele Fragen offen. Sie betreffen die zugrunde liegenden Mechanismen, diagnostische Massnahmen und therapeutische Möglichkeiten. Dies trifft besonders bei Kindern zu. Ziel dieses Überblicks ist es, eine Zusammenfassung über den aktuellen Wissensstand bezüglich die speziellen pädiatrischen Epilepsie-

Syndrome und Enzephalopathien, bei denen eine Rolle des Immunsystems vermutet und studiert wurde, zu präsentieren.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Autoimmunität, Kinder

### Introduction

L'importance de la réponse immune dans la physiopathologie des crises et des épilepsies est de plus en plus étudiée, comme en témoigne le nombre sans cesse croissant de publications scientifiques parues dans le domaine au cours de ces dernières années. L'objet de ces travaux de recherche se base aussi bien sur les différentes thérapies immunes utilisées de longue date dans les épilepsies réfractaires, que sur le lien associant la présence de certains autoanticorps à la survenue de crises. Récemment, une équipe a montré que des autoanticorps plasmatiques étaient présents chez 11 (9,7%) des 114 enfants dont les échantillons sanguins étaient analysés dans un intervalle de 6 mois après une première crise épileptique [1]. Dans cette série, les cibles de ces anticorps incluaient certains sous-éléments du complexe du canal potassique voltage-dépendant (VGKC), et le récepteur glutamatergique NMDA. De façon intéressante, la symptomatologie de l'encéphalite qui accompagne classiquement les crises dans ce type de situation chez l'adulte, n'était pas présente de façon constante chez ces enfants.

De très nombreuses questions restent ouvertes, tant en ce qui concerne la physiopathologie que le diagnostic ou la prise en charge de ce type d'atteinte. Ceci est particulièrement le cas chez l'enfant, qui reste paradoxalement le parent pauvre de la recherche dans un domaine qui le concerne pourtant en priorité, la première décennie étant l'une des deux périodes de la vie au cours de laquelle le risque de débiter une épilepsie est le plus élevé. Le but de cette revue est de donner un aperçu de l'état actuel des connaissances sur les syndromes épileptiques spécifiques et les encéphalopathies de l'enfant dans lesquels un rôle du système immunitaire a été suspecté et étudié.

## 1. Epilepsies et syndromes épileptiques

### Convulsions infantiles bénignes

Yoshimura et al. ont rapporté en 2001 la présence, dans le sérum, d'immunoglobulines G (IgG) anticardiolipines (aCL) chez 8/9 (88,9%) patients présentant des convulsions infantiles bénignes [2]. Tous ces enfants, auparavant en bonne santé, présentaient des crises récurrentes en salves, débutant entre 3,5 et 14 mois, et répondant au traitement de carbamazépine administré. Leur EEG était normal, tout comme leur examen neurologique et développemental. Dans cette étude, seul un enfant contrôle (sans aucune pathologie neurologique connue) sur les 6 testés (16,7%) montrait également un taux d'aCL positif, la différence entre les 2 groupes étant significative ( $p < 0,01$ ). Les auteurs précisent que deux de ces patients montraient des résultats d'aCL positifs avant instauration du traitement médicamenteux, réfutant par là l'hypothèse parfois soulevée d'une réponse immune anormale induite par certaines molécules antiépileptiques. Le rôle exact de l'anticorps et le lien de cause à effet avec la présence de crises n'est toutefois pas éclairci, et nous n'avons pas connaissance d'avancées plus récentes confirmant l'hypothèse d'une étiologie immune dans cette entité. Par ailleurs, les développements récents des technologies diagnostiques génétiques ont permis la découverte de mutations sur le gène (*PRRT2*) codant pour une protéine transmembranaire riche en proline, chez plus de 80% des patients atteints de ce même type d'épilepsie [3], reléguant par là toute autre hypothèse étiologique à un plan inférieur.

### Syndrome de West

Le syndrome de West est caractérisé par une triade clinique associant des spasmes épileptiques, un EEG montrant une hypersynergie, et un retard développemental. Dans une proportion importante de cas, la cause de ce syndrome reste inconnue, malgré des investigations extensives. Les corticostéroïdes et, dans une moindre mesure, les immunoglobulines intraveineuses, faisant partie depuis longtemps de l'arsenal thérapeutique efficace dans le traitement du syndrome de West [4, 5], l'hypothèse d'une étiologie immune sous-jacente a été avancée. Les résultats des études en recherche fondamentale ne sont pas légion. Montelli et al., par exemple, rapportent une dysfonction immunitaire globale, incluant une réponse cellulaire anormale et la présence de niveaux anormalement élevés d'immunoglobulines de type G et M, chez des patients atteints d'un syndrome de West [6]. D'un autre côté, le dosage de l'interleukine 6 (IL-6) dans le LCR s'est avéré dans la norme chez les 12 patients avec syndrome de West rapportés par Tekgul et al. [7].

Peu de données récentes étayent ces constatations. Dans un article clinique, Suleiman et al. rapportent la présence, à 13 mois, d'anticorps sériques dirigés contre le complexe VGKC chez un patient présentant, dès l'âge de 4 mois, des spasmes épileptiques en salves, un retard du développement et un EEG correspondant à une hypersynergie modifiée [8]. On relevait également la présence, dans le LCR, d'une valeur de néoptérine légèrement supérieure à la norme, et des bandes oligoclonales (également présentes dans le sérum, toutefois, et pouvant être dues à un passage à travers la barrière hémato-encéphalique suite à une synthèse extrathécale). L'IRM ne montrait aucun signe inflammatoire, et les autres autoanticorps testés étaient négatifs. Son état clinique et son EEG se sont améliorés de façon significative suite à l'administration de prednisone orale. A notre connaissance, ce cas reste à ce jour isolé. L'étude à plus large échelle de Suleiman citée en introduction, notamment, ne fait pas mention spécifique d'enfants atteints de ce syndrome parmi ceux dont les résultats d'autoanticorps étaient positifs [1].

### Syndrome de Landau-Kleffner

Le syndrome de Landau-Kleffner (LKS), ou aphasie épileptique acquise, se manifeste par une aphasie progressive liée à la présence de pointes-ondes continues pendant le sommeil (POCS). L'étiologie de cette entité décrite il y a plus de 50 ans reste inconnue, mais comme pour d'autres entités, la bonne réponse à différentes approches immunomodulatrices observée chez un nombre important de patients laisse suspecter une possible étiologie dysimmune. Connolly et al. ont rapporté une fréquence élevée d'anticorps sériques anti-endothélium chez des patients en étant atteints, dans leur série les comparant à d'autres enfants atteints d'autisme ou d'autres pathologies du système nerveux [9, 10]. Le nombre de patients inclus dans cette étude était toutefois trop petit pour en tirer des conclusions significatives. De façon similaire, des anticorps dirigés contre diverses régions du système nerveux central ont été retrouvés chez les 4 patients atteints d'un LKS rapportés par Boscolo et al., mais la question de savoir si leur présence représente une cause ou une conséquence de l'activité épileptique reste ouverte. Les rares observations histologiques rapportées à ce jour ne permettent de confirmer l'hypothèse autoimmune de ce syndrome [11], et les données récentes tendent à favoriser une étiologie génétique, pour certains de ces patients en tous les cas [12, 13].

## 2. Encéphalites et encéphalopathies

### Encéphalite à anticorps anti-récepteurs NMDA

L'encéphalite liée à la présence d'anticorps dirigés contre les récepteurs glutamatergiques NMDA (NMDA-R), initialement décrite chez l'adulte [14, 15], est également bien connue en pédiatrie [16 - 21]. Dans la plupart des cas, les enfants concernés présentent des crises épileptiques au début de leur symptomatologie [21]. La sémiologie ictale n'est pas spécifique, mais l'EEG peut montrer un pattern évocateur, surtout décrit chez l'adulte, sous la forme d'une activité associant ondes lente de haute amplitude et rythmes bas-voltés de haute fréquence (« extreme Delta-brush ») [21, 22]. Dans la plupart des cas, l'EEG montre une surcharge lente évoquant une encéphalopathie diffuse non-spécifique.

Les crises restent plutôt rares et transitoires, et accompagnent des troubles psychiatriques et comportementaux. La symptomatologie progresse rapidement, et inclut des mouvements anormaux (dyskinésies orofaciales, chorée, dystonie), des troubles cognitifs divers, une dysautonomie, des difficultés respiratoires et des troubles du sommeil. Lorsqu'il est complet, le tableau clinique est si suggestif que certains l'apparentent à un véritable syndrome. Les symptômes, souvent extrêmement sévères, peuvent durer des mois, et engendrent une inquiétude importante chez les familles et les soignants, tant ils sont impressionnants. Même si le pronostic vital peut-être engagé, l'évolution à long terme reste plutôt favorable chez l'enfant, une disparition des symptômes sans aucune séquelle étant de règle [16, 17, 20]. Ceci est probablement d'autant plus le cas que le diagnostic est posé rapidement et qu'une approche immunothérapeutique agressive, pouvant inclure stéroïdes, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphères, cyclophosphamide et rituximab [20, 21, 23, 24], est mise en route. Les tumeurs ovariennes décrites en association chez la jeune femme, bien qu'exceptionnelles chez l'enfant, doivent être recherchées et traitées chirurgicalement, le cas échéant.

### Crises dystoniques facio-brachiales

Le tableau clinique lié à la présence d'anticorps (Ac) dirigés contre la protéine LGI1 (pour « leucin-rich, glioma inactivated 1 protein ») du VGKC, inclut fréquemment des crises dystoniques touchant typiquement une hémiface et le membre supérieur ipsilatéral. Celles-ci peuvent précéder l'apparition de troubles cognitifs signant l'évolution vers une encéphalite limbique, ou rester isolées. Ce type de crise semble être si spécifique à cette dysfonction immune sous-jacente, que certains considèrent l'association comme un véritable syndrome épileptique [25]. Plusieurs auteurs ont rétrospective-

ment souligné l'excellente réponse de ce type de crises aux thérapies immunomodulatrices [26]. Une étude prospective récente permet de confirmer ces observations chez l'adulte. Irani et al. rapportent en effet une diminution rapide de > 20% de la fréquence des crises chez 9/10 de leurs patients, avec disparition complète des épisodes au cours des 2 mois qui ont suivi l'addition de corticostéroïdes au traitement antiépileptique instauré initialement [25]. Des observations de crises dystoniques facio-brachiales n'ont, à notre connaissance, pas été rapportées chez l'enfant à ce jour. Dans une des rares séries relatant les résultats d'une analyse d'anticorps dirigés contre le complexe VGKC chez l'enfant, 4/10 (40%) des enfants atteints d'une encéphalopathie aiguë, associant des crises en salves à des troubles cognitifs ou comportementaux, montraient des taux d'Ac anti-VGKC positifs. La symptomatologie ictale chez ces enfants n'y est décrite que partiellement, sous la forme de crises « généralisées » ou « secondairement généralisées » [8].

### Encéphalite et anticorps anti-GAD

Des anticorps dirigés contre la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), une enzyme impliquée dans la synthèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ont été retrouvés dans le sérum ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez certains patients présentant des signes d'encéphalite, comprenant, entre autres, une épilepsie sévère, sans autre facteur étiologique clairement identifié [27, 28]. Certains de ces patients présentent également un diabète de type 1, ou d'autres symptômes neurologiques, comme une ataxie cérébelleuse [27, 29]. De tels anticorps ont par ailleurs été impliqués depuis longtemps dans le syndrome de l'homme rigide (stiff-person syndrome). Certains auteurs ont montré par des techniques d'analyse spectroscopique que la concentration du GABA dans le cortex de patients présentant ce tableau clinique était basse [30]; d'autre part, l'injection de sérum ou de LCR de patients atteints chez des animaux sains permet la reproduction de symptômes similaires [28]. L'activité de l'enzyme étant intracellulaire, d'autres, toutefois, réfutent l'idée que ces anticorps soient directement impliqués dans la genèse des crises épileptiques de ces patients, et pensent que leur présence ne représente qu'un épiphénomène d'une autre affection sous-jacente [31, 32]. Les cas pédiatriques restent rares [33 - 36], et comme chez l'adulte, semblent être particulièrement résistants à toute forme d'approche thérapeutique, y compris immune.

## Encéphalite de Rasmussen

L'encéphalite de Rasmussen est caractérisée par une hémiparésie cérébrale progressive, entraînant une hémiparésie contralatérale, une épilepsie réfractaire avec crises focales pouvant prendre la forme d'une épilepsie partielle continue (EPC), et des difficultés cognitives [37]. Elle se manifeste typiquement dans l'enfance, même si un début tardif a été rapporté chez certains patients. Les études histopathologiques du tissu cérébral de patients en étant atteints montrent diverses modifications inflammatoires, dont l'origine semble être une réaction anormale de cellules T cytotoxiques contre les neurones et les astrocytes, sous l'influence du Granzyme B [37, 38]. Les nombreux arguments en faveur d'une dysfonction immunitaire dans cette entité incluent également la présence de certains autoanticorps sériques ou intrathécaux dirigés contre divers types ou sous-unités des récepteurs glutamatergiques [37, 39], même si le rôle de la réponse humorale dans cette entité est très controversé; et des valeurs élevées d'immunoglobulines G, de lymphocytes T CD4+, de TNF alpha et de Granzyme B dans le LCR de certains patients [40]. Les bases étiologiques et les éventuels facteurs déclenchants de cette entité restent à éclaircir. Sur le plan thérapeutique, diverses thérapies immunes à long-terme, incluant immunoglobulines intraveineuses, stéroïdes, anticorps monoclonaux et tacrolimus, peuvent aider au contrôle de l'évolution pathologique [38, 41, 42]. Les molécules anti-épileptiques classiques n'apportent aucun contrôle sur les crises, et une approche chirurgicale (hémisphérectomie) doit être envisagée précocement dans ce type de situation.

## Syndrome épileptique lié à une infection fébrile (FIRES)

Le syndrome épileptique lié à une infection fébrile (« febrile infection-related epilepsy syndrome », FIRES) se manifeste initialement par des crises répétées ou un état de mal épileptique extrêmement prolongé, potentiellement létal, au décours d'un état infectieux fébrile [43]. Les enfants atteints présentent typiquement par la suite une épilepsie réfractaire et des troubles cognitifs sévères. Les acronymes suivants ont été proposés pour décrire des tableaux cliniques similaires, dont l'expression clinique pourrait être dépendante de la maturation cérébrale [44]: AERRPS, pour « acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures » [45, 46]; NORSE, pour « new-onset refractory status epilepticus » [47]; ou encore DESC, pour « devastating encephalopathy in school-age children » [48]. L'étiologie de cette entité reste inconnue. Les analyses de laboratoire effectuées écartent toute forme d'infection sous-jacente. Diverses hypothèses dysimmunes, mitochondriales et génétiques ont été soulevées dans certaines publications récentes [43, 44, 49]. Sur le plan immun, la présence

d'autoanticorps a été mise en évidence dans le sérum ou le LCR de certains patients. Les cibles de ces derniers incluaient la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), le noyau cellulaire, la glycoprotéine bêta-2, le muscle lisse, la cardiolipine, la neuropile, le VGKC, ou encore le récepteur au glutamate de type 3 (GLUR-3) [43, 50 - 54]. Les rares observations histopathologiques publiées ne montrent pas d'atteinte inflammatoire spécifique du système nerveux central, toutefois [43].

Certains auteurs pensent que le syndrome IHHS (pour « idiopathic hemiconvulsion-hemiplegia syndrome »), associant des hémiconvulsions suivies d'une hémiplégie et souvent d'une épilepsie réfractaire, fait partie d'un même spectre d'encéphalopathies aiguës avec état de mal médié par l'inflammation (AEIMSE) [44, 55, 56], et que toutes ces entités devraient être regroupées sous ce dernier terme.

Diverses approches thérapeutiques immunomodulatrices agressives et précoces peuvent parfois améliorer le pronostic de ces entités complexes [44, 57], qui restent toutefois exceptionnellement difficiles à traiter dans la majorité des cas.

## Références

1. Suleiman J, Wright S, Gill D et al. Autoantibodies to neuronal antigens in children with new-onset seizures classified according to the revised ILAE organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 2091-2100
2. Yoshimura K, Konishi T, Kotani H et al. Prevalence of positive anticardiolipin antibody in benign infantile convulsion. *Brain Dev* 2001; 23: 317-320
3. Heron SE, Grinton BE, Kivity S et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 152-160
4. Bingel U, Pinter JD, Sotero de Menezes M, Rho JM. Intravenous immunoglobulin as adjunctive therapy for juvenile spasms. *J Child Neurol* 2003; 18: 379-382
5. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770
6. Montelli TC, Soares AM, Peracoli MT. Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 731-737
7. Tekgul H, Polat M, Tosun A et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with West syndrome. *Brain Dev* 2006; 28: 19-23
8. Suleiman J, Brenner T, Gill D et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology* 2011; 76: 1252-1255
9. Connolly AM, Chez MG, Pestronk A et al. Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurologic disorders. *J Pediatr* 1999; 134: 607-613
10. Connolly AM, Chez M, Streif EM et al. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 354-363
11. Cole AJ, Andermann F, Taylor L et al. The Landau-Kleffner syndrome of acquired epileptic aphasia: unusual clinical outcome, surgical experience, and absence of encephalitis. *Neurology* 1988; 38: 31-38
12. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM et al. Mutations in GRIN2A cause idiopa-

- thical focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013; 45: 1067-1072
13. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013; 45: 1061-1066
  14. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098
  15. Vitaliani R, Mason W, Ances B et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594-604
  16. Florance NR, Davis RL, Lam C et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-18
  17. Poloni C, Korff CM, Ricotti V et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2009; 52: e78-82
  18. Verhelst H, Verloop P, Dhondt K et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 163-166
  19. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 899-904
  20. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-165
  21. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr* 2013; 162: 850-856 e852
  22. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012; 79: 1094-1100
  23. Kashyape P, Taylor E, Ng J et al. Successful treatment of two paediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: the need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 74-78
  24. Kurian M, Fluss J, Korff C. Anti-NMDA receptor encephalitis: the importance of early diagnosis and aggressive immunotherapy in tumor negative pediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 764-765
  25. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136: 3151-3162
  26. Irani SR, Michell AW, Lang B et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LgI1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900
  27. Saiz A, Blanco Y, Sabater L et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; 131: 2553-2563
  28. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 470-478
  29. Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A et al. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 187-189
  30. Stagg CJ, Lang B, Best JG et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* 2010; 51: 1898-1901
  31. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759-772
  32. Irani SR, Vincent A, Schott JM. Autoimmune encephalitis. *BMJ* 2011; 342: d1918
  33. Olson JA, Olson DM, Sandborg C et al. Type 1 diabetes mellitus and epilepsy partialis continua in a 6-year-old boy with elevated anti-GAD65 antibodies. *Pediatrics* 2002; 109: E50
  34. Korff CM, Parvex P, Cimasoni L et al. Encephalitis associated with glutamic acid decarboxylase autoantibodies in a child: a treatable condition? *Arch Neurol* 2011; 68: 1065-1068
  35. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH et al. Antiglutamic acid decarboxylase antibodies in children with encephalitis and status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 252-258
  36. Ozkan M, Aksoy A, Cenesiz F et al. The association of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies with different neurological findings in childhood. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 464-467
  37. Bien CG, Granata T, Antozzi C et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005; 128: 454-471
  38. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2013; 54: 543-550
  39. Takahashi Y, Mori H, Mishina M et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR2/3 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 5): 152-158
  40. Takahashi Y, Mine J, Kubota Y et al. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+ T cells, TNFalpha, and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009; 50: 1419-1431
  41. Bittner S, Simon OJ, Gobel K et al. Rasmussen encephalitis treated with natalizumab. *Neurology* 2013; 81: 395-397
  42. Thilo B, Stingle R, Knudsen K et al. A case of Rasmussen encephalitis treated with rituximab. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 458-462
  43. Kramer U, Chi CS, Lin KL et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011; 52: 1956-1965
  44. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011; 10: 99-108
  45. Sakuma H, Fukumizu M, Kohyama J. [Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)]. *No To Hattatsu* 2001; 33: 385-390
  46. Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007; 29: 147-156
  47. Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 417-420
  48. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006; 69: 67-79
  49. van Baalen A, Hausler M, Plecko-Startinig B et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics* 2012; 43: 209-216
  50. Specchio N, Fusco L, Claps D et al. Childhood refractory focal epilepsy fol-

- lowing acute febrile encephalopathy. Eur J Neurol 2011; 18: 952-961*
51. Specchio N, Fusco L, Claps D, Vigeveno F. *Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. Brain Dev 2010; 32: 51-56*
52. Illingworth MA, Hanrahan D, Anderson CE et al. *Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES). Dev Med Child Neurol 2011; 53: 1053-1057*
53. Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T et al. *An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. Brain Dev 2012; 34: 763-767*
54. Milh M, Villeneuve N, Chapon F et al. *New onset refractory convulsive status epilepticus associated with serum neuropil auto-antibodies in a school aged child. Brain Dev 2011; 33: 687-691*
55. Sethi NK, Tenney JR. *Child Neurology: Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Neurology 2012; 79: 2367; author reply 2367-2368*
56. Nabbout R. *FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. Epilepsia 2013; 54 (Suppl 6): 54-56*
57. Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. *Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. Seizure 2013; 22: 217-220*

**Adresse de correspondance:**

**Dr. med. Christian Korff**

**Neuropédiatrie**

**Hôpital des Enfants**

**6 Rue Willy-Donzé**

**CH 1211 Genève 14**

**Tel. 0041 22 382 45 72**

**Fax 0041 22 382 54 89**

**[christian.korff@hcuge.ch](mailto:christian.korff@hcuge.ch)**