



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015113+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 315/21

LES SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANEOPLASIQUES
Expérience de l'hôpital militaire moulay ismail de meknés
(a propos de 3 cas et revue de littérature)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/12/2021

PAR

Mr. WATHIK Schiyth

Né le 21 Novembre 1989 à Moroni

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Syndrome neurologiques- Paraneoplasiques-Dégénérescence cérébelleuse-NMDAR-
Anticorps onconeuronaux- Cancer-immunothérapie

JURY

- M. BOULAHROUD OMAR** PRÉSIDENT
Professeur Agrégé de Neurochirurgie
- M. BAZINE AZIZ** RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale
- M. SINAA MOHAMED**.....
- M. AFRICHA TAOUFIK**.....
- M. NAAMA OKACHA**.....
- Mme. MAHA AIT BERRI**..... MEMBRE ASSOCIÉE
Professeur Assistant de Neurologie
- } JUGES

PLAN

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 5 |
| LISTE DES TABLEAUX | 7 |
| LISTE DES FIGURES | 9 |
| LISTE DES GRAPHIQUES | 11 |
| INTRODUCTION | 12 |
| MATERIELS ET METHODES | 15 |
| I. Type d'étude | 16 |
| II. Critères d'inclusion..... | 16 |
| III. Critères d'exclusion | 16 |
| IV. Recueil des données | 16 |
| V. Saisie et analyse des données | 17 |
| VI. Considérations éthiques..... | 17 |
| OBSERVATIONS | 18 |
| I. Observation 1 | 19 |
| II. Observation 2 | 22 |
| III. Observation 3..... | 24 |
| RESULTATS | 26 |
| I. Données épidémiologiques | 27 |
| II. Données cliniques | 29 |
| III. Paracliniques..... | 32 |
| IV. Données thérapeutiques | 34 |
| DISCUSSION | 36 |
| I. Historique..... | 37 |

| | |
|--|----|
| II. Epidémiologie..... | 39 |
| 1. Fréquence | 39 |
| 2. Sexe | 46 |
| 3. Age..... | 46 |
| III. Manifestations cliniques | 47 |
| 1. Approche générale | 47 |
| 2. SNP du système nerveux central | 47 |
| 2.1. Syndrome classique | 47 |
| 2.1.1. Encéphalomyélite paranéoplasique (EMP) | 47 |
| 2.1.2. Encéphalite limbique | 49 |
| 2.1.3. L'encéphalite à anti-NMDA-R | 55 |
| 2.1.4. La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique | 57 |
| 2.1.5. Syndrome d'Opsoclonus-Myoclonus | 60 |
| 2.2. Syndrome non-classique..... | 64 |
| 2.2.1. Les rhombencéphalites..... | 64 |
| 2.2.2. Le syndrome de la personne raide..... | 67 |
| 2.2.3. Les rétinopathies associées aux cancers | 71 |
| 2.2.4. Neuromyéélite optique paranéoplasique | 72 |
| 3. Les SNP du système nerveux périphérique | 75 |
| 3.1. Neuronopathie sensitive subaiguë..... | 75 |
| 3.2. Les neuropathies dysautonomiques | 79 |
| 4. Les SNP de la jonction neuro-musculaire et myopathies | 82 |
| 4.1. Les syndromes classiques..... | 82 |
| 4.2. Les syndromes non classiques | 86 |
| IV. Physiopathologie | 90 |
| 1. Mécanismes physiopathologiques | 90 |

| | |
|---|------------|
| 2. Les AON spécifiques pour les antigènes intracellulaire..... | 91 |
| 2.1. Les AON spécifiques pour des antigènes nucléaires..... | 92 |
| 2.2. Les AON spécifiques pour les antigènes cytoplasmiques | 95 |
| 3. Les anticorps ciblant les antigènes de surface membranaire | 99 |
| 4. Aspect génétique..... | 103 |
| V. Approche diagnostic | 105 |
| 1. Critères diagnostiques..... | 105 |
| 2. Examens paracliniques | 110 |
| 2.1. Imagerie et PET Scan 18FD | 110 |
| 2.2. La tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose | 114 |
| 2.3. Anomalie du LCS..... | 116 |
| 2.4. Test des antigènes | 116 |
| 3. Recherche de la tumeur | 119 |
| VI. Traitement et pronostic | 122 |
| 1. Objectifs :..... | 122 |
| 2. Moyens thérapeutiques | 122 |
| 2.1. Traitements carcinologiques..... | 122 |
| 2.2. Immunothérapie..... | 123 |
| 2.3. Les traitements symptomatiques | 124 |
| 3. Pronostic | 128 |
| CONCLUSION | 130 |
| RESUMES | 132 |
| ANNEXES | 136 |
| BIBLIOGRAPHIES | 147 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------------|--|
| AGNA : | anticorps anti noyaux des cellules gliales |
| AchR : | Récepteur de l'acétylcholine |
| AMPA : | α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid |
| ANCA : | anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles |
| ANNA : | anticorps anti-nucléaire neuronal |
| AON : | anticorps onconeuronaux |
| CPK : | Créatine phosphokinase |
| CPNPC : | Cancer pulmonaire non à petites cellules |
| CPPC : | cancer pulmonaire à petite cellule |
| CRMP : | protéines médiatrices de réaction de collapsine |
| CRP : | Protéine C réactive |
| DCP : | dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique |
| DNER: | Delta / Notch-like Epidermal Growth Factor-Related Receptor |
| EEG : | électroencéphalogramme |
| EL : | encéphalite limbique |
| EM : | encéphalomyélite |
| EMP : | encéphalomyélite paranéoplasique |
| ENMG : | électroneuromyogramme |
| EPP : | électrophorèse des protéines |
| EPRM : | encéphalite progressive avec rigidité et myoclonie |
| FDG-PET : | Tomographie par Emission de Positons au Fluoro DésoxyGlucose |
| FMS : | Evaluation du Mouvement Fonctionnel |
| FOGD : | Fibroscopie œsogastroduodénale |
| GABA : | acide gamma-aminobutyrique |

| | |
|-----------------|--|
| GAD : | glutamate acide décarboxylase |
| LCS : | Liquide cébrospinal |
| LGI : | leucine rich glioma inactivated |
| MG : | myasthénie gravis |
| NMDA : | N-méthyl-D-aspartate |
| NMO : | neuromyérite optique |
| NSS : | neuropathie sensitive subaiguë |
| PCA : | Purkinje cell antibodies |
| PNP : | polyneuropathie |
| RE : | rhombencéphalite |
| RNP : | ribonucléoprotéines |
| SMLE : | syndrome myasthénique de Lambert-Eaton |
| SNP : | Syndrome neurologique paranéoplasique |
| SOM : | syndrome Opsoclonus-Myoclonus |
| SPR : | syndrome de la personne raide |
| TBA: | thiobarbituric acid assay |
| TDM TAP: | Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne |
| VGCC : | canaux calciques voltage dépendants |
| VGKC : | canaux potassiques voltage dépendants |
| VS : | vitesse de sédimentation |

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : les syndromes neurologiques paranéoplasiques dans la base de données de l'Euronetwork

Tableau 2 : Profil des AON dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP

Tableau 3 : Types des tumeurs dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP

Tableau 4 : Cas de syndrome neurologique paranéoplasique rapporté au Maroc entre 2008 et 2021

Tableau 5 : critères diagnostics de l'encéphalite limbique

Tableau 6 : caractéristiques des encéphalites limbiques en fonction du type d'AC associés, modifié d'après Cartalat-Carel et al.

Tableau 7 : critères diagnostic de l'encéphalite à NMDAR

Tableau 8 : anticorps onconeuronaux associés à la DCP

Tableau 9 : Score proposé pour le diagnostic de la neuropathie sensitive subaiguë (indépendamment de son étiologie)

Tableau 10 : score de prédiction du CPPC dans le SMLE

Tableau 11 : résumé des critères diagnostiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques

Tableau 12 : caractéristique des AON intracellulaire

Tableau 13 : principaux autoanticorps ciblant les antigènes de surface membranaire

Tableau 14 : syndrome neurologique paranéoplasique classique et non classique

Tableau 15 : critères diagnostiques 2004 des syndromes neurologiques paranéoplasique

Tableau 16 : score PNS-care

Tableau 17 : Immunothérapies de première intention

Tableau 18 : Immunothérapies de deuxième intention

Tableau 19 : traitements symptomatiques proposés dans les syndromes neurologiques paranéoplasique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Vue coronale de la TEP, de la TDM du corps entier et des images fusionnées chez la patiente montrant un point chaud anormal dans le quadrant supérieur externe du sein gauche.

Figure 2 : hyperfixation proximale du segment antérieur du lobe supérieur gauche au PET-scanner.

Figure 3 : aspect IRM en faveur d'un hypersignal bi-hippocampique en Coupe coronale T2 et Coupe axiale T2 Flair.

Figure 4 : chronologie de la découverte des anticorps.

Figure 5 : IRM cérébrale d'un patient de 9 ans, présentant un syndrome d'Ophélie

Figure 6 : IRM cérébrale de 2 patientes atteintes de DCP

Figure 7 : algorithme de l'évaluation clinique du syndrome opsoclonus myoclonus

Figure 8 : Rhombencéphalite paranéoplasique imitant une tumeur

Figure 9 : physiopathologie du syndrome de la personne raide

Figure 10 : IRM de 3 cas de NMO paranéoplasique

Figure 11 : abdomen sans préparation (ASP) d'un patient avec une pseudo-obstruction intestinale

Figure 12 : mécanisme physiopathologique des SNP

Figure 13 : Analyse Western Blot ANNA-1,2 et 3

Figure 14 : IRM du rachis cervical (sagittal T2) et thoracique (sagittal STIR), d'un patient atteint d'une myélopathie paranéoplasique (cancer du poumon).

Figure 15 : IRM cérébrale FLAIR axiale d'un patient atteint d'une encéphalite fulminante AMPA-R

Figure 16 : IRM cérébrale (FLAIR) axiale d'un patient présentant une encéphalite avec atteinte des noyaux gris centraux avec anticorps anti-D2R

Figure 17 : images de fusion TDM–TEP d'un patient de 77 ans, présentant une TVP, révélant un carcinome hépatocellulaire

Figure 18 : Images représentatives du métabolisme cérébral anormal du glucose chez des patients atteints d'encéphalite à anti–NMDAR détectée par TEP–FDG.

Figure 19 : TBA (cerveau de rat) et dot–blot positif pour les anticorps anti–Hu

Figure 20 : Test anti–SOX1 cellulaire et par immunoblot de 3 sérums

Figure 21 : Démarche diagnostic devant une suspicion de SNP

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : répartition des cas selon le sexe

Graphique 2 : répartition des cas selon l'âge

Graphique 3 : répartition des cas selon les symptômes

Graphique 4 : répartition selon le syndrome

Graphique 5 : répartition selon la prise en charge thérapeutique

INTRODUCTION

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) peuvent être définis par la survenue aiguë ou subaiguë d'un syndrome neurologique associé à un cancer, qui ne peut être expliqué par une étiologie métastatique, iatrogène, toxique ou carencielle. Il s'agit de syndromes rares et qui affectent moins d'un patient atteint de cancer sur 10 000 [1].

Les SNP sont dus à des réactions auto-immunes déclenchées par le cancer et dirigées contre des antigènes communs aux cellules cancéreuses et au système nerveux. Ils peuvent toucher l'ensemble du système nerveux, aussi bien central que périphérique, incluant la jonction neuromusculaire, de manière isolée ou multifocale^[2].

Ces 20 dernières années, plusieurs découvertes concernant les SNP ont été réalisées, notamment concernant les auto-anticorps associés, en particulier les anticorps de surface membranaire (ASM), qui se sont rajoutés aux anticorps onconeuronaux (AON) déjà connus, figurant sur les critères diagnostics des SNP de 2021, qui correspondent à une mise à jour des critères longuement utilisés de 2004 ^[127]. Bien que plusieurs types d'anticorps aient été décrits, moins de 50% des patients présentant un SNP ont des anticorps paranéoplasiques positifs. De ce fait, l'absence de ces anticorps n'écarte pas le diagnostic de syndrome neurologique paranéoplasique.

Dans la majorité des cas, le trouble neurologique se manifeste bien avant que le cancer ne devienne cliniquement manifeste, et le patient est souvent adressé chez un neurologue qui aura la charge d'identifier le trouble neurologique comme étant paranéoplasique. A ce stade, le cancer est habituellement de petite taille, et conséquemment, difficilement détectable par les moyens d'imageries conventionnelles. C'est dans cette situation que le recours à la tomographie par émission de positons (PET) au F-Fluoro-DésoxyGlucose (FDG) devient intéressant, étant plus performante que les méthodes d'imageries classiques.

A travers trois cas cliniques illustrant les syndromes neurologiques paranéoplasiques, colligés au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès et une revue de la littérature de ces syndromes, nous rapporterons les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques de ces syndromes neurologiques paranéoplasiques et évolutives.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur 3 cas de syndrome neurologique paranéoplasique colligés au service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès s'étalant sur 6 ans, de janvier 2014 à décembre 2020.

II. Critères d'inclusion

Tous les patients suivis pour syndrome neurologique paranéoplasique confirmé biologiquement, par radiologie en accord aux critères diagnostic de Graus et al.

III. Critères d'exclusion

On a exclu de l'étude les patients présentant :

- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes
- Les patients ne répondant pas aux critères diagnostics de Graus et al., des syndromes neurologiques paranéoplasiques

IV. Recueil des données

Les différentes informations ont été essentiellement recueillies à partir des dossiers cliniques des patients.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient inclus dans notre étude, permettant le recueil des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

V. Saisie et analyse des données

La saisie des données, ainsi que l'analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft office 2019.

Pour mener une étude approfondie et maîtriser l'analyse des données, nous avons procédé à une analyse descriptive basée sur des calculs de pourcentages pour les variables qualitatives et des mesures de tendance centrale (moyenne, médiane) pour les variables quantitatives, suivie d'une recherche bibliographique électronique approfondie à l'aide des moteurs de recherche Google Scholar, Science Direct, springer Link, PubMed, EMC...

VI.Considérations éthiques

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

OBSERVATIONS

I. Observation 1

Une femme ménopausée âgée 62 ans s'est présentée avec une symptomatologie remontant à trois mois, faite de marche instable progressive, de dysarthrie et de difficulté à effectuer les tâches quotidiennes. Ses antécédents médicaux comprenaient une hypertension artérielle. Il n'y avait pas d'autres symptômes systémiques ou neurologiques au cours de cette période. Le syndrome cérébelleux était prédominant, incluant des troubles de l'équilibre, de la marche et de l'exécution rapide de mouvements volontaires. Le reste de l'examen neurologique et physique était sans particularité.

Les tests de laboratoire Standard, vitamines E et B12, hormones thyroïdiennes, acide folique et marqueurs tumoraux tels que l'antigène du cancer 15-3 (CA15-3), la α -foetoprotéine (AFP), la β -gonadotrophine chorionique humaine (BHCG), l'antigène carcinoembryonnaire (CEA), l'antigène du cancer 125 (CA125) et l'antigène du cancer 19-9 (CA19-9) dans le sérum étaient normaux. Des études approfondies comprenant la sérologie de Sjögren, l'ANA, l'ANCA, les anticorps contre la gliadine, la céruléoplasmine, la sérologie de Lyme et de la toxoplasmose, le test du laboratoire de recherche sur les maladies vénériennes (VDRL) et les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se sont tous révélés négatifs. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et l'électroencéphalogramme (EEG) étaient sans particularité. Les études cytologiques, biochimiques et microbiologiques du liquide céphalo-rachidien (LCR) étaient normales. Étant donné que les investigations ci-dessus n'ont pas permis de poser de diagnostic, elle a ensuite été évaluée pour une éventuelle étiologie paranéoplasique au vu des symptômes évoluant rapidement. Le sérum et le LCR ont été étudiés pour les anticorps anti-Yo, anti-Hu, anti-Tr, anti-Ma et anti-Ri, avec des résultats positifs pour les anticorps anti-Ri dans les deux

échantillons. Cela a incité une large recherche de malignité, y compris la tomodensitométrie (TDM) thorax/abdomen/bassin, mammographie, échographie mammaire et IRM-sein, tous normaux. La tomographie par émission de positons (TEP) du corps entier utilisant 10 mCi de fluorodésoxyglucose (FDG) par voie intraveineuse a montré un point chaud anormal dans le quadrant supérieur externe du sein gauche.

La patiente a reçu initialement de la méthyl prednisolone par voie intraveineuse (1 g par jour pendant 4 jours) avec une amélioration subjective de ses symptômes. Après discussion approfondie, une quadrantectomie et une lymphadénectomie axillaire homolatérale ont été réalisées. L'étude anatomopathologique peropératoire et postopératoire a confirmé un diagnostic de carcinome canalaire infiltrant positif pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone mesurant 1,2 cm avec une surexpression du récepteur épidermique humain-2 (HER2). La patiente a ensuite reçu une chimiothérapie adjuvante comprenant d'anthracycline et de taxane en association au Trastuzumab. Un suivi neurologique 5 mois après le début du traitement a montré une amélioration clinique partielle de la dysarthrie et de la marche. Aucune immunoréactivité des anticorps anti-Ri n'a été observée dans le sérum ou le LCR et il n'y avait pas de rechute locale ou systématique de sa pathologie néoplasique à ce moment-là.

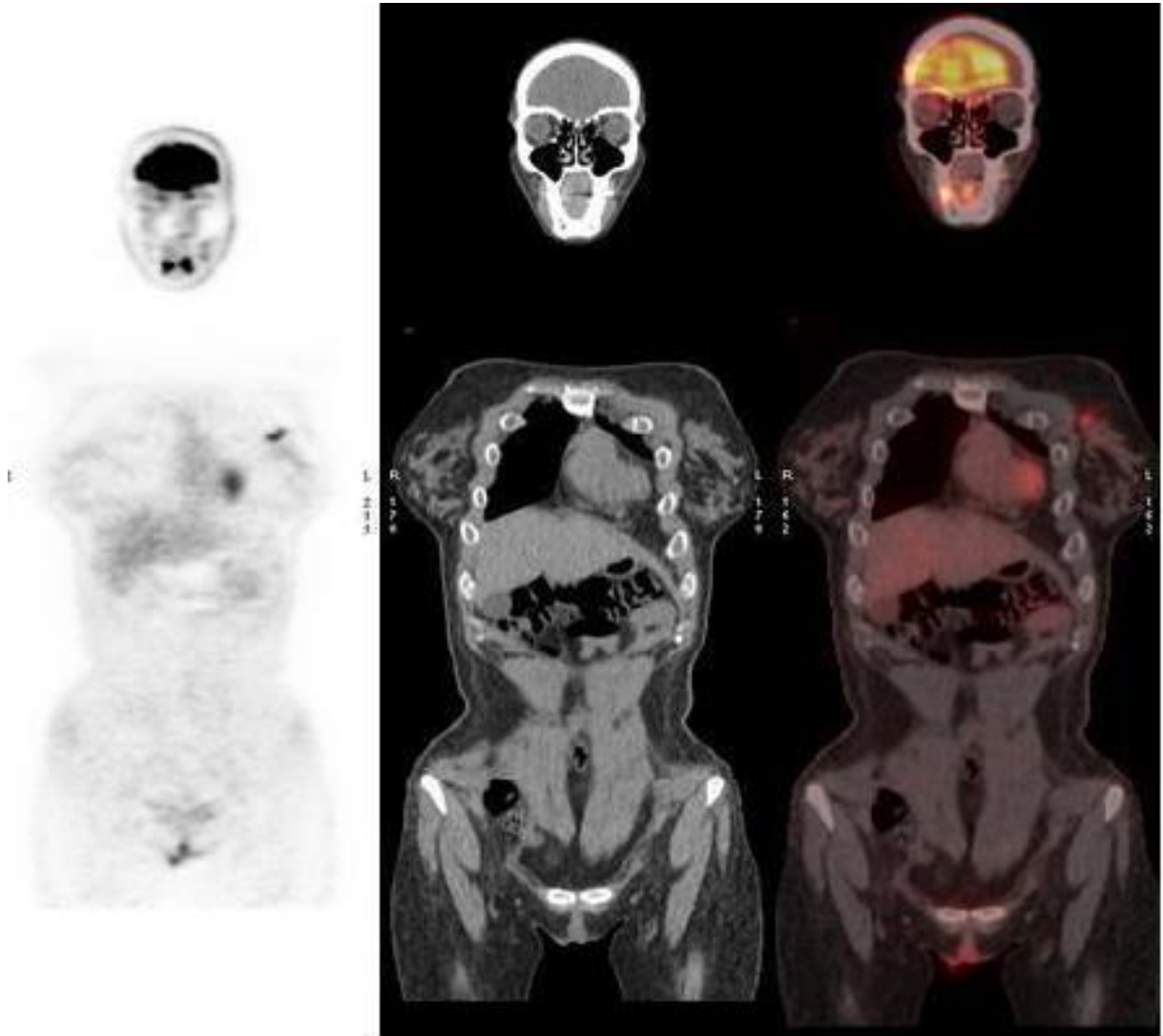


Figure 1 : Vue coronale de la TEP, de la TDM du corps entier et des images fusionnées chez la patiente montrant un point chaud anormal dans le quadrant supérieur externe du sein gauche.

II. Observation 2 :

Il s'agit d'un patient de 58 ans, connu tabagique chronique à raison de 40 paquet-années. Il a été admis pour troubles de l'équilibre d'installation subaiguë depuis un mois, affectant la posture, la marche et la parole, sans signes sensitifs ni d'HTIC, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen retrouvait un syndrome cérébelleux stato-cinétique isolé. Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

L'IRM cérébrale et la ponction lombaire étaient normales. Le bilan infectieux, métabolique et toxique était négatif. La recherche des anticorps neuronaux n'a pas été faite et la TDM thoraco-abdomino-pelvienne était aussi normale. Le PET-scanner a montré une hyperfixation proximale du segment antérieur du lobe supérieur gauche. Ce qui a amené à réaliser une bronchoscopie qui a mis en évidence un bourgeon tumoral endo-bronchique dont l'examen anatomopathologique était en faveur d'un carcinome bronchique à petites cellules sur l'aspect morphologique et confirmé à l'immunohistochimie (Chromogranine + et Synaptophysine +).

Le diagnostic d'une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique a été alors retenu.

Le traitement consistait en une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine et étoposide.

L'évolution était marquée par une récurrence métastatique hépatique après trois mois avec altération de l'état général. Le patient a reçu des soins de support et est décédé après un mois.



Figure 2 : hyperfixation proximale du segment antérieur du lobe supérieur gauche au PET-scanner.

III. Observation 3

Il s'agit d'une patiente de 49 ans suivie pour hypertension artérielle. Elle consulte pour troubles de mémoire et de comportements, des crises épileptiques partielles et des mouvements anormaux évoluant depuis 15 jours.

L'examen trouvait une amnésie antérograde et un syndrome pyramidal. Le reste de l'examen clinique était normal.

Une IRM cérébrale a montré un hyper signal bi-hippocampique. Le bilan infectieux, notamment la ponction lombaire, était négatif. L'ionogramme sanguin était aussi normal y compris la fonction thyroïdienne. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ainsi que les marqueurs tumoraux étaient sans particularités. La recherche des anticorps onconeuronaux dans le sang n'a pas été réalisée.

Après confrontation des données anamnestiques et paracliniques, le diagnostic d'une encéphalite limbique d'origine auto-immune a été retenu. L'évolution sous corticoïdes était marquée par une amélioration partielle des symptômes neurologiques.

Deux ans après, la patiente a présenté une dysphagie basse progressive, d'abord aux solides puis aux liquides. Une fibroscopie œsogastroduodénale a objectivé un processus tumoral de la jonction œsogastrique (JOG). Des biopsies ont été réalisées dont l'examen anatomopathologique était en faveur d'un adénocarcinome. Le diagnostic d'encéphalite limbique paranéoplasique a été alors retenu à postériori.

Le bilan d'extension était négatif et la patiente a été traitée par chirurgie encadrée par une chimiothérapie peropératoire à base de Folfox (Oxaliplatine, 5 Fluoro-Uracil, Folate de calcium) avec une bonne évolution après un recul de deux ans.

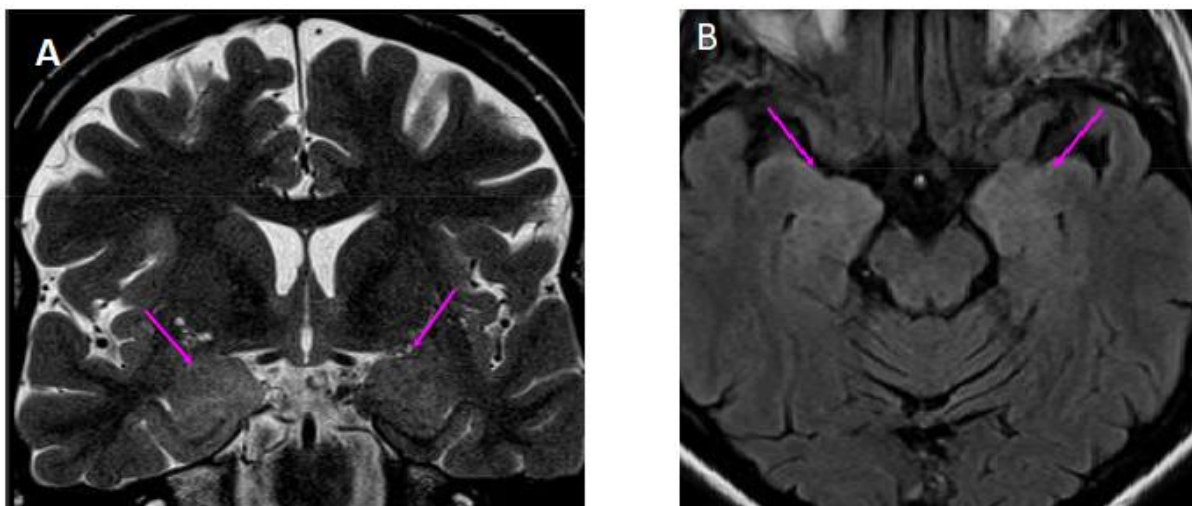


Figure 3 : aspect IRM en faveur d'un hypersignal bi-hippocampique

(A) Coupe coronale T2 (B) Coupe axiale T2 Flair

RESULTATS

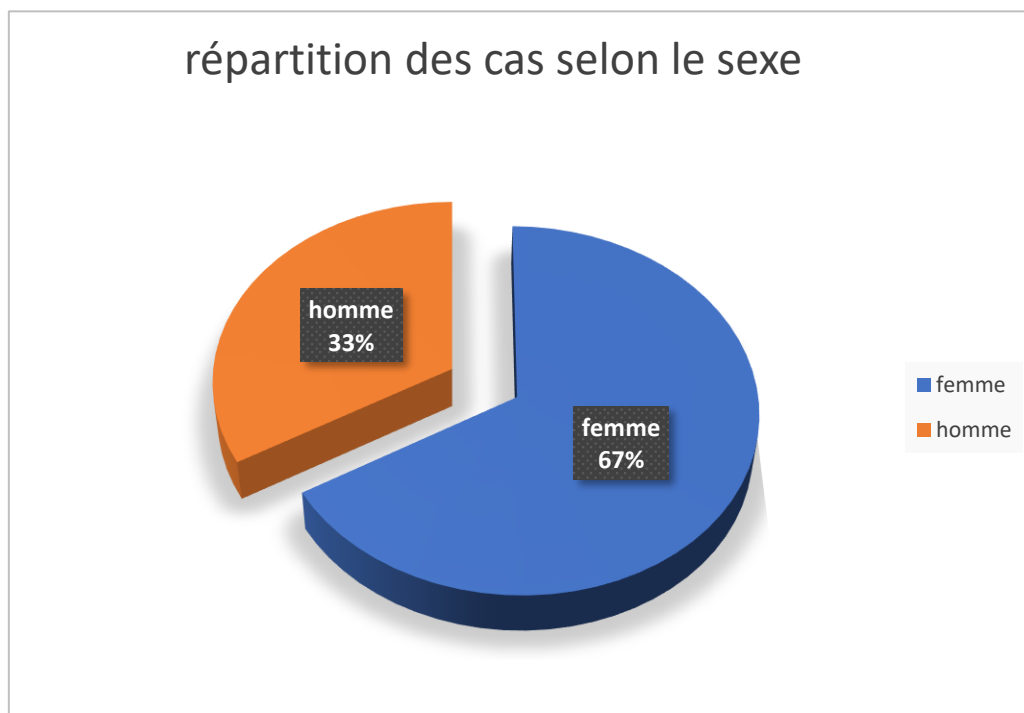
I. Données épidémiologiques

1. Nombre total des patients

Nous avons colligé 3 patients présentant un syndrome neurologique paranéoplasique sur une durée de 6 ans, de janvier 2014 à décembre 2020, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Répartition selon le sexe

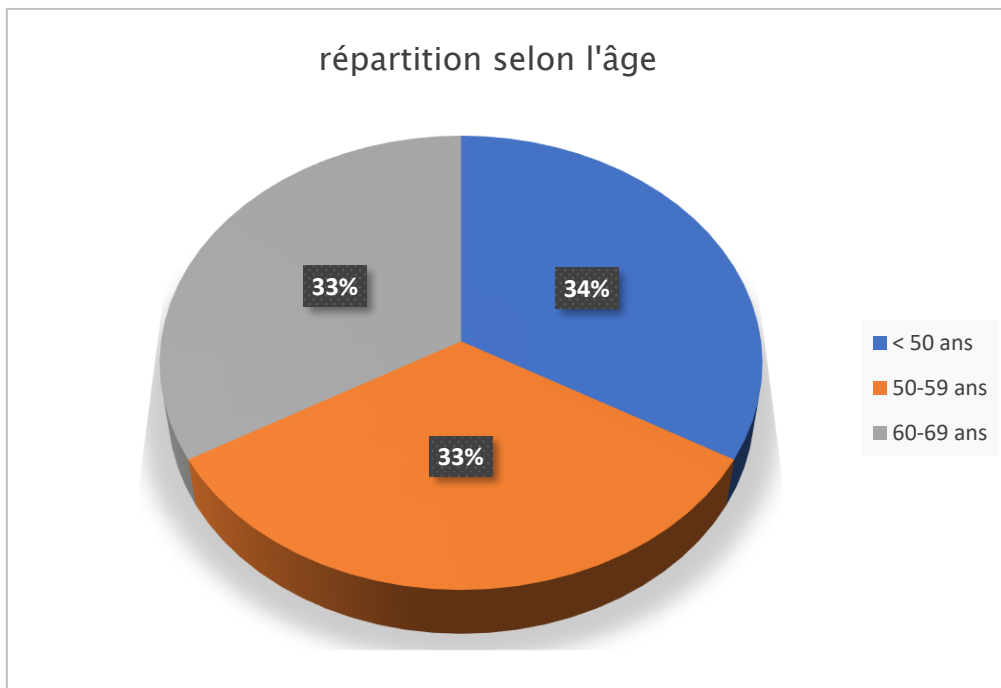
Notre étude a inclus 1 homme et 2 femmes, avec des pourcentages respectifs de 33% et 67%, et un sexe ratio de 0.5



Graphique 1 : répartition des cas selon le sexe

3. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des patients de cette étude était de 56.3 ans avec des extrêmes allant de 49 à 62 ans.



Graphique 2 : répartition des cas selon l'âge

II. Données cliniques :

1. Antécédents

Les antécédents personnels médicaux de nos patients étaient comme suit :

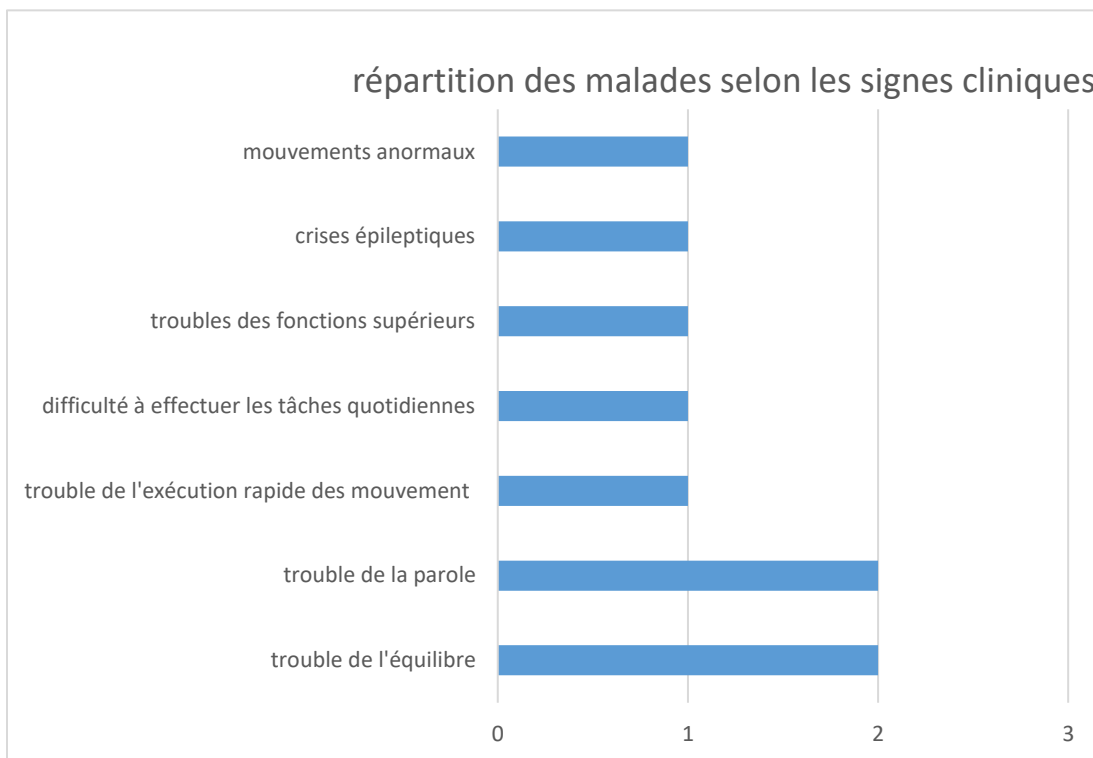
- Les antécédents médicaux :
 - 2 patients étaient hypertendus
 - Aucun antécédent de diabète n'a été retrouvé
- Les habitudes toxiques :
 - L'intoxication tabagique a été retrouvée chez un patient à raison de 40 paquet-années.
 - Il n'y avait pas d'antécédent d'œnologie parmi les patients
- Les antécédents chirurgicaux :
 - Aucun antécédent chirurgical n'a été reporté
- Les antécédents familiaux :
 - Aucun cas similaire n'a été retrouvé dans la famille chez tous les patients
- Les antécédents de néoplasie :
 - Aucun antécédent de néoplasie personnelle ou familiale n'a été retrouvé

2. Délai de consultation

Le délai entre les premières manifestations cliniques et la consultation est variable avec une moyenne de 1,5 mois et des extrêmes allant de 15 jours à 3 mois.

3. Signes fonctionnels

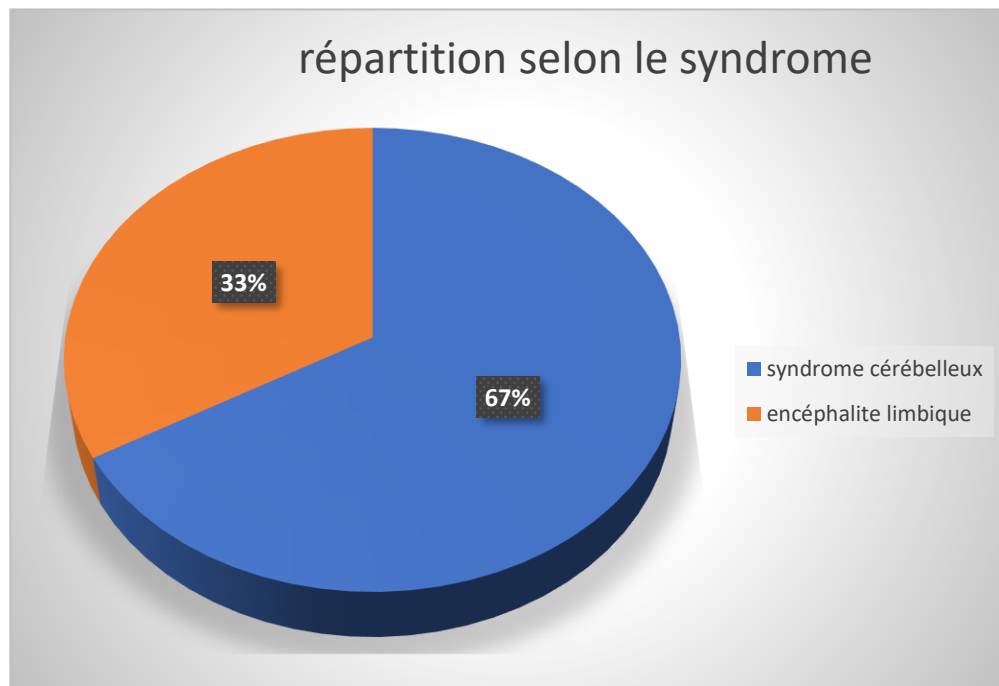
Les symptômes cliniques rapportés par les patients étaient divers et variés. Les troubles de la marche et de l'équilibre étaient les plus fréquents (67 %). Chaque patient présentait plusieurs signes synchrones.



Graphique 3 : répartition des cas selon les symptômes

4. L'examen clinique

Les 3 patients étaient en bon état général. Au terme de l'examen clinique, on a retenu un syndrome cérébelleux chez 2 patients et une encéphalite limbique chez 1 patient.



Graphique 4 : répartition selon le syndrome

5. Données sur les cancers sous-jacents

L'origine paranéoplasique des syndromes neurologiques a été suspectée chez 2 patients après la consultation et confirmé après réalisation de bilan. Le diagnostic a été posé à posteriori chez un patient, 2 ans après la première consultation.

Chaque patient présentait un cancer particulier. Les 3 cancers retrouvés sont :

- Un cancer du sein
- Un cancer pulmonaire à petite cellules
- Un cancer de la jonction œsogastrique

III. Paracliniques

1. Bilan biologique

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique de base, comprenant l' NFS et la biochimie, qui sont revenus négatifs. Les bilans infectieux, métaboliques et toxiques sont également revenus négatifs.

Un seul patient a bénéficié d'une recherche d'anticorps dans le sérum et le LCR pour anti-Yo, anti-Hu, anti-Tr, anti-Ma et anti-Ri, avec des résultats positifs pour les anticorps anti-Ri dans les deux échantillons. La recherche d'anticorps n'a pas été effectuée chez les 2 autres patients.

2. Bilan radiologique

2.1. TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Tous nos patients ont bénéficié d'un scanner TAP. Cependant aucune anomalie n'a été retrouvée dans les 3 cas.

2.2. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale a été réalisée dans les 3 cas, revenant normale dans 2 cas (67%) et objectivant un hypersignal bi-hippocampique dans 1 cas (33%).

2.3. Endoscopie

L'endoscopie a été réalisée chez 2 patients (67%). Un patient a bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale objectivant un processus tumoral de la jonction œsogastrique. Chez un autre patient, à qui on a réalisé une bronchoscopie, un bourgeon tumoral endo-bronchique a été mis en évidence.

2.4. Tomographie par émission de positons

On a réalisé une TEP-FDG chez 2 patients (67%), revenue positif dans les 2 cas, montrant une hyperfixation pulmonaire proximale du segment antérieur du lobe supérieur gauche chez un patient et un point chaud anormal dans le quadrant supérieur externe du sein gauche dans l'autre cas.

2.5. Autres examens radiologiques

D'autres examens ont été réalisés chez un patient, notamment un électroencéphalogramme, une mammographie et une IRM du sein, qui sont tous revenues négatifs.

3. Etude anatomo-pathologique

3.1. Méthodes de prélèvements

L'étude histologique a été effectuée dans les 3 cas à la suite à une biopsie. Les biopsies réalisées étaient toutes d'origine tumorale primitive. Dans 2 cas, la biopsie a été faite à la suite d'une endoscopie, et dans 1 cas, elle a été réalisée après une quadrantectomie mammaire.

3.2. Type tumoral

3 types de tumeurs ont été retrouvés dans notre étude :

- Un carcinome canalaire infiltrant, avec des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone positifs, mesurant 1.2 cm, avec une surexpression du récepteur épidermique humain-2 (HER2).
- Un carcinome bronchique à petites cellules sur l'aspect morphologique et confirmé à l'immunohistochimie (chromogranine positif et synaptophysine positif)
- Un adénocarcinome de la jonction œsogastrique.

IV. Données thérapeutiques

1. Traitement carcinologique

1.1. Chirurgie

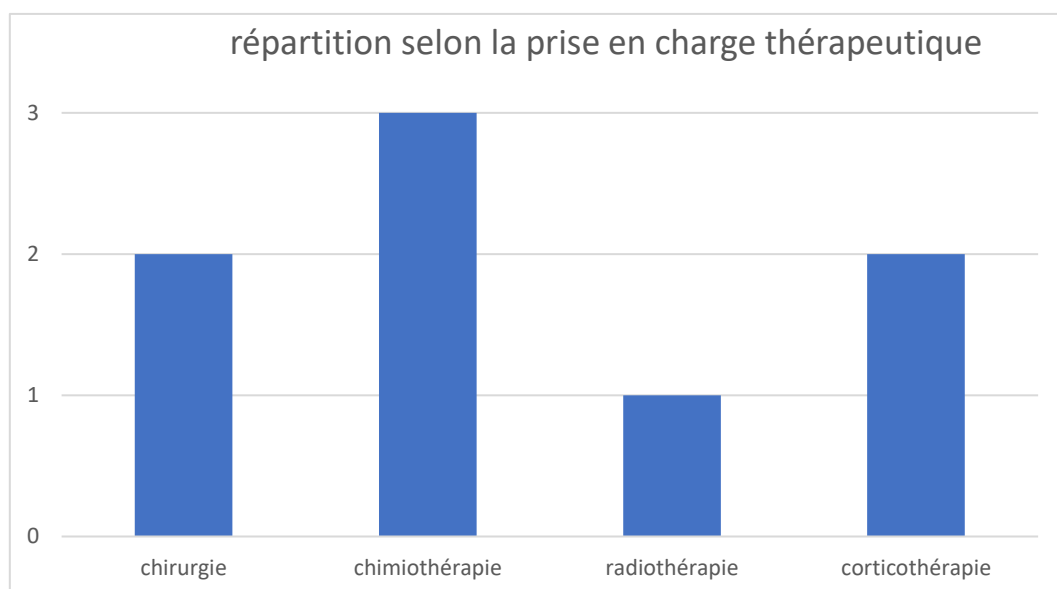
Deux de nos patients ont bénéficié d'une chirurgie lors de la prise en charge de leur tumeur.

1.2. Radiothérapie et chimiothérapie

Les trois patients ont reçu une chimiothérapie, soit adjuvante à base d'anthracycline et taxanes en association au trastuzumab, ou périopératoire à base de Folfox ou concomitante à la radiothérapie à base de Cisplatine et étoposide.

2. Immunothérapie

Deux de nos patients ont reçu un traitement immunosuppresseur à base de corticoïdes (méthylprednisone), avec une amélioration des symptômes sous corticothérapie.



Graphique 5 : répartition selon la prise en charge thérapeutique

3. Données évolutives

1. Récidives

Aucune récurrence des symptômes neurologiques n'a été rapportée dans les 3 cas. Une récurrence tumorale a été objectivée chez 1 patient après la découverte d'une métastase hépatique 3 mois après sa première consultation.

2. Survie

La première patiente a eu une bonne évolution avec amélioration des symptômes 5 mois après le début du traitement et après chirurgie, et aucune donnée n'a été reçue dans ce cas après les 5 mois. Le deuxième patient est décédé des suites d'une récurrence métastatique survenue 3 mois après sa consultation. Enfin, la troisième patiente a eu une bonne évolution, 2 ans après sa prise en charge.

La survie moyenne était de 12,5 mois, avec des extrêmes allant de 5 mois à 24 mois, après le début de la symptomatologie.

DISCUSSION

I. Historique

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) correspondent à un groupe de troubles qui peuvent affecter n'importe quelle partie du système nerveux, chez les patients atteints de cancer et résultent d'une réponse auto-immune déclenchée par l'expression ectopique de protéines neuronales par les cellules cancéreuses [161].

En 1888, Oppenheim a rapporté une association entre les neuropathies périphériques et le cancer du poumon soulignant un effet indirect ou à distance du cancer sur le système nerveux [162].

En 1890, une autre description d'association entre cancers et neuropathies a été décrite par Auchè [163].

Par la suite, Derek Denny-Brown, décrit 2 cas de neuropathies sensitives avec myopathie, associés au cancer bronchopulmonaire [164]. Durant ce temps, il était présumé que ce phénomène pourrait être lié à un trouble métabolique associé à la tumeur.

Plus tard, dans les années 1960, le Dr. Wilkinson et Dr. Zeromski ont étudié le sérum de plusieurs patients avec des neuromyopathies associées aux cancers bronchiques et ont retrouvé des anticorps circulants dirigés contre des extraits cérébraux, et contre les neurones du SNC [165].

Dans les années 1980, un modèle de coloration neuronale périnucléaire a pu caractériser l'anticorps anti-Hu (ANNA-1) et des détails concernant l'association de syndromes neurologiques et oncologiques ont été publiés par des chercheurs du Sloan Kettering Cancer Center [166].

En 1976, Dr. Trotter et ses collègues ont identifié un anticorps dirigé contre les cellules de Purkinje dans le sérum d'un patient atteint de lymphome de Hodgkin [167].

En 1983, des anticorps dirigés contre les cellules de Purkinje ont été décrit chez 2 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, associé à une DCP, par Dr. Greenlee et Dr. Brashear [168].

En 1999, des chercheurs du Sloan Kettering Cancer Center, ont décrit les premiers biomarqueurs sérologiques de l'encéphalite paranéoplasique associé aux tumeurs des cellules germinales testiculaire Anti-Ma2 [169].

Durant cette même année, Honnorat décrit un autre anticorps, Anti-CV2, qui sera confirmé en 2001 comme étant CRPM5 [170].

Ces 20 dernières années, plusieurs nouveaux anticorps ont été découverts, et plusieurs syndromes neurologiques ont été caractérisé comme ayant une association avec une auto-immunité d'origine paranéoplasique.

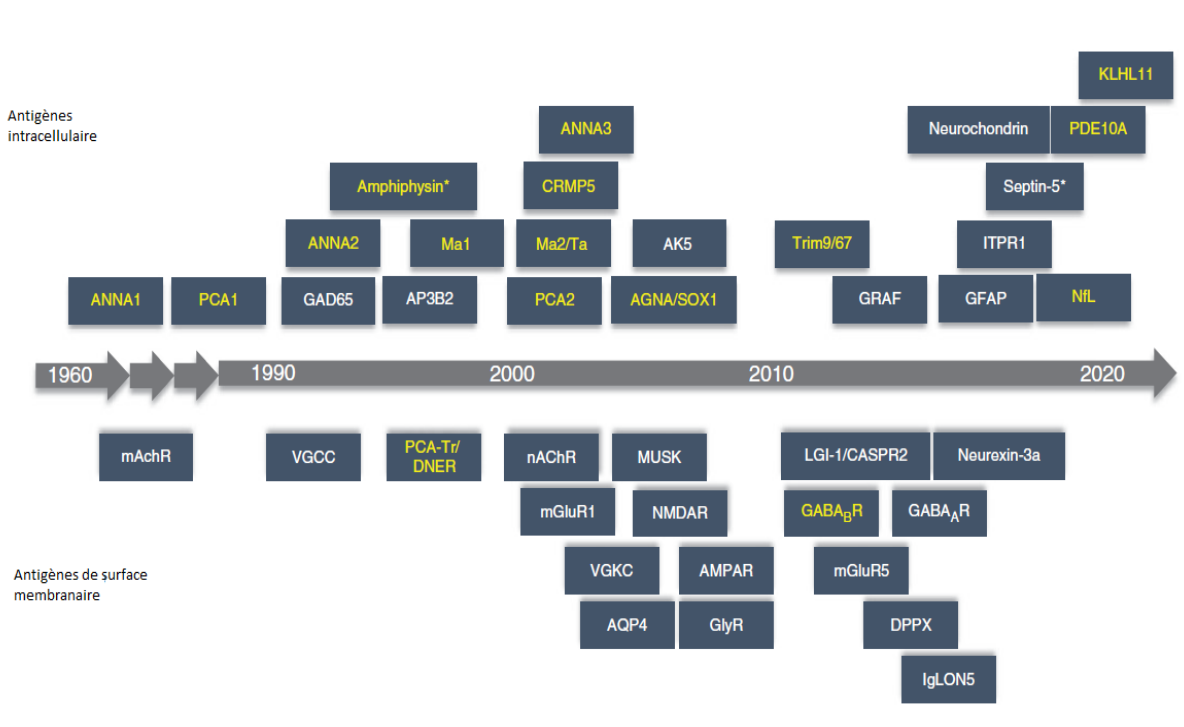


Figure 4 : chronologie de la découverte des anticorps. Les anticorps avec une forte association néoplasique sont en jaune [171].

II. Epidémiologie

1. Fréquence

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont extrêmement rares. On estime que moins de 0.01% des patients ayant un cancer vont développer un SNP. Cela, associé à la complexité du diagnostic, fait que son incidence et sa prévalence soient difficile à préciser. Malgré leurs coûts humains et économiques, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées dans le domaine du SNP, et la majorité de celles réalisées portent sur des échantillons de population minimales [176].

a. Le SNP dans la base de données Euronetwork

La plus grande étude réalisée à ce jour, a été publiée par Giometto et al., en 2010, s'étalant sur une période de 9 ans de 2000 à fin 2008 et portant sur 979 cas de SNP issus de 11 pays européens et 20 centres [10]. Cette étude n'incluait pas les syndromes plus récemment décrits associés aux anticorps contre les antigènes synaptiques ou de surface membranaire cellulaire. Le SNP le plus courant du système nerveux central était la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP ; 24,3 % du total), suivie par l'encéphalite limbique (EL ; 10 %), l'encéphalomyélite paranéoplasique (5,6 %) et la rhombencéphalite (5,6 %). La neuropathie sensorielle était aussi fréquente que la DCP (NSS ; 24,3 %). D'autres SNP moins fréquents du système nerveux périphérique étaient la dysautonomie (5,2 %) et le SMLE (4,4 %). Les neuropathies paraprotéïnémiques et la myasthénie grave ont été exclues. Dans la même série, les types de cancer les plus fréquemment associés au SNP étaient CPPC (38,4 %), cancer de l'ovaire (10,5 %), cancer du sein (9,7 %) et CPNPC (7,9 %). L'anti-Hu (également appelé anticorps nucléaire anti neuronal 1, ANNA1), suivi de l'anti-Yo (également appelé anticorps cellulaire de Purkinje 1, PCA1) étaient les anticorps les plus courants [10].

Tableau 1 : les syndromes neurologiques paranéoplasiques dans la base de données de l'Euronetwork [10]. a La somme des données n'est pas de 979 car plusieurs patients ont plus de 1 syndrome.

| SNP | Nombre de patient (%) ^a (N=979) |
|--|---|
| Système nerveux central | |
| Dégénérescence cérébelleuse | 238 (24.3) |
| Encéphalite limbique | 98 (10.0) |
| Encéphalomyélite paranéoplasique | 55 (5.6) |
| Rhombencéphalite | 55 (5.6) |
| Opsoclonus ou myoclonus | 23 (2.3) |
| Maladie du motoneurone | 20 (2.0) |
| Myélopathie nécrotique | 3 (0.3) |
| Syndrome de la personne raide | 6 (0.6) |
| Système nerveux périphérique | |
| Neuropathie sensitive | 238 (24.3) |
| Polyradiculopathie inflammatoire aiguë | 16 (1.6) |
| Polyradiculopathie inflammatoire chronique | 13 (1.3) |
| Dysautonomie | 51 (5.2) |
| Neuropathie motoneurale | 6 (0.6) |
| Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton | 43 (4.4) |
| Neuromyotonie | 10 (1.0) |
| Muscle | |
| Dermatomyosite ou polymyosite | 14 (1.4) |
| myopathie nécrotique | 2 (0.2) |
| Autre | |
| Système nerveux central | 60 (6.1) |
| Système nerveux périphérique inclus | 117 (12.0) |
| Trouble de la jonction neuro-musculaire | 23 (2.3) |
| Rétinopathies associées aux cancers | 4 (0.4) |

Tableau 2 : Profil des AON dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP [10]. ^a La somme des données n'est pas de 979 car plusieurs patients ont plus de 1 anticorps.

| Anticorps | Nombre de patient (%) ^a (N=979) |
|--------------|---|
| Hu | 380 (38.8) |
| Yo | 131 (13.4) |
| Ri | 50 (5.1) |
| CV2 | 59 (6.0) |
| Tr | 17 (1.7) |
| Amphiphysine | 33 (3.4) |
| Ma ou Ta | 44 (4.5) |
| VGCC | 39 (4.0) |
| VGKC | 10 (1.0) |
| Atypique | 30 (3.1) |
| Autre | 67 (6.8) |
| Aucun | 179 (18.3) |
| Inconnus | 14 (1.4) |

Tableau 3 : Types des tumeurs dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP [10].

| Types de tumeurs | Nombre de patients (%) (N=899) |
|--|-----------------------------------|
| Cancer pulmonaire à petite cellule | 345 (38.4) |
| Cancer de l'ovaire | 94 (10.5) |
| Cancer du sein | 87 (9.7) |
| Cancer pulmonaire non à petite cellule | 71 (7.9) |
| Lymphome non hodgkinien | 31 (3.4) |
| Lymphome de hodgkin | 27 (3.0) |
| Thymome | 24 (2.7) |
| Cancer de la prostate | 23 (2.6) |
| Métastase de tumeur primitive inconnue | 18 (2.0) |
| Cancer colorectal | 16 (1.8) |
| Œsophagien ou gastrique | 16 (1.8) |
| Testiculaire | 15 (1.7) |
| Rénale ou vésicale | 11 (1.2) |
| Neuroblastome | 7 (0.8) |
| Carcinome de Merkel | 6 (0.7) |
| Mélanome | 4 (0.4) |
| Autres | 104 (11.6) |

b. Récentes études dans le monde

De nombreuses études ont été réalisées ces dernières années dans plusieurs pays concernant les SNP. Cependant ces études sont généralement unicentrique et ne concernent qu'une centaine de cas (souvent moins, exceptionnellement plus) dans une population donnée d'un pays donné, mais ont l'avantage d'inclure les nouveaux syndromes et anticorps découverts ces 20 dernières années.

Une étude réalisée en France publiée en 2020 par Hébert et al., portant sur 632 patients, dont 317 cas répondant aux critères diagnostics de PNS classique, et 355 classifiés comme encéphalite auto-immune (ne répondant pas aux critères classiques de PNS mais positifs aux nouveaux anticorps et aux nouveaux syndromes découverts ces 20 dernières années), sur une période de 3 ans (du 1 janvier 2016 au 31 décembre 2018), en provenance du Centre de Référence National pour les syndromes neurologiques paranéoplasiques [34].

Parmi les 632 cas, seul 243 avaient un cancer, dont les plus fréquents étaient :

- CPPC : 24% (59/243)
- CPNPC : 19% (47/243)
- Cancers gynécologiques : 14% (34/243)
- Cancers du sein : 12% (29/243)
- Thymome malin : 5% (13/243)
- Carcinome à cellule rénale : 5% (11/243)
- Cancer de la prostate : 4% (10/243)

Le reste des cancers retrouvés représentaient moins de 10% du total.

Les auto-anticorps les plus fréquemment retrouvés étaient :

- Anti-NMDAR : 16.7% (106/632)
- Anti-LGi1 : 13.3% (85/632)
- Anti-Hu : 12.3% (84/632)
- Anti-GAD : 11.2% (71/632)
- Anti-Yo : 5.9% (37/632)

On se rend compte que mise à part les nouveaux anticorps récemment découvert (notamment anti-NMDAR et anti-LGi1), ces chiffres se rapprochent de ceux de l'étude d'Euronetwork de 2010.

Entre 2016 et 2018, le taux d'incidence de SNP classique et d'encéphalite auto-immune en France était de 3.2 par million personnes-années [34].

En comparaison, L'incidence annuelle par million de personnes-années a été estimée à

- 8,9 pour le SNP dans le nord-est de l'Italie [177],
- 5 pour les EI positifs aux anticorps dans le comté d'Olmsted, aux Etats-Unis [178],
- 0,83 pour l'encéphalite à LGI1 aux Pays-Bas [179],
- 0,9 à 2.2 pour l'encéphalite à NMDAR au Royaume-Uni et à Hong Kong, dans des populations pédiatriques [180] [181].

Toutes ces études ont rapporté des augmentations d'incidence d'année en année dans un contexte de capacités diagnostiques accrues et d'amélioration de la reconnaissance des syndromes cliniques.

c. Au Maroc

Aucune étude sur le plan national ou régional n'a été réalisé au Maroc concernant les syndromes neurologiques paranéoplasiques. Plusieurs articles ont été publiés ces 15 dernières années rapportant en moyenne 1 ou 2 cas par articles. On a regroupé la plupart d'entre eux dans le tableau suivant afin de les comparer à notre étude. Un article publié en 2018 rapporte 7 cas d'encéphalite limbique d'origine paranéoplasique à Fès, mais les informations sur les patients n'étaient pas suffisantes pour les ajouter au tableau [182].

Tout comme l'étude de l'Euronetwork, on se rend compte ici également que le syndrome neurologique le plus fréquent est la DCP et le cancer le plus retrouvé ici est le cancer du sein.

Tableau 4 : Cas de syndrome neurologique paranéoplasique rapporté au Maroc entre 2008 et 2021 [1] [183] [184] [185] [186] [187] [188].

| Auteur | Année et lieu de publication | Sexe du patient | Age du patient | SNP | Cancer retrouvé | Anticorps | Traitement |
|-----------------------|------------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|---|------------------------|--|
| Zineb Bouzid [183] | Rabat-2008 | Femme | 32 ans | DCP | Cancer du sein | Anti-Yo + Anti-Hu + | Carcinologique immunothérapie |
| Fadwa Elomrani [184] | Rabat-2014 | Femme | 80 ans | DCP | Cancer de l'ovaire | Anti-Yo + Anti-Hu - | Chimiothérapie immunothérapie |
| Jihane Sabar [185] | Rabat-2016 | Femme | 49 ans | Polymyosite | Cancer du sein | Non recherché | Carcinologique Prednisolone |
| | | Femme | 53 ans | DCP | Cancer du sein | Négatifs | Carcinologique |
| | | Femme | 62 ans | Syndrome parkinsonien et pyramidal | Cancer du sein | Anti-Ri + | Carcinologique Lévodopa Solumédrol |
| | | Homme | 36 ans | Encéphalite limbique | Cancer gastrique | Non recherché | carcinologique |
| Abida Nabil [186] | Rabat-2017 | Femme | 63 ans | Syndrome parkinsonien paranéoplasique | Cancer du sein | Anti-Ri + | Carcinologique Lévodopa méthylprednisone |
| Othmane Zouiten [1] | Fès-2019 | Femme | 50 ans | DCP | Récidive métastatique d'un cancer ovarien | Anti-Yo + | chimiothérapie |
| Nouama Bouanani [187] | Casablanca-2020 | Homme | 52 ans | Syndrome vestibulaire | Lymphome hodgkinien | négatifs | Chimiothérapie Radiothérapie |
| M. Badaoui [188] | Agadir-2021 | homme | 54 ans | DCP | Cancer du cavum | négatifs | Non rapporté |

2. Sexe

La répartition du syndrome neurologique paranéoplasique dans la population selon le sexe, varie principalement selon le cancer sous-jacent et le type d'anticorps retrouvés.

C'est le cas par exemple de l'anticorps anti-NMDAR qui touche préférentiellement les femmes et est le plus souvent associé à un tératome ovarien [29]. On peut également citer l'anti-Ma2, qui est retrouvé plus souvent chez les hommes et est habituellement accompagné d'un cancer testiculaire [50].

On note cependant une légère prédominance féminine dans la plupart des études publiées. C'est le cas de notre étude, avec 2 cas sur 3 sont des femmes.

3. Age

Tout comme le sexe, l'âge des patients atteints de syndrome neurologique paranéoplasique va dépendre avant tout du cancer sous-jacent et du type d'anticorps retrouvés.

Dans la majorité des cas, les cancers habituellement en cause étant retrouvés chez les plus de 55 ans, les SNP vont se voir chez les personnes âgées. Cependant certaines exceptions existent. C'est le cas du syndrome d'opsoclonus-myoclonus paranéoplasique qui se voient principalement en population pédiatrique, chez les moins de 5 ans, accompagnant habituellement un neuroblastome [41]. On peut également citer l'encéphalite à NMDAR qui touche les patientes jeunes dont 37% ont moins de 18 ans [29]. Dans notre étude la moyenne d'âge est de 56 ans.

III. Manifestations cliniques :

1. Approche générale :

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques évoluent de manière aiguë ou subaiguë, et de ce fait doivent être suspecté devant des symptômes neurologiques qui progressent de façon rapide et/ou atypique. Ils peuvent toucher n'importe quel niveau du système nerveux central, périphérique ainsi que la jonction neuro-musculaire. Les SNP peuvent se manifester par différents syndromes neurologiques, mais ceux définis comme classique, sont fortement associés aux cancers. Ainsi leur diagnostic doit mener à la recherche d'une tumeur, même en l'absence d'anticorps détectables.

La survie est habituellement influencée par la tumeur sous-jacente, mais le SNP peut en lui-même engager le pronostic fonctionnel voir vital [10].

De plus, selon la présentation clinique, certains anticorps doivent faire suspecter certains types de cancers [11].

2. SNP du système nerveux central :

2.1. Syndrome classique

2.1.1. Encéphalomyélite paranéoplasique (EMP) :

Le terme d'encéphalomyélite paranéoplasique a été décrit en 1982 par Henson et Urich comme étant une atteinte multiple du SNC, se caractérisant par une perte neuronale, des infiltrats inflammatoires périvasculaire et une gliose réactionnelle. Une atteinte des ganglions rachidiens postérieurs (NSS), ainsi que des neurones du plexus myentérique est souvent associé, si bien que l'on parle parfois d'encéphalo-myélo-neuropathie [12].

La présentation clinique dépend du siège où prédominent les lésions. Les structures touchées peuvent être l'hippocampe, le cervelet, le rhombencéphale, la corne antérieure de la moelle et le ganglion rachidien postérieur.

L'anticorps le plus fréquemment associé à l'EMP est anti-Hu. Occasionnellement, on peut retrouver anti-CV2/CRMP5, anti-Amphiphysine et anti-Ma [13].

En 2001, une série de 200 patients avec une encéphalomyélite à anti-Hu, avec une moyenne d'âge de 63 ans et dont 75% était des hommes, a montré une association à une NSS dans 54%, une ataxie cérébelleuse dans 10% et une association à une encéphalite limbique dans 9%. Le CPPC représentait 75% des tumeurs sous-jacentes. Aucune tumeur n'a été retrouvée dans 16% des patients. La mortalité élevée dans ces cas était associée à l'altération de l'état général au moment du diagnostic, l'atteinte de plusieurs régions du système nerveux, l'âge de plus de 60 ans et l'absence de traitement [13].

Anti-Ma est responsable d'une encéphalite qui est plus limitée au système limbique, à l'hypothalamus, au tronc cérébral et au cervelet que l'EMP causée par d'autres anticorps. Ces patients peuvent avoir une encéphalite limbique typique, ou une hypokinésie et une dysphonie sévères (pseudo-mutisme), mais leurs capacités cognitives sont généralement préservées. La paralysie oculaire supra-nucléaire est une affection fréquente qui touche le regard vertical plutôt qu'horizontal. Les cancers les plus couramment retrouvés sont les cancers pulmonaires non à petite cellule (CPNPC) ainsi que les tumeurs germinales testiculaires [115].

L'EMP à anti-CV2/CRMP5 est fréquemment associée à un CPPC et à un thymome. Elle se présente souvent accompagnée de mouvements choréiques (atteinte du striatum), d'uvéite (atteinte de l'uvée), et de neuropathie sensitivomotrice axonale démyélinisante mixte, par atteinte des nerfs périphériques [74].

2.1.2. Encéphalite limbique :

L'encéphalite limbique (EL) est l'un des SNP les mieux caractérisées, et peut être défini par un développement aigu ou subaiguë (< 12 semaines), de crises comitiales, de trouble de la mémoire antérograde et de troubles psychiatriques et comportementaux, suggérant l'atteinte du système limbique (appareil olfactif, formation hippocampique, complexe amygdalien, région septale et le cortex limbique) [14].

Récemment, des critères diagnostic ont été proposé pour l'EL afin d'améliorer son diagnostic (tableau).

Il existe plusieurs types d'encéphalite limbique selon le type d'anticorps associés, la présentation clinique et le cancer sous-jacent (tableau).

Les anticorps les plus fréquemment associés à l'EL sont :

- Anti-Hu, rarement pure et s'associe généralement à une NSS ou à une ataxie cérébelleuse et accompagnant souvent un CPPC.
- Anti-Ma2, qui dans 89 % des cas, il existe une atteinte du diencephale ou du tronc cérébral en plus des structures limbiques donnant lieu à un tableau clinique particulier comprenant une hyperthermie, une narcolepsie, un diabète insipide et un pan hypopituitarisme. Anti-Ma2 est habituellement associé aux tumeurs testiculaires.
- Les EL à anti-CV2 sont habituellement sans atteinte extra limbique, et sont souvent associés aux thymomes [17].

Tableau 5 : critères diagnostics de l'encéphalite limbique [15]

Un diagnostic définitif peut également être posé avec la détection d'auto-anticorps dirigé contre les antigènes onconeuraux ou de surface membranaire, et au moins deux parmi : tableau clinique évocateur, imagerie ou autre (LCR, EEG) tests auxiliaires. L'aspect paranéoplasique est confirmé par la découverte d'un cancer dans les 5 ans suivant le diagnostic.

| Possible | Définitif |
|---|--|
| Début subaiguë (<3 mois) de trouble de la mémoire, altération de l'état mental ou symptômes psychiatriques | Début subaiguë (<3 mois) de trouble de la mémoire, crises comitiales ou symptômes psychiatrique suggérant l'atteinte du système limbique |
| Au moins un des signes suivants : Apparition de crises comitiales non expliquées par des crises épileptiques ultérieur Pléiocytoses du LCS Lésions évocatrices d'une encéphalite à l'IRM | Anomalies cérébrales bilatérales sur l'IRM en T2-FLAIR (ou FDG-PET) fortement limité aux lobes temporaux médians, et au moins l'un des éléments suivants : Pléiocytoses du LCS Activité épileptique ou à ondes lentes sur l'EEG impliquant les lobes temporaux |
| Elimination d'autres causes | Elimination d'autres causes |
| Modifié d'après Graus et al, 2016 [15] | |

Tableau 6 : caractéristiques des encéphalites limbiques en fonction du type d'AC associés, modifié d'après Cartalat-Carel et al, 2008 [16]

| | Encéphalites limbiques avec anticorps intra-cellulaires | Encéphalites limbiques avec anticorps membranaires | | EL sans anticorps ou avec anticorps non caractérisés |
|--|---|---|---|---|
| | Hu, CV2, Ri, Amphiphysine, Ma2 | Anti-VGKC | Anti-NMDAr | |
| LCS inflammatoire | Fréquent | Pas fréquent | Fréquent | Fréquent |
| Hyponatrémie | Non (sauf si CPPC) | Fréquente | Non | Non |
| Symptômes neurologiques associés | Fréquents (types de troubles variables à l'anticorps associé) | Peu fréquent (parfois, neuromyotonie, syndrome de Morvan, trouble du sommeil) | Présentation psychiatrique, épilepsie, trouble de la conscience, dysautonomie, hypoventilation, | Peu fréquent |
| Hypersignaux hippocampiques sur l'IRM initiale | Fréquents | Fréquents | 25% des cas | Variable |
| Tumeur associée (fréquence) | Dépend du type d'anticorps | Dans 15% des cas : -thymome -CPPC (moins fréquent) | Tératome de l'ovaire dans 60% des cas | -thymome ; -lymphome de hodgkin -CPPC -pas de tumeur |
| Réponse au traitement | Pas fréquent (sauf 35 % des patients ayant des anti-Ma2) | 80 % de réponse, limitée si autres anticorps présents (exemple : anti-Hu) | 70 % de réponse au traitement tumoral et immunosuppresseur | 60 à 70 % de réponse au traitement tumoral et immunosuppresseur |
| Titration des anticorps | Corrélation clinique pauvre, taux des AC généralement stable | Diminution avec l'amélioration clinique | Diminution puis disparition avec l'amélioration clinique | |

Les EL à anti-LGI1 sont plus fréquents chez les hommes, avec une moyenne d'âge de 60 ans [18]. Les crises dystoniques brachio-faciales (CDBF) sont caractéristiques de l'EL à anti-LGI1. Ils surviennent chez plus de 60 % des patients, et précèdent généralement la déficience cognitive. Les CDBF sont brèves, d'une durée de quelques secondes, souvent déclenchées par les émotions, les bruits ou mouvements brusques et peuvent apparaître plusieurs fois par jour. A l'EEG, une onde frontale controlatérale peut être détectée avant les artefacts musculaires causés par les CDBF. Plusieurs autres types de crises ont été décrits dans l'EL à anti-LGI1, habituellement provenant du lobe temporal, et incluant des symptômes autonomiques et cognitives. Près de 60 % des patients développent une hyponatrémie, et des troubles du sommeil apparaissent chez approximativement 30 % [19]. Seulement 10 % des EL à anti-LGI1 sont d'origine paranéoplasique et sont habituellement associées aux thymomes [18].

Les EL à AMPA-R sont plus fréquentes chez les femmes, avec une moyenne d'âge de 60 ans [20]. Les crises comitiales semblent être moins fréquentes que dans les autres EL. L'épilepsie isolée est rare, par contre les symptômes psychiatriques sont habituels, et le tableau clinique peut se présenter sous forme de psychose aiguë isolée [21]. Certains patients peuvent se présenter avec une encéphalopathie plus diffuse, voir une forme fulminante avec une atrophie cérébrale dont le pronostic est sombre. Approximativement 50 % des EL à AMPA-R sont paranéoplasique et les cancers les plus couramment rencontrés sont le cancer broncho pulmonaire, le thymome et le cancer du sein [22].

Les EL à anti-GABA_B-R sont caractérisés par des convulsions importantes et généralement un état de mal épileptique. Une atteinte extra-limbique peut généralement survenir, en particulier une ataxie cérébelleuse. Le cancer habituellement retrouvé est le CPPC [23].

Les EL à anti-GABA_A-R sont définis par une encéphalopathie rapidement progressive avec des crises réfractaires qui évoluent dans 50 % des cas vers un état de mal épileptique. Les troubles psychiatriques et de mouvements sont fréquents. Contrairement à l'EL à anti-GABA_B-R, l'EL à anti-GABA_A-R touche plus souvent des patients jeunes dont 40 % peuvent avoir moins de 18 ans, mais sans tumeurs sous-jacentes. Cependant une tumeur est retrouvée chez 40 % des adultes, généralement un thymome [24].

Le syndrome d'Ophélie (Ophélia syndrome) a été initialement reporté comme une EL associée à un lymphome de hodgkin [25]. Plus tard des anticorps dirigés contre mGluR5 (metabotropic glutamate receptor 5) ont été détectés chez des patients présentant le syndrome [26]. Une série récente a mieux défini le profil clinique des encéphalites à mGluR5. La plupart des patients ont moins de 50 ans. Les symptômes psychiatriques et cognitive sont les plus fréquents, suivi de trouble du sommeil, de crises comitiales, une altération de l'état mental et des troubles du mouvement. Le lymphome de hodgkin est le cancer le plus prédominant dans 80 % des cas [27].

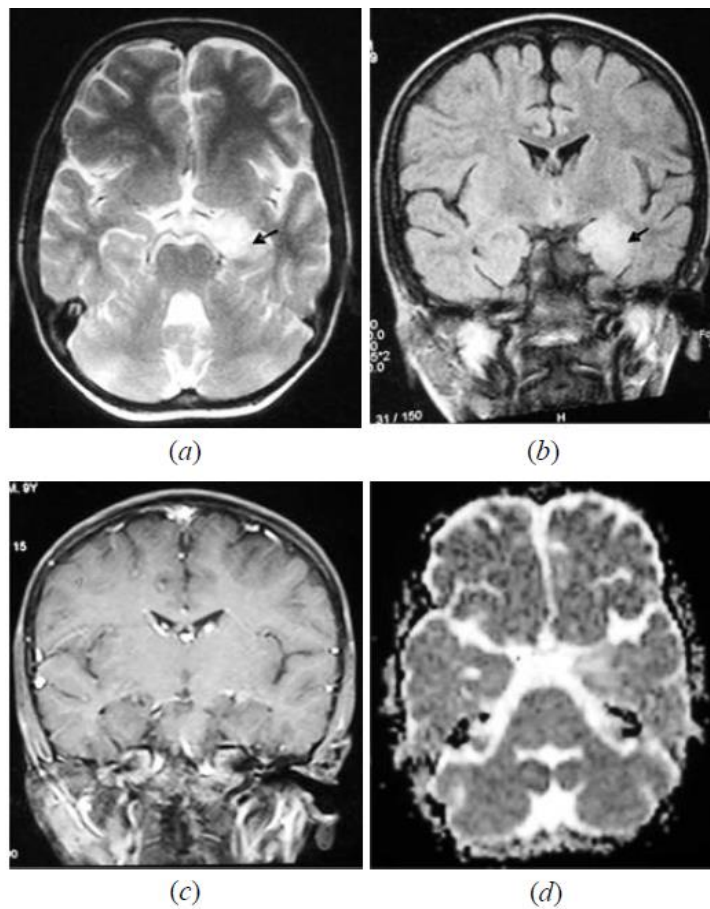


Figure 5 : IRM cérébrale d'un patient de 9 ans, présentant un syndrome d'Ophélie (EL et lymphome de hodgkin), réalisée 19 jours après le début des symptômes, objectivant des hyper intensités dans l'hippocampe gauche et le lobe temporal médial en pondération T2 (a) ; et séquences FLAIR (b), sans rehaussement de contraste après injection de gadolinium (c), évocatrice d'EL. La lésion apparaît plus clair sur la carte ADC (coefficient de diffusion apparent) (axial) (d) suggérant qu'il n'y a aucune preuve de restriction de la diffusion [28].

2.1.3. L'encéphalite à anti-NMDA-R :

L'encéphalite à anti-NMDA-R est caractérisée par une présentation clinique stéréotypée comprenant des symptômes psychiatriques, des troubles de mémoires, des convulsions et diminution du niveau de conscience [29]. Près de 80 % des cas sont des femmes avec une moyenne d'âge d'environ 20 ans. Elle est également fréquente chez les enfants (jusqu'à 37 % ont moins de 18 ans). Chez les enfants et les patients de plus de 45 ans, il y'a une proportion égale des cas masculins et féminins. La maladie est fortement associée aux tératomes ovariens (près de 50 % des femmes).

Les tumeurs autres que les tératomes (en particulier les carcinomes) sont plus fréquemment détectés chez les patients âgés [30]. Des symptômes pseudo-grippaux prodromiques, tels que des maux de tête et de la fièvre, peuvent apparaître 2 semaines avant le début de la maladie. Des symptômes psychiatriques (tels que des hallucinations, dépression, psychose aiguë) ainsi qu'une perte de mémoire sont les principaux symptômes chez les adultes, tandis que les convulsions et les troubles de mouvements sont plus fréquents chez les enfants. Les patients de plus de 45 ans présentent moins fréquemment des symptômes prodromiques et les convulsions prédominent le tableau clinique [31]. La plupart des patients vont présenter le syndrome complet dans les 4 premières semaines, quel que soit leur âge. Seul 1 % des patients sont monosymptomatiques. Dans près de 77 % des cas, la maladie peut nécessiter un soutien en soins intensif [30].

Avec l'IRM et le LCS, l'EEG peut montrer un schéma typique appelé brosse delta extrême (BDE), chez 30 % des patients, qui peut être décrit comme une activité delta avec un rythme bêta superposé [32]. Une récente étude a mis en évidence l'association entre la présence de la BDE à l'EEG et le besoin au recours aux soins intensifs, un résultat fonctionnel pauvre à 6 mois et un risque de décès [33].

Tableau 7 : critères diagnostic de l'encéphalite à NMDAR [15].

| |
|--|
| A-possible : une encéphalite à NMDAR possible peut être diagnostiquée lorsque tous les critères suivants sont remplis ^(a) : |
| 1. Apparition rapide (< 3 mois) d'au moins quatre des six principaux groupes de symptômes suivants : |
| Comportement anormal (psychiatrique) ou dysfonctionnement cognitif |
| Troubles de la parole (réduction verbale, mutisme) |
| Convulsions |
| Troubles du mouvement, dyskinésies ou rigidité et postures anormales |
| Troubles de conscience |
| Dysfonction autonome ou hypoventilation centrale |
| 2. Au moins 1 des suivants : |
| EEG anormal (activité désorganisé lente diffuse ou focale, activité épileptique ou BDE |
| Pléiocytoses du LCS ou bandes Oligo clonales |
| 3. Elimination d'autres causes |
| ^(a) alternativement en présence de 3 des 6 principaux groupes de symptômes avec présence d'un tératome. |
| B-encéphalite à NMDAR définitive : 1 ou plus des 6 symptômes principaux et la présence d'anticorps igG anti-GluN1. |
| Modifié d'après Graus et al, 2016 [15] |

2.1.4. La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique :

La DCP est la plus fréquente des syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux central ^[10]. La symptomatologie clinique comprend habituellement un syndrome cérébelleux bilatéral symétrique, statique et cinétique, et une dysarthrie. On peut parfois retrouver un syndrome vertigineux et un nystagmus. La DCP se développe de façon subaiguë, habituellement en moins de 12 semaines, sans évidence radiologique d'atrophie cérébelleuse ou de métastases ^[14]. Parfois les troubles peuvent s'installer en quelques jours ou quelques heures, sur un mode pseudo vasculaire. La DCP est un syndrome sévère, invalidant et peut s'accompagner d'autres atteintes neurologiques.

L'anticorps anti-Yo/PCA1 est le plus fréquemment associé à la DCP, et est souvent lié à des cancers gynécologiques (sein et ovaire). Contrairement aux autres syndromes neurologiques paranéoplasiques, la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique est souvent diagnostiquée chez des patients ayant déjà un cancer connu ^[35].

Anti-Hu est le second anticorps le plus fréquent, mais la DCP à anti-Hu fait généralement partie d'une atteinte plus diffuse, qui s'inscrit dans un tableau d'encéphalomyélite. Le cancer le plus fréquemment retrouvé en association à la DCP à anti-Hu est le CPPC ^[36]. A noter que la DCP chez les patients ayant un CPPC peut être associé à d'autres anticorps tel qu'anti-ZIC4, anti-VGCC et anti-AGNA/SOX.

Anti-Ri est souvent associé à la DCP et peut également être responsable de rhombencéphalite et d'opsoclonus- myoclonus, et est généralement associé au cancer du sein ^[36].

Environ 18 % des DCP sont séronégatives. Les cancers du sein et autres cancers gynécologiques sont les plus fréquents chez les femmes séronégatives ayant une DCP, tandis que les hommes séronégatifs vont plutôt développer un CPNPC et des cancers génito-urinaires comparé aux patients séropositifs [36].

Le pronostic de la DCP est pauvre, car le traitement de la tumeur sous-jacente ne permet d'obtenir que la stabilisation des symptômes d'habitude. La suppression de la tumeur doit être faite le plus tôt possible car elle seule semble stopper le processus dysimmunitaire d'où l'intérêt d'une prise en charge diagnostic et thérapeutique rapide. Les traitements immunosuppresseurs ont peu d'impact, sauf en cas d'ataxie lié à anti-Tr ou anti-Ri [37].

Tableau 8 : anticorps onconeuronaux associés à la DCP [38].

| Anticorps | Tumeurs associées |
|------------------|-----------------------------------|
| Anti-Hu (ANNA-1) | CPPC, neuroblastome, prostate |
| Anti-Yo (PCA-1) | Ovaire, sein |
| Anti-CV2 (CRMP5) | CPPC, thymome |
| Anti-Ri (ANNA-2) | Sein, CPPC |
| Anti-Ma2 (Ta) | Tumeurs testiculaires, pulmonaire |
| Anti-Tr (PCA-Tr) | Lymphome de hodgkin |
| PCA-2 | CPPC |
| Anti-ZIC4 | CPPC |
| Anti-mGluR1 | Lymphome de hodgkin |
| Anti-VGCC | CPPC |

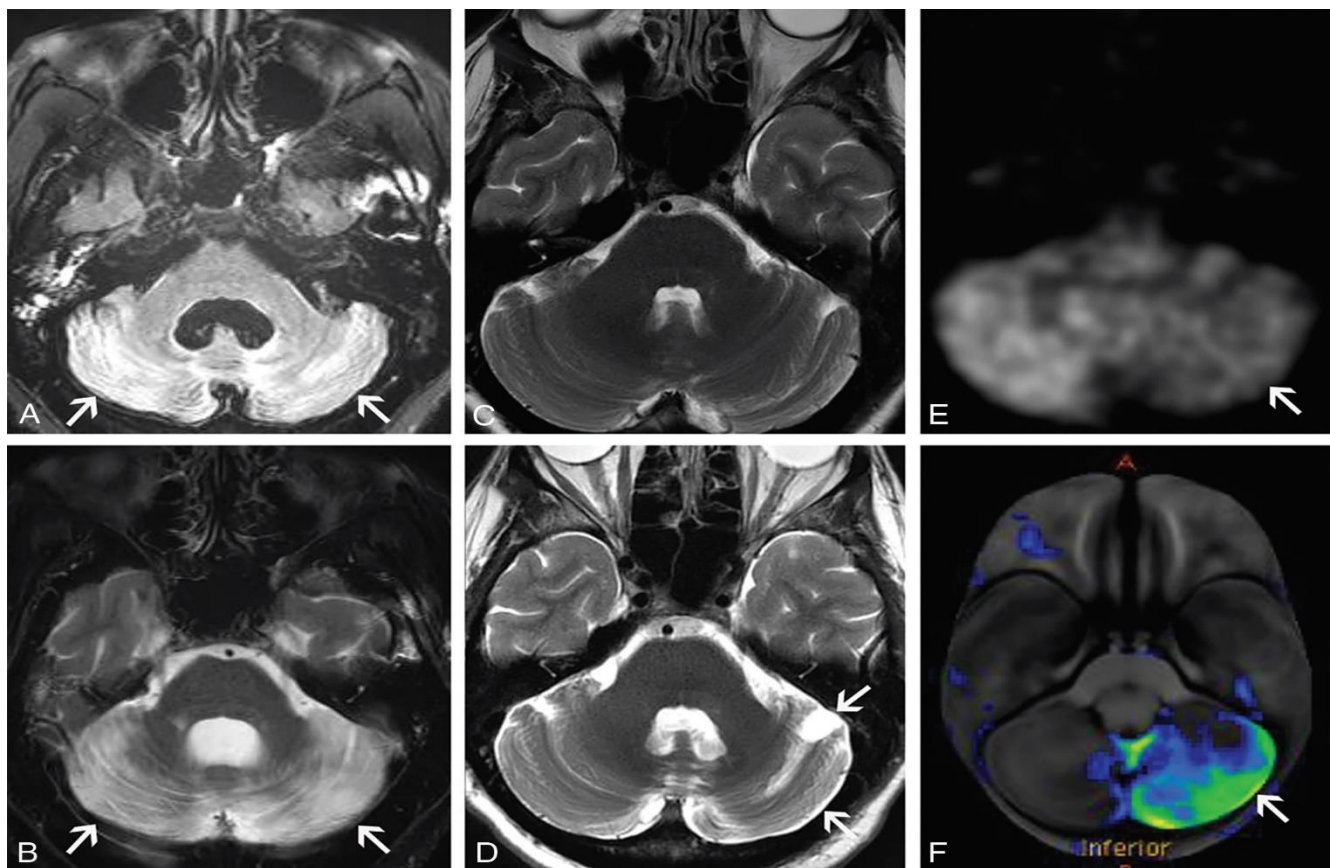


Figure 6 : IRM cérébrale de 2 patientes atteintes de DCP

Ataxie cérébelleuse subaiguë paranéoplasique (A et B). Une femme de 58 ans s'est présentée avec des maux de tête, des vertiges et une ataxie qui avaient progressé sur une période de plusieurs semaines. L'analyse du LCS a montré un titre élevé d'anti-PCA 1. Après des examens complémentaires, on a découvert qu'elle avait un adénocarcinome du sein métastatique. Les images axiales FLAIR (A) et pondérées en T2 (B) du cerveau montrent un hypersignal T2 marqué impliquant de manière diffuse les deux hémisphères cérébelleux (A et B, flèches). Aucune amélioration n'a été observée sur les images post-gadolinium (non illustrées). Le patient a été diagnostiqué avec une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique. Elle a eu une légère amélioration de ses symptômes neurologiques avec des corticostéroïdes à forte dose, mais est restée dépendante du fauteuil roulant.

Ataxie cérébelleuse paranéoplasique chronique (C-F). Une femme de 56 ans a présenté une ataxie progressive sur une période de plusieurs mois. Le panel d'anticorps sériques paranéoplasiques a révélé d'anti-AchR G (récepteur ganglionnaire de l'acétylcholine), et l'analyse du LCS a révélé une concentration de protéines accrue et des taux élevés d'IgG. L'image initiale pondérée en T2 axiale du cerveau (C) et l'image ultérieure en pondération T2 axiale d'un examen plusieurs mois plus tard (D) montrent le développement d'intervalle d'une légère atrophie cérébelleuse gauche (D, flèches). L'image source axiale FDG-PET du cerveau (E) et le rendu de surface traité du cerveau par rapport aux participants témoins du même âge (F) montrent un hypométabolisme marqué dans l'hémisphère cérébelleux gauche (E et F, flèches). Aucune lésion cérébrale n'était présente pour suggérer un diaschisis cérébelleux croisé. L'examen des dossiers antérieurs a révélé qu'une lésion thyroïdienne avide de FDG s'est avérée être une tumeur folliculaire lors de la résection. On lui a diagnostiqué une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique avec des caractéristiques atrophiques chroniques. Ses symptômes sont restés stables sous cyclophosphamide avec corticoïdes pulsés.

2.1.5. Syndrome d'Opsoclonus-Myoclonus :

L'opsoclonus est définie comme étant une perturbation saccadée, chaotique, involontaire, avec des oscillations irrégulières multidirectionnelle avec une fréquence comprise entre 6 Et 15 Hz qui persiste pendant le sommeil sans aucun intervalle inter saccadique. L'opsoclonus est souvent associé à la myoclonie, qui correspond à une contraction musculaire, de faible amplitude, rapide et involontaire, d'un ou de plusieurs muscles, touchant habituellement les membres, le tronc et la tête. Il s'agit d'un syndrome rare, avec un début qui peut être aiguë ou subaiguë [39]. Le SOM peut être d'origine paranéoplasique ou idiopathique (à médiation immunitaire, parfois considérée comme para-infectieux) [40].

Des critères diagnostics proposés pour le syndrome d'opsoclonus–myoclonus repose sur la présence de 3 des 4 critères suivants :

1. Cancer rare qui affecte le tissu nerveux (neuroblastome)
2. Mouvements oculaires incontrôlés (opsoclonus)
3. Un trouble du mouvement avec des contractions musculaires soudaines (myoclonus) et/ou un manque de coordination (ataxie)
4. Trouble du comportement et/ou du sommeil

Chez les enfants, 50 % des SOM sont paranéoplasiques, la plupart associé à un neuroblastome, débutant habituellement entre 12 et 36 mois. Les symptômes incluent également une irritabilité, et sur le long terme, des troubles du comportements et de l'apprentissage. Le SOM peut s'associer à une ataxie, formant le syndrome de Kinsbourne ^[41].

Alors que les symptômes neurologiques aigus peuvent être contrôlés par immunothérapie, les déficits neuropsychologiques semblent définir l'issue à long terme du SOM. Plusieurs études ont été réalisées aboutissant à ces conclusions. BrunKlaus et collègues ont fait le suivi de 101 cas d'enfants avec un SOM sur une période de 53 ans, et 21 % avaient un neuroblastome sous-jacent. 60 % des patients avaient des troubles résiduels, et environ la moitié avaient des troubles de l'apprentissage et du comportement. Seulement un tiers a eu un résultat neuropsychologique normal ^[42].

Chez l'adulte, l'origine paranéoplasique est rare, et souvent associé à un syndrome cérébelleux. Les cancers les plus fréquemment associés sont le CPPC, le cancer du sein, les tératomes ovariens et les tumeurs testiculaires germinales, les signes neurologiques précèdent la découverte du cancer ^[43]. Les patients ont une moyenne d'âge de 60 ans, et développent souvent une encéphalopathie, et ont un pronostic plus sombre accompagné de plusieurs rechutes.

Anti-Ri (ANNA 2) est l'AON le plus fréquemment retrouvé (surtout dans un contexte de cancer du sein), mais il est retrouvé chez moins de 20 % des patients. D'autres anticorps peuvent être retrouvés mais sont rares, notamment des anticorps dirigés contre les antigènes de surface membranaire tel qu'anti-glycine R et anti-NMDAR [44].

L'IRM cérébrale est normale dans la phase aiguë. Chez les enfants le neuroblastome est détecté par IRM avec un accent particulier sur toute la longueur des régions para-spinales, les carotides, le médiastin, les surrénales, l'abdomen et le bassin. Des tests fonctionnels, y compris des tests urinaires à l'acide vanylmandelique et homovanillique et une scintigraphie à la MIBG, doivent être effectués mais peuvent produire un résultat faux négatif car les neuroblastomes dans le SOM sont généralement de bas grade et donc non métaboliquement actifs [45].

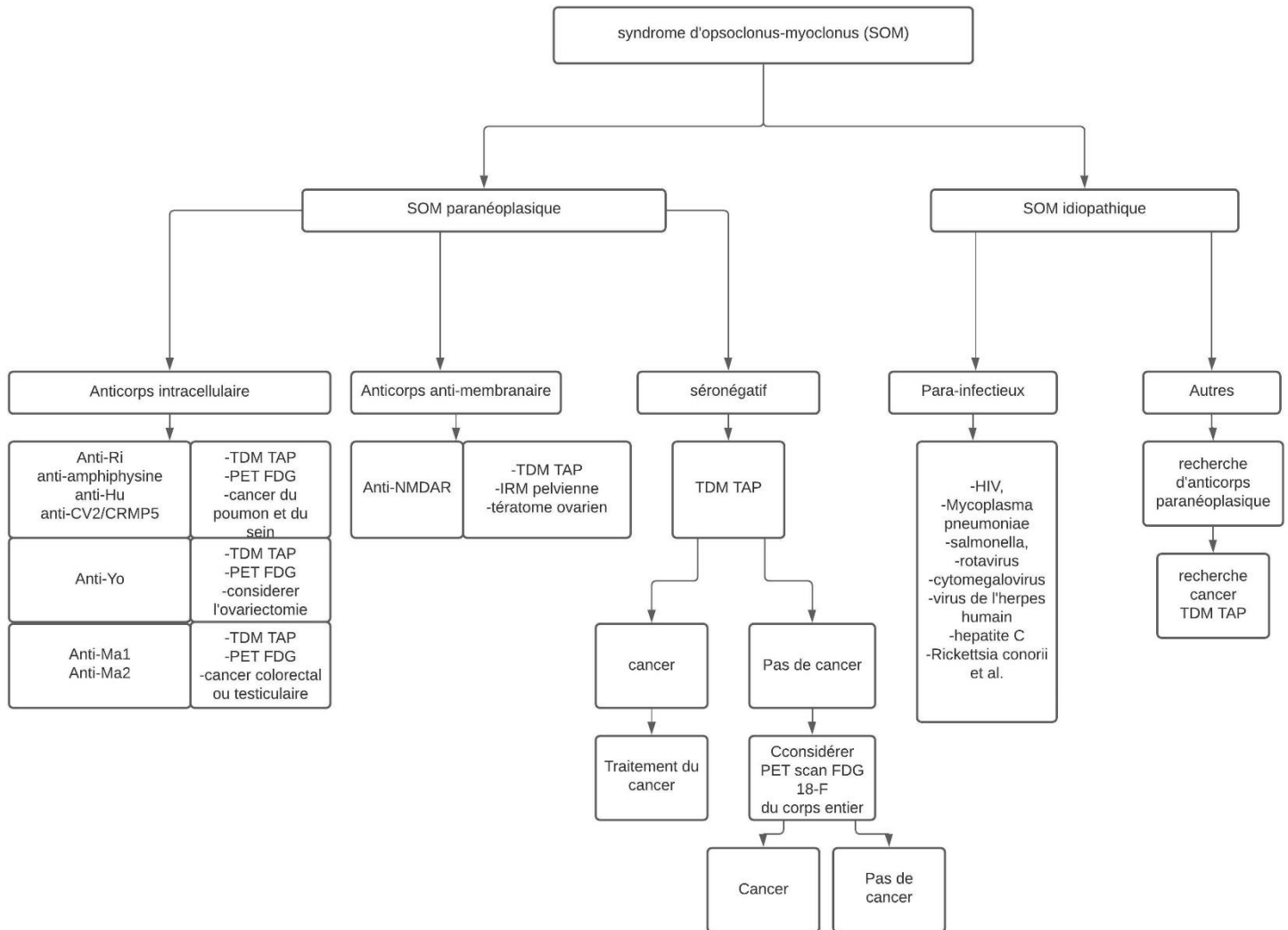


Figure 7 : Évaluation clinique du syndrome opsoclonus myoclonus [46].

2.2. Syndrome non-classique

2.2.1. Les rhombencéphalites

Le terme rhombencéphalite désigne l'atteinte du tronc cérébral et du cervelet [47]. La rhombencéphalite paranéoplasique peut survenir de manière isolée ou, le plus souvent, dans un tableau plus étendu d'encéphalomyélite [48].

La présentation clinique peut comprendre des anomalies du mouvement oculaire (en particulier, une parésie du regard vertical), une dysarthrie, une dysphagie ou une dystonie de la mâchoire [49]. L'atteinte de l'hypothalamus est principalement caractérisée par une somnolence diurne et d'autres caractéristiques ressemblant à la narcolepsie, ainsi qu'une prise de poids anormale, une hyperthermie et des anomalies endocriniennes [49].

Les rhombencéphalites ont longtemps été considérée comme une présentation typique des SNP associés aux anticorps anti-Ma. La plupart des patients ayant des anti-Ma, vont présenter une combinaison de rhombencéphalite, d'encéphalite limbique, ainsi qu'une atteinte du diencéphale [50]. 2 sous-groupes d'auto-immunité anti-Ma peuvent être distingués en fonction de la réactivité des anticorps. D'une part, les patients avec uniquement des anti-Ma2 sont principalement des hommes jeunes (entre 35 et 40 ans), avec une encéphalite limbique prédominante et des tumeurs germinales testiculaires [50]. D'autre part, les patients ayant à la fois des anticorps anti-Ma1 et anti-Ma2 sont plus âgés (60 ans en moyenne), avec une répartition égale des sexes, une plus grande atteinte du tronc cérébral et du cervelet, et une association avec plusieurs types de cancers, le CPNPC étant l'un des plus courant [50]. Le pronostic est meilleur chez les patients avec uniquement des anticorps anti-Ma2.

La rhombencéphalite est également prédominante dans 6 % des encéphalomyélite à anti-Hu ^[13]. Des rhombencéphalites à anti-Hu isolés ont également été reportés. Contrairement à la rhombencéphalite à anti-Ma qui touche principalement le mésencéphale, la rhombencéphalite à anti-Hu touche principalement la moelle (50% au début, et presque la totalité au cours de la progression de la maladie). Comme avec les autres SNP à anti-Hu, le cancer le plus fréquemment associé est le CPPC ^[51].

Une étude réalisée par la clinique MAYO portant sur 28 patients ayant des syndromes neurologiques et positif à anti-Ri a trouvé qu'environ 70 % des patients avaient une rhombencéphalite associés. Bien que le syndrome anti-Ri soit fréquemment associé au le syndrome d'opsoclonus myoclonus et à l'ataxie tronculaire, certains d'entre eux présentaient des syndromes purs d'atteinte du tronc cérébral avec des troubles des mouvements oculaires, une dysphagie, un ptosis, etc. La plupart des patients présentaient également une instabilité posturale. Fait intéressant, certains patients présentent des laryngospasmes et/ou une dystonie de la mâchoire ^[48]. La rhombencéphalite peut également se voir avec anti-PCA2, anti-ANNA3 et anti-CV2/CRMP5 mais plus rarement.

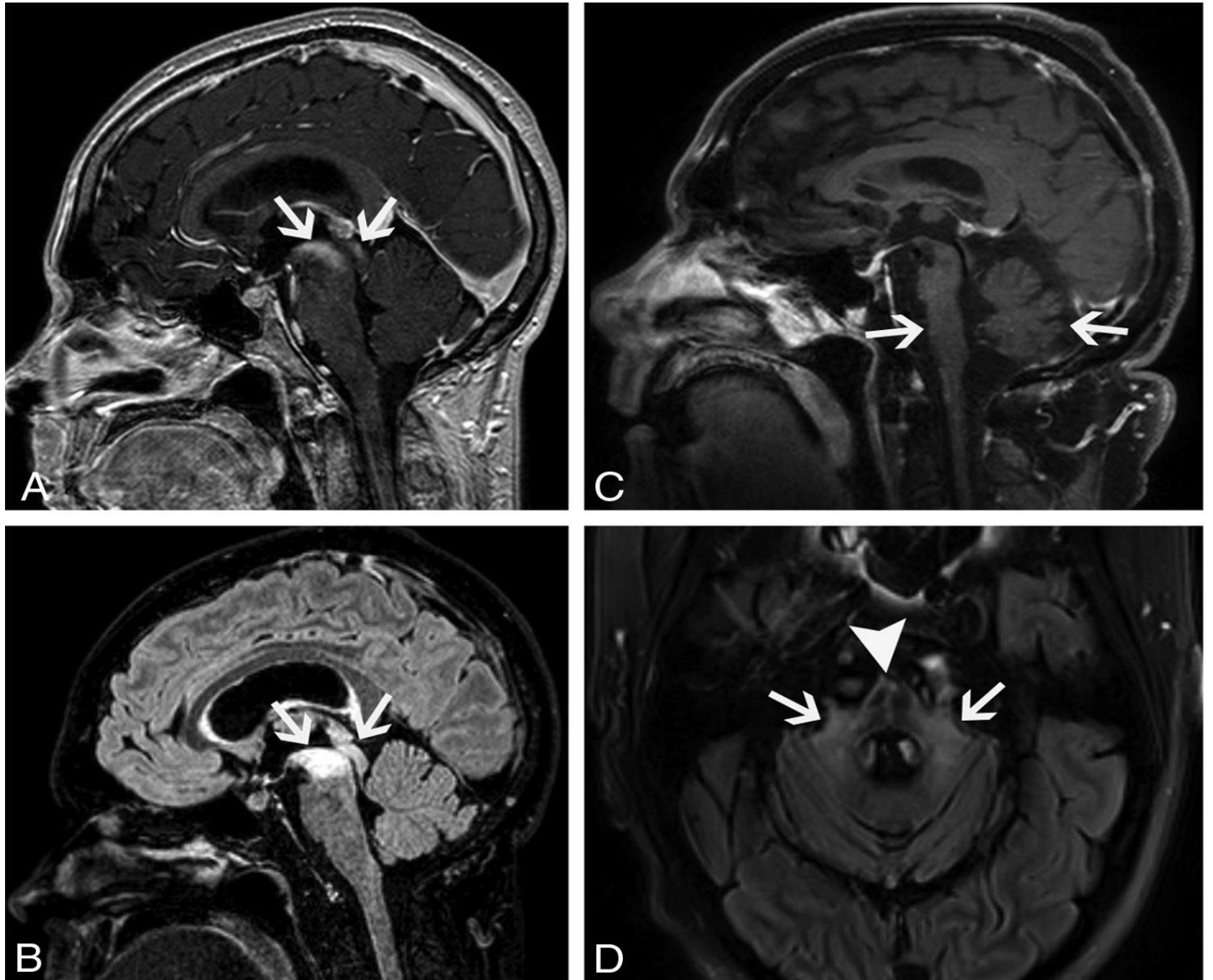


Figure 8 : Rhombencéphalite paranéoplasique imitant une tumeur [52].

Un homme de 29 ans s'est présenté avec des acouphènes, une perte auditive, une diplopie et un déséquilibre évoluant depuis au moins 1 an. Le patient a été diagnostiqué avec une séminome métastatique du médiastin. Le sérum et le LCR étaient positifs pour les auto-anticorps de la protéine Kelchlike 11. Les images post-contraste pondérées en T1 sagittales (A) et FLAIR sagittales (B) montrent des lésions hyperintenses en T2 se rehaussant dans le mésencéphale et le tectum (A et B, flèches), prise initialement pour des métastases. Il a été traité par chimiothérapie et ses symptômes se sont améliorés de façon transitoire, mais se sont ensuite aggravés au cours des années suivantes. Images post-contraste pondérées en T1 sagittales (C) et axiales FLAIR (D) d'une IRM ultérieure 4 ans plus tard, montrent une nouvelle atrophie cérébelleuse et du tronc cérébral (C, flèches), ainsi qu'un nouveau signal T2 dans les pédoncules cérébelleux moyens (D, flèches) et un signal T2 cruciforme dans le pont (D, pointe de flèche). On lui a diagnostiqué une rhombencéphalite plutôt qu'une atrophie systémique multiple étant donné le contexte clinique des résultats. Les symptômes du patient se sont légèrement améliorés après un traitement avec plusieurs agents immunosuppresseurs.

2.2.2. Le syndrome de la personne raide

Le syndrome de la personne raide (SPR) a été décrit pour la première fois en 1956. Il touche plus fréquemment les femmes, avec une moyenne d'âge de 35 ans [53]. Les principaux symptômes sont une raideur musculaire avec des spasmes musculaires. La raideur est causée par la coactivation des muscles agonistes et antagonistes (qui peut être mise en évidence par l'électromyographie), en particulier au niveau du tronc et des membres inférieurs. Par conséquent, l'hyperlordose et les troubles de la marche sont des plaintes courantes. Les spasmes sont souvent déclenchés par des stimuli sensoriels externes [54].

Le SPR est actuellement considéré comme un spectre clinique comprenant le SPR classique, le SPR focal et segmentaire tel que le syndrome des membres raides, l'encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonie (PERM) et les syndromes chevauchants [55].

Près de 80 % des SPR ont des anticorps anti-GAD65 (glutamic acid decarboxylase 65) [53], cependant des récentes études rapportent que 34 % des SPR sont séronégatifs.

D'un point de vue physiopathologique, la norépinéphrine (catécholamines) et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont des neurotransmetteurs qui contrôlent l'activité des motoneurones. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui est l'un des plus importants dans le cerveau. L'enzyme acide glutamique décarboxylase (GAD) est nécessaire à la production de GABA. Les auto-anticorps anti-GAD diminuent les niveaux de GABA, produisant une surabondance de noradrénaline au niveau des connexions synaptiques, entraînant une contraction continue des muscles et des membres axillaires [61].

Les SPR associés à anti-GAD65 sont habituellement non paranéoplasiques, mais peuvent apparaître en association avec un thymome ou un cancer du sein. La fréquence des SPR à anti-GAD65 paranéoplasiques est inférieure à 6 % [56].

En revanche, les SPR associés à anti-Amphiphysine sont presque toujours paranéoplasiques. Ce dernier a une forte association avec le cancer du sein, mais peut également être associé aux CPPC, et peut représenter près de 10 % de tous les SPR. Les SPR à anti-Amphiphysine touchent fréquemment les femmes âgées, avec une atteinte prédominante du cou et des membres supérieurs, et d'avantage d'anomalies électrophysiologiques [57].

D'autres types d'anticorps ont été rapportés en association avec les SPR, notamment, anti-Gephyrin, souvent accompagné de carcinome médiastinal, ainsi qu'anti-Ri qui est souvent lié aux cancers pulmonaires et de la vessie [58].

L'encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonie (PERM) fait partie du spectre des SPR. Les anticorps anti récepteur de la Glycine (anti-GlyR), sont les plus couramment liés à PERM. Les symptômes débutent de façon subaiguë. La rigidité et les spasmes sont régulièrement précédés ou accompagnés par des symptômes sensoriels ou d'atteinte du tronc cérébral. Des myoclonies sévères, des signes cortico spinaux, une ataxie cérébelleuse, une hyperekplexie et des troubles dysautonomiques, sont d'autres caractéristiques de la maladie, qui peuvent engager le pronostic vital du patient. L'encéphalopathie et les crises épileptiques sont particulièrement plus fréquente durant le pic de la maladie [59]. L'âge de début des symptômes est aux alentours de 50 ans. L'incidence est la même pour les hommes que pour les femmes. Moins de 10 % des PERM sont paranéoplasiques, mais peuvent être accompagnés par un lymphome de hodgkin ou un thymome [59].

Des anticorps anti-DPPX (dipeptidyl peptidase like protein 6) ont été retrouvés chez quelques patients atteints du syndrome de PERM. Les anticorps anti-DPPX peuvent potentiellement provoquer une encéphalite, caractérisée par une hyperexcitabilité du SNC (convulsions, myoclonies, agitation et tremblements), une diarrhée et une perte de poids [60]. La majorité des patients qui ont des anti-DPPX n'ont pas de cancer sous-jacent. Toutefois, des cas de lymphomes non hodgkiniens ont été rapportés.

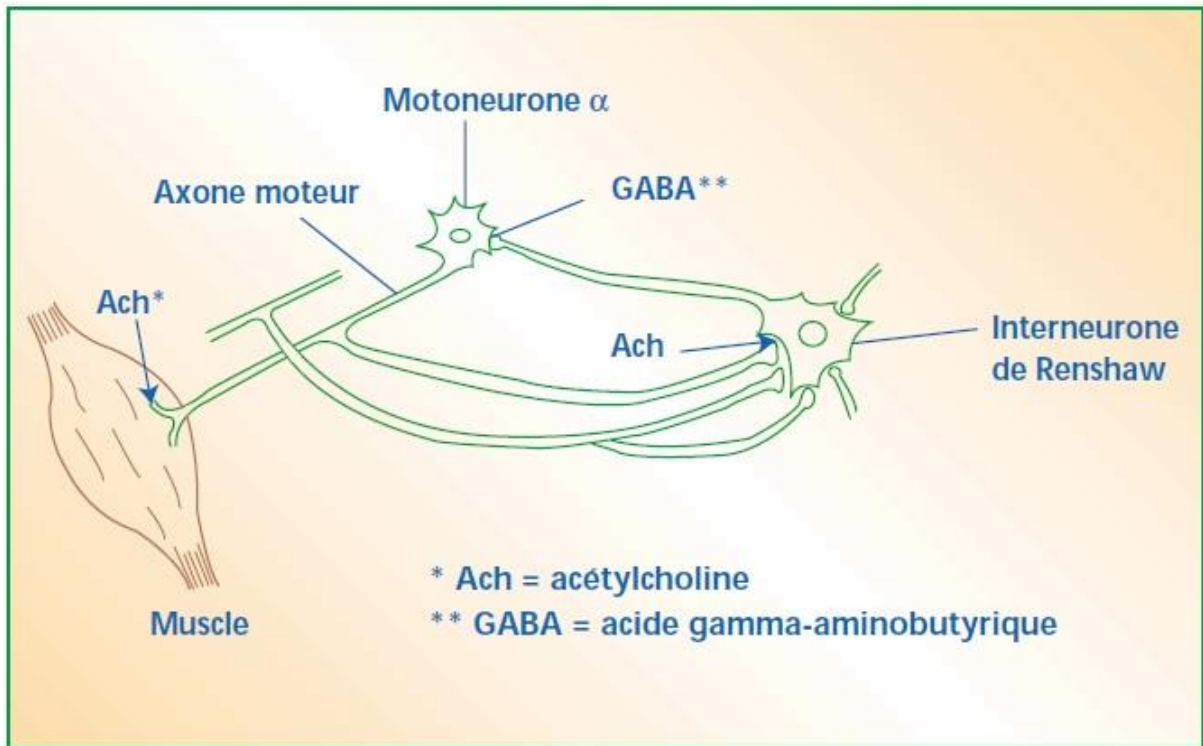


Figure 9 : physiopathologie du syndrome de la personne raide [61].

Le GABA, avec la glycine, est un neurotransmetteur présent dans les cellules de Renshaw. L'interneurone de Renshaw est situé dans la corne antérieure de la moelle épinière. Elle est stimulée directement par le motoneurone à travers une branche axonale latérale. La cellule de Renshaw, à son tour, inhibe un grand nombre de motoneurons, y compris celui qui l'excite, les laissant en sommeil pendant une courte période. Les anticorps GAD suppriment la production de GABA, rendant inefficace cette boucle d'inhibition répétée.

2.2.3. Les rétinopathies associées aux cancers

La rétinopathie associée au cancer se manifeste par une détérioration visuelle progressive causée par une dégénérescence rétinienne de type rétinite pigmentaire [62]. Cliniquement cela va se traduire par une rétinopathie fluctuante et rapidement progressive, avec une perte visuelle unilatérale au début, dû à la perte progressive de la fonction des photorécepteurs, le plus souvent avant la détection de la tumeur sous-jacente, ainsi que des scotomes, initialement périphériques et annulaires, puis centraux.

Les femmes sont plus touchées que les hommes dans une série réalisée par Adamus, de 209 cas, et le groupe d'âge touché est de 40 à 85 ans [63]. La période entre le diagnostic du cancer et le début des symptômes oculaires ou la découverte d'anticorps anti rétiniens dans le sérum est variable.

Plusieurs anticorps peuvent être retrouvés, notamment anti-Recoverin, anti-HSC 70, anti-CV2 (CRMP5), anti-Alpha Enolase (ENO1), Anti-Arrestin, Anti-TULIP-1, Anti-Photoreceptor, anti-Rod bipolar cell, anti-Carbonic anhydrase et anti-Trasducin B.

Ces tests d'anticorps sont retrouvés chez 60 % des patients atteints de rétinopathie auto-immune (RA) et 40 % des patients atteints de rétinopathie associée aux cancers (CAR).

Les récepteurs nucléaires de stéroïdes dans la couche externe de la rétine, ainsi que d'autres bandes de protéines, sont ciblés par l'anti-photorécepteur [64].

L'anti-Rod est caractéristique à la fois de la rétinopathie associée aux mélanomes (MAR) et de la rétinopathie associée au cancer du côlon.

La cible de l'anticorps anti-alpha émolase se trouve dans la région N-terminale (amino terminal), située dans les cellules ganglionnaires rétiniennes et les cellules de la couche nucléaire interne.

L'encéphalopathie de Hashimoto et diverses maladies gastro-intestinales sont associées aux anticorps anti-ENO1.

Les cancers souvent associés sont le CPPC, les mélanomes, les cancers gynécologiques, les cancers du côlon et les lymphomes.

2.2.4. Neuromyéélite optique paranéoplasique

La neuromyéélite optique est une maladie grave, démyélinisante du SNC, qui affecte préférentiellement le nerf optique et la moelle épinière. La NMO a une distribution mondiale, un mauvais pronostic et a été longtemps considérée comme une variante de la sclérose en plaque. Cependant les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et pathologiques qui la distinguent de la sclérose en plaque sont maintenant bien reconnus [65].

La NMO est caractérisé par une myélite longitudinale transverse extensive, une névrite optique et au moins 2 des critères suivants [66] :

- Une IRM cérébrale sans signes de sclérose en plaque
- Une IRM de la moelle épinière montrant une lésion qui s'étend sur 3 vertèbres ou plus
- Et la présence d'anticorps anti-NMO

D'autres anticorps peuvent être associé à la NMO, notamment anti-MOG (myelin associated oligoglycoprotein) et anti-AQP4 (Aquaporin-4) [67].

Anti-AQP4 en particulier peut refléter une réponse immunitaire paranéoplasique justifiant son utilité en tant que marqueur tumorale [68].

En 2015, une étude réalisée par Gang Cai et Al., portant sur 34 patients ayant une neuromyéélite optique paranéoplasique (3 cas dans l'étude et 31 cas de revue de littérature), rapporte que l'âge moyen de début des symptômes était en moyenne de 50 ans, et 91 % des cas étaient des femmes. Les symptômes précédaient la détection de la tumeur sous-jacente de 1 à 180 mois. Dans 44% des cas, les symptômes initiaux incluaient des vomissements, des crises de hoquet et une atteinte de la moelle allongée. Dans 71 % des cas, la moelle épinière cervicale était touchée [69]. Le cancer du sein est le plus fréquemment associée à la NMO paranéoplasique. Un thymome, un cancer pulmonaire et un cancer de la thyroïde peuvent également être retrouvés [68].

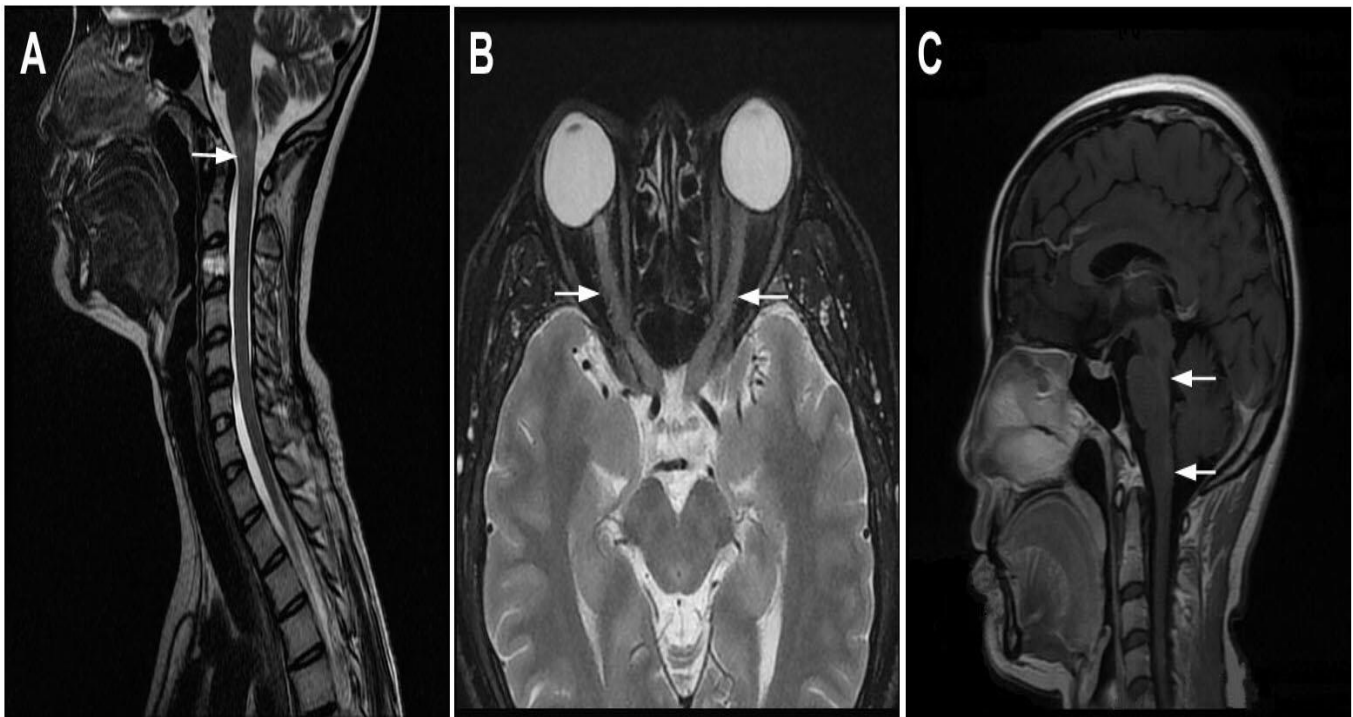


Figure 10 : IRM de 3 cas de NMO paranéoplasique [69].

- A.** Patiente de 17 ans sans antécédents notable, qui a présenté soudainement des épisodes de nausées et vomissements. La maladie a progressé par la suite avec l'apparition d'une vision floue bilatérale, d'une dysarthrie, d'une dysphagie, d'une faiblesse des membres et des crampes musculaires le mois suivant. Les anti-AQP4 étaient positifs, et une biopsie d'un nodule thyroïdien a objectivé un carcinome papillaire de la thyroïde. A l'IRM, une coupe sagittale pondérée en T2 de la moelle épinière cervicale, indique une lésion transversale étendue longitudinalement de la moelle à la moelle cervicale (pointe de flèche).
- B.** Patient de 35 ans, ayant présenté une perte soudaine bilatérale de la vision. Diagnostiqué d'une leucémie aiguë myéloïde 10 mois auparavant et positive aux anti-AQP4. A l'IRM, une image pondérée en T2 horizontale, avec suppression de graisse des nerfs optiques, montre des nerfs optiques enflés et agrandis (pointe de flèche).
- C.** Patiente de 43 ans, sans antécédents pathologique notable, présentant initialement un hoquet réfractaire, des nausées et des vomissements. Une semaine après, elle a développé successivement une diplopie, des étourdissements, une ataxie de la marche et une paralysie faciale droite. Positive à anti-AQP4, un cancer du sein a été confirmé par la suite. A l'IRM, une coupe sagittale en T1 du cerveau, post injection de gadolinium, montre une zone de rehaussement indiquée par les flèches.

3. Les SNP du système nerveux périphérique

3.1. Neuronopathie sensitive subaiguë

La neuronopathie sensitive subaiguë (NSS) est considérée comme un syndrome neurologique paranéoplasique classique et, est le plus fréquent parmi les SNP du système nerveux périphérique [10]. Comparée aux autres neuropathies, la NSS est plus fréquemment associée à un cancer. Des carcinomes ont été retrouvés en association aux NSS dans 47% des cas, contre 10% pour les polyneuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques, 4,5% dans les polyneuropathies axonales, et 1,7% dans les syndromes de Guillain-Barré [70].

Le terme neuronopathie fait référence à la destruction des neurones sensitifs dans le ganglion rachidien postérieur [14]. En dehors de la NSS paranéoplasique, d'autres causes connues sont la toxicité du Cisplatine, l'infection par le VIH, et le syndrome de Gougerot-Sjögren [71].

Des critères cliniques et paracliniques spécifiques de la NSS paranéoplasique ont été établis et comprennent [14] :

- Un début subaigu, avec un score de Rankin modifié (mRs) ≥ 3 , avant 12 semaines d'évolution
- Un début caractérisé par un engourdissement et une douleur avec distribution asymétrique
- Une perte de la sensibilité proprioceptive marquée, atteinte des membres supérieurs de manière indépendante de la longueur
- Etudes physiologiques montrant une altération sévère des potentiels d'actions nerveux sensoriels (SNAP), avec au moins l'un des 2 absents. Une légère atteinte motrice peut également apparaître et n'exclut pas le diagnostic de la NSS.

Une origine paranéoplasique est d'autant plus probable :

- Chez les patients de plus de 60 ans
- Si la nss est d'apparition aiguë ou subaiguë
- Si seuls les membres supérieurs ou les 4 membres sont atteints avec une douleur précoce.
- Et s'il y'a présence d'anomalies dans l'étude du LCS et de la conduction nerveuse motrice [72].

La NSS paranéoplasique représente 30 à 40% de toutes les NSS. Elles peuvent se présenter avec des signes et symptômes d'atteinte du SNC (faire partie d'une encéphalomyélite paranéoplasique) et de trouble dysautonomiques [14].

Près de 90% des NSS paranéoplasiques sont associées à des AON [70]. Anti-HU (ANNA-1) est de loin le plus fréquent. La NSS est la principale présentation des syndromes à anti-Hu, mais les NSS pure (sans atteinte d'une autre partie du SNC ou périphérique), ne sont présent que chez 25% des patients [13]. Les neuropathies autonomes sont présentes dans 25% des NSS [73]. Des études récentes ont démontré qu'une atteinte motrice clinique et/ou électrophysiologique (parfois importante), une distribution symétrique et une évolution progressive ne sont pas rares. La plupart des patients avec une NSS à anti-Hu ont un âge médian de 60 ans. Le cancer le plus fréquemment rencontré est le CPPC dans plus de 70% [73], suivis des cancers gastro-intestinaux et de la prostate.

Les anticorps anti-CV2/CRMP5 sont les deuxièmes en termes de fréquence parmi les NSS à AON. Ils sont parfois retrouvés en combinaison avec anti-Hu [74]. La distribution des sexes est plus uniforme que chez les patients anti-Hu, mais le CPPC est encore le plus fréquemment retrouvé (75%), suivi du thymome malin (15%) [75]. Des études récentes décrivent le phénotype le plus couramment rencontré dans les neuropathies à anti-CV2 comme une polyradiculonévrite douloureuse, axonale, asymétrique avec moins de dysautonomie et plus d'anomalie électrophysiologique motrice que les NSS à anti-Hu [76].

Le pronostic est habituellement meilleur chez les patients NSS à anti-CV2/CRMP5 que chez ceux qui sont double positifs (anti-Hu et anti-CV2), et ceux positifs à anti-Hu uniquement [76]. Cependant la NSS tend à évoluer vers la grabatisation du patient, qui décède souvent du fait des complications neurologiques que du cancer en lui-même.

D'autres anticorps dirigés contre les AON et les antigènes de surface cellulaire, ont été retrouvés dans des NSS, principalement des neuropathies sensitivomotrices avec anti-Amphiphysine, et des titres faibles et moyens d'anticorps anti-AchR ganglionnaire[77].

Tableau 9 : Score proposé pour le diagnostic de la neuropathie sensitive subaiguë (indépendamment de son étiologie) [78]. La sensibilité et la spécificité sont de 95%. Cependant la NSS paranéoplasique avec prédominance de la douleur (25%), les SNAP peuvent être relativement bien préservés, et dans ce cas, le score peut être moins utile [79].

| A- chez un patient avec une neuropathie sensitive clinique pure, le diagnostic de NSS est considéré comme possible si le score >6.5 | | |
|---|--------------------------|--------|
| | Oui | Points |
| a- Ataxie au niveau des membres supérieurs ou inférieurs | <input type="checkbox"/> | +3.1 |
| b- Perte sensitive de distribution asymétrique au début ou après développement complet de la maladie | <input type="checkbox"/> | +1.7 |
| c- Perte de la sensibilité non limitée aux membres inférieurs après développement complet de la maladie | <input type="checkbox"/> | +2.0 |
| d- Au moins 1 SNAP absent ou 3 SNAP <30% de la limite inférieur des membres supérieurs | <input type="checkbox"/> | +2.8 |
| e- Moins de 2 nerfs ayant une anomalie nerveuse motrice de conduction au niveau des membres inférieurs | <input type="checkbox"/> | +3.1 |
| Le diagnostic de NSS est dit possible si le total est >6.5 | | |
| B- Le diagnostic de NSS est dit probable si le score est >6.5 et si : | | |
| 1. Le bilan initial ne montre pas de perturbations biologiques ou de résultats à l'ENMG qui tend à l'exclusion du diagnostic de SNN, ET | | |
| 2. Le patient présente l'un des troubles suivants : anticorps onconeuraux ou cancer dans les 5 ans (Graus et al., 2004), traitement au cisplatine, syndrome de Sjögren (Vitali et al., 2002). | | |
| 3. . Ou l'IRM montre un signal élevé dans la colonne postérieure de la moelle épinière. | | |
| C- Le diagnostic de NSS est définitif, si la dégénérescence des ganglions de la racine dorsale (GRD) est démontrée sur biopsie, bien que la biopsie du GRD ne soit pas recommandée. | | |

3.2. Les neuropathies dysautonomiques

Les neuropathies dysautonomiques peuvent apparaître en association avec d'autres SNP, tel que le syndrome myasthénique de Lambert–Eaton (LEMS) ou les neuromyotonies acquises. Elles peuvent également survenir dans les neuropathies sensitifs et les encéphalomyélites associées aux anticorps anti–Hu ^[80], ou à anti–CV2/CRMP5 ^[76].

La pseudo–obstruction intestinale chronique est la manifestation clinique la plus fréquemment retrouvée isolée, mais peut également être retrouvée dans d'autres SNP ^[10]. La pseudo–obstruction intestinale chronique se présente habituellement par une perte de poids, des nausées et vomissement, une satiété précoce, constipation et douleur abdominale. Le début est aigu et rapidement progressive. L'imagerie trouve une dilatation entérique sans signe d'obstruction ^[81]. La plupart des patients ont des CPPC associés, ainsi que des anti–Hu positifs ^[81]. Cependant d'autres anticorps peuvent être retrouvés ^[82]. Les études histopathologiques montrent une infiltration du plexus myentérique avec des plasmocytes et des lymphocytes, ce qui conduit à une dégénérescence neuronale et enfin à une dysmotilité gastro–intestinale ^[83].

La neuropathie autonome, ou ganglionopathie, est une présentation encore plus rare. Elle se caractérise par une atteinte subaiguë du système nerveux sympathique et parasympathique. Les symptômes les plus fréquents incluent une hypotension orthostatique, un trouble du rythme cardiaque, une anhidrose, une xérostomie, des anomalies pupillaires, ainsi que des manifestations gastro–intestinale et génito–urinaires ^[84]. Les anticorps dirigés contre les récepteurs ganglionnaires de l'acétylcholine sont détectés chez 50% des patients ^[85].

Bien que ces anticorps ne soient pas spécifiques, des titres élevés sont corrélés à une dysautonomie d'origine auto-immune [77]. Dans ces cas-là, les troubles autonomes sont souvent multiples et sévères par rapport à ceux avec des titres plus faibles, qui présentent des symptômes autonomes plus légers voir absents [77].

Les anticorps anti-AchR ganglionnaire ont été associés à des cancers dans 30% des cas, principalement des adénocarcinomes. Cependant, la plupart des patients paranéoplasiques avaient des titres faibles et la présentation clinique était différente des dysautonomies [77]. Dans des études plus récentes, seul 2 sur 95 patients avec anti-AchR ganglionnaire avaient un cancer, mais aucun n'avait de dysautonomie. Aucun cancer n'a été retrouvé parmi 21 cas de ganglionopathie autonome auto-immune [84].



Figure 11 : abdomen sans préparation (ASP) d'un patient avec une pseudo-obstruction intestinale [86].

Il s'agit d'un patient de 75 ans, ayant un antécédant d'hypertrophie bénigne de la prostate, admis aux urgences pour rétention aiguë d'urine. 2 jours après la prise en charge, le patient a présenté des syncopes, ce qui a orienté vers une hypotension orthostatique avec une chute de 30/20 mmHg. Un ASP a été demandé devant l'apparition progressive de ballonnement abdominale et de constipation qui a objectivé une pseudo-obstruction aiguë du colon. Un cancer de la prostate avec métastases osseuses a été retrouvé après d'autres investigation, ainsi que des anti-AchR ganglionnaire à des taux faibles [86].

4. Les SNP de la jonction neuro-musculaire et myopathies :

4.1. Les syndromes classiques

4.1.1. Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est rare. Une analyse épidémiologique réalisé aux Pays-Bas a montré que son incidence était de 0,75 par million d'habitants et sa prévalence de 3,42/m. d'hab ^[87].

Le SMLE est un trouble auto-immun neuromusculaire causé par des anticorps dirigés contre les VGCC (voltage gated calcium channels) présynaptiques ^[88], interférant avec la libération des vésicules d'Acétylcholine. Plusieurs sous-types de VGCC ont été répertoriés. Les plus fréquents étant les sous-types p/q. Ces anti-VGCC sont pathogéniques. Le transfert passif d'IgG provenant de patients affectés vers des souris, reproduit certains effets des signes cliniques de la maladie ^[89].

Le SMLE se manifeste cliniquement par une triade comprenant une faiblesse proximale, une diminution voire une aréflexie tendineuse, ainsi que des troubles dysautonomiques, en raison de la libération réduite d'Acétylcholine par la terminaison nerveuse motrice ^[90]. La faiblesse musculaire s'étend généralement des membres inférieurs aux membres supérieurs avec une faiblesse proximale souvent suivie d'une parésie distale. Une faiblesse faciale peut également survenir. Les troubles autonomes peuvent être divers, et peuvent consister de xérostomie, dysfonction érectile, constipation, hypotension orthostatique, xérophtalmie et anhidrose ^[91].

De manière caractéristique, la force musculaire, ainsi que les réflexes tendineux profonds, peuvent augmenter de manière transitoire après une contraction musculaire forcée, sur l'électroneuromyogramme (ENMG). Cela différencie le SMLE de la myasthénie gravis. Cette caractéristique appelée facilitation post-exercice, peut également être observée après une stimulation nerveuse à haute fréquence ^[92].

Une tumeur sous-jacente est retrouvée dans 50 à 60% des cas. La plus fréquente est le CPPC, suivi par d'autres types de cancer pulmonaire, les lymphomes, les leucémies et les carcinomes prostatiques [93]. Le SMLE précède habituellement le diagnostic du cancer, avec un intervalle médian de 6 mois, et près de 90% des cancers associés sont diagnostiqués durant la première année après le début du SMLE [93]. Les patients présentant un SMLE paranéoplasique sont en général âgé (aux alentours de 60 ans), 60% sont des hommes et sont le plus souvent des fumeurs, comparés au SMLE non paranéoplasique (50% de femme, 50 ans et non-fumeurs pour la plus grande partie). La présentation clinique est similaire, mais la progression est plus rapide dans le SMLE paranéoplasique [94]. Un score de prédiction pour le CPPC dans le SMLE appelé DELTA-P (Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction) a été développé sur la base de la présence de certains signes cliniques (tableau).

Les anticorps anti-VGCC P/Q sont présent dans 85 à 90% de tous les SMLE. L'absence de ces anticorps oriente plutôt vers un SMLE non-paranéoplasique. D'un autre côté, la présence des anti-AGNA est fortement associé aux CPPC [95]. Ils sont dirigés contre SOX, une protéine nucléaire impliqué dans le développement neural, et de ce fait ne jouent pas un rôle pathogénique. Néanmoins, la présence des anti-SOX est utile pour différencier le SMLE en relation à un CPPC, des cas idiopathiques, étant donné qu'ils montrent une sensibilité de 67% et une spécificité de 95% [96]. Les anti-SOX peuvent être retrouvés à des titres faibles chez près de 30% des patients avec un CPPC, avec ou sans autre SNP associé [96].

Tableau 10 : score de prédiction du CPPC dans le SMLE [97].

| Abréviation | Catégories | Score |
|-------------|--|-------|
| D | Dysarthrie, dysphagie, faiblesse cervicale, ou de la mastication | |
| | Absent | 0 |
| | Présent | 1 |
| E | Dysfonction érectile | |
| | Absent | 0 |
| | Présent | 1 |
| L | Perte de poids (weight loss) | |
| | Absent ou <5% | 0 |
| | ≥5% | 1 |
| T | Tabagisme au début des symptômes | |
| | Absent | 0 |
| | Présent | 1 |
| A | Âge de début des symptômes | |
| | <50 ans | 0 |
| | ≥50 ans | 1 |
| P | Indice de performance de Karnofsky | |
| | 70-100% | 0 |
| | 0-60 | 1 |
| | DELTA-P score | 0-6 |

4.1.2. Dermatopolymyosite

La dermatomyosite (DM) et la polymyosite (PM), sont des troubles inflammatoires rares, faisant partie des myopathies auto-immunes, et peuvent être associés à des cancers [90]. Ils sont caractérisés par une faiblesse symétrique, proximale et subaiguë, avec des douleurs musculaires, une élévation de la créatine kinase (CPK), et des résultats typiques d'une myopathie irritative à l'électromyographie [90]. La DM est également définie par des lésions cutanées, qui peuvent être spécifiques comme les papules de Gottron et les éruptions héliotropes, ou non spécifiques, comme l'érythème péri-unguéal, douloureux à la pression [98].

Le pronostic de la DM/PM paranéoplasique est pauvre. Le risque d'association à un cancer est multiplié par 1,6 pour la PM et par 5,5 pour la DM [99]. Différents types de cancer peuvent être associés à la DM/PM, mais les adénocarcinomes sont globalement les plus fréquents [100]. Le risque est plus important chez les hommes, les patients de plus de 20 ans et durant la première année suivant le diagnostic de DM/PM [99]. Ce risque reste élevé pour la DM après 5 ans, tandis qu'il retourne à la normale pour la PM après la même période [100].

Les anticorps anti-Mi2 et anti-SAE (small ubiquitin-like modifier activating enzyme) sont respectivement associés à une absence et une prévalence faible (1-4%) de cancer dans la DM [98]. En revanche, anti-TIF1 γ (transcriptional intermediary factor 1 gamma) et anti-NXP2 (nuclear matrix protein 2) ont souvent associés à un cancer dans la DM. Près de 60 à 80% des adultes avec anti-TIF1 γ et 30% avec anti-NXP2 ont un cancer sous-jacent. Chez les enfants par contre, la présence de ces anticorps n'est pas associée à un risque élevé de cancer [98]. Les patients avec anti-TIF1 γ sont caractérisés par des lésions cutanées sévères avec une atteinte musculaire légère. Le schéma est inversé dans la DM à anti-NXP2, bien que la calcinose cutanée soit plus fréquente [101]. Dans les 2 cas, la dysphagie est plus fréquente que dans la DM non-

paranéoplasique. Les cibles de ces anticorps ont été liées à l'oncogenèse, directement dans le cas de TIF1 γ et via l'activation de P53 pour anti-NXP2 [98].

4.2. Les syndromes non classiques :

4.2.1. La myasthénie

La myasthénie ou myasthénie gravis (MG) est une maladie auto-immune causée par des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'Acétylcholine (anti-AchR), ou d'autres structures situées au niveau de la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire. Cela diminue la transmission cholinergique, entraînant ainsi une fatigue induite par l'exercice et parfois une faiblesse musculaire manifeste, y compris les muscles oculaires et les muscles d'innervation bulbaire [102].

Les anti-AchR sont présents dans près de 80% de la MG généralisée et 50% dans les formes oculaires [103]. La MG paranéoplasique représente 10 à 15% des myasthénies, souvent associée au thymome et est toujours généralisée lorsqu'il y a la présence des anti-AchR [90]. Les MG associées à un thymome ont souvent un début tardif, tandis que celles associées à une hyperplasie thymique ont plutôt un début précoce [103].

Des titres élevés d'anticorps anti muscle striés (Titin et Ryanodine) signent souvent la présence d'un thymome et ont un pronostic pauvre [104].

Anti-Titin et anti-Ryanodine sont respectivement associés à une MG paranéoplasique dans 95 et 70%. Ils peuvent être également retrouvés dans près de 50% des MG à début tardif non-paranéoplasique [105]. Ils représentent donc des biomarqueurs tumoraux plus utiles pour les sujets jeunes. D'autres anticorps présents dans la MG, tel qu'anti-Musk (muscle specific kinase) et des titres faibles d'anti-LRP4 (lipoprotein receptor 4), ne sont pas associés à un thymome [103]. Des cas isolés de MG paranéoplasique associés à d'autres tumeurs ont été reportés. Dans une étude réalisée par Bentea et Al, portant sur 10 patients avec une MG, dont l'âge moyen était de 55 ans, avec une prédominance masculine (70%), 4 (40%) avaient un CPPC, 3 une tumeur

carcinoïde pulmonaire (30%), 1 adénocarcinome (10%) et 2 cas pour lesquels l'histologie n'était pas concluante [106].

4.2.2. Le syndrome d'hyperexcitabilité des nerfs périphériques

Le syndrome d'hyperexcitabilité des nerfs périphériques (SHNP) comprend un spectre de manifestations cliniques allant du syndrome crampe-fasciculation au neuromyotonie (NMT), caractérisé par une activité musculaire involontaire causée par des décharges spontanées provenant des fibres nerveuses motrices [107]. La relation des SHNP avec les anticorps du complexe VGKC laisse penser à une médiation immunitaire du syndrome [108].

Le syndrome crampe-fasciculation est caractérisé par des crampes et des myalgies sans faiblesse. L'électroneuromyogramme (ENMG) révèle des fasciculations et des post-décharges évoquées par une stimulation nerveuse répétitive à basse fréquence. Les anti-VGKC sont positifs chez 16 à 24% des patients. La majorité des cas ne sont pas paranéoplasiques, mais quelques associations à des thymomes ont été reportées [109].

Le syndrome d'Isaacs se manifeste cliniquement par une activité musculaire continue, faite de crampes, raideur, fasciculation, pseudo-myotonie, myokymies, hypertrophie musculaire, une hypersudation et des douleurs neurogènes. Des fasciculations et de décharges myokymiques et neuromyotoniques peuvent être détectées à l'ENMG [107]. Des anti-CASPR2 et parfois des anti-LGI1, sont présents dans 50 à 70% des cas [110]. Une tumeur sous-jacente est retrouvée dans 45% des cas, le thymome étant le plus fréquent, suivi par le CPPC, et plus rarement un cancer de la thyroïde et prostate [111].

Le syndrome de Morvan est cliniquement similaire au syndrome d'Isaacs, mise à part le fait qu'il existe une atteinte du SNC. Les 2 syndromes touchent plus fréquemment les hommes d'âge moyen et les plus âgés. En plus des symptômes de

neuromyotonie, le syndrome de Morvan est caractérisé par une perte de poids, des douleurs neuropathiques, ainsi que des troubles autonomiques (principalement une hyperhidrose et une instabilité cardiovasculaire). L'encéphalopathie se traduit par des troubles du sommeil à type d'insomnie, et des manifestations psychiatriques (confusion, agitations et hallucinations) ^[112]. Anti-CASPR2 est souvent retrouvé à des titres élevés qu'anti-LGI1, mais peuvent apparaître ensemble ^[112]. Tout comme le syndrome d'Isaacs, le thymome est le cancer le plus souvent retrouvé et l'association avec la MG est également fréquente (30 à 46% pour le syndrome de Morvan et 40 à 60% pour le syndrome d'Isaacs) ^[113]. Récemment un nouveau anticorps dirigé contre le récepteur Netrin 1, s'est avéré prédire la présence d'un thymome dans la neuromyotonie/syndrome de Morvan et la myasthénie avec une spécificité de 100%. Anti-CASPR2 est autant spécifique qu'anti-Netrin 1 pour prédire le thymome dans la MG (100%), mais moins spécifique dans la neuromyotonie (70%) ^[114].

Tableau 11 : résumé des critères diagnostiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques [153].

| | |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">Encéphalite limbique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début : aigu ou subaigu (< 12 semaines) • Signes cliniques : amnésie antérograde, épilepsie, confusion, hallucinations • Nécessaire au diagnostic : atteinte limbique à l'IRM (hypersignal T2), SPECT ou PET (augmentation de la fixation), ou autopsie. | <p style="text-align: center;">Pseudo-obstruction digestive chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début : subaigu ou chronique • Signes cliniques : atteinte sévère du transit digestif avec ectasie fréquente de l'œsophage, estomac ou intestin en l'absence d'autre cause |
| <p style="text-align: center;">Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début : aigu ou subaigu (< 12 semaines) • Signes cliniques : syndrome pan-cérébelleux sévère, atteinte axiale et des membres, nystagmus central • Nécessaire au diagnostic : IRM initiale normale (pas d'atrophie) | <p style="text-align: center;">encéphalomyélite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte de plusieurs territoires, y compris le ganglion rachidien postérieur et le plexus myentérique, mais non prédominante dans un territoire. • En cas d'atteinte prédominante dans un territoire, classer le syndrome en fonction de cette atteinte. |
| <p style="text-align: center;">Neuropathie sensitive subaiguë</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début : aigu ou subaigu (< 12 semaines) • Signes cliniques : atteinte sévère, début par des paresthésies et douleur asymétrique, déficit prédominant sur la sensibilité profonde • Nécessaire au diagnostic : atteinte clinique des membres supérieurs, EMG : atteinte sensitive axonale sévère prédominante | <p style="text-align: center;">Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début subaigu ou chronique • Signes cliniques : déficit moteur pur prédominant à la ceinture pelvienne ; possibilité de raideur musculaire douloureuse, hypo ou aréflexie ; signes végétatifs : sécheresse buccale, constipation, impuissance. • Nécessaire au diagnostic : potentialisation $\geq 100\%$ du potentiel global d'action motrice après effort bref ou stimulations répétitives à haute fréquence à l'ENMG |
| <p style="text-align: center;">opsoclonus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début : aigu ou subaigu • Opsoclonus : mouvements oculaires involontaires chaotiques, conjugués et multidirectionnels. Flutter si mouvements seulement horizontaux. • Myoclonus : myoclonies des membres souvent associés à une ataxie. | <p style="text-align: center;">dermatopolymyosite</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début subaigu ou chronique • Signes cliniques : musculaire : déficit moteur, myalgie, augmentation des CK. Cutanés : érythème palpébral héliotrope, érythème des mains et du décolleté, papules de Gottron • Nécessaire au diagnostic : lésions typiques à la biopsie musculaire |

IV. Physiopathologie :

1. Mécanismes physiopathologiques :

La réponse immunitaire cellulaire ou humorale, dirigée contre les antigènes communs à la tumeur et aux tissus nerveux est considérée comme étant responsable de la physiopathologie du SNP. La majorité des AON bien caractérisés sont dirigés contre les antigènes intracellulaires. Ces AON sont considérés comme des marqueurs de l'auto-immunité, causé par les lymphocytes T cytotoxiques qui sont les effecteurs pathogéniques. Les anticorps ciblant les antigènes de surface membranaire, sont quant à eux, potentiellement directement pathogène [4].

Lors de la mort cellulaire, les protéines de surface, et intracellulaire sont phagocytés et traité par les cellules dendritiques. Par la suite, les antigènes sont présentés aux lymphocytes dans les ganglions lymphatiques régionaux. Les antigènes intracellulaires entraînent une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Les antigènes présentés par les cellules dendritiques activent les LT CD8+. Ces derniers sont supposés reconnaître et se lier aux cellules neuronales et libérer des cytokines pro-inflammatoires et des granules cytotoxiques conduisant à la mort cellulaire [116]. Certaines études suggèrent que les anticorps ciblant des antigènes intracellulaires comme ANNA-1 (anti-Hu) ou PCA-1 (anti-Yo) peuvent être directement responsable de dommages nerveux [117]. Cependant l'effet cytotoxique direct des AON intracellulaires n'a été démontré dans aucune études in-vitro [118]. L'administration intraventriculaire d'anti Hu dans des rats ou des souris, ne provoque pas de syndrome neurologique [119]. Des études immuno histopathologiques de patients présentant des SNP ont mis en évidence des infiltrats de LT CD3+ et CD8+ dans le cerveau, ce qui supporte que la perte neuronale soit médiée par les lymphocytes cytotoxiques plutôt que par les anticorps [120].

En revanche, la réponse immunitaire dirigée contre les protéines de surface membranaire est principalement humorale, ou médiée par les lymphocytes B. L'interaction complexe entre les LB et les LT CD4⁺ conduit à la prolifération et à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et en lymphocytes B mémoires. Dans certains cas, les LB peuvent entrer dans le SNC, où ils subissent une restimulation, une maturation et une différenciation en plasmocytes conduisant à la synthèse d'anticorps intrathécaux [121]. Contrairement aux antigènes intracellulaires, plusieurs études in-vitro suggèrent que les anticorps dirigés contre les antigènes de surface membranaire peuvent se lier aux protéines de surface des cellules neuronales vivantes [122], et l'examen de tissus post-mortem a mis en évidence un dépôt d'anti IgG autour des neurones sans mort cellulaire apparente [123]. Dans les études animales, l'injection d'IgG dirigée contre le récepteur NMDA (surface membranaire), a entraîné une altération de la transmission glutamatergique et une augmentation de l'excitabilité corticale chez des rats Wistar [124]. Ces constatations ont démontré le rôle pathogène, cytotoxique direct, des anticorps des protéines de surface membranaire.

2. Les AON spécifiques pour les antigènes intracellulaire

Les anticorps onconeuronaux (AON) sont définis comme des anticorps associés au cancer et ciblant des antigènes intracellulaires. Le rôle physiopathologique des AON est moins clair que celui des anticorps ciblant les antigènes des surfaces membranaires neuronales (ASM). Ces anticorps sont considérés comme étant associés à une réaction immunitaire à médiation cellulaire prédominante. La plupart d'entre eux n'ont toujours pas de rôle pathogène identifié et sont simplement un témoin de la réactivité immunitaire [126].

Les AON peuvent être classifiés selon plusieurs critères, tel que leurs cibles antigéniques intracellulaire (nucléaire ou cytoplasmique), ils peuvent être bien caractérisés (fréquemment associés, et orientant vers un type spécifique de cancer) ou partiellement caractérisés, et leurs risques d'association aux cancers (faible, intermédiaire et haut risques) [127].

2.1. Les AON spécifiques pour des antigènes nucléaires

2.1.1. Les anticorps anti-Hu (ANNA-1)

Anti-Hu est le plus fréquent des anticorps paranéoplasiques. Il a été identifié pour la première fois en 1985 chez un patient avec une neuropathie Sensitive subaiguë et un CPPC [128]. L'anticorps est spécifique pour la famille des Protéines Hu, de 35–45 KD, qui sont des protéines de liaison d'ARN [129]. Le CPPC est le plus fréquemment retrouvé en association avec anti-Hu. Plus rarement on peut retrouver un thymome et un neuroblastome chez l'enfant avec SOM [130]. Cliniquement, les manifestations incluent souvent l'encéphalite limbique, la NSS et les troubles dysautonomiques avec dysmotilité gastro-intestinale.

2.1.2. Les anticorps anti-Ri (ANNA-2)

Anti-Ri est rare. Il est spécifique pour une famille de protéine de liaison d'ARN, dont NOVA (55 KDa). L'anticorps est souvent associé aux cancers du sein et aux CPPC. Ils peuvent s'associer cliniquement à une manifestation du tronc cérébral comme le SOM, une dystonie de la mâchoire et un laryngospasme entre autres [5].

2.1.3. ANNA-3

En 2001, CHAN et al., ont caractérisé et nommé ANNA-3 un anticorps anti-nucléaire neuronal à type d'IgG, qui diffère de ANNA-1 (anti-Hu) et ANNA-2 (anti-Ri) sur des critères d'immunofluorescence et de western blot. ANNA-3 réagit au western blot avec une protéine de 170 KDa. Dans leur étude portant sur 11 patients, 5 avaient un CPPC (45%), 2 avaient un CPNPC (18%), 1 cancer de l'œsophage et aucune tumeur n'a été détecté chez 1 patient (9%).

La présentation clinique comprenait une NSS (36%), une ataxie cérébelleuse (45%), une encéphalite limbique (18%) et une neuropathie autonome [131].

2.1.4. Anti-Ma1 /Ma2

Les anticorps anti-Ma font partis des anticorps bien caractérisés et de ce fait peuvent permettre le diagnostic de syndrome paranéoplasique et ce même en l'absence de tumeur décelable [14]. Anti-Ma reconnaît une famille de protéine, ayant un rôle dans la transcription de l'ARN et dans l'apoptose. Cette famille de protéine Ma est essentiellement retrouvée dans les neurones et les cellules germinales testiculaire [132]. Anti-Ma2 est souvent associé aux tumeurs de la lignée germinale testiculaire. Une rhombencéphalite ou une encéphalite limbique sont souvent le mode de présentation. La coexistence avec anti-Ma1 est souvent associée à des tumeurs gynécologiques (mammaire, ovarienne), des cancers pulmonaires, digestives et se manifeste cliniquement de façon plus diverse, tel qu'une dégénérescence cérébelleuse.

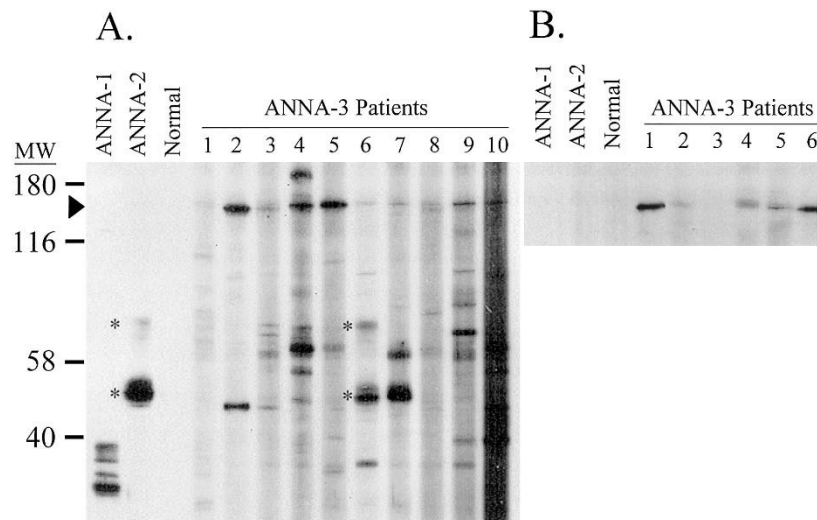


Figure 12: Analyse Western Blot ANNA-1,2 et 3 [131].

Les antigènes protéiques se trouvaient dans une préparation aqueuse de cerveau de rat (A) ou dans une lignée cellulaire de CPPC (B) Les sérums témoins ANNA-1 et ANNA-2-positifs se trouvent dans les deux premières colonnes ; sérum normal dans la troisième. La perte de réactivité après des congélations et décongélations répétées a nécessité de tester tous les sérums à une dilution de 1 à 10. Le patient 3 avait perdu toute réactivité en B.

(A) IgG dans les 11 sérums produisant le schéma d'immunofluorescence ANNA-3 (les patients 1 à 10 sont illustrés) liés à une protéine neuronale de poids moléculaire relatif de 170 KDa (flèche). Aucun sérum témoin IgG lié à cette bande. IgG dans le sérum du patient 6 lié à des bandes supplémentaires correspondant aux protéines antigéniques ANNA-2 (astérisques). (B) IgG dans 11 sérums ANNA-3-positifs (patients 1 à 6) liés à une protéine de CPPC de 170 KDa.

2.2. Les AON spécifiques pour les antigènes cytoplasmiques

2.2.1. Anti-Yo (PCA-1)

Anti-Yo reconnaît des protéines spécifiques localisées dans les cellules de Purkinje (CDR1 et CDR2). Il est retrouvé majoritairement chez les femmes en association avec un cancer mammaire ou de la sphère gynécologique, mais des rares cas ont été rapportés chez les hommes en association avec des adénocarcinomes divers. La manifestation clinique la plus fréquente est la dégénérescence cérébelleuse. Les protéines CDR1 et CDR2 sont exprimés dans divers cellules du SNS et SNP, de ce fait il n'est pas rare de trouver des patients avec des atteintes du tronc cérébral, de la corne antérieure et des voies pyramidales [133].

Plusieurs études suggèrent qu'anti-Yo jouent un rôle direct dans la pathogenèse des lésions cérébelleuses. Le mécanisme exact impliqué dans la mort cellulaire n'est pas encore entièrement compris [117].

2.2.2. Anti-CV2 (CRMP5)

Les autoanticorps spécifiques pour CRMP5, une protéine qui joue un rôle dans la neurogénèse et la régulation du développement neural, sont fortement associé au cancer (> 80 %), en particulier avec le CPPC ou le thymome [134].

Cliniquement ils ont été décrits en association avec une neuropathie périphérique paranéoplasique, une neuropathie crânienne, une gastroparésie, une encéphalite, une ataxie cérébelleuse, une myélopathie et une chorée [135].

Certaines caractéristiques radiologiques telles que les hyper intensités T2 en séquence FLAIR impliquant le striatum ont été décrites chez des patients présentant une chorée ou des mouvements involontaires [136].

La prise en charge de la malignité sous-jacente et l'initiation précoce de l'immunothérapie est associée à une issue favorable. Les résultats varient également en fonction des phénotypes cliniques. Les polyradiculonévrites à anti-CV2 semblent plus réfractaires que les myélopathies paranéoplasiques.

2.2.3. Anti-Amphiphysine

Anti-Amphiphysine a été initialement décrite chez des femmes atteintes du syndrome de la personne raide paranéoplasique et d'un cancer du sein. Depuis sa description initiale, le phénotype clinique s'est élargi avec la description des cas de neuropathies paranéoplasiques, d'ataxie cérébelleuse et d'encéphalite limbique séropositives à l'Amphiphysine.

Le cancer du sein et les CPPC sont les deux associations oncologiques importantes avec la séropositivité à l'Amphiphysine. Bien qu'il s'agisse d'une protéine vésiculaire synaptique intracellulaire, elle apparaît transitoirement à la surface et devient accessible aux auto-anticorps de l'Amphiphysine. De plus, il a été démontré que des modèles animaux avec transfert passif d'IgG d'Amphiphysine développent un phénotype clinique ressemblant aux patients séropositifs pour anti-Amphiphysine [137].

2.2.4. Anti-GAD65

GAD65 est une protéine intracytoplasmique située dans les vésicules des terminaisons nerveuses, proche de la synapse. Les anticorps anti-GAD65 ciblent les vésicules synaptiques de l'enzyme nécessaire à la synthèse du GABA.

Anti-GAD65 est connu pour être associé à diverses manifestations cliniques, notamment le syndrome de la personne raide (SPR), l'encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonie (EPRM), l'épilepsie auto-immune, l'ataxie cérébelleuse, l'encéphalite limbique, mais également le diabète de type 1. Des titres plus élevés (≥ 20 nmol/L) ont par contre une association plus spécifique avec l'auto-immunité neurologique. Anti-GAD65 est rarement paranéoplasique. Lorsqu'une tumeur est décelée, il s'agit généralement de cancer pulmonaire ou d'un thymome ^[56].

Tableau 12 : caractéristique des AON intracellulaire [3] [127] [138].

| | | Anticorps | Syndrome neurologique | Fréquence d'association aux cancers | Cancers associés |
|-----------------|---------------------------|------------------|--|-------------------------------------|--|
| Intracellulaire | Bien caractérisé | Anti-Hu (ANNA-1) | EMP, EL, DC, NSS, SOM | 85% | CPPC >> CPNPC Autres tumeurs neuroendocrine et neuroblastome chez les enfants |
| | | Anti-Ri (ANNA-2) | SOM, RE, DC, EL, uvéite, myélite, dystonie de la mâchoire et laryngospasme | >70% | Adénocarcinomes mammaire et gynécologique, CPPC |
| | | Anti-Ma1 / Ma2 | EL, RE, DC, PNP | >75% | Cancer pulmonaire, rénal, dermique, gastro-intestinal |
| | | Anti-Ma2 | EL, RE, DC, SOM, PNP | | Germinome testiculaire, adénocarcinome gastrique |
| | Partiellement caractérisé | ANNA-3 | EMP, myélite, EL, PNP | >80% | CPPC |
| | | Anti-Sox1 (AGNA) | SMLE | >90% | CPPC |
| Cytoplasmique | Bien caractérisé | Yo (PCA-1) | DC | >90% | Adénocarcinome mammaire et autres cancers gynécologiques |
| | | CV2 (CRMP5) | Névrite optique et autres névrites crâniennes, chorée, NSS, EL, DC | >80% | CPPC, thymome |
| | | Amphiphysine | SPR, EMP, DC, myélopathie, neuropathie | 80% | Carcinome mammaire, CPPC |
| | Partiellement caractérisé | ZIC4 | DC | 92% | CPPC |
| | | PCA2 | DC, encéphalopathie, neuropathie motrice et dysautonomique | 80% | CPPC |
| | | GAD65 | SPR, DC, EL | <15% | Cancers pulmonaires, rarement thymome |

3. Les anticorps ciblant les antigènes de surface membranaire

Les ASM (anticorps ciblant les antigènes de surface membranaire), sont des autoanticorps spécifiques ciblant les antigènes sur les sites pré- ou post-synaptiques de la membrane cellulaire. Ces anticorps sont reconnus comme pathologiques étant donné l'accessibilité de l'antigènes aux anticorps à la surface [139]. Les ASM sont moins associées aux cancers comparés aux AON, et répondent plus favorablement aux traitements immunomodulateurs.

3.1. PCA-Tr (DNER)

Il s'agit d'un anticorps fortement associé aux lymphomes, habituellement hodgkinien, mais peu, dans de rares cas, se voir dans des lymphomes non-hodgkiniens [140]. En 2012, De Graaff et al., ont démontré que la cible antigénique de PCA Tr est DNER, et ont concluent par la suite que l'anticorps longtemps considéré comme intracellulaire, et en fait responsable d'une réponse cytotoxique [141]. En 2014 Greene et al., sont arrivés à la même conclusion [142]. Les patients séropositifs à anti-PCA Tr, se présentent fréquemment avec une dégénérescence cérébelleuse, qui répond parfois au traitement oncologique et immunomodulateur, mais peuvent également se présenter avec une encéphalite ou des polyneuropathies.

3.2. VGCC (canaux calciques type P/Q et N)

Les anticorps dirigés contre VGCC de type P/Q sont retrouvés dans plus de 80% des SMLE d'origine paranéoplasique, et sont souvent associés au CPPC. L'altération de la transmission cholinergique périphérique qui est caractéristique de ce trouble reflète l'échec de l'exocytose de l'acétylcholine en raison de la perte de l'influx régulé de calcium par VGCC dans les terminaisons nerveuses présynaptiques périphériques [5]. Cela va se traduire cliniquement par des symptômes dysautonomiques ainsi qu'une faiblesse proximale avec hyporéflexie [87].

A noter que les anti-VGCC peuvent être retrouvés chez près de 40% des patient avec un CPPC et une DC, avec ou sans SMLE [3].

3.3. VGKC (complexe des canaux potassiques)

En 2010, Irani et al., ont démontré que les anticorps dirigés contre le VGKC ne se liaient pas aux sous-unités Kv1 du complex-VGKC, mais plutôt à des protéines associées. Les antigènes les plus fréquemment ciblés sont CASPR2 et LGi1, et plus rarement Contactin-2 [145]. Les tumeurs les plus retrouvés sont les thymomes, les CPPC et dans des rares cas, des adénocarcinomes (mammaires, prostatiques, pulmonaires), ainsi que des néoplasies hématologiques. Ces anticorps sont responsables d'une présentation clinique à type de syndrome d'hyperexcitabilité des nerfs périphériques.

Anti-CASPR2 est souvent associé à des troubles du sommeil (syndrome de Morvan) et à une encéphalite avec hyperexcitabilité nerveuse.

Anti-LGi1 par contre, s'associe à un tableau clinique caractéristique fait de crises facio-brachiales dystoniques, d'EL et de troubles de la mémoire parfois associé à une hyponatrémie [3].

3.4. NMDAr

Le récepteur du N-méthyl-d-aspartate (NMDA) est un canal cationique glutamate-dépendant qui est hautement perméable au calcium et impliqué de manière critique dans la transmission et la plasticité synaptique hippocampique et la potentialisation à long terme (PLT), un mécanisme qui est à la base de l'apprentissage et la mémoire. Les récepteurs sont des complexes hétérotétramères composés de sous-unités dérivées de trois familles apparentées : NR1, NR2 et NR3 [146].

L'auto-anticorps du récepteur NMDA (anti-NMDAr) a été décrit pour la première fois en 2007 dans une cohorte de 12 femmes qui présentaient un syndrome neuropsychiatrique sévère et chez lesquelles un tératome ovarien a été trouvé [29]. Anti-NMDAr se lie aux épitopes extracellulaires dans le domaine N-terminal de la sous-

unité NR1. Il est intéressant de noter que les symptômes et les signes de l'encéphalite à Anti-NMDAR ressemblent à ceux provoqués par le blocage pharmacologique des récepteurs NMDA avec la Phencyclidine (PCP : phenylcyclohexyl piperidine). La découverte de cette forme d'encéphalite auto-immune et la caractérisation de son auto-anticorps ont été d'une importance majeure pour la pratique clinique, car il est maintenant reconnu qu'il s'agit d'une maladie neurologique étonnamment courante et traitable qui, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée tôt, a une issue dévastatrice et potentiellement mortelle.

Les analyses immunohistopathologiques et les études expérimentales *in vitro* concordent avec le fait que les IgG du récepteur NMDA sont pathogènes. Des cellules plasmiques et des dépôts d'IgG sont trouvés dans les tissus cérébraux des patients atteints d'encéphalite à récepteurs NMDA. Bien que les IgG du récepteur NMDA activent le complément *in vitro*, les produits immuno-réactifs de l'activation du complément ne sont pas trouvés dans le tissu cérébral des patients. Il a été démontré par des enregistrements patch-clamp que l'IgG du patient induit une réduction spécifique à l'antigène du courant postsynaptique excitateur médié par les récepteurs NMDA dans des neurones hippocampiques de rat en culture. Il est concevable que les IgG induisent une internalisation rapide des récepteurs NMDA à partir de la membrane plasmique avant que le complément ne soit synthétisé localement et que la densité de surface abaissée par la suite, des récepteurs en régénération, soit insuffisante pour accueillir la fraction du complément C1q. Alternativement, les neurones peuvent être protégés par des protéines régulatrices du complément [122].

Le traitement par des modalités déplétives d'IgG et l'ablation de la tumeur (c'est-à-dire l'élimination du tératome, source de l'antigène entraînant la réponse immunitaire) optimise la récupération, qui est presque complète chez 75 % des patients traités précocement [147]. La tumeur la plus fréquemment associée est un tératome

ovarien chez les femmes de plus de 18 ans. Les patients de sexe masculin sont maintenant reconnus, généralement sans signe de cancer et ont des présentations extratemporelles non stéréotypées.

Tableau 13 : principaux autoanticorps ciblant les antigènes de surface membranaire

[127] [3] [138]

| Anticorps | Syndromes neurologiques associés | Fréquence des formes paranéoplasiques | Cancers les plus fréquemment associés |
|--|--|---|---|
| PCA-Tr (DNER) | DC rapidement progressive | 90% | Lymphome de hodgkin |
| VGCC (P/Q et N type) | SMLE, DC | 50% si SMLE mais ≈ 90% pour DC | CPPC |
| VGKC LGi1 CASPR2 CONTACTIN2 | EL, hyponatrémie, crises facio-brachiales | <10% | Rare : thymome, CPPC |
| | NMT, syndrome de Morvan, SIADH, trouble du sommeil | <30% | |
| | NMT, syndrome de Morvan | <6% | |
| NMDAr | EL, encéphalite à anti-NMDAr | - 50% femme entre 12 et 45 ans - <2,5% patients âgés - <10% enfants | Tératome ovarien ou extra-ovarien |
| AMPAr | EL, encéphalite corticale | >50% | Thymome, cancer du sein et du poumon |
| AQP4 | NMO, myélite, névrite optique, hoquet... | <5% | Rare : thymome, adénocarcinome mammaire... |
| GABA _B R | EL avec prédominance des crises épileptiques | >50% | CPPC, thymome |
| GABA _A R | EL | <30% | Thymome |
| DPPX | EL, troubles psychiatriques... | <10% | Lymphome B, leucémie |
| GlyR | EMRP, névrite optique | <10% | Thymome, lymphome de hodgkin |
| MGLuR1 | DC | 30% | Principalement hématologique et Lymphome de hodgkin |
| MGLuR5 | EL avec traits psychiatriques | 50% | Lymphome de hodgkin |

4. Aspect génétique

La raison pour laquelle certains patients avec certains types de cancers présentent un SNP et d'autre non, peut-être dû à une prédisposition génétique. Par exemple, l'HLA DQ2 et DR3 pour les SNP à anti-Hu ou HLA DRB1, DQA1, DQB1, ont été reporté pour les DCP à anti-Yo dans le cancer de l'ovaire [6]. Bien que l'on pense que les SNP à anti-Hu et anti-Yo soit médiés par les lymphocytes T CD8+, leur association particulière à l'HLA (impliquant le complexe majeur d'histocompatibilité CMH de classe I et II) suggèrent que les lymphocytes T CD4+ et la réponse humorale peuvent être également impliqués dans la physiopathologie [7]. De même, l'HLA DR7 est fortement associé à l'encéphalite à LGI1, un trouble généralement non paranéoplasique sans déclencheur connu [8]. Aucune relation n'a été reporté pour l'instant entre HLA et l'encéphalite à NMDA-R [9]. Connaître la génétique des SNP peut nous aider à mieux comprendre leurs pathogénèses et peut être utilisé comme biomarqueur de la maladie.

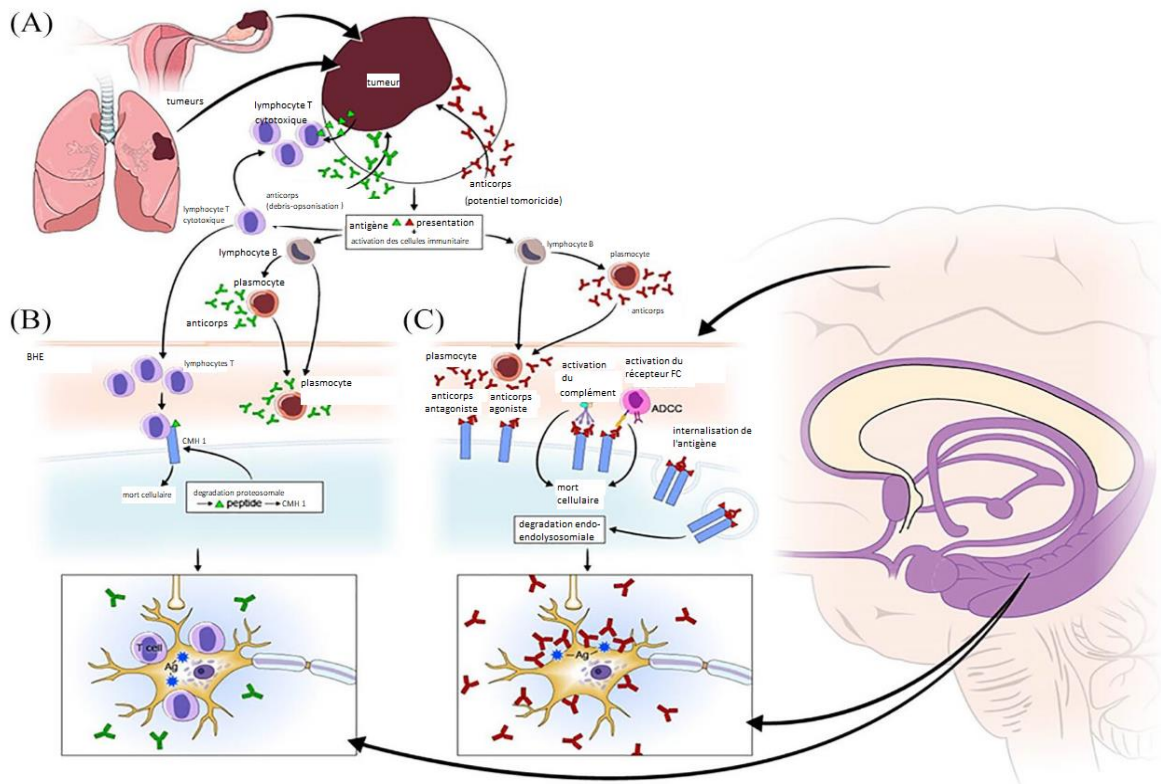


Figure 13 : mécanisme physiopathologique des SNP [125].

Les réponses immunitaires dirigées contre la tumeur sont initiées par les protéines exprimées par la membrane, le noyau, ou le cytoplasme de certaines cellules cancéreuses (A). Ces antigènes sont également exprimés dans les neurones ou les cellules gliales. Ces derniers deviennent donc des cibles collatérales. Les antigènes intracellulaires ne sont pas accessibles à l'attaque immunitaire in-situ, mais les peptides dérivés des protéines intracellulaire sont présentés aux CMH I après avoir été dégradés dans les protéasomes et sont à leurs tours ciblés par les lymphocytes T cytotoxiques (B). Les anticorps ciblant les antigènes intracellulaires ne sont pas pathogéniques mais servent de marqueurs diagnostiques dans la pratique des réponses immunitaires médiées par les lymphocytes T. En revanche, les anticorps dirigés contre les antigènes des cellules nerveuses sont pathogènes à travers plusieurs mécanismes (C) [125].

V. Approche diagnostic

Une fois qu'un syndrome neurologique est suspecté d'être paranéoplasique sur la base de sa présentation clinique, des tests auxiliaires tels que l'imagerie ou les études du LCR peuvent aider à exclure d'autres possibilités ou à renforcer la suspicion de SNP. L'étape suivante pour parvenir à un diagnostic correct du SNP consiste à établir la présence d'un anticorps connu. L'association du syndrome clinique et de l'auto-anticorps permet un dépistage tumoral approprié, qui doit être entrepris le plus tôt possible [148].

1. Critères diagnostiques

En 2004, Graus et al., ont définis des critères diagnostiques afin d'améliorer la précision du diagnostic du SNP [14]. Ces critères prennent principalement en compte le syndrome clinique (classique et non classique), le type d'anticorps (anticorps bien caractérisés, et anticorps partiellement caractérisés) et si un cancer a été détecté. Selon ces trois items, le diagnostic du SNP peut être « confirmé » ou « probable ».

Tableau 14 : syndrome neurologique paranéoplasique classique et non classique [149].

| | Syndrome classique | Syndrome non-classique |
|--|---|---|
| Syndrome du système nerveux central | <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalomyélite - Encéphalite limbique - Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique - Opsoclonus-myoclonus | <ul style="list-style-type: none"> - rhombencéphalite - neuromyérite optique - rétinopathie associée aux cancers - mélanome associé aux neuropathies - syndrome de la personne raide - myélopathie nécrosante - maladie du motoneurone |
| Syndrome du système nerveux périphérique | <ul style="list-style-type: none"> - neuropathie sensitive subaiguë - dysautonomie : pseudo-obstruction chronique gastrointestinale | <ul style="list-style-type: none"> - neuropathie sensitivo-motrice aiguë : syndrome de Guillain-Barré névrite brachiale - neuropathie sensitivo-motrice subaiguë/chronique - neuropathie avec vascularite - pan dysautonomie aiguë |
| Syndrome de la jonction neuromusculaire | <ul style="list-style-type: none"> - syndrome myasthénique de Lambert-Eaton - dermatomyosite | <ul style="list-style-type: none"> - myasthénie gravis - neuromyotonie acquise - myopathie nécrosante aiguë |

Tableau 15 : critères diagnostiques 2004 des syndromes neurologiques paranéoplasique [14].

SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANÉOPLASIQUES CONFIRMÉS

1. Un syndrome classique et un cancer qui se développe dans les 5 ans suivant le diagnostic du trouble neurologique.
2. Un syndrome non classique qui se résout de manière significative après un traitement anticancéreux sans immunothérapie concomitante à condition que le syndrome ne soit pas susceptible de rémission spontanée.
3. Un syndrome non classique avec des anticorps onconeuraux (bien caractérisés ou non) et un cancer qui se développe dans les 5 ans suivant le diagnostic du trouble neurologique.
4. Un syndrome neurologique (classique ou non) avec des anticorps onconeuraux bien caractérisés (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2 ou Amphiphysine) et pas de cancer.

SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANÉOPLASIQUES POSSIBLES

1. Un syndrome classique, pas d'anticorps onconeuraux, pas de cancer, mais à haut risque d'avoir une tumeur sous-jacente
2. Un syndrome neurologique (classique ou non) avec des anticorps onconeuraux partiellement caractérisés et aucun cancer
3. Un syndrome non classique, aucun anticorps onconeural et cancer présent dans les 2 ans suivant le diagnostic

Cependant, en 2021 un groupe d'experts a développé par consensus un ensemble modifié de critères de diagnostic du SNP à des fins de prise de décision clinique et de recherche. Le groupe a réévalué les critères de 2004 ainsi que les nouvelles connaissances sur le SNP obtenues à partir de données publiées et non publiées générées par les différents laboratoires impliqués dans le projet.

Ils ont proposé de remplacer « syndromes classiques » par le terme « phénotypes à haut risque » pour le cancer et d'introduire le concept de « phénotypes à risque intermédiaire ». Le terme « anticorps onconeural » a été remplacé par des anticorps « à haut risque » (> 70 % associé au cancer) et « à risque intermédiaire » (30 % à 70 % associé au cancer). Ces experts ont ensuite classé le diagnostic de SNP en 3 niveaux : confirmé, probable et possible.

Chaque niveau peut être déterminé en utilisant le score PNS-Care, qui combine le phénotype clinique, le type d'anticorps, la présence ou l'absence de cancer et la durée du suivi. A l'exception du syndrome d'Opsoclonus-Myoclonus, le diagnostic de SNP « confirmé » nécessite la présence d'anticorps à risque élevé ou intermédiaire. Des recommandations spécifiques pour des syndromes similaires déclenchés par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sont également fournies.

La modification des critères de 2004 était nécessaire pour tenir compte des nouvelles connaissances générées au cours des 16 dernières années. Les critères de mise à jour présentés comprennent de nouveaux phénotypes et des mécanismes pathogènes à médiation immunitaire identifiés depuis 2004, permettent de mettre l'accent sur une association causale (et pas seulement chronologique) avec le cancer et nécessitent la démonstration d'anticorps neuronaux en utilisant des techniques de référence. Ces 3 éléments représentent le cœur des critères actuels du diagnostic du SNP [127].

Tableau 16 : score PNS-care [127].

| | Points |
|---|----------|
| Au Niveau clinique | |
| • Phénotypes à haut risque | 3 |
| • Phénotypes à risque intermédiaire | 2 |
| • Phénotype défini épidémiologiquement non associé à un cancer | 0 |
| Au niveau paraclinique | |
| • Anticorps à haut risque (>70% d'association à un cancer) | 3 |
| • Anticorps à risque intermédiaire (30%–70%) | 2 |
| • Anticorps à faible risque (<30%) ou négatif | 0 |
| Le cancer | |
| • Trouvé, compatible avec le phénotype et (le cas échéant) l'anticorps, ou non cohérent, mais expression de l'antigène démontrée. | 4 |
| • Non trouvé (ou non cohérent) mais suivi <2 ans | 1 |
| • Non trouvé et suivi ≥ 2 ans | 0 |
| Diagnostic | Total |
| • Confirmé | ≥ 8 |
| • Probable | 6–7 |
| • Possible | 4–5 |
| • Non-SNP | ≤ 3 |

2. Examens paracliniques

2.1. Imagerie et PET Scan 18FD

L'imagerie est souvent normale dans le SNP, mais elle est utile pour exclure d'autres maladies ou complications cancéreuses telles que les métastases. Néanmoins, il existe quelques exceptions dans lesquelles les examens radiologiques, principalement l'IRM cérébrale, sont importants pour suspecter un trouble du SNP ou même pour le diagnostiquer.

- La myélopathie paranéoplasique se caractérise principalement par des modifications longitudinales étendues du signal spécifique au tractus (jusqu'à 65 % des patients), ressemblant à la maladie de Devic. Les colonnes latérales sont les plus fréquemment touchées et une amélioration du contraste peut être observée chez la moitié des personnes présentant une IRM anormale. La myélopathie associée à l'astrocytopathie à anti-GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) se présente également sous la forme d'une myélite étendue longitudinalement, tandis que les patients atteints de méningo-encéphalite peuvent présenter un rehaussement périvasculaire linéaire dans l'IRM cérébrale, s'étendant de manière radiale des ventricules latéraux au cortex [150].



Figure 14 : IRM du rachis cervical (sagittal T2) et thoracique (sagittal STIR), d'un patient atteint d'une myélopathie paranéoplasique (cancer du poumon), montrant une anomalie longitudinale étendue ressemblant à la maladie de Devic ^[150].

- L'encéphalite limbique (quel que soit l'auto-anticorps) est caractérisée par un signal d'hyperintensité pondéré en T2 (FLAIR) qui affecte les lobes temporaux médians de manière bilatérale. L'IRM initiale peut être normale dans l'encéphalite LGI1, en particulier lorsque les dystonies brachio-faciales sont les seules manifestations cliniques, mais environ 75 % des patients présenteront une IRM d'EL typique, et plus tard la moitié d'entre eux développeront une sclérose hippocampique. L'encéphalite AMPA-R peut se présenter comme une EL avec une IRM typique ou comme une encéphalopathie plus diffuse avec atteinte extra limbique. Certains patients développent une forme fulminante avec une atrophie cérébrale sévère et rapidement progressive [151].

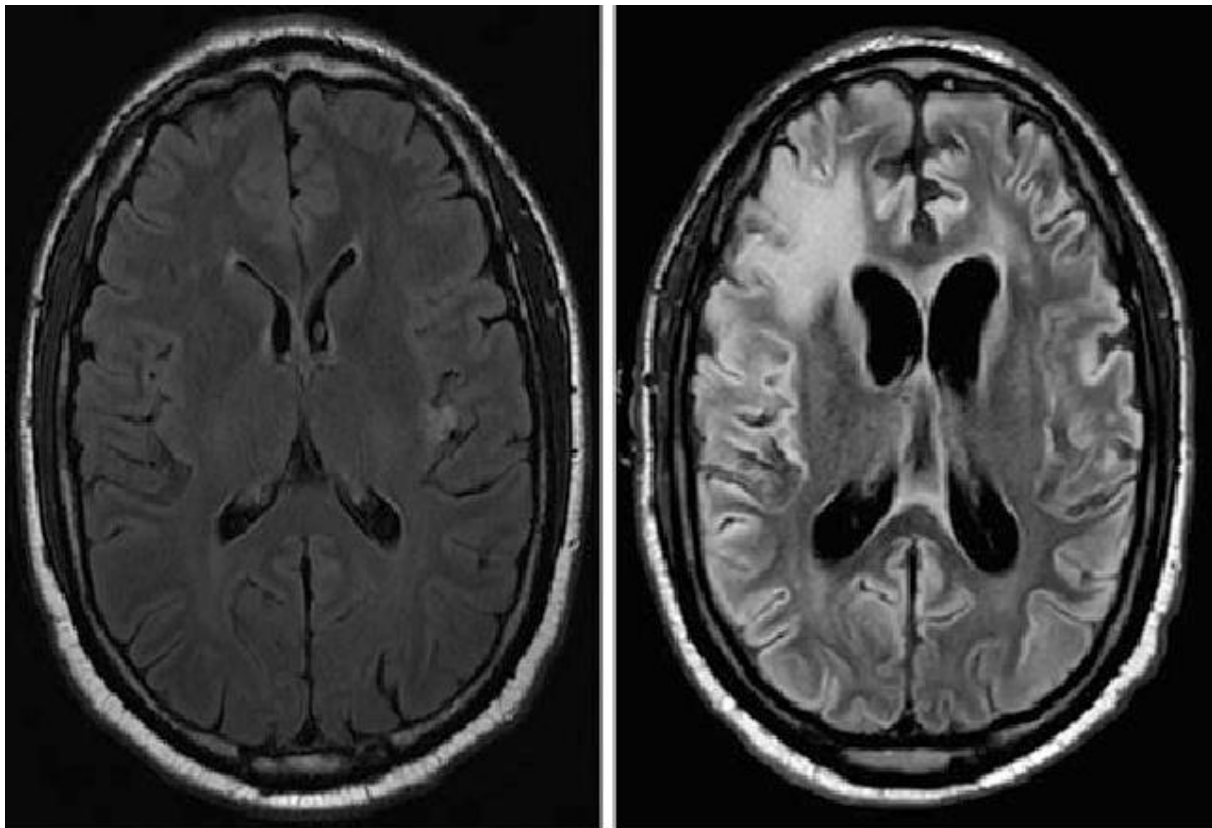


Figure 15 : IRM cérébrale FLAIR axiale d'un patient atteint d'une encéphalite fulminante AMPA-R au début (à gauche) et 2 mois après (à droite), montrant le développement d'une atrophie sévère et diffuse [151].

- L'encéphalite anti-Ma se présente généralement avec des caractéristiques d'atteinte du tronc cérébral, diencephaliques et limbiques, et celles-ci sont accompagnées d'anomalies IRM importantes impliquant les zones symptomatiques. La prise de contraste est fréquente et peut imiter un lymphome ou un gliome [49]. L'encéphalite à anti-GABA_AR montre généralement un schéma distinctif de lésions multifocales, bilatérales, corticales et sous-corticales sévères, généralement asynchrones et sans prise de contraste. L'IRM cérébrale de l'encéphalite à NMDA-R est anormale chez près de 30 % des patients, montrant des signaux d'hyperintensité multiples mais légers qui sont parfois transitoires et peuvent avoir un rehaussement de contraste [121]. L'encéphalite avec des anticorps D2-R (dopamine-2 receptor) peut montrer des anomalies des noyaux gris centraux [152].

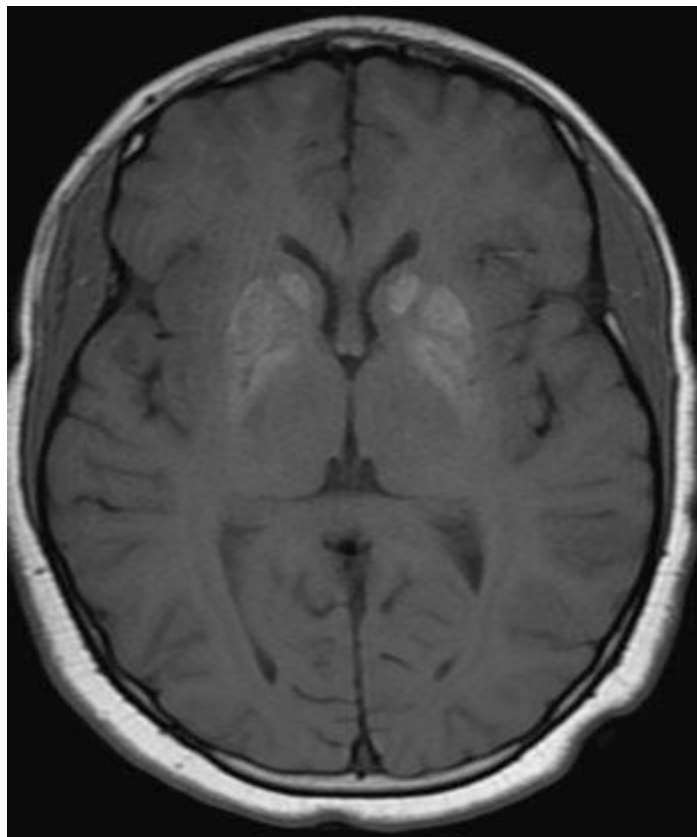


Figure 16 : IRM cérébrale (FLAIR) axiale d'un patient présentant une encéphalite avec atteinte des noyaux gris centraux avec anticorps anti-D2R [152].

2.2. La tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose

Compte tenu de sa capacité à mettre en évidence des tumeurs infra-infracentimétriques, le TEP-FDG apparaît aujourd'hui comme un examen de deuxième intention d'un grand intérêt lorsque le bilan initial est négatif [153].

Dans une étude publiée en 2008 par Banayan et al., une TEP-FDG a été réalisé chez 31 patients suspects d'avoir un syndrome paranéoplasique. Les résultats de la TEP ont été comparés, avec ceux de tomodensitométries (TDM) réalisés, contre les conclusions finales des cliniciens portées au terme du bilan et d'une période de suivi d'au moins de 2 mois. Un cancer a été retrouvé sur preuve histologique chez 10 patients. Parmi ceux-ci, la TEP a identifié 6 sites primitifs dont 3 non visualisés en TDM. 11 cas ont été jugés bénins et 10 sont restés indéterminés à la fin de l'étude. Ils sont arrivés à la conclusion qu'en plus d'être utile dans l'identification d'une néoplasie occulte devant le doute d'un syndrome paranéoplasique, ou en guidant la biopsie d'éventuelles métastases, elle peut également permettre de révéler des causes non paranéoplasiques [154].

Une autre étude publiée en 2012 par Leypoldt et al., montre que le PET-FDG peut également être utile dans le diagnostic de certains syndrome neurologique tel que l'encéphalite à anti-NMDAR d'origine paranéoplasique ou auto-immune. Dans cette étude rétrospective portant sur 6 patients avec une encéphalite à anti-NMDAR chez qui on a réalisé une TEP-FDG corps complet pour recherche tumorale entre janvier 2007 et juillet 2010, ils ont trouvé que les patients atteints d'encéphalite à anti-NMDAR présentaient un hypermétabolisme frontal et temporal relatif du glucose associé à un hypométabolisme occipital. L'analyse transversale du groupe a démontré que l'étendue de ces changements est positivement associée à la gravité clinique de la maladie. L'analyse longitudinale de deux cas a montré une normalisation du schéma du métabolisme cérébral du glucose avec récupération [155].

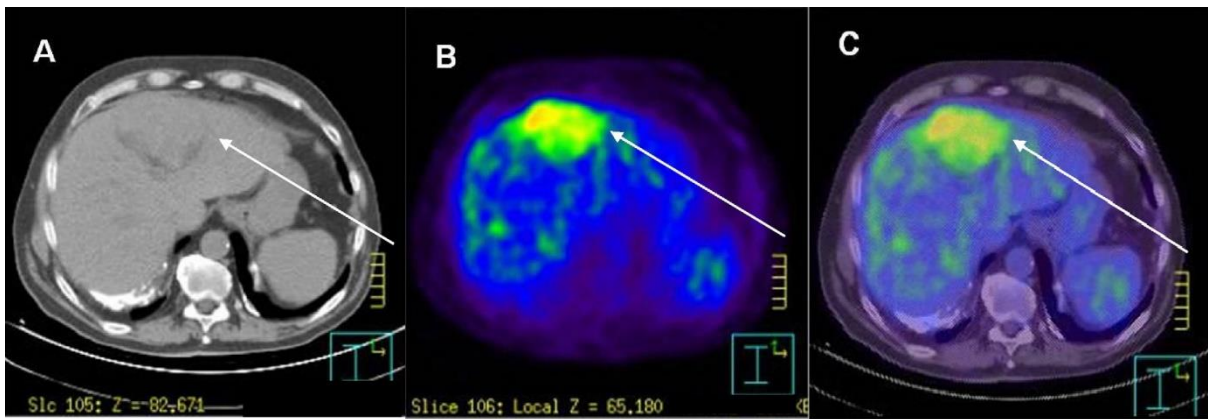


Figure 17 : A. TDM non injectée ; B. image TEP ; C. image de fusion TDM-TEP d'un patient de 77 ans, présentant une TVP. Les flèches indiquent une hyperfixation hépatique révélant un carcinome hépatocellulaire. Les autres moyens d'imageries ont décrit une lésion aspécifique (échographie abdominal), une hyperplasie nodulaire focale (TDM) et un angiome atypique (IRM) [154].

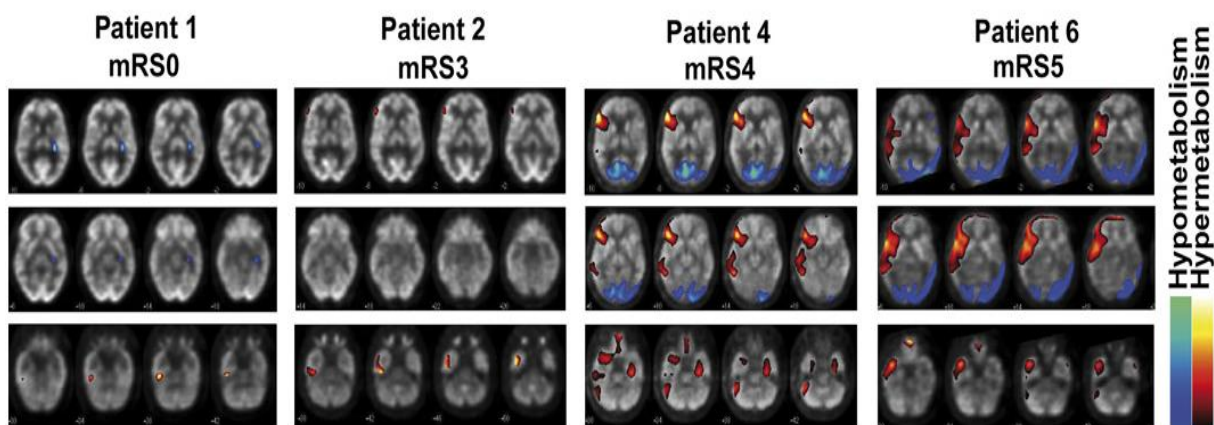


Figure 18 : Images représentatives du métabolisme cérébral anormal du glucose chez des patients atteints d'encéphalite à anti-NMDAR détectée par TEP-FDG. Les patients présentant une sévérité clinique légère ou modérée (patients 1 et 2 ; mRS 3) présentent des hypersignaux temporo-mésiaux, tandis que des hypersignaux frontaux et temporaux et des hyposignaux occipitaux plus étendus chez les patients présentant une atteinte plus grave (patients 4 et 6 ; mRS > 3) sont observés. L'hyper et l'hypométabolisme significatifs sont codés en couleur/échelle de gris comme illustré dans la légende. (mRS, échelle de Rankin modifiée) [155].

2.3. Anomalie du LCS

Plus de 90 % des SNP associés aux AON présentent des anomalies du LCS. Ils peuvent présenter une Pléiocytoses lymphocytaire, une hyperprotéinorachie, un index IgG élevé ou des bandes Oligo clonales (BOC) positives. Le nombre de cellules et la concentration en protéines sont légèrement élevés, généralement avec des valeurs médianes inférieures à 100 cellules/L ou mg/dl. La BOC peut être la seule anomalie chez près de 10% des patients et ne doit donc jamais être oubliée [156].

Les résultats du LCS sont similaires pour la plupart des SNP associés aux anticorps de surface membranaires (ASM), mais un LCS normal n'exclut pas le diagnostic car la fréquence de ces résultats est assez variable. Par exemple, l'encéphalite à anti-NMDAR présente des anomalies du LCS chez 80 à 90% des patients, mais l'encéphalite à anti-LGI1 présente généralement un LCS normal. Comme cela s'est produit dans le SNP avec des anticorps onconeuraux, la BOC peut sembler isolé ; par exemple, dans l'encéphalite à anti-NMDAR, ils sont détectés plus tard au cours de la maladie, une fois la Pléiocytoses normalisée [157].

2.4. Test des antigènes

Le SNP peut ne pas être associé aux auto-anticorps, mais leurs détections en association aux cadre clinique approprié peuvent suffire à poser le diagnostic [14]. Ainsi, la recherche des anticorps est l'examen complémentaire le plus important dans le diagnostic du SNP. Un syndrome clinique peut être associé à plusieurs anticorps, c'est pourquoi un panel de tests est généralement utilisé. Néanmoins, une fois un résultat positif obtenu, il est obligatoire d'évaluer si :

1. Il existe une relation connue entre l'anticorps et le syndrome clinique. Sinon, l'anticorps pourrait ne pas être responsable du SNP, et la recherche devra être étendue [148].

2. Les titres d'anticorps sont suffisamment élevés pour considérer le résultat comme spécifique. De faibles titres de certains anticorps (par exemple, anti-Hu) peuvent apparaître chez les patients cancéreux sans SNP, et d'autres anticorps (GAD, VGKC) peuvent également apparaître dans la population en bonne santé ^[11].
3. Le test d'anticorps a été effectué par une technique précise sur le bon échantillon :
 - a. Le sérum est presque toujours très sensible pour le test des AON. En revanche, le LCS est généralement plus sensible et spécifique par rapport au sérum pour la plupart des ASM ^[148], à l'exception probablement de l'EL à LGi1 et Caspr2 (syndrome de Morvan) et de la neuromyotonie. Pour éviter des résultats douteux, il est recommandé de toujours tester conjointement le LCS et le sérum.
 - b. La précision du test dépend du type d'anticorps ^[158] :
 - Les dosages tissulaires, utilisant l'immunofluorescence indirecte ou l'immunohistochimie, doivent être utilisés comme méthode de dépistage des anticorps onconeuraux et de surface membranaire (à l'exception des anti-GlyR).
 - Le western blot est le test de confirmation des anticorps dirigés contre les antigènes intracellulaires.
 - Les tests cellulaires (cellules HEK transfectées exprimant l'antigène) sont les tests de confirmation des anticorps contre les antigènes de surface membranaire, car leurs épitopes sont généralement conformationnels (contrairement aux épitopes linéaires des anticorps onconeuraux) et doivent être présentés aux anticorps dans leur structure native.
 - ELISA est le test préféré pour quantifier les titres d'anticorps.

Il est actuellement déconseillé de prendre des décisions thérapeutiques en fonction de l'évolution des titres d'anticorps [11]. On peut retrouver des modifications des titres d'anticorps anti-NMDAR (en particulier dans le LCS) accompagnant une amélioration clinique et des rechutes, cependant de nombreux patients ont une positivité persistante après la guérison clinique [157]. Il existe encore moins de preuves pour l'évaluation en série des titres d'anti-LGI1.

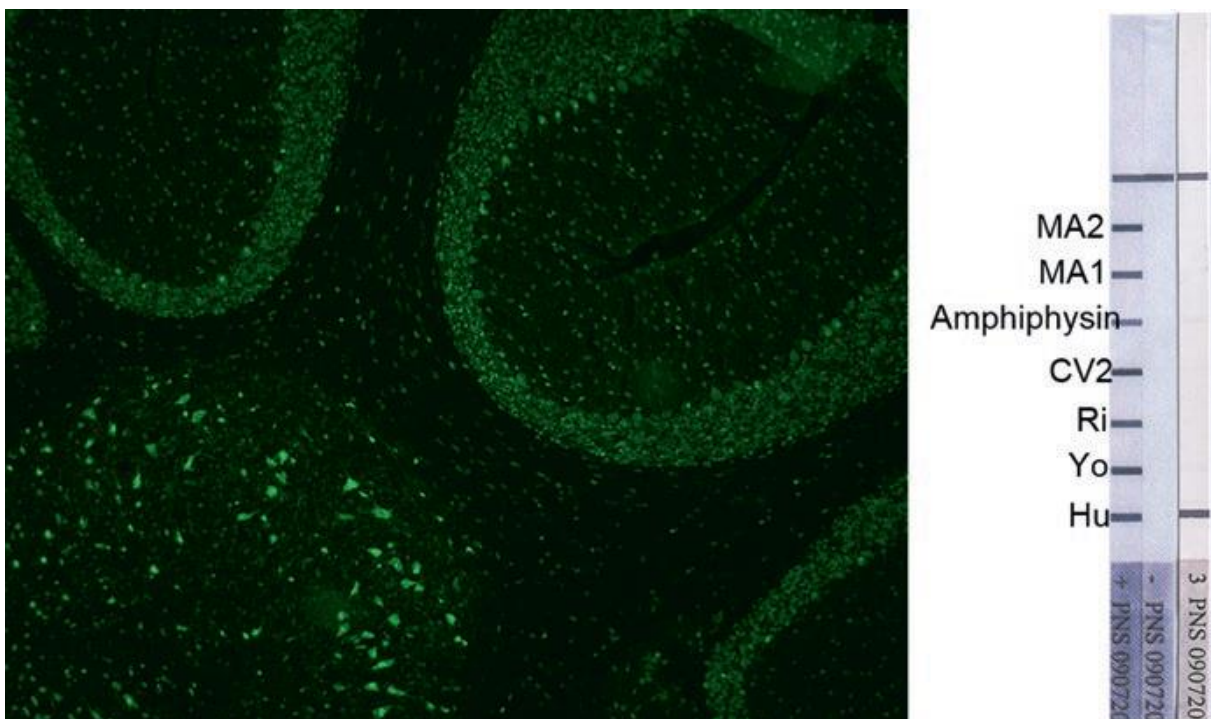


Figure 19 : TBA (cerveau de rat) et dot-blot positif pour les anticorps anti-Hu [11].

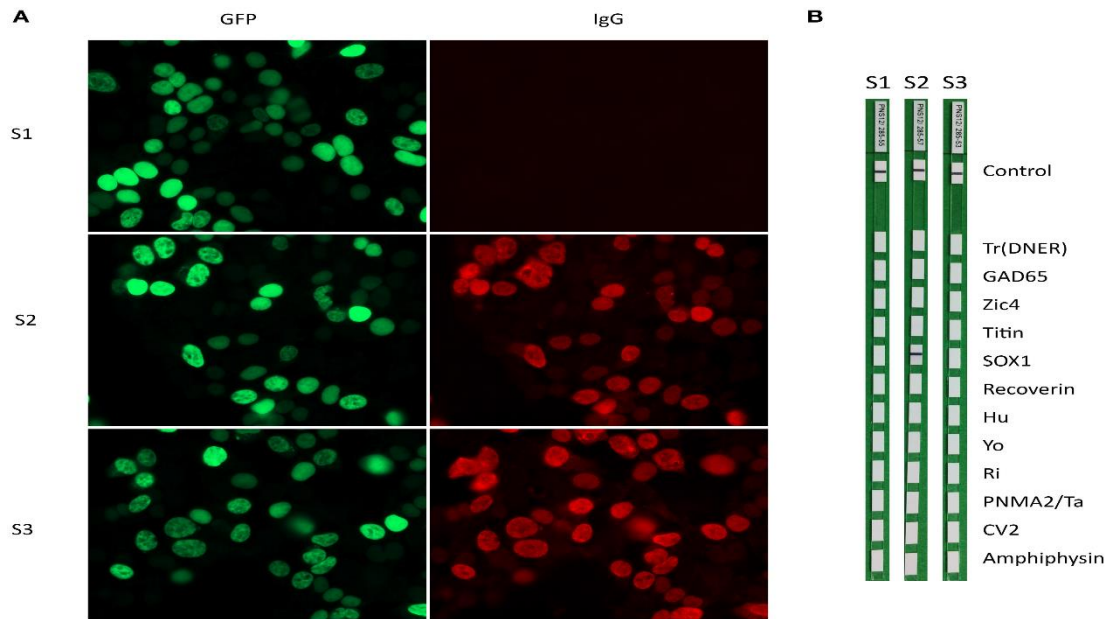


Figure 20 : (A) Cellules HEK293 (Cellules rénales embryonnaires humaines 293) transfectées avec GFP-SOX1 (vert) incubées avec (S1) un contrôle négatif et deux sérums positifs pour anti-SOX1 (S2 et S3 rouge).

(B) Les trois sérums ont été incubés avec des bandelettes d'immunotransfert commercial (EUROLINE Paraneoplastic Neurological Syndromes 12 antigènes). Notez que l'un des sérum positif dans le test cellulaire est négatif par immunoblot commercial (bande 3) [159].

3. Recherche de la tumeur

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques précèdent habituellement la détection de la tumeur. Lorsqu'un SNP est suspecté, un dépistage tumoral doit être entrepris rapidement. Il est important non seulement pour mieux établir le diagnostic du SNP, mais aussi afin d'améliorer les symptômes neurologiques par le traitement du cancer. Le bilan doit rechercher les tumeurs les plus couramment liés à l'association SNP-anticorps, mais doit également prendre en compte les éventuels symptômes et signes de la tumeur sous-jacente.

Si un type de tumeur qui n'est généralement pas associé au SNP ou aux anticorps onconeuronaux est détecté, alors la recherche du cancer doit se poursuivre. Si le SNP apparaît, ou se détériore chez un patient ayant déjà été suivi pour un cancer connu, une récurrence tumorale doit être suspectée. Idéalement, le dépistage tumoral doit être réalisé par une équipe multidisciplinaire [11].

Les recommandations selon chaque type de tumeur sont les suivantes [160] :

- Devant une suspicion de CPPC et thymome malin : CT thorax suivi de FDG-PET ou intégré FDG-PET/CT.
- Devant une association SNP-anticorps orientant vers un Cancer du sein : mammographie, suivie d'une IRM-sein. Si négatif, FDG-PET/CT.
- Si doute sur un Tératome ovarien (anti-NMDAR) : échographie Trans vaginale, suivie d'une IRM bassin/abdomen. Si négatif, scanner thorax à la recherche de tératomes extra-pelviens.
- Suspicion de carcinome de l'ovaire : échographie Trans vaginale, suivie d'une IRM-pelvis/abdomen ou FDG-PET/CT. Si négatif chez les femmes ménopausées avec anti-Yo, chirurgie exploratrice ou ablation préventive des ovaires.
- Association SNP-anticorps (notamment anti-Ma) faisant penser à une Tumeur testiculaire : échographie suivie d'un scanner de la région pelvienne. La biopsie est recommandée chez les hommes de moins de 50 ans présentant des microcalcifications à l'échographie.
- Suspicion de Lymphome de Hodgkin : TDM corps entier ou TEP-FDG/TDM. Les ganglions lymphatiques anormaux doivent être biopsiés.

Le SNP séronégatif peut être étudié à la recherche du cancer associé le plus fréquent selon le tableau clinique, et si le bilan initial est négatif, un FDG-PET corps total est recommandé. Les patients adultes atteints de dermatomyosite doivent être

testés par scanner thorax/abdomen, coloscopie (> 50 ans), mammographie et échographie pelvienne pour les femmes et échographie testiculaire pour les hommes. Si le premier dépistage est négatif, le dépistage doit être effectué tous les 6 mois pendant 4 ans dans le SNP avec AON, à l'exception du SMLE où 2 ans suffisent. Dans le SNP associé à des anticorps dirigés contre des ASM, moins fréquemment liés au cancer, un dépistage tous les 6 mois pendant au moins 2 ans est recommandé.

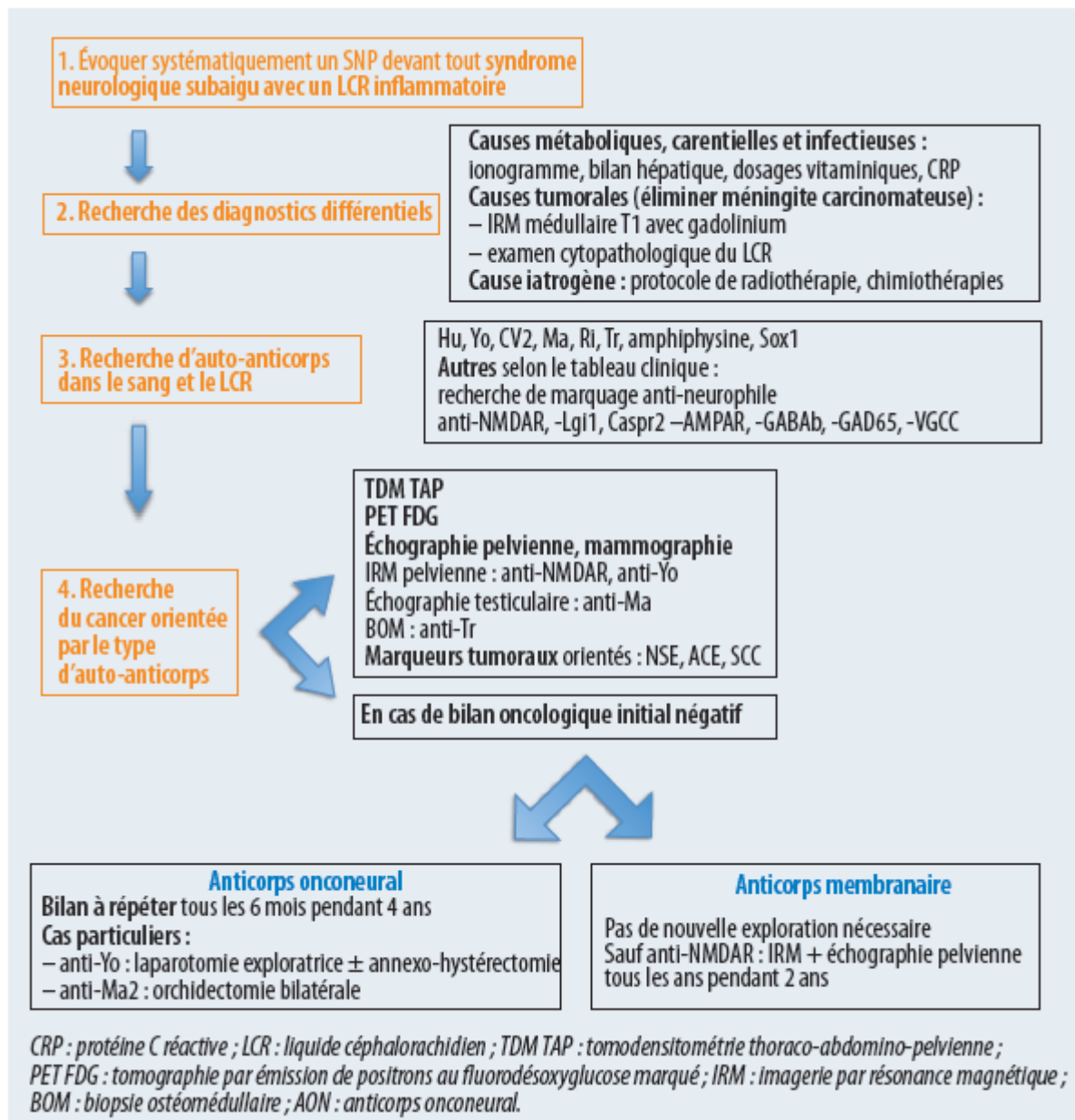


Figure 21 : démarche diagnostic devant une suspicion de SNP [138].

VI. Traitement et pronostic

1. Objectifs :

Seuls quelques essais cliniques ont été publiés sur le traitement du SNP et les recommandations thérapeutiques actuelles sont principalement basées sur des séries de cas rétrospectives et des avis d'experts.

Le traitement du SNP repose sur deux principes : l'élimination de la tumeur et l'immunosuppression. Les deux doivent être démarrés dès que possible afin d'éviter des effets irréversibles causés par la mort neurale [148].

Le SNP associé aux AON a généralement une évolution progressive, avec un handicap sévère au moment du diagnostic et une réponse plus mauvaise à l'immunothérapie par rapport au SNP avec des anticorps dirigés contre les antigènes de surface cellulaire [11].

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Traitements carcinologiques

Le traitement d'un syndrome paranéoplasique comporte deux volets. Le premier (et le plus important) est d'identifier et de traiter une tumeur maligne sous-jacente. Un traitement efficace de la tumeur empêche souvent la progression du syndrome neurologique et l'inverse parfois, probablement en éliminant l'antigène déclencheur. Il est important de noter que la suppression de la réponse immunitaire ne semble pas aggraver l'évolution de la tumeur [172]. Peu d'études ont été réalisées sur le sujet, mais tous concordent à confirmer l'importance du traitement de la tumeur sous-jacente si elle est retrouvée.

2.2. Immunothérapie

Le deuxième volet dans la prise en charge thérapeutique d'un syndrome paranéoplasique neurologique est l'immunothérapie. L'immunothérapie utilisée dans le SNP et les syndromes neurologiques non paranéoplasiques associés est généralement divisée en 2 catégories. En premier on a les thérapies de première intention, comprenant les corticostéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques, et deuxièmement les thérapies de deuxième intention, principalement le rituximab et le cyclophosphamide.

Les traitements de première intention peuvent être utilisés en combinaison, par exemple, les immunoglobulines intraveineuses et les corticostéroïdes. Un traitement de deuxième intention doit être envisagé en cas d'aggravation ou d'absence de réponse après 10 à 14 jours (en particulier dans l'encéphalite limbique). L'administration de cyclophosphamide mensuel suit généralement celle du rituximab [147]. D'autres immunosuppresseurs moins fréquemment utilisés peuvent faire partie des traitements de deuxième ligne. On peut citer parmi ceux-ci, le Mycophénolate mofétil, l'Azathioprine et le Méthotrexate.

Pour l'encéphalite auto-immune, l'immunothérapie doit être débutée dès que le diagnostic est suspecté, une fois que les étiologies infectieuses ont été raisonnablement exclues. Il n'est pas recommandé d'attendre les résultats des tests d'anticorps [15].

2.3. Les traitements symptomatiques

Il existe plusieurs options de traitement symptomatique, en complément des traitements à visée étiopathogénique, pouvant être utilisée pour lutter contre les symptômes cliniques de certains troubles neurologiques paranéoplasiques. Ceux-ci sont cependant indépendants d'une étiologie paranéoplasique ou autre, du syndrome neurologique. Ces thérapies n'ont été documentées que dans des cas isolés ou des petites séries non contrôlées, ce qui rend difficile l'évaluation de leur efficacité et l'élaboration de schémas thérapeutiques ^[173].

Tableau 17 : Immunothérapies de première intention [125].

| Médicaments | Voie (dose) | Mécanisme d'action | Effets indésirable | surveillance |
|----------------------------------|--|--|---|---|
| Méthylprednisolone intraveineuse | IV (1000 mg pendant 3 à 5 jours puis hebdomadaire pendant 6 à 12 semaines) | Inhibe la voie principale de NF-KB dans l'inflammation par la libération de cytokines nécessaires à l'agrégation des cellules B et T | Hyperglycémie, ostéoporose, nécrose avasculaire, insuffisance surrénale, immunosuppression prédisposant aux infections, ulcères gastro-intestinaux. | Pour la corticothérapie chronique, les recommandations sont : A) Dépistage de la densité osseuse et prophylaxie avec un supplément de calcium et de vitamine D. Les bisphosphonates peuvent être envisagés le cas échéant. B) Prophylaxie de la gastrite avec IPP ou antagoniste H2. C) Prophylaxie de la pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> par triméthoprime/sulfaméthoxazole, dapsone ou pentamidine. |
| Immunoglobulines intraveineuses | IV (0,4 mg/kg par jour pendant 3 à 5 jours, puis hebdomadaire pendant 6 à 12 semaines) | Se lie aux auto anticorps pathogènes, inhibe la cascade du complément. | Hypercoagulabilité, anaphylaxie en cas de déficit en IgA, auto-immune anémie hémolytique, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, œdème pulmonaire. | Envisagez de rechercher un déficit en IgA avant la perfusion. En raison du risque élevé d'événements thrombotiques, utiliser avec prudence chez les patients ayant déjà présenté une TVP ou une embolie pulmonaire. En raison du potentiel de toxicité rénale, surveiller la nécrose tubulaire et l'insuffisance rénale. |
| Échange plasmatique | IV | Élimine les auto-anticorps, les cytokines et les cascades du complément, réduisant ainsi l'inflammation. | Risque d'infections et de pneumothorax en raison de la mise en place du cathéter central pour les perfusions. | Électrolytes, fibrinogène. Principalement utilisé comme thérapie d'appoint avec d'autres modalités, mais peut également être utilisé en monothérapie. |

Tableau 18 : Immunothérapies de deuxième intention [125].

| Médicaments | Voie (dose) | Mécanisme d'action | Effets secondaires | Surveillance |
|-----------------------|---|---|--|---|
| Rituximab | IV (dose initiale : 1000 mg en une fois, suivie par une autre dose de 1000 mg 2 semaines plus tard. Dose de maintenance : 1000mg chaque 6 mois) | Anticorps qui se lie au CD-20 provoquant l'apoptose des cellules B. A également une cytotoxicité médiée par le complément et les anticorps provoquant une déplétion des cellules B. | Réactions d'hypersensibilité, cytopénies fébriles, réactivation d'infections virales antérieures telles que l'hépatite ou la LEMP. | Faire test de grossesse, sérologie hépatite B et tuberculose. Envisagez sérologie hépatite C. Pendant le traitement par rituximab, envisager de vérifier sous-ensemble de lymphocytes CD19 à partir de 5 à 6 mois après la perfusion |
| Cyclophosphamide | IV (0.6–1.0 g/m ² tous les mois pendant 6 mois) Orale (dose typique : 2mg/kg, selon le DFG) | Agent alkylant qui provoque une réticulation irréversible de l'ADN empêchant la prolifération des cellules. | Cystite hémorragique, nausées/vomissements, cardiotoxicité, tumeurs malignes secondaires comme la LMA, cancer de la vessie, cytopénies, alopecie stérilité (recommander une discussion sur la mise en banque de sperme/d'ovules avant le début). Mesna peut être utilisé à titre prophylactique pour prévenir la cystite hémorragique. | Vérifiez NFS, créatinine, fonction hépatique, faire test de grossesse. Pendant le traitement, surveiller NFS et l'analyse d'urine chaque semaine pendant 1 mois, puis toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis mensuellement pendant le traitement. |
| Mycophénolate mofétil | Orale (commencer par 500mg 2 fois par | Inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase | Détresse gastro-intestinale, prédisposition | NFS de base, créatinine, test de grossesse. Après l'initiation, vérifiez NFS |

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | <p>jour. Si bien toléré, augmenter à 1000 mg 2 fois par jour. Objectif : 2000mg par jour)</p> | <p>nécessaire à la synthèse des nucléotides, inhibant ainsi la prolifération des cellules T et B.</p> | <p>accrue aux infections, y compris CMV, tumeur maligne de la peau, lymphome du SNC, cytopénie. En raison du risque élevé d'anomalies du tube neural au cours du 1er trimestre ou de la grossesse, il est recommandé de conseiller aux femmes d'éviter une grossesse.</p> | <p>chaque semaine pendant 1 mois, puis toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis mensuellement.</p> |
|--|---|---|---|--|

Tableau 19 : traitements symptomatiques proposés dans les syndromes neurologiques paranéoplasique [153].

| Syndrome neurologique paranéoplasique | Traitement proposé |
|--|---|
| Encéphalite limbique | Antiépileptiques |
| Opsoclonus | Clonazépam, propranolol |
| Myoclonies | Trihexyphénidyle |
| Neuropathie sensitive | Carbamazépine, amitriptyline, gabapentine |
| Dysautonomie | Stimulateurs cardiaques, sympathomimétiques, anticholinergiques |
| Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton | 3.4-diaminopyridine, pyridostigmine |
| Neuromyotonie | Carbamazépine, phénytoïne |
| Syndrome de la personne raide | Diazépam, clonazépam, baclofène, tizanidine, vigabatrin, toxine botulique |

3. Pronostic

Plusieurs études décrivent de très faibles taux d'amélioration parmi les SNP avec des anticorps onconeuraux, le traitement précoce du cancer étant le meilleur prédicteur d'amélioration ou de stabilisation clinique [13]. De nombreux patients décèdent à cause des complications du SNP.

Dans les SNP à anti-Hu par exemple, la mortalité est associée à l'âge, à un score mRS élevé au diagnostic, à une atteinte multifocale et à l'absence de traitement [13]. Le SNP à anti-Hu a généralement une survie plus courte que le SNP à anti-CV2/CRMP5 [76]. Les SNP à anti-Ri et anti-Ma ont généralement de meilleurs résultats. Une amélioration a été rapportée chez jusqu'à 70 % des patients anti-Ri après traitement (oncologique et/ou immunothérapie) [174]. Chez les patients anti-Ma, le pronostic est meilleur chez les jeunes hommes avec uniquement des anticorps anti-Ma2 et des tumeurs testiculaires qui répondent complètement au traitement oncologique ; des taux aussi élevés que 100 % de stabilisation ou d'amélioration ont été signalés dans ce sous-groupe. Néanmoins, des séries plus récentes ont montré que l'immunothérapie peut également jouer un rôle dans le SNP classique, en particulier lorsqu'elle est utilisée rapidement (<3 mois après le début du SNP) et chez les patients atteints non sévères (mRS<4). Les corticostéroïdes intraveineux à haute dose, les IgIV, l'échange plasmatique, le rituximab et le cyclophosphamide ont montré une stabilisation ou une amélioration chez 50 à 65 % des patients atteints de SNP associé aux anti-Hu, anti-Yo et anti-CV2/CRMP5 [175].

La plupart des informations sur le SNP avec des anticorps contre les antigènes de surface cellulaire sont basées sur l'expérience de l'encéphalite à anti-NMDAR [30].

Près de 50 % des patients atteints d'encéphalite à anti-NMDAR ne répondent pas au traitement de première intention (IgIV+corticostéroïde) et ont besoin du second (rituximab+cyclophosphamide) [30]. La plupart des patients anti-NMDA-R s'améliorent progressivement pendant 24 mois ou plus, 80 % atteignant un score mRS<2. Le pronostic est meilleur chez les patients n'ayant pas besoin de soins intensifs, traités précocement (immunothérapie et ablation tumorale), et avec une maladie bénigne dans le premier mois. Des rechutes peuvent apparaître chez 12% des patients, en particulier chez les patients non paranéoplasiques et chez ceux qui n'ont pas reçu de traitement de deuxième intention pour le premier épisode [30].

L'encéphalite LGI1 répond généralement mieux au traitement de première intention que les anti-NMDAR (80 % des patients), en particulier aux corticostéroïdes. L'immunothérapie précoce peut contrôler les dyskinésies brachio-faciales (généralement réfractaire aux médicaments antiépileptiques) et prévenir le développement d'un dysfonctionnement cognitif. Les rechutes sont fréquentes (jusqu'à 35 %) et les déficits de mémoire peuvent être responsables d'altérations des scores mRS (67% mRS < 2) [19].

Près de 70% des patients atteints d'encéphalite anti-Caspr2 s'améliorent après immunothérapie, mais 40 % d'entre eux peuvent connaître des rechutes. L'encéphalite à anti-AMPA présente un taux de rechutes beaucoup plus faible avec un taux de réponse similaire, mais les patients atteints de la forme fulminante ont un mauvais pronostic [151]. L'encéphalite à anti-GABA_bR répond au traitement oncologique et/ou immunologique chez près de 50 % des patients et les rechutes sont rares.

CONCLUSION

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont des troubles à médiation immunitaire associés au cancer. Le début est souvent subaigu et ils peuvent affecter l'ensemble du système nerveux. Ils se développent presque toujours avant l'identification du cancer, et le diagnostic doit donc conduire à un dépistage tumoral en fonction du syndrome neurologique, de l'âge et de l'anticorps associé.

L'ablation rapide de la tumeur et l'immunothérapie sont importantes pour obtenir de meilleurs résultats. Deux grands groupes sont reconnus selon les anticorps associés. On pense que les anticorps dirigés contre les antigènes intracellulaires (AON) ne sont pas pathogènes mais sont des marqueurs du cancer. Les SNP associé aux anticorps onconeuraux sont susceptibles d'être médié par les lymphocytes T cytotoxiques, de ce fait, ils sont moins sensibles à l'immunothérapie et ont généralement un pronostic plus sombre. Des anticorps dirigés contre les protéines synaptiques et de surface des membranes cellulaires (ASM) peuvent être détectés dans plusieurs syndromes neurologiques, avec ou sans cancer. Les ASM génèrent un dysfonctionnement neuronal qui provoque le tableau clinique. Comme il n'y a pas de mort neurale, du moins dans les premiers stades de la maladie, l'immunothérapie peut inverser les effets des anticorps conduisant à une guérison complète si le traitement est initié tôt.

Des nouveaux anticorps sont régulièrement rapportés, et on reconnaît mieux les associations cliniques-sérologiques. Cela, couplé à des moyens d'imagerie plus performants tel que le PET-FDG, permet un diagnostic de plus en plus précoce, et une prise en charge plus adéquate des patients.

Les recherches sur le SNP devraient être encouragées afin d'approfondir la compréhension sur leur pathogenèse (en particulier les mécanismes immunitaires et le rôle de la prédisposition génétique) et d'établir de protocoles de traitement.

RESUMES

Résumé

Titre : Les syndromes neurologiques paranéoplasiques : Etude de trois cas et revue de littérature

Auteur : Wathik Schiyth

Mots-clés : Syndromes neurologiques–paranéoplasiques–dégénérescence cérébelleuse–NMDAr–anticorps onconeuraux–cancer–immunothérapie.

Objectif de l'étude : Rapporter les aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques, en mettant en avant les nouvelles hypothèses physiopathologiques, ainsi que les avancées faites sur le sujet.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur 3 cas de syndromes neurologiques paranéoplasiques colligés au service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, s'étalant sur 6 ans, de janvier 2014 à décembre 2020.

Résultats : l'âge moyen des patients était de 56.3 ans avec un sex-ratio=0,5. La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique était présente dans 67% des cas, et était associée à un cancer du sein, et à un cancer pulmonaire à petite cellule. L'autre cancer retrouvé était un cancer de la jonction œsogastrique. Un seul patient avait bénéficié d'une recherche d'anticorps, qui est revenue positif pour anti-Ri. La TEP-FDG a été réalisée chez 2 patients, et a objectivé chez les 2 patients des anomalies non détectés par les moyens d'imageries conventionnelles. Les cancers ont été confirmés dans les 3 cas par une étude histologique. 2 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical et ont eu une bonne évolution. 1 patient est décédé suite à une récurrence métastatique de son cancer.

Abstract

Title : Paraneoplastic neurological syndromes : Study of three cases and review of the literature

Author : Wathik Schiyth

Keywords : Neurological–paraneoplastic syndromes–cerebellar degeneration–NMDAr–onconeural antibodies–cancer–immunotherapy.

Study objective : To report the clinical, paraclinical and therapeutic aspects of paraneoplastic neurological syndromes, highlighting new physiopathological hypotheses, as well as the advances made on the subject.

Materials and methods : This is a retrospective epidemiological study on 3 cases of paraneoplastic neurological syndromes collected at the oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes, spanning 6 years, from January 2014 to December 2020.

Results : the mean age of the patients was 56.3 years with a sex–ratio = 0,5. Paraneoplastic cerebellar degeneration was present in 67% of cases, and was associated with breast cancer, and small cell lung cancer (SCLC). The other cancer found was esogastric junction cancer. Only one patient had been tested for antibodies, which came back positive for anti–Ri. The PET–FDG was performed in 2 patients, and objectified in the 2 patients abnormalities not detected by conventional imaging. The cancers were confirmed in all 3 cases by a histological study. 2 patients underwent surgical treatment and had a good outcome. 1 patient died following a metastatic recurrence of his cancer.

الملخص

العنوان: متلازمات الأبعاد الورمية العصبية: دراسة ثلاث حالات ومراجعة الأدبيات

المؤلف: واثيك شيث

الكلمات الأساسية: الاعراض العصبية النظرية للورم، مستقبلات حمض الميثيل الأسبارتيك، التنكس

المخيخي مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي، سرطان، علاج مناعتي

هدف الدراسة: الإبلاغ عن الجوانب السريرية، الشبه السريرية، والعلاجية للمتلازمات العصبية المصاحبة

للورم، مع تسليط الضوء على الفرضيات الفيزيولوجية المرضية الجديدة، بالإضافة إلى التقدم المحرز في هذا الموضوع..

المواد والطرق: هذه دراسة وبائية بأثر رجعي على 3 حالات من المتلازمات العصبية ذات الأبعاد الورمية

التي تم جمعها في قسم الأورام بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس ، على مدى 6 سنوات ، من يناير 2014 إلى ديسمبر 2020.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى 56.3 سنة بحصة جنسية = 0.5. كان التنكس المخيخي ذو الأبعاد

الورمية موجودًا في 67% من الحالات ، وكان مرتبطًا بسرطان الثدي وسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة. السرطان

الآخر الذي تم العثور عليه هو سرطان الموصل المريئي. تم فحص مريض واحد فقط بحثًا عن الأجسام المضادة،

والتي جاءت إيجابية لمضادات النوع الثاني من الأجسام المضادة النووية العصبية. تم إجراء التصوير المقطعي

بالانبعاث البوزيتروني للفلورو-ديوكسي-الجلوكوز في مريضين ، وأظهر خلل لم يتم اكتشافه بواسطة التصوير

التقليدي. تم تأكيد السرطانات في جميع الحالات الثلاث من خلال دراسة نسيجية. خضع مريضان للعلاج الجراحي

وحصلا على نتائج جيدة. توفي مريض واحد بعد نكس السرطان النقيلي.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

Identité

Nom / prénom :

N° dossier :

N° téléphone :

Sexe : M F

Age :

Profession :

Origine :

Couverture médicale : Mutuelle des FAR CNOPS CNSS Autres

Antécédents

Antécédents Personnels :

Médicaux :

Diabète HTA Obésité Allergie Néoplasie (si oui préciser :)

Autres :

Toxique :

Œnolisme Tabac (nombre

de paquet-année :)

Chirurgicaux :

Antécédents Familiaux :

Néoplasie (si oui préciser :)

Autres :

Clinique

1. Délai de consultation :

≤ 4-6 semaines entre 6-12 semaines > 12 semaines

2. Signes généraux :

Fièvre (si chiffré : ...)

Asthénie amaigrissement (si chiffré : ...) anorexie prise de poids

(si chiffré : ...)

3. Signes fonctionnels :

- Symptômes d'atteinte du SNC

Trouble de la mémoire altération de l'état mental symptômes
psychiatrique

Crises comitiales dysarthrie

tremblements Mouvements oculaires incontrôlés

trouble de l'apprentissage

contraction musculaire brusque et involontaire Trouble du
comportement

trouble de l'équilibre et de la marche

Autres :

.....
.....

- Symptômes d'atteinte du SNP

douleurs et/ou paresthésies asymétriques des membres supérieurs

troubles sensitives progressives aux 4 membres

ataxie sensitive des mains

mouvements pseudo

athétosiques des mains

nausée vomissement satiété précoce constipation

douleurs abdominales

hypotension orthostatique xérostomie

xérophtalmie

troubles du rythmes cardiaque anomalie pupillaire

Autres :

.....
.....

- Symptômes d'atteinte de la jonction-neuromusculaire et myopathie

parésie débutante aux membres inférieurs dysphagie

dysfonction érectile

papules de Gottron éruption héliotrope

érythème péri-unguéal douloureux à la pression

Autres :

.....
.....

4. examen clinique

Tension artérielle : ... poids : ... taille : IMC : ...

Etat général : conservé altéré

Etat des conjonctifs : normal décoloré autres :

Examen de la nuque : souple rigide

Orientation dans l'espace : oui non

orientation dans le temps : oui non

Examen de la marche : ataxique dandinement à petit pas autres : ...

Manœuvre du barré :

Manœuvre de Mingazzini :

Evaluation fonctionnelle du mouvement :

.....
.....
.....

reflexe ostéotendineux : présent absent symétrique asymétrique

signe de Babinski : positif négatif

signe de Hoffmann : positif négatif

examen de la sensibilité :

- Superficielle :

.....
.....

- Profonde :

.....
.....

manœuvre doigt-nez : normale anormale à droite anormale à gauche

manœuvre talon-genou : normale anormale à droite anormale à gauche

examen des paires crâniennes :

.....
.....
.....

Examen des fonctions supérieures :

.....
.....

Examen musculaire :

Douleur :

.....

Reflexe idiomusculaire :

.....

Présence d'amyotrophie :

.....

Autre anomalie de l'examen neurologique :

.....

Autre anomalie du reste de l'examen somatique :

.....

Paraclinique

1. biologie

a. non spécifique

NFS CRP ionogramme glycémie marqueurs tumoraux

ANCA/ANA

Bilan toxique recherche de maladie vénérienne étude

du LCR

b. spécifique : anticorps bien caractérisés

anti-Hu anti-Yo anti-CV2 anti-Ri anti-Ma2 anti-Amphiphysine

Autre (selon presentation): ...

2. Radiologique

Echographie TDM thoraco-abdomino-pelvienne écho-endoscopie

IRM cérébrale

mammographie

PET-Scan

3. Preuve histologique du cancer

- Biopsie

Date :

Origine du prélèvement :

Résultat :

- Pièce chirurgicale

Date :

Type d'intervention :

Résultat :

TRAITEMENT

1. Carcinologique

a. Chirurgie

Tumeur résécable : oui non

Chirurgie :

- curative palliative

- Geste :

- Date :

b. Chimiothérapie/radiothérapie

- Néo-adjuvantes :

- Protocole

- Nombre de cures

- Réponse :

- Régression

- Stabilisation

- Progression

- Effets indésirables :

- Adjuvant :

- Protocoles

- Nombres de cures

- Effets indésirables

- Palliative

- Protocole :

- Nombre de cure :

- Réponse : régression

- complète : clinique radiologique biologique
- partielle : clinique radiologique biologique
- progression : clinique radiologique biologique
- stabilisation : clinique radiologique biologique

2. Immunothérapie

a. Première intention

- méthylprednisone intraveineuse : oui non ; si oui dose :
- Immunoglobulines intraveineuses : oui non ; si oui dose :
- Echange plasmatique : oui non

b. Deuxième intention

- Rituximab : oui non
- Cyclophosphamide : oui non
- Mycophénolate mofétil : oui non
- Azathioprine : oui non
- Méthotrexate : oui non

3. Traitements symptomatiques

- Antiépileptiques : oui non
- Propanolol : oui non
- Anticholinergiques : oui non
- Amitriptyline : oui non
- Autres :

SURVEILLANCE

•• Rythme :

•• Moyens :

SURVIE

••Date du diagnostic :

••Date du décès ou des dernières nouvelles :

Survie globale en mois :

| | OBSERVATION 1 | OBSERVATION 2 | OBSERVATION 3 |
|-----------------------|--|--|--|
| Sexe | Femme | Homme | Femme |
| Age (années) | 62 | 58 | 49 |
| Signes fonctionnels | Marche instable progressive, dysarthrie, difficulté à effectuer les tâches quotidiennes. | Trouble de l'équilibre d'installation subaiguë affectant la posture, la marche et la parole. | Troubles de la mémoire et du comportements, crises épileptiques partielles et mouvements anormaux, 2 ans après : dysphagie basse progressive |
| Examen clinique | Syndrome cérébelleux, incluant troubles de l'équilibre, de la marche et de l'exécution rapide de mouvements volontaire | Syndrome cérébelleux stato-cinétique isolé. | Amnésie antérograde et syndrome pyramidal |
| Examens paracliniques | TEP-FDG : Point chaud anormal quadrant supérieur externe du sein gauche Anatomopathologie : carcinome canalaire infiltrant | TEP : hyperfixation proximale du segment antérieur du lobe supérieur gauche Bronchoscopie: bourgeon tumoral endo-bronchique Anatomopathologie : CPPC | IRM cérébrale : Hypersignal bi-hippocampique. Fibroscopie œsogastroduodénale et biopsie : adénocarcinome de la JOG |
| Diagnostic retenu | Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique | Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique | Encéphalite limbique paranéoplasique |
| Cancer associé | Cancer du sein | CPPC | Cancer de la JOG |
| AON associé | Anti-Ri | Non recherché | Non recherché |
| Traitements reçus | Traitement initial : méthylprednisolone 1g/jr pdt 4 jrs IV Puis : traitement de la tumeur, chimiothérapie adjuvante (docétaxel, carboplatine, Herceptin) | Radiochimiothérapie : Cisplatine et étoposide | Initial : corticoïdes Puis : Traitement de la tumeur, chimiothérapie |
| Evolution | Amélioration clinique, Négativation des anticorps après 5 mois Pas de récurrence | Récurrence métastatique hépatique après 3 mois, décès du patient 1 mois plus tard | Bonne évolution sur 2 ans |

BIBLIOGRAPHIES

- [1]. Othmane Zouiten, Zineb Benbrahim, Lamiae Amaadour, Nawfel Mellas. « La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique révélant une récurrence métastatique du cancer d’ovaire » Pan Afr Med J. 2019 ; 33 : 281
- [2]. Jérôme Honnorat and Jean-Christophe Antoine. « Paraneoplastic neurological syndromes » Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2 :22 doi :10.1186/1750-1172-2-22
- [3]. Dr Anastasia Zekeridou, RUXANDRA IANCU FERFOGLIA, Prs RENAUD DU PASQUIER et PATRICE H. LALIVE « syndrome neurologique paranéoplasique : mise à jour » Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 832-9
- [4]. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. JNeurol. 2010 ; 257 :509-17.
- [5]. Lennon VA, Iorio R. « Neural antigen specific autoimmune disorders ». Immunologie Revue 2012 ;248 :104-21.
- [6]. de Graaf MT, Beukelaar JW, Haasnoot GW, Levering WH, Rogemond V, Didelot A, et al. HLDA-DQ2+ individuals are susceptible to Hu-Ab associated paraneoplastic neurological syndromes. J Neuro immunologie. 2010; 226:147-9
- [7]. Hillary RP, Ollila HM, Lin L, Detestret V, Rogemond V, Picard G, et al. Complex HLA association in paraneoplastic cerebellar ataxia with anti-Yo antibodies. J Neuroimmunol. 2018; 315:28-32.
- [8]. van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA, Verdijk RM, Haasnoot GW, Thijs RD, et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLADRB4. Ann Neurol. 2017;81(2):193-8.
- [9]. Mueller SH, et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis. Ann Neurol. 2018;83(4):863-9.

- [10]. Giometto B et al. Paraneoplastic neurological syndrome in the PNS Euronetwork Database. *Arch Neurol*. 2010;67(3):330–5.
- [11]. Lancaster E. Paraneoplastic disorders. *Continuum*. 2017;23(6):1653–79.
- [12]. Henson RA, Urich H. *cancer nervous system*. Oxford: Blackwell scientific publications: 1982:344–5.
- [13]. Graus F, Keime–Guibert F, Reñe R, Benhahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti–Hu–associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124:1138–4
- [14]. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for Paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ;75 :1135–40
- [15]. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404
- [16]. J Honnorat *Actualités 2008 des syndromes neurologiques paranéoplasiques* *Revue Neurol* 165 (2009) S59–S65
- [17]. Honnorat J. onco–neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptom in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRPM5 antibodies. *J neurol Neurosurg psychiatrie* 2009; 80:412–6
- [18]. Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice–Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):776–85.
- [19]. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti–LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long–term follow–up. *Neurology*. 2016;87:1–8.

- [20]. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009;65(9):424–34.
- [21]. Graus F, Boronat A, Xifró X, Boix M, Svigelj V, García A, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010;74:857–9.
- [22]. Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, Martínez B, Sevilla T, Blasco R, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor *Neurology*. 2010;74:857–9.
- [23]. Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology*. 2011;76:795–800.
- [24]. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo-Artigues MI, et al. Investigations in GABA(A) receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology*. 2017;88:1012–20.
- [25]. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Neurology*. 1982;1:844–5.
- [26]. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77:1698–701.
- [27]. Spatola M, Sabater L, Planaguma J, Martinez-Hernandez E, Armangué T, Prüss H et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects. *Neurology* 2018;0:1–9.
- [28]. MONICA JUNEJA, SATNAM KAUR, DEVENDRA MISHRA AND SILKY JAIN. Ophelia Syndrome: Hodgkin Lymphoma with Limbic Encephalitis. *INDIAN PEDIATRICS* 2015 Apr;52(4):335–6.

- [29]. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25–36
- [30]. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:157–65.
- [31]. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Izuka T, Kawachi I, Bataller L, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2013;81:1058–63.
- [32]. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch L, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79:1094–100.
- [33]. Nathoo, N., Anderson, D., & Jirsch, J. (2021). Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis Correlates with Poor Functional Outcome and Death. *Frontiers in neurology*, 12, 686521.
- [34]. Hébert J, Riche B, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Psimaras D, Alentorn A, Berzero G, Desestret V. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurology–Neuroimmunology Neuroinflammation.* 2020 Nov 1 ;7(6).
- [35]. McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ, Parisi JE, Klein CJ, Lennon VA. Purkinje-cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments. *Arch Neurol.* 2011 ;68(10) :1282–9.
- [36]. Ducray F, Demarquay G, Graus F, Decullier E, Antoine JC, Giometto B, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS euronetwork experience. *Eur J Neurol.* 2014; 21:731–5.

- [37]. bernal F. anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and hodgkin's disease. *Neurol* 2003; 60:230-4
- [38]. Bazine, A., Fetohi, M., Berri, M. A., Oufroukhi, Y., Ichou, M., & Errihani, H. (2014). Occult breast carcinoma presenting with anti-Ri-associated paraneoplastic cerebellar degeneration revealed with FDG-PET. *Cancer Clin Oncol*, 4, 9-13.
- [39]. Pike M. Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013; 112:1209-11.
- [40]. Klaas JP, Ahlskog E, Pittock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1598-607.
- [41]. Franz Blaes & Backialakshmi Dharmalingam (2016): Childhood opsoclonusmyoclonus syndrome: diagnosis and treatment, *Expert Review of Neurotherapeutics*, DOI:10.1080/14737175.2016.1176914
- [42]. Brunklaus A, Pohl K, Zuberi SM, de Sousa C. Outcome and prognostic features in opsoclonus-myoclonus syndrome from infancy to adult life. *Pediatrics* 2011 Aug;128(2):e388-94.
- [43]. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset opsoclonusmyoclonus syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1598-1607
- [44]. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and immunological features of opsoclonus-myoclonus syndrome in the era of neuronal cell surface antibodies. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):417-24.
- [45]. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. *Frontiers in neurology*. 2017 Sep 11;8:468.

- [46]. Oh, S. Y., Kim, J. S., & Dieterich, M. (2019). Update on opsoclonus myoclonus syndrome in adults. *Journal of neurology*, 266(6), 1541–1548.
- [47]. Campos LG, Trindade RA, Faistauer Â, Pérez JA, Vedolin LM, Duarte JÁ. Rhombencephalitis: pictorial essay. *Radiologia brasileira*. 2016 Sep;49:329–36.
- [48]. Blaes F. Paraneoplastic brain stem encephalitis. Current treatment options in neurology. 2013 Apr 1;15(2):201–9.
- [49]. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-ma2 associated encephalitis. *Brain*. 2004;127:183144.
- [50]. Ortega-Suero G, Sola-Valls N, Escudero D, Saiz A, Graus F. Síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a anticuerpos anti-Ma y anti-Ma2. *Neurologia*. 2018;33(1):18–27.
- [51]. Saiz A, Bruna J, Stourac P, Vigliani MC, Giometto B, Grisold W, et al. Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:404–7.
- [52]. Madhavan AA, Carr CM, Morris PP, Flanagan EP, Kotsenas AL, Hunt CH, Eckel LJ, Lindell EP, Diehn FE. Imaging review of paraneoplastic neurologic syndromes. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Dec 1;41(12):2176–87.
- [53]. Alexopoulos H, Dalakas MC. A critical update on the immunopathogenesis of stiff person syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(11):1018–25.
- [54]. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord*. 2002;17(5):853–66.
- [55]. Sarva H, Deik A, Ullah A, et al. Clinical spectrum of stiff person syndrome: a review of recent reports. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:340.

- [56]. Ariño H, Hötberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernandez E, Armangué T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurol.* 2015;72(8):874-81.
- [57]. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology.* 2008;71:19558.
- [58]. McCabe DJH, Turner NC, Chao D, Leff A, Gregson NA, Womersley HJ, et al. Paraneoplastic stiff person syndrome" with metastatic adenocarcinoma and anti-Ri antibodies. *Neurology.* 2004;62:1402-4.
- [59]. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014;137:2178-92.
- [60]. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology.* 2014;83:1797-803.
- [61]. MICHEL F, SEVRIN P, TATU L, MONNIER G, TOUSSIROT E. Stiff-man syndrome ou syndrome de l'homme raide. *La Lettre du rhumatologue.* 2001(269):17-22.
- [62]. Ohguro H, Yokoi Y, Ohguro I, Mamiya K, Ishikawa F, Yamazaki H, Metoki T, Takano Y, Ito T, Nakazawa M. Clinical and immunologic aspects of cancer-associated retinopathy. *American journal of ophthalmology.* 2004 Jun 1;137(6):1117-9.
- [63]. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. *Autoimmun Rev.* 2009;8:410-414.
- [64]. Eichen JG, Dalmau J, Demopoulos A, et al. The photoreceptor cell-specific nuclear receptor is an autoantigen of paraneoplastic retinopathy. *J Neuro ophthalmol* 2001; 21: 168-72.

- [65]. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*. 2007 Sep 1;6(9):805–15.
- [66]. Al-Harbi T, Al-Sarawi A, Binfalah M, Dermime S. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with stomach carcinoid tumor. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2014 Sep 1;7(3):116–9.
- [67]. Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: An update. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2015 Sep;18(Suppl 1):S11.
- [68]. Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Archives of Neurology*. 2008 May 1;65(5):629–32.
- [69]. Cai G, He D, Chu L, Dai Q, Xu Z, Zhang Y. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders: three new cases and a review of the literature. *International Journal of Neuroscience*. 2016 Jul 2;126(7):660–8.
- [70]. Antoine JC, Mosnier JF, Absi L, Convers P, Honnorat J, Michel D. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:7–14
- [71]. Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K, Vial C, Petiot P, Honnorat J, et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain*. 2009;132:1723–33
- [72]. Camdessanché JP, Jousserand G, Franques J, Pouget J, Delmont E, Créange A, et al. A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuronopathies: a French collaborative study. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:331–40
- [73]. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho E, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological and pathological study. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:28–34.

- [74]. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001;49:214–21.
- [75]. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanché JP, Carpentier AF, Rogemond V, et al. Onconeural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):412–6.
- [76]. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, Pittock SJ, Flanagan EP, Schmeling JE, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology*. 2018;90:e103–10.
- [77]. McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, Fealey RD, Pittock SJ. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological and serological accompaniments. *Arch Neurol*. 2009;66(6):735–41
- [78]. Antoine JC, Robert-Varvat F, Maisonobe T, Créange A, Franques J, Mathis S, et al. Testing the validity of a set of diagnostic criteria for sensory neuronopathies: a francophone collaborative study. *J Neurol*. 2014;261:2093–100.
- [79]. Oki Y, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, et al. Ataxic vs painful form of paraneoplastic neuropathy. *Neurology*. 2007;69:564–72.
- [80]. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study. *Brain*. 2002;125:166–75.
- [81]. Taverna JA, Babiker HM, Yun S, Bishop MC, Lau-Braunhut S, Meyer PN, et al. The great masquerader of malignancy: chronic intestinal pseudo-obstruction. *Biomarker Res*. 2014;2:23.

- [82]. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:373–9.
- [83]. Badari A, Farolino D, Nasser E, Mehboob S, Crossland D. A novel approach to paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction. *Support Care Cancer.* 2012;20:425–8
- [84]. Li Y, Jammoul A, Mente K, Li J, Shields RW, Vernino S, et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve.* 2015;52:386–91.
- [85]. Vernino S, Lox PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med.* 2000;343:847–55.
- [86]. Muccioli L, Nicodemo M, Cortelli P, Guarino M. Subacute-onset paraneoplastic autonomic neuropathy associated with prostate cancer. *Clinical Autonomic Research.* 2020 Dec;30(6):579–80.
- [87]. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert–Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *The Lancet Neurology.* 2011 Dec 1;10(12):1098–107.
- [88]. LENNON VA, LAMBERT EH. Autoantibodies bind solubilized calcium channel- ω -conotoxin complexes from small cell lung carcinoma: a diagnostic aid for Lambert–Eaton myasthenic syndrome. In *Mayo Clinic Proceedings* 1989 Dec 1 (Vol. 64, No. 12, pp. 1498–1504). Elsevier.
- [89]. Lang B, Newsom–Davis J, Peers C, Prior C, Wray DW. The effect of myasthenic syndrome antibody on presynaptic calcium channels in the mouse. *The Journal of physiology.* 1987 Sep 1;390(1):257–70

- [90]. Sharp L, Vernino S. Paraneoplastic neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2012;46(6):841–50.
- [91]. van Sonderen A, Wirtz PW, Verschuuren JJ, Titulaer MJ. Paraneoplastic syndromes of the neuromuscular junction: therapeutic options in myasthenia gravis, lambert–eaton myasthenic syndrome, and neuromyotonia. *Current treatment options in neurology*. 2013 Apr 1;15(2):224–39.
- [92]. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1971 Sep;183(1):183–99.
- [93]. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert–Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:359–63.
- [94]. Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert–Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:129–34.
- [95]. Graus F, Vincent A, Pozo–Rosich P, Sabater L, Saiz A, Lang B, et al. Anti–glial nuclear antibody: marker of lung cancer–related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol*. 2005;165:166–71.
- [96]. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, Sabater L, Graus F, Hegeman IM, et al. SOX antibodies in small–cell lung cancer and Lambert–Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol*. 2009;27:4260–7.
- [97]. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton–Jones D, Klooster R, Willcox N, Potman M, Smitt PA, Kuks JB, Roep BO. Clinical Dutch–English Lambert–Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small–cell lung cancer in the LEMS. *Journal of clinical oncology*. 2011 Mar 1;29(7):902–8.

- [98]. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol.* 2017;8:992.
- [99]. Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol.* 2015;42(2):282–91.
- [100]. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis. A population-based study. *Lancet.* 2011;357:96–100.
- [101]. Rogers A, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res.* 2017;
- [102]. Howard Jr JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2018 Jan;1412(1):113–28.
- [103]. Cetin H, Vincent A. Pathogenic mechanisms and clinical correlations in autoimmune myasthenic syndromes. *Semin Neurol.* 2018;38:344–54.
- [104]. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7270–5.
- [105]. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:474512.
- [106]. Ruelle L, Bentea G, Sideris S, El Koulali M, Holbrechts S, Lafitte JJ, Grigoriu B, Sculier C, Meert AP, Durieux V, Berghmans T. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature Part 4: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. *Lung Cancer.* 2017 Sep 1;111:150–63.

- [107]. Maddison, P. Neuromyotonia. *Clin. Neurophysiol.* 2006, 117, 2118–2127.
- [108]. Sawlani K, Katirji B. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Continuum.* 2017;23(5):1437–50.
- [109]. Liewluck T, Klein CJ, Jones LK. Cramp–fasciculation syndrome in patients with and without neural autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2014;49:351–6.
- [110]. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain.* 2002 Aug 1;125(8):1887–95.
- [111]. Vernino S, Lennon VA. Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle Nerve.* 2002;26:702–7.
- [112]. Vincent A, Pettingill P, Pettingill R, Lang B, Birch R, Waters P, et al. Association of leucine–rich glioma inactivated protein 1, contactin–associated protein 2 and contactin 2 antibodies with clinical features and patient–reported pain in acquired neuromyotonia. *JAMA Neurol.* 2018;
- [113]. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol.* 2012;72(2):241–55.
- [114]. Torres–Vega E, Mancheño N, Cebrián–Silla A, Herranz–Pérez V, Chumillas MJ, Morís G, et al. Netrin–1 receptor antibodies in thymoma–associated neuromyotonia with myasthenia gravis. *Neurology.* 2017; 88:1–8.
- [115]. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia–Merino A et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti–Ma2 associated encephalitis. *Neurology,* 2007;68:900–5.
- [116]. Altman AJ, Baehner RL. Favorable prognosis for survival in children with coincident opso–myoclonus and neuroblastoma. *Cancer.* 1976;37(2):846–852.

- [117].Greenlee JE, Burns JB, Rose JW, et al. Uptake of systemically administered human anticerebellar antibody by rat Purkinje cells following blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol.* 1995;89(4):341-345.
- [118].Tanaka K, Ding X, Tanaka M. Effects of antineuronal antibodies from patients with paraneoplastic neurological syndrome on primary-cultured neurons. *J Neurol Sci.* 2004;217(1):25-30.
- [119].Graus F, Illa I, Agusti M, et al. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci.* 1991;106(1):82-8
- [120].Hormigo A, Dalmau J, Rosenblum MK, et al. Immunological and pathological study of anti-Ri-associated encephalopathy. *Ann Neurologie.* 1994 ;36(6) :896-902.
- [121].Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology.* 2011;77(6):589-593.
- [122].Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroscience.* 2010;30(17):5866-5875.
- [123].Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathology.* 2009 ;118(6) :737-743.
- [124].Manto M, Dalmau J, Didelot A, et al. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:31.
- [125].Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2021 Jan ;14 :1756286420985323.

- [126].Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems. *Handbook of clinical neurology*. 2014 Jan 1; 121:1159–79.
- [127].Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JC, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leypoldt F, McKeon A. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2021 Jul 1;8(4).
- [128].Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*. 1985 Apr 1;35(4):538
- [129].Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB. Hu antigens: Reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995 ;38 :102–10.
- [130].Vernino S, Eggenberger ER, Rogers LR, Lennon VA. Paraneoplastic neurological autoimmunity associated with ANNA-1 autoantibody and thymoma. *Neurology* 2002; 59:929–32
- [131].Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2001 Sep;50(3):301–11.
- [132].Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. 2001; 50:339–48.
- [133].McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ, et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments. *The cerebellum and beyond*. *Arch Neurol* 2011; 68:1282–9.

- [134]. Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 49:146-54
- [135]. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology* 2018; 90 : e103-e110. Crossref. PubMed
- [136]. Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002 ; 51 : 625-630. Crossref. PubMed
- [137]. Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365: 1406-1411. Crossref. PubMed
- [138]. Joubert B, Honnorat J. Syndromes neurologiques paranéoplasiques. *La Lettre du neurologue*. 2014;3:96-101
- [139]. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens- pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-90
- [140]. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014; 123:3230-8
- [141]. Graaff E De, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta / notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012; 71:815-24
- [142]. Greene M, Lai Y, Baella N, Dalmau J, Lancaster E. Antibodies to delta / notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and Hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol* 2014; 71:1003-8.

- [145].Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia Sarosh. *Brain* 2010; 133:2734-48.
- [146].Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:39-47.
- [147].Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10:63-74.
- [148].Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin*. 2018; 36:675-85.
- [149].Boire A, Khakoo Y. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. In *Swaiman's Pediatric Neurology* 2017 Jan 1 (pp. 925-931). Elsevier.
- [150].Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Kearns J, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology*. 2011 ;76 :2089-95.
- [151].Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015 ;84 :2403-12.
- [152].Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012 ; 135 :3453-68.
- [153].Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Presse médicale* (Paris, France : 1983). 2007 Mar 30 ;36(10 Pt 2) :1418-26.

- [154]. Banayan S, Janier M, Ninet J, Delmas P, Thivolet C, Pellet O, Guillerma-Zucchi N, Billotey C. Syndromes paranéoplasiques : intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluoro-déoxyglucose (FDG). *Médecine Nucléaire*. 2008 May 1 ;32(5) :281–90.
- [155]. Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, Dalmau J, Gerloff C, Lewerenz J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012 July 1 ;83(7) :681–6.
- [156]. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010 Jan 1 ;81(1) :42–5.
- [157]. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010; 133:1655–67
- [158]. Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5–2012: updated guideline for the diagnosis of anti-neuronal antibodies. *Clin Neuropathol*. 2012;31(5):337–41.
- [159]. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, Español-Rego M, Sabater L, Querol L, Illa I, Dalmau J, Graus F. Caveats and pitfalls of SOX1 autoantibody testing with a commercial line blot assay in paraneoplastic neurological investigations. *Frontiers in immunology*. 2019 Apr 12; 10:769.
- [160]. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):19–e3.

- [161].Graus F, Dalmau J.' Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors.' *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):535-548.
- [162].Oppenheim H. Uber hirnsymptome bei carcinomatose ohne nachweisbare veränderungen im gehirn. *Charite-Ann Berlin.* 1888 ;13 :335-344
- [163].Auchè M. Des nevrites peripheriques chez les cancéreux. *Rev Med.* 1890;10 :785-807.
- [164].Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1948;11(2):73-87.
- [165].Wilkinson PC. Serological findings in carcinomatous neuromyopathy. *Lancet.* 1964 ;1(7346):1301-1303.
- [166].Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 ;71(2) :59-72.
- [167].Trotter JL, Hendin BA, Osterland CK. Cerebellar degeneration with Hodgkin disease. An immunological study. *Arch Neurol.* 1976 ;33(9):660-661.
- [168].Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol.* 1983 ;14(6):609-613.
- [169].Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1788-1795.
- [170].Honnorat J, Byk T, Kusters I, et al. Ulip/CRMP proteins are recognized by autoantibodies in paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurosci.* 1999;11(12):4226-4232.

- [171].Jitprapaikulsan J, Paul P, Thakolwiboon S, Mittal SO, Pittock SJ, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neuro-Oncology Practice*. 2021 Feb 24.
- [172].Rauschkolb PK, Posner JB. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. In the *Autoimmune Diseases* 2014 Jan 1 (pp. 835–851). Academic Press.
- [173].Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *The Lancet Neurology*. 2002 Sep 1 ;1(5) :294–305.
- [174].Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2003; 53:580–7.
- [175].Vernino S, O’Neill BP, Marks RS, O’Fallon JR, Kimmel DW. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol*. 2004 ;6(1) :55–62.
- [176].Cohen J, Sotoca J, Gandhi S, Yeshokumar AK, Gordon–Lipkin E, Geocadin RG, Frick KD, Probasco JC, Venkatesan A. Autoimmune encephalitis: a costly condition. *Neurology*. 2019 Feb 26 ;92(9) : e964–72. *Neurology* 2019 ;2 : e964–e972
- [177].Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population–based study. *J Neurol* 2020; 267:26–35.
- [178].Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018 ;83 :166–177.
- [179].Sonderen A, Thijs R, Coenders E, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long–term follow–up. *Neurology* 2016; 87:1449–1456.
- [180].Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, et al. N–methyl–D–aspartate receptor antibody mediated neurological disease: results of a UK–based surveillance study in children. *Arch Dis Child* 2015; 100:521–526.

- [181].Ho AC-C, Chan SH-S, Chan E, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: incidence and experience in Hong Kong. *Brain Dev* 2018; 40: 473-479.
- [182].Toudou-Daouda M, Filali-Adib A, Slassi A, Belahsen MF, Souirti Z. Limbic encephalitis: Experience of a moroccan center. *Brain and behavior*. 2019 Jan; 9 (1) : e01177.
- [183].ABOUZID, Z. (2008). la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique à propos de 01 cas de cancer de sein (Doctoral dissertation), Université Mohammed V-SOUISSI-FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT
- [184].Elomrani F, Ouziane I, Boutayeb S, Bensouda Y, Mrabti H, Errihani H. Ovarian cancer revealed by paraneoplastic cerebellar degeneration : case report. *Pan African Medical Journal*. 2014 ;18(1).
- [185].SABAR, J. (2016). Les syndromes neurologiques paranéoplasiques : Etude de quatre cas et revue de la littérature (Doctoral dissertation), Université Mohammed V-SOUISSI-FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT
- [186].Nabil A, Houyam T, Adil B, Jawad O, Ahmed B. Severe paraneoplastic parkinsonism : a rare cause revealing breast cancer. *Journal of Clinical Neurology*. 2017 Jul 1 ;13(3) :310-1.
- [187].Bouanani N, Aasfara J, Hajjij A, Ouhabi H. Hodgkin's lymphoma presenting with an unusual horizontal Nystagmus and vertigo. *Tunis Med*. 2020 Nov ;98(11) :869-872. PMID : 33479986.
- [188].Badaoui M. Cerebellar Syndrome Revealing Carcinoma of The Cavum. *Sch J Med Case Rep*. 2021 May ;5 : 614-6.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسماً بالله العظم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.

وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.

وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلاً صحة مريضى هدفي الأول.

وأن لا أفتشي الأسرار المعهودة إلي.

وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة ليلى.

وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بشرفي.

والله على ما أقول شهيد



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/315

سنة 2021

متلازمات الأبعاد الورمية العصبية
تجربة بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 3 حالات ومراجعة الأدبيات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/22

من طرف

السيد واثيك شيث

المزداد في 21 نونبر 1989 بمروني

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الاعراض العصبية النظرية للورم - مستقبلات حمض الميثيل الأسبارتيك -
التنكس المخيخي مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي - سرطان - علاج مناعتي

اللجنة

السيد عمر بولهرود..... الرئيس
أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب
السيد عزيز بازين..... المشرف
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
السيد محمد سيناء.....
أستاذ مبرز في التشريح المرضي الدقيق
السيد توفيق أفريشة..... أعضاء
أستاذ مبرز في علم الأشعة
السيد عكاشة نعمة.....
أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب
السيدة مها آيت بري..... عضو مشارك
أستاذة مساعدة في علم الأمراض العصبية