

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 268

LES SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANEOPLASIQUES:  
ETUDE DE QUATRE CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

Mlle Jihane SABAR  
*Née le 27 juillet 1989 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES** : Syndrome neurologique paranéoplasique – Anticorps onconeuraux –  
Cancer – Immunothérapie.

JURY

Mr. E. BOUMDIN

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

JUGES

Mr. F. ZOUAIDIA

Professeur d'Anatomie Pathologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الصَّادِقِ  
العَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOU DI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique  
Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUNINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZA OUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. ESSAMRI Wafaa  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saïda\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leïla  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AMMAR Haddou\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GANA Rachid  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Neuro chirurgie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BIIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAIKHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
 Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 Pr. ALAOUI KATIM  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 Pr. ANSAR M'hammed  
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 Pr. BARKYOU Malika  
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
 Pr. DAKKA Taoufiq  
 Pr. DRAOUI Mustapha  
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

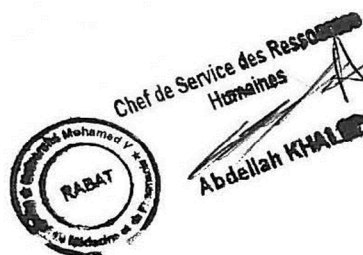
Physiologie  
 Biochimie – chimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Génétique Humaine  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Histologie-Embryologie  
 Biochimie – chimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# *Dédicaces*

## *A mes très chers parents*

*Je ne saurais vous exprimer l'étendue de ma reconnaissance et de ma fierté, je ne serai rien sans vos efforts, vos sacrifices, votre infinie patience et votre totale abnégation.*

*Merci mes parents chéris, je vous aime*

## *A Assia, Chakib et Sara*

*Mes sœurs et mon frère chéris je vous remercie de votre soutien et nous souhaite d'être toujours unis dans la joie et l'amour de notre famille*

## *A mes grands parents, mes tantes, mes oncles et toute ma famille*

*Grandir au sein d'une si grande et belle famille est une chance inestimable, merci de vos encouragements et de votre bienveillance.*

*A mes amis, à mes confrères et compagnons de route  
Abdelkarim Naitdouch, Islam Ouassour, Imane Raounak  
et Nada Bachouchi*

*En souvenir des merveilleux moments que nous avons passés ensemble et  
dans l'espoir d'une amitié éternelle, je vous prie d'accepter mes sincères  
remerciements et mes souhaits les plus chers de réussite et de bonheur.*

*A tous ceux que j'ai oublié de citer  
A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à  
l'aboutissement de ce travail*

# *Remerciements*

*A mon maître et président de jury*

*Monsieur BOUMDINE El Hassane*

*Professeur de Radiologie à l'H.M.I. Med.V - Rabat*

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma  
soutenance de thèse, permettez-moi de vous exprimer ma profonde  
gratitude et mon plus grand respect.*

*A mon maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur BOURAZZA Ahmed*

*Professeur de Neurologie*

*Médecin chef du service de Neurologie à l'H.M.I. Med.V*

*– Rabat*

*Me confier ce travail a été un honneur, j'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et vous exprime ma profonde reconnaissance pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre implication.*

*A mon maître et juge de thèse*

*Monsieur BELMEKKI Abdelkader*

*Professeur d'Hématologie à l'H.M.I. Med.V – Rabat*

*Permettez-moi de vous exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de juger mon travail.*

*A mon maître et juge de thèse*

*Monsieur ZOUAIDIA Fouad*

*Professeur d'Anatomie pathologique au C.H.U. Ibn Sina*

*– Rabat*

*Veillez accepter l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance pour avoir accepté de juger mon travail.*

## *Liste des illustrations*

## Liste des abréviations

---

<b>AchR</b>	: Récepteur de l'acétylcholine
<b>AMPA</b>	: $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid
<b>ANCA</b>	: anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
<b>ANNA</b>	: anticorps anti-nucléaire neuronal
<b>CRMP</b>	: protéines médiatrices de réaction de collapsine
<b>AON</b>	: anticorps onconeuronaux
<b>CPK</b>	: Créatine phosphokinase
<b>CPNPC</b>	: Cancer pulmonaire non à petites cellules
<b>CPPC</b>	: Cancer pulmonaire à petites cellules
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>EEG</b>	: électroencéphalogramme
<b>EL</b>	: encéphalite limbique
<b>EMP</b>	: encéphalomyélite paranéoplasique
<b>ENMG ou EMG</b>	: électroneuromyogramme
<b>EPP</b>	: électrophorèse des protéines
<b>FDG-PET</b>	: Tomographie par Emission de Positons au Fluoro Désoxy Glucose
<b>FMS</b>	: Evaluation du Mouvement Fonctionnel
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oesogastroduodénale
<b>GABA</b>	: acide gamma-aminobutyrique

<b>GAD</b>	: glutamate acide décarboxylase
<b>LCS</b>	: Liquide cérebrospinal
<b>LGI</b>	: leucine rich glioma inactivated
<b>NMDA</b>	: N-méthyl-D-aspartate
<b>NMO</b>	: Neuromyéélite optique
<b>NSS</b>	: Neuropathie sensitive subaigue
<b>OM</b>	: Opsoclonus myoclonus
<b>RNP</b>	: ribonucléoprotéines
<b>SMLE</b>	: syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
<b>SNP</b>	: Syndrome neurologique paranéoplasique
<b>SPR</b>	: Syndrome de la personne raide
<b>TDM TAP</b>	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
<b>VGCC</b>	: canaux calciques voltage dépendants
<b>VGKC</b>	: canaux potassiques voltage dépendants
<b>VS</b>	: vitesse de sédimentation

## Liste des Figures

---

**Figure 1 :** PET SCAN : Lésion active du quadrant inférieur externe du sein gauche, absence de plage hyper ou hypo métabolique au niveau du parenchyme cérébral

**Figure 2 :** Syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) de la base de données de l'étude européenne sur les SNP : Type de SNP, Nombre

**Figure 3 :** Profil des AON dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP

**Figure 4 :** Types de tumeurs dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP

**Figure 5 :** IRM en coupes coronales en écho de spin pondéré T2 (à gauche) et en séquence FLAIR (à droite), montrant un hypersignal bilatéral du cortex hippocampique chez un patient présentant une encéphalite limbique associée à un carcinome épidermoïde du poumon

**Figure 6 :** IRM T2 en coupes sagittale et axiale de rachis cervical, montrant une lésion diffuse hyperintense du bulbe rachidien et de la moelle épinière cervicale supérieure, chez un patient atteint de NMO associée à un tumeur gastrique

**Figure 7 :** Critères diagnostiques des neuropathies périphériques paranéoplasiques

**Figure 8 :** Transit oesogastroduodéal: opacification rétrograde de la cavité gastrique par reflux du produit de contraste et absence de passage dans le duodénum, en faveur d'une gastroparésie, chez un patient présentant un CPPC et des anticorps anti-Hu

**Figure 9 :** Aspects immunohistochimiques des anticorps antineuronaux dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques

**Figure 10 :** Immuno-western blots sur protéines recombinantes et taille des antigènes spécifiques

## Liste des tableaux

---

**Tableau 1 :** Résultats de l'étude de nos quatre cas

**Tableau 2 :** Caractéristiques des Encéphalites limbiques en fonction du type d'anticorps associé

**Tableau 3 :** Anticorps onconeuraux dans la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique et cancers associés

**Tableau 4 :** Caractéristiques des AON caractérisés

**Tableau 5 :** Caractéristiques des AON partiellement caractérisés

**Tableau 6 :** Principaux AON à cibles antigéniques intracellulaires, présentés par ordre de fréquence

**Tableau 7 :** Principaux AON à cible antigénique membranaire

**Tableau 8 :** Traitements symptomatiques proposés dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques

# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>But du travail</b> .....	3
<b>Matériel</b> .....	5
A. Observation 1 :.....	6
B. Observation 2 :.....	8
C. Observation 3 :.....	10
D. Observation 4 :.....	14
<b>Discussion</b> .....	17
A. Epidémiologie.....	18
1. Fréquence.....	18
2. Profil des SNP et des AON.....	18
3. Profil tumoral.....	21
4. Sexe.....	23
B. Aspects cliniques.....	24
1. SNP du Système nerveux central.....	24
a. Encéphalomyélite paranéoplasique (EMP).....	24
b. Encéphalite limbique.....	26
c. Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP).....	32
d. Opsoclonus-myoclonus (om).....	35
e. Autres SNP du SNC.....	37
2. SNP du système nerveux périphérique.....	44
a. Neuronopathie sensitive subaigüe (NSS).....	44
b. Neuropathies dysautonomiques.....	46
3. SNP de la jonction neuromusculaire.....	49
a. Dermatopolymyosite.....	49
b. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.....	50
C. Physiopathologie.....	52
1. Mécanismes physiopathologiques :.....	52
2. Les anticorps onconeuraux :.....	58
D. Perspectives thérapeutiques.....	63

1. Objectifs :.....	63
2. Moyens thérapeutiques :.....	63
3. Traitement symptomatique .....	68
<b>Conclusion</b> .....	<b>70</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>72</b>
<b>Références</b> .....	<b>76</b>

# *Introduction*

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont des affections auto-immunes rares survenant en association à un cancer et ne s'expliquant pas par une complication métabolique, carencielle, métastatique, infectieuse ou iatrogène <sup>[1]</sup>. Ils concernent moins de 1% des cancers et précèdent leur découverte dans 65% des cas <sup>[2]</sup>.

Les SNP peuvent affecter toute partie du système nerveux central ou périphérique, y compris la jonction neuromusculaire, de façon isolée ou multifocale.

La découverte ces vingt dernières années d'une vingtaine d'anticorps onconeuronaux (AON) a permis une avancée majeure dans le diagnostic et la compréhension de ces syndromes. Les AON permettent d'établir l'existence du lien entre cancer et SNP, mais surtout s'avèrent être de précieux outils diagnostiques, puisque leur détection chez un patient donné permet d'affirmer l'origine paranéoplasique du syndrome neurologique dont il est atteint et d'orienter la recherche de la tumeur en cause. Cette tumeur étant précocement manifeste par le SNP, elle est souvent de petite taille et par conséquent difficilement détectable.

Les avancées radiologiques récentes permettent d'apporter une réponse à cette problématique, notamment le développement de la technique de la tomographie par émission de positons (TEP) au F-fluoro-déoxyglucose (FDG), outil performant lorsque l'imagerie conventionnelle a échoué <sup>[3]</sup>.

Les SNP sont une urgence thérapeutique. La précocité du diagnostic et du traitement oncologique et immunologique de la tumeur et du syndrome neurologique conditionne les pronostics vital et neurologique du patient.

## *But du travail*

L'objectif de cette étude est de rapporter les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques, ainsi que les nouvelles hypothèses physiopathologiques, en mettant en lumière les nouvelles avancées de la recherche en ce domaine.

Ainsi, nous rapporterons quatre cas cliniques illustrant les syndromes neurologiques paranéoplasiques, colligés au service de neurologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, dans la perspective de discuter par la suite les nouvelles données de la littérature de ces syndromes.

# *Matériel*

## **A. Observation 1 :**

Madame S.H. est une femme de 49 ans, droitière, mariée et mère de 4 enfants, originaire de et habitant Sefrou, mutualiste, hospitalisée en mai 2011 pour myalgies aiguës des membres inférieurs.

Elle présente pour seuls antécédents notables un ulcère gastrique et une anémie traités, et il n'existe aucun cas similaire dans la famille.

L'histoire de sa maladie remonte à 3 mois avant son hospitalisation, par l'installation brutale de myalgies diffuses intéressant les deux membres inférieurs, à type de cuisson, suivie 2 mois plus tard d'une impotence fonctionnelle de ces membres entravant la marche puis migrant vers les membres supérieurs rendant leur utilisation difficile. Le contexte est apyrétique, et on note un amaigrissement non chiffré, sans autre signe neurologique ou extra neurologique associé.

A l'examen clinique d'admission, la patiente est en bon état général, à conjonctives normocolorées. L'examen neurologique trouve une patiente bien orientée dans le temps et l'espace, la nuque est souple. La marche se fait par dandinement, la patiente tient le Barré mais ne tient pas le Mingazzini. L'évaluation fonctionnelle du mouvement (FMS) trouve un déficit moteur à 1/5 au niveau des membres inférieurs et 3/5 au niveau des membres supérieurs. L'examen du tonus est normal, et les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. Le réflexe cutané plantaire est en flexion. Les examens de la sensibilité, de la coordination, des paires crâniennes et des fonctions supérieures sont normaux. L'examen musculaire trouve une douleur à la palpation, un réflexe idiomusculaire présent et une légère amyotrophie. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

En conclusion, il s'agit d'une patiente de 49 ans, sans antécédent pathologique notable, qui présente depuis 3 mois des myalgies diffuses avec impotence fonctionnelle des quatre membres, et chez qui l'examen trouve un syndrome myopathique. Ce tableau clinique évoque une myopathie acquise dont l'origine reste à déterminer.

Le diagnostic de polymyosite a été retenu devant les données des examens complémentaires suivants. Ainsi, les enzymes musculaires étaient à plus de 25 fois la normale, CPK : 4378 UI/L, (N : 0 à 170 U/L chez la femme), avec un syndrome inflammatoire biologique, l'électromyogramme était en faveur d'un tracé myogène et la biopsie musculaire du muscle deltoïde gauche était en faveur d'une myosite. Le bilan immunologique était négatif, et le bilan thyroïdien était normal. Vu l'âge de la patiente une origine paranéoplasique était suspectée. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien était normal de même que les explorations gynécologiques.

L'apparition d'une adénopathie axillaire un mois plus tard a motivé une biopsie ganglionnaire dont l'étude anatomopathologique a conclu à une métastase d'un adénocarcinome moyennement différencié. Un PET-SCAN a été effectué, mais il n'a révélé aucune lésion pouvant traduire un primitif, notamment pas de lésion mammaire.

La patiente a été perdue de vue pendant 2 années, puis a consulté à nouveau pour aggravation de sa symptomatologie : aggravation de la lourdeur des membres inférieurs. L'examen clinique a alors trouvé une patiente en bon état général mais présentant une tétraparésie prédominant en proximal surtout aux membres inférieurs avec bouffissure du visage. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a alors découvert un nodule du sein gauche mesurant 16x22 mm

associé à des adénopathies axillaires satellites. La mammographie était normale, mais le complément échographique montrait la lésion mammaire gauche. Les marqueurs tumoraux étaient négatifs. La patiente fut donc mise sous corticothérapie (prednisone 20mg/j) et adressée en gynécologie, où elle a subi une tumorectomie du sein gauche, dont l'étude anatomopathologique a conclu à un carcinome canalaire infiltrant de haut grade.

## **B. Observation 2 :**

Mme F est une femme âgée de 53 ans, droitère, mariée et mère de deux enfants, habitant à Rabat, hospitalisée pour troubles de l'équilibre, sans antécédent médico-chirurgical ni familial notable.

L'histoire de la maladie remonte à 6 mois avant son admission, par la survenue de troubles de l'équilibre avec maladresse des mains et troubles de la parole d'aggravation progressive, sans signe d'hypertension intracrânienne ni troubles visuels.

L'interrogatoire ne trouve alors pas d'épisode infectieux ayant précédé le tableau neurologique. Par ailleurs, la patiente ne rapporte pas de signe extra neurologique associé à type de sécheresse buccale ou oculaire, ni signe digestif, cutané ou articulaire.

L'examen à l'admission trouve une patiente consciente, bien orientée dans le temps et l'espace, à nuque souple, apyrétique, normotendue, à conjonctives normocolorées. La marche est ataxique de type cérébelleux. Il n'y a pas de déficit moteur global ou segmentaire, ou trouble du tonus. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques, les réflexes cutanés plantaires indifférents. Il n'existe pas de troubles de la sensibilité superficielle ou

profonde. Des troubles de coordination aux 4 membres sont retrouvés lors des manœuvres doigt-nez et talon-genou. L'examen des paires crâniennes est normal en dehors d'un nystagmus multidirectionnel. Les fonctions supérieures sont conservées. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Au total, c'est une femme de 53 ans hospitalisée pour troubles de l'équilibre datant de 6 mois, et qui présente à l'examen clinique un syndrome cérébelleux.

Devant ce syndrome cérébelleux d'installation rapide, un bilan a été effectué à la recherche d'une étiologie notamment acquise, tumorale, inflammatoire, infectieuse, métabolique ou paranéoplasique. Les examens complémentaires effectués suite à ce diagnostic clinique sont :

- Une IRM encéphalique qui a mis en évidence une atrophie cérébelleuse
- Une ponction lombaire dont le LCS était clair et à cytochimie normale
- Un bilan inflammatoire (VS et CRP) normal
- Un bilan immunologique (Anticorps antinucléaires, anti-RNP, ANCA, anti-Sm) négatif
- Un bilan thyroïdien normal
- Une radiographie thoracique et une TDM thoracique sans anomalie
- Une sérologie syphilitique négative
- Un bilan biologique (NFS, TP, TCK, enzymes hépatiques, bilan rénal) normal
- Un bilan phosphocalcique qui a montré une hypocalciurie et une hypophosphaturie
- Un examen ophtalmologique normal

- Une mammographie qui a mis en évidence une lésion suspecte mammaire gauche, dont la biopsie était en faveur d'un adénocarcinome.

Suite à la découverte de cette tumeur mammaire, le diagnostic de syndrome cérébelleux paranéoplasique a été retenu, et la patiente adressée en gynécologie pour prise en charge.

### **C. Observation 3 :**

Il s'agit d'une patiente de 62 ans, droitière, mère de 3 enfants, habitant Rabat, hospitalisée en décembre 2013 pour tremblement, troubles de la marche et de l'équilibre.

Elle présente une hypertension artérielle depuis 4 ans traitée par losartan (50mg/j).

L'histoire de la maladie remonte à 3 mois avant son admission, par l'apparition d'un tremblement de repos distal du membre supérieur gauche, rapidement bi-latéralisé, et d'un tremblement céphalique, suivis 1 mois plus tard d'une instabilité posturale et à la marche, d'aggravation rapidement progressive, entraînant des chutes. S'y associent une dysarthrie, une hypo phonie et un antécolis, sans troubles cognitifs ni génito-sphinctériens. La patiente fut mise sous Levodopa, sans amélioration notable.

L'examen à l'admission trouve un syndrome parkinsonien essentiellement akinéto hypertonique avec rigidité axiale, la marche est possible avec double aide, à petits pas, attitude penchée en avant. La patiente tient le Barré aux membres supérieurs, difficilement le Mingazzini aux membres inférieurs. Une hypertonie plastique avec roue dentée au poignet droit est retrouvée. Les réflexes ostéotendineux sont vifs, diffus aux 4 membres, le signe de Babinski et

le signe d'Hoffmann sont positifs. Il n'existe pas de trouble de la sensibilité ou de la coordination. L'examen de l'oculomotricité trouve une altération des mouvements de poursuite verticaux. Par ailleurs, le discours est cohérent, il n'y a pas de trouble praxique, ni d'hypotension orthostatique. Le reste de l'examen somatique est normal.

Au total, à l'admission c'est une patiente de 62 ans suivie pour HTA stabilisée sous traitement, présentant depuis 3 mois un tremblement de repos avec troubles de la marche et de l'équilibre d'aggravation rapide sans signe d'HTIC ni crise convulsive ni altération de l'état général ni signes fonctionnels extra-neurologiques, avec à l'examen un syndrome parkinsonien, un syndrome pyramidal et une paralysie de la verticalité du regard.

Un syndrome parkinsonien secondaire à une cause vasculaire, une maladie de Wilson, une hydrocéphalie, une cause tumorale ou paranéoplasique ainsi qu'un syndrome parkinsonien dégénératif ont été suspectés, et les examens complémentaires suivants ont été menés :

- IRM cérébrale : normale
- Bilan biologique : NFS, ionogramme, bilans inflammatoire, lipidique, hépatique et rénal normaux
- Bilan thyroïdien: normal
- Bilan cuprique: normal
- Sérologie syphilitique: négative
- Ponction lombaire: cytologie: 3 EB/mm<sup>3</sup>, chimie: protéine 0.73g/l, glucose:0.66g/l, EPP: présence de synthèse intrathécale des igG
- Bilan immunologique: AC anti DNA, anti SSA, SSB, ANCA négatifs

L'état neurologique de la patiente s'est rapidement aggravé, entraînant une marche et une position assise impossibles, des troubles de déglutition manifestes, une aphonie et une anarthrie, une paralysie des mouvements de poursuite (verticalité, latéralité) et un opsoclonus, la conscience et les fonctions corticales demeurant préservées.

Les examens suivants ont été menés suite à cette aggravation :

- Marqueurs tumoraux: négatifs
- Examen gynécologique: normal
- Frottis cervicovaginal: très inflammatoire sur fond de muqueuse sub atrophique
- Echographie mammaire : normale
- TDM TAP: absence de lésions d'allure évolutive
- Anticorps onconeuronaux: anticorps anti RI positif
- PETSCAN: lésion active du quadrant inférieur externe du sein gauche, absence de plage hyper ou hypo métabolique au niveau du parenchyme cérébral
- Biopsie scanno-guidée du sein: carcinome canalaire infiltrant en faveur d'une tumeur de haut grade

L'ensemble des résultats des investigations cliniques et paracliniques (syndrome parkinsonien avec trouble de l'oculomotricité, syndrome pyramidal, troubles staturaux et opsoclonus isolé, anticorps anti Ri positif et cancer du sein) permet de conclure à un syndrome neurologique paranéoplasique.

La patiente a reçu 3 bolus de solumédrol (1g/j) donnant une amélioration subjective du tableau neurologique, puis a été adressée en gynécologie pour prise en charge chirurgicale.



**Figure 1 : PET SCAN : lésion active du quadrant inférieur externe du sein gauche, absence de plage hyper ou hypo métabolique au niveau du parenchyme cérébral**

#### **D. Observation 4 :**

M. A.L. est un patient âgé de 36 ans, droitier, marié et habitant à Meknès, hospitalisé pour troubles de la vigilance.

Il ne présente pas d'antécédent d'aphtose, de chancre génital, de contagement tuberculeux ou de notion de diabète, mais un tabagisme occasionnel.

Le début de la symptomatologie remonte à un mois avant son admission par la survenue épisodique de manifestations paroxystiques à type de suspension de la vigilance avec des scènes terrifiantes et des images zoopsiques sans généralisation secondaire. L'évolution est marquée par l'apparition de troubles mnésiques et de céphalées diffuses en casque sans troubles visuels ni impotence fonctionnelle des membres. Le tout évolue dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement. Le patient rapportait également des épigastralgies sans vomissement ni saignement digestif associé.

L'examen trouvait un patient eupnéique, apyrétique, à conjonctives normo colorées, normotendu.

A l'examen neurologique le malade était conscient, en bon état général, à nuque souple. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et diffusés aux 4 membres sans signe de Babinski, et en l'absence de troubles sensitifs ou de la coordination. Les paires crâniennes étaient intactes et les fonctions supérieures respectées. L'examen cardio-vasculaire était sans anomalie notable.

Le reste de l'examen somatique trouvait des lésions cutanées dorsales.

Il s'agissait d'un tableau d'encéphalopathie subaigüe avec une atteinte temporale prédominante dont l'étiologie restait à déterminer notamment une origine tumorale, inflammatoire systémique vu les lésions cutanées ou infectieuses.

Un bilan fut effectué dans ce sens, notamment une IRM encéphalique qui ne montra pas d'anomalies particulières. L'EEG révéla des anomalies épileptiques bitemporales. L'analyse du LCR montra une légère hypercytose à 10 éléments blancs par mm<sup>3</sup>. Le bilan sanguin montra un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 86mg/l. Le reste du bilan biologique était normal. La biopsie des lésions cutanées était en faveur d'une tumeur en bague à chaton. Le complément par la fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsie confirma une lésion gastrique avec à la biopsie un adénocarcinome. L'évolution fut marquée par une aggravation du statut neurologique malgré les traitements symptomatiques et le décès du patient en réanimation.

En conclusion c'est un tableau d'encéphalite paranéoplasique en rapport avec une tumeur gastrique.

**Tableau 1 : Résultats de l'étude de nos 4 cas**

	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4
Sexe	Féminin	Féminin	Féminin	Masculin
Age (années)	49	53	62	36
Signes fonctionnels	Myalgies aiguës des membres inférieurs, amaigrissement	Troubles de l'équilibre	Tremblements, Troubles de la marche et de l'équilibre	Troubles de la vigilance, épigastralgies, amaigrissement
Examen clinique	Syndrome myogène des 4 membres	Syndrome cérébelleux	Syndrome parkinsonien et syndrome pyramidal	Lésions cutanées dorsales
Examens paracliniques	-CPK > 25 fois la normale -Biopsie musculaire : myosite -TDM TAP et biopsie : carcinome canalaire infiltrant du sein gauche	-IRM encéphalique : atrophie cérébelleuse -Mammographie et biopsie : adénocarcinome mammaire gauche	-PETSCAN : lésion active du sein gauche -Biopsie mammaire : carcinome canalaire infiltrant gauche	-Biopsie des lésions cutanées : tumeur en bague à chaton -FOGD et biopsie : adénocarcinome gastrique
Diagnostic retenu	Polymyosite paranéoplasique	Syndrome cérébelleux paranéoplasique	Syndrome neurologique paranéoplasique	Encéphalite paranéoplasique
Cancer associé	Cancer du sein	Cancer du sein	Cancer du sein	Cancer gastrique
AON associé	Non recherchés	Négatifs	Anti-Ri	Non recherchés
Traitements reçus	Prednisolone, Traitement de la tumeur	Traitement de la tumeur	Levodopa, Solumédrol, Traitement de la tumeur	Traitement de la tumeur

## *Discussion*

## **A. Epidémiologie**

### **1. Fréquence**

Du fait de la complexité du diagnostic et de l'absence d'étude spécifique, l'incidence et la prévalence des SNP sont méconnues.

Il est estimé que moins de 0,01 % des patients atteints de cancer développent des SNP. Sur une période de 9 ans ; de 2000 à fin 2008, seuls 979 SNP avaient été identifiés dans 11 pays européens et 20 centres lors de la plus grande étude de cas de SNP menée à ce jour <sup>[2]</sup>. Mais la fréquence varie avec le type de cancer. Par exemple, quand 10 à 15% des patients avec thymome et jusqu'à 3% des patients avec carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC) développent des SNP, moins de 1% des patientes avec cancer du sein ou des ovaires en développent.

A contrario, sur l'ensemble des patients chez qui est diagnostiqué un SNP, 70 à 80% d'entre eux présenteront une tumeur maligne <sup>[5]</sup>.

Par ailleurs, on estime que les troubles neurologiques précèdent le diagnostic de cancer dans près de 65% des cas. Ceci s'applique à 100% des cas que nous rapportons, en effet les signes neurologiques précèdent de 1, 3, 6 mois et 2 ans la découverte du cancer. D'où l'intérêt du diagnostic des SNP dans la prise en charge précoce des cancers.

### **2. Profil des SNP et des AON**

L'étude européenne sus citée a permis de mettre en évidence que 90% des SNP sont uni focaux, et que les plus fréquents sont la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP) (25%) et la neuropathie sensitive (25%), suivies par l'encéphalite limbique (10%). Moins de 10% des SNP sont multifocaux.

**Type de SNP, Nombre (%) a  
(N=979)**

Système nerveux central

Dégénérescence cérébelleuse 238 (24.3)

Encéphalite limbique 98 (10.0)

Encéphalomyélite paranéoplasique 55 (5.6)

Encéphalite du tronc cérébral 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 aigüe 16 (1.6)

Polyradiculopathie inflammatoire chronique 13 (1.3)

Dysautonomie 51 (5.2)

Neuropathie mononeurale 6 (0.6)

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton 43 (4.4)

Neuromyotonie 10 (1.0)

Muscle

Dermatomyosite or polymyosite 14 (1.4)

Myopathie nécrotique 2 (0.2)

Autre

Système nerveux central 60 (6.1)

Système nerveux périphérique inclus 117 (12.0)

End-plate disorder 23 (2.3)

Rétinopathie associée au cancer 4 (0.4)

a La somme des données n'est pas de 979 car plusieurs patients ont plus d'1 syndrome.

Les AON les plus fréquemment incriminés sont les anticorps anti-Hu (40%) et anti-Yo (15%), et chez près de 20% des cas malgré la présence d'un SNP défini aucun AON ne sera retrouvé. Nous n'avons retrouvé d'AON que chez l'un des cas que nous rapportons (25%), il s'agit d'anti-Ri.

**Figure 2 : Syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) de la base de données de l'étude européenne sur les SNP :**

**(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)

Inconnu 14 (1.4)

<sup>a</sup>. La somme des données n'est pas de 979 car plusieurs patients ont plus d'1 anticorps.

**Figure 3: Profil des AON dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP**

**AON Patients, Nombre (%) <sup>a</sup>.**

### **3. Profil tumoral**

La grande majorité des SNP révèle une seule tumeur, rarement deux, parfois aucune tumeur n'est retrouvée. Ceci s'applique à nos cas, en effet une seule tumeur est retrouvée chez nos quatre patients.

Les cancers les plus fréquemment associés aux SNP sont le CPPC, le cancer ovarien, le cancer du sein (qui prédomine dans notre étude à hauteur de 3 cas sur 4 ou 75%) et le carcinome pulmonaire non à petite cellule (CPNPC).

**Type de tumeur Patients, Nombre (%)**

**(N=899)**

Cancer bronchique à petites cellules 345 (38.4)

Ovarien 94 (10.5)

Mammaire 87 (9.7)

Cancer bronchique non à petites cellules 71 (7.9)

Lymphome non Hodgkinien 31 (3.4)

Lymphome de Hodgkin 27 (3.0)

Thymome 24 (2.7)

Prostatique 23 (2.6)

Métastase de tumeur primaire inconnue 18 (2.0)

Colorectal 16 (1.8)

Oesophagien 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)

Autre 104 (11.6)

**Figure 4: Types de tumeurs dans la base de données de l'étude européenne sur les SNP**

#### **4. Sexe**

Le sexe des patients présentant un SNP varie selon le cancer et le type d'anticorps. Par exemple, les anticorps anti-Yo sont retrouvés chez des femmes dans 99% des cas et associés à un cancer gynécologique (ovaire, sein) dans 90% des cas. Les anticorps anti-NMDA récepteurs sont associés dans un cas sur deux à un tératome ovarien et touchent donc plus souvent les femmes jeunes.

Notons une prédominance féminine bien que non significative dans notre étude, en effet 3 cas sur 4 sont des femmes.

## **B. Aspects cliniques**

### **1. SNP du Système nerveux central**

#### **a. Encéphalomyélite paranéoplasique (EMP)**

Il s'agit d'une atteinte multifocale du système nerveux central (SNC) caractérisée par une perte neuronale, des infiltrats inflammatoires périvasculaires et une gliose réactionnelle.

L'EMP atteint les régions limbiques, le tronc cérébral, le cervelet, la moelle épinière mais aussi le système nerveux périphérique, notamment le ganglion rachidien postérieur (réalisant une neuropathie sensitive subaigüe), et le système nerveux autonome (SNA)<sup>[5]</sup>.

Les symptômes varient d'un patient à l'autre, ils sont parfois limités parfois diffus. Les plus fréquents chez un même patient sont la neuropathie sensitive subaigüe, l'encéphalite limbique et l'ataxie cérébelleuse subaigüe. Un tiers des patients ont des signes d'atteinte du SNA : bouche sèche, asymétrie pupillaire, hypotension orthostatique, arythmie cardiaque, pseudo occlusion intestinale et rétention aigüe d'urine<sup>[6]</sup>.

Le diagnostic d'EMP doit être évoqué lorsque les symptômes dominants résultent de l'atteinte de deux ou plus des aires nerveuses concernées. Ces symptômes se développent rapidement et progressent sur des semaines ou des mois jusqu'à stabilisation ou décès.

Anti-Hu est l'anticorps le plus fréquemment associé à l'EMP, les autres moins fréquents incluent anti-CV2/CRM5, anti-amphiphysine, anti-Ma et anti-NMDAR.

Une série de 200 patients présentant une EM associée à un anticorps anti-Hu a été rapportée en 2001 [7]. L'âge moyen de ces patients est de 63 ans et trois quarts sont des hommes. Il existe une NSS dans 54% des cas. Le deuxième syndrome associé le plus fréquent est l'ataxie cérébelleuse (10%) puis l'encéphalite limbique (9%). Dans trois quarts des cas la tumeur associée est le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC). Dans 71% des cas les signes neurologiques précèdent le diagnostic de la tumeur.

L'EMP associée à l'anticorps anti-CV2/CRMP5 peut atteindre chacune des aires nerveuses sus citées, en plus du striatum (chorée), de l'uvéa (uvéite), et des nerfs périphériques, résultant en une neuropathie sensitivomotrice axonale démyélinisante mixte. Les tumeurs associées les plus fréquentes sont le CPPC et le thymome [8].

L'encéphalite des patients à anticorps anti-Ma est plus limitée au système limbique, à l'hypothalamus, au tronc cérébral et au cervelet que l'EM associée à d'autres anticorps. Ces patients peuvent présenter une encéphalite limbique classique, ou une hypokinésie et dysphonie sévères (pseudo mutisme) avec une préservation relative des fonctions cognitives. Une paralysie oculaire supranucléaire est fréquente, affectant généralement la verticalité du regard plus que son horizontalité. Les tumeurs les plus fréquemment associées sont les cancers du testicule à cellules germinales et les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC).

L'encéphalite des patients à anticorps anti-NMDAR affecte des femmes jeunes atteintes de tératomes ovariens et se manifeste généralement par des symptômes psychiatriques prédominants, dont un changement de comportement et de personnalité, une agitation, des pensées délirantes, et parfois une catatonie.

Les patientes développent en général des troubles du SNA et différents types de dyskinésie, et requièrent souvent une assistance respiratoire. Les crises épileptiques sont fréquentes, mais dans plusieurs cas l'EEG montre uniquement un ralentissement général alors que la patiente présente des contractions de la face, des automatismes des membres, ou une contraction rythmique des muscles abdominaux.

Dans l'EMP, le LCS est inflammatoire avec lymphocytose, hyperprotéinorachie, normoglycorachie, et parfois un tracé oligoclonal des IgG. L'IRM est souvent anormale, montrant en séquences FLAIR ou T2 une hyperintensité des aires touchées et parfois des régions cliniquement silencieuses, sans rehaussement à l'injection du produit de contraste <sup>[9]</sup>.

En ce qui concerne le pronostic de l'EMP, elle est cause fréquente de décès parmi les SNP, surtout en cas d'atteinte du tronc cérébral et du SNA. On note une variation du pronostic en fonction de l'anticorps onconeural associé ; il est meilleur pour anti-CV2 que pour anti-Hu.

### **b. Encéphalite limbique**

Le système limbique au sens strict comporte cinq formations principales :

- l'appareil olfactif, formé par le bulbe olfactif, le tractus olfactif, les stries olfactives latérale et médiale, le tubercule olfactif et la substance perforée antérieure (aire entorhinale ou 28 de Brodmann, par exemple, rattachée au cortex para hippocampique);

- la formation hippocampique, constituée de l'hippocampe proprement dit (ou corne d'Ammon, aires 34,35) recouvert par la fimbria de l'hippocampe et le fornix, du gyrus dentatus et du subiculum;

- le complexe amygdalien;
- la région septale, avec le septum pellucidum, les noyaux du septum pellucidum et le septum pré commissural;
- le cortex limbique, constitué du cortex para hippocampique correspondant à la 5e circonvolution temporale qui représente l'essentiel du rhinencéphale temporal, et le cortex cingulaire, situé au niveau de la circonvolution du corps calleux. L'aire sous-calleuse est actuellement intégrée au cortex cingulaire.

Le système limbique est rattaché sur le plan fonctionnel à des structures qui, selon certains, en font partie: l'hypothalamus, le thalamus (noyaux antérieur et dorsomédian, parfois regroupés sous le nom de noyaux limbiques du thalamus), le ganglion de l'habénula, le mésencéphale (avec ses aires dites limbiques) et le cortex orbitofrontal <sup>[10]</sup>.

L'encéphalite limbique (EL) est définie, cliniquement, par la survenue aiguë ou subaiguë, de troubles de la mémoire antérograde, d'une confusion mentale et de crises comitiales témoignant de l'atteinte du système limbique <sup>[11]</sup>.

Il peut s'y associer des troubles du langage ou du comportement, des hallucinations, une insomnie et des troubles de l'humeur (dépression, irritabilité).

Plusieurs types d'EL ont été individualisés en fonction des particularités cliniques, du type de tumeur et d'anticorps onconeural associés.

	<b>Encéphalites limbiques avec Anticorps intra-cellulaires</b>	<b>Encéphalites limbiques avec Anticorps membranaires</b>	<b>EL sans anticorps ou avec anticorps non caractérisés</b>	
	Hu, CV2, Ri, Amphiphysin, Ma2	Anti-VGKC	Anti-NMDA-R	
LCR in ammatoire	Fréquent	Pas fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyponatrémie	Non (sauf si CPPC)	Fréquente	non	non
Symptômes neurologiques associés	Fréquents (Types de troubles variables l'anticorps associé)	Peu fréquents (Parfois, neuromyotonie, syndrome de Morvan, trouble du sommeil)	Présentation psychiatrique, épilepsie, trouble de la conscience, dysautonomie, hypoventilation, dyskinésies bucco-faciales	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 anticorps généralement stable	Diminution avec l'amélioration clinique	Diminution puis disparition avec l'amélioration clinique	

CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules

**Tableau 2 : Caractéristiques des Encéphalites limbiques en fonction du type d'anticorps associé, modifié d'après Cartalat-Carel et al, 2008 <sup>[12]</sup>**

Ainsi, la coexistence d'une EL et d'une neuropathie sensitive est fréquente dans le cas d'un SNP associé à un anti-Hu, tandis que les EL associés à un anti-Ma2 se présentent souvent avec des signes cliniques d'atteinte d'encéphalique (endormissements diurnes, hyperthermie) et/ou du tronc cérébral (paralysie de la verticalité du regard, dysarthrie, dysphagie, paralysie faciale) et que celles associées aux anti-CV2/CRMP5 sont souvent cliniquement isolées. On note que les tumeurs les plus fréquemment associées aux EL à anti-Hu et anti-CV2 sont le CPPC et le thymome, tandis que pour anti-Ma2 ce sera la tumeur à cellules germinales des testicules <sup>[5]</sup>.

Associé aux anticorps anti-VGKC, le tableau clinique d'EL, parfois précédé d'une phase prodromique d'allure virale, pourra s'associer à un syndrome cérébelleux et à une hyperexcitabilité du nerf périphérique. Une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est fréquente dans ce cas.

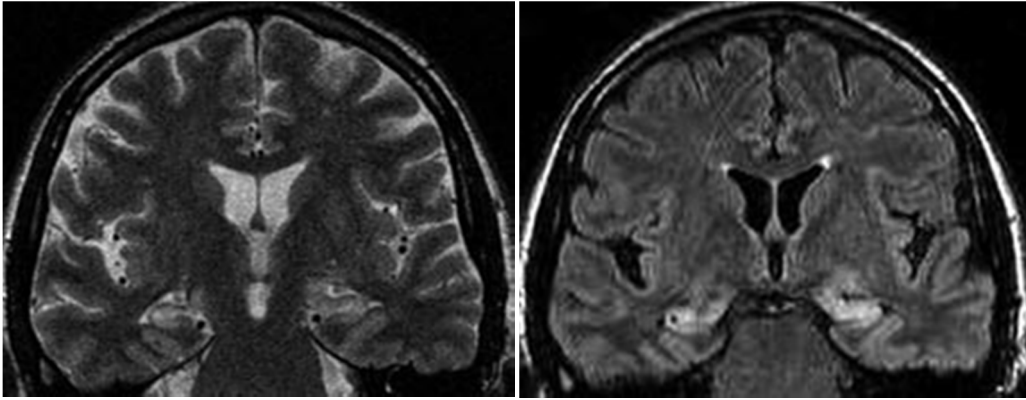
Une forme particulière, associée à des anticorps anti récepteur NMDA (NMDAr), décrite pour la première fois en 2007 et identifiée chez 600 patients en 3 ans, a une présentation clinique initiale psychiatrique bruyante, observée dans trois quart des cas, rapidement suivie de crises épileptiques, de troubles de la conscience, d'une dysautonomie sévère et d'une hypoventilation centrale, conduisant souvent le patient en réanimation. Il peut s'y ajouter des mouvements anormaux : dyskinésies et dystonies des muscles faciaux ou mouvements oculaires anarchiques. Affectant majoritairement les femmes (80%), une tumeur est retrouvée dans 65% des cas, essentiellement un tératome mature ou immature de l'ovaire <sup>[13]</sup>.

En 2009, 12 cas d'EL ont été rapportés en association avec la présence d'anticorps dirigés contre les récepteurs AMPA (AMPAr) <sup>[14]</sup>. Initialement rapporté comme un syndrome clinique classique, le tableau peut avoir une présentation psychiatrique sous la forme de modifications rapides du comportement et d'un tableau de psychose aiguë. Une tumeur est identifiée dans 70% des cas, essentiellement un thymome, un cancer du sein ou broncho-pulmonaire.

Une EL à anti-GABA-B1 ou GABA-B2 a été rapportée chez 27 patients en 2010<sup>[15]</sup>. Le tableau était dominé par l'épilepsie et s'accompagnait d'un CPPC chez 56% des patients.

L'EL à anti-LGI1 associe troubles de la mémoire, crises d'épilepsie et syndrome délirant. Des troubles du sommeil peuvent être observés. L'hyponatrémie par SIADH est fréquente. Les crises dystoniques brachiofaciales, bilatérales ou à bascule, sont caractéristiques des encéphalites à anti-LGI1. Elles peuvent être isolées ou précéder l'installation du tableau d'EL. Une tumeur, le plus souvent un thymome, est parfois retrouvée <sup>[16]</sup>.

L'IRM peut montrer des hypersignaux T2 intéressant les structures mésiotemporales, mais elle peut être normale dans plus de 40% des cas. Le FDG-PET peut montrer une hyperréactivité dans des régions qui sont normales à l'IRM.



**Figure 5: IRM en coupes coronales en écho de spin pondéré T2 (à gauche) et en séquence FLAIR (à droite), montrant un hypersignal bilatéral du cortex hippocampique chez un patient présentant une encéphalite limbique associée à un carcinome épidermoïde du poumon<sup>[17]</sup>**

L'examen du LCR montre généralement une hyper lymphocytose, une hyperprotéinorachie modérée, des bandes oligoclonales, mais il peut être normal, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

L'électroencéphalogramme intercritique peut montrer en regard des régions temporales un ralentissement de l'activité de fond avec des activités delta rythmiques ou des pointes intercritiques.

**c. Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP)**

La DCP se manifeste cliniquement par l'association d'un syndrome cérébelleux bilatéral symétrique, statique et cinétique, et d'une dysarthrie. Un syndrome vertigineux, un nystagmus et/ou une diplopie peuvent être observés.

Généralement, les troubles s'installent en quelques semaines ou mois, comme pour notre deuxième patiente (6 mois), mais ils peuvent s'installer en quelques jours voire quelques heures, sur un mode pseudovasculaire <sup>[1]</sup>. Ils peuvent être précédés d'une atteinte prodromique d'allure virale.

L'atteinte cérébelleuse peut être isolée ou associée à d'autres atteintes neurologiques, mais son retentissement reste souvent sévère, responsable d'une perte de l'ambulation dans deux tiers des cas selon une étude néerlandaise menée par Shams'ili en 2003 <sup>[18]</sup>, particulièrement en présence d'anticorps anti-Yo.

Les cancers les plus fréquemment retrouvés sont le CPPC <sup>[19]</sup>, les cancers gynécologiques (sein, ovaire, utérus) et le lymphome de Hodgkin. Ceci s'applique à notre patiente atteinte de DCP, puisque cette dernière s'associe à un cancer du sein.

Le LCS comporte dans 80% des cas une lymphocytose modérée et/ou une hyperprotéinorachie avec profil oligoclonal des immunoglobulines G. Il n'est normal que dans environ 20% des cas.

L'IRM est normale au début puis peut montrer parfois, avec plusieurs mois d'évolution, une atrophie du cervelet prédominant sur le vermis avec dilatation du IVème ventricule, sans atteinte du tronc cérébral <sup>[20]</sup>. Notre patiente présente bien après 6 mois d'évolution une atrophie cérébelleuse.

Les anticorps onconeuraux (AON) anti-Yo, Hu, Tr, Ri, CV2 et VGCC sont les plus souvent retrouvés. Aucun AON n'est retrouvé dans notre cas.

Il existe une forte association entre le développement de certains AON et le type de tumeur associée à la DCP. Elle inclut CPPC et anti-Hu, cancers du sein et ovaire et anti-Yo, lymphome de Hodgkin et anti-Tr, et cancer du sein et anti-Ri<sup>[8]</sup>.

La présence d'anti-Hu est fréquemment associée à des symptômes indiquant l'implication d'autres aires nerveuses (encéphalomyélite et neuropathie sensitive).

La présence d'anti-Ri est associée à un opsoclonus ou à d'autres anomalies de la motricité oculaire, dont le nystagmus et les réflexes vestibulo-oculaires anormaux dans 70% des cas.

Les anti-VGCC peuvent être détectés en l'absence de cancer, et aucun anticorps n'est retrouvé dans près de 50% des DCP. Dans ce cas, les cancers les plus fréquemment associés sont le lymphome non Hodgkinien et les cancers pulmonaires (CPPC et CPNPC).

Des études anatomopathologiques montrent une perte diffuse des cellules de Purkinje accompagnée d'une dégénérescence du noyau dentelé et de l'olive bulbaire. Cette perte peut être associée à des infiltrats lymphocytaires modérés ou francs. Lorsqu'ils sont présents, ces infiltrats concernent généralement les noyaux cérébelleux profonds en plus du tronc cérébral et d'autres aires du système nerveux, suggérant que le cervelet est la principale cible d'une encéphalomyélite multifocale.

**Tableau 3 : Anticorps onconeuraux dans la dégénérescence cérébelleuse  
paranéoplasique et cancers associés<sup>[21]</sup>**

Anticorps	Syndrome neurologique	Cancer associé
Anti-Yo	DCP	Gynécologique
Anti-Hu	DCP, EMP, NSS	CPPC
Anti-Ri	DCP, OM	Gynécologique, CPPC
Anti-Tr	DCP	Lymphome de Hodgkin
Anti-VGCC	DCP, SMLE	CPPC
Anti-Ma	DCP, Atteinte du TC	Diverses
Anti-CRMP5/CV2	EMP, NSS, DCP	CPPC, Thymome, Gynécologique
Anti-mGluR1	DCP	Lymphome de Hodgkin
Anti-Ta/Ma2	DCP, EL	Testicule

#### **d. Opsoclonus-myoclonus (OM)**

L'opsoclonus est défini par l'existence de mouvements oculaires conjugués, involontaires, multidirectionnels, déclenchés ou aggravés par la fixation volontaire ou les mouvements de poursuite. Il est souvent associé à des secousses musculaires involontaires et rapides de la tête, du tronc ou des membres, ce qui réalise l'opsoclonus-myoclonus<sup>[5]</sup>.

Chez l'enfant, il complique 2 à 7% des neuroblastomes et en précède le diagnostic dans 50% des cas <sup>[22]</sup>. Il est souvent de début brutal et associé à une ataxie, formant le syndrome de Kinsbourne. L'étude de dix cas d'enfants (huit filles et deux garçons) atteints d'OM en 2006 <sup>[23]</sup> montre que ce syndrome apparaît dans les deux premières années de vie, avec une perte rapide du contrôle moteur et verbal, régression des acquisitions, forte irritabilité et troubles du sommeil. Une étude plus ancienne et de plus large portée, regroupant 105 cas d'OM de 1990 à 2003 aux Etats-Unis<sup>[24]</sup>, montre que l'âge moyen de ces enfants est de 2 ans environ, sans prédominance de sexe, avec des prodromes à type d'irritabilité, symptômes respiratoires, otites, fièvre, léthargie, vomissements et diarrhée. La symptomatologie ne diffère pas substantiellement entre le groupe où l'OM est associé à une tumeur (42%) et le groupe non-tumoral (58%). Les signes neurologiques seront par ordre chronologique l'ataxie, les chutes, le myoclonus, les tremblements et l'hypersalivation, ensuite seront retrouvés le refus de s'asseoir ou de marcher, des difficultés à parler évoluant vers une dysarthrie voire un mutisme, une hypotonie et l'opsoclonus. Une insomnie d'endormissement est retrouvée dans 50% des cas. La tumeur retrouvée sera dans 9 cas sur 10 un neuroblastome de localisation abdominale, thoracique ou pelvienne, sinon un ganglioneuroblastome.

Chez l'adulte, l'origine paranéoplasique est exceptionnelle, avec une centaine de cas recensés dans la littérature. L'OM est alors le plus souvent associé à un syndrome cérébelleux. Il est le plus souvent en rapport avec un CPPC ou une tumeur du sein, sinon avec un CPNPC, un cancer de l'utérus, de la vessie, du rein ou de la thyroïde, voire un lymphome. L'OM est reconnu avant le diagnostic du cancer dans deux tiers des cas, avec un délai variant d'un mois à un an. L'évolution est subaigüe, fluctuante, et la résolution spontanée est possible <sup>[1]</sup>. Dans une série de 14 observations d'opsoclonus paranéoplasique, un CPPC était retrouvé chez 9 patients, en moyenne 3 mois après les premiers signes <sup>[25]</sup>.

L'IRM est souvent normale, et le LCR est normal ou montre une hyperlymphocytose, une hyperprotéinorachie ou des bandes oligoclonales. Les études anatomopathologiques ne sont pas concluantes, les résultats d'autopsie peuvent être normaux ou montrer une encéphalite au niveau du tronc cérébral ou du cervelet <sup>[9]</sup>.

La majorité des patients souffrant d'OM paranéoplasique ne présentent pas d'AON détectables, exception faite de l'anticorps anti-Ri <sup>[26;27]</sup> identifié chez un groupe de patients avec OM, ataxie et cancers gynécologiques ou plus rarement CPPC. D'autres AON (anti-Yo, anti-Ma2, anti-Hu, anti-Sox1) ont été rapportés chez quelques patients avec OM associé à une encéphalite cérébelleuse ou du tronc cérébral <sup>[28]</sup>.

**e. Autres SNP du SNC**

➤ *Les Rhombencéphalites*

Les rhombencéphalites paranéoplasiques réalisent un tableau subaigu d'atteinte du tronc cérébral et du cervelet. Elles associent de façon variable hypoventilation centrale, paralysie oculomotrice nucléaire et supranucléaire, dysphagie, paralysie faciale centrale et syndrome cérébelleux <sup>[1]</sup>.

L'étude de Saiz en 2008 <sup>[29]</sup> portant sur 22 patients présentant une encéphalite isolée du tronc cérébral donne les informations suivantes : l'âge médian de ces patients est de 64 ans, avec un sexe ratio de 1, tous les patients ont présenté un syndrome neurologique subaigu, évoluant en quelques jours à quelques semaines. 50% des patients ont présenté un syndrome médullaire, 30% une dysarthrie, dysphagie et hypoventilation, et 30% un syndrome cérébelleux avec parésie des nerfs crâniens VI et VII, nystagmus, et une marche ataxique. L'IRM cérébrale était normale, ainsi que l'étude du LCR sauf pour deux patients présentant une prolifération cellulaire. Un anticorps anti-Hu a été identifié chez tous ces patients.

En 2013, un tableau particulier d'encéphalite, touchant particulièrement le tronc cérébral, associée à des tératomes, a été décrit <sup>[30]</sup>. La majorité des patients était des femmes jeunes (moyenne d'âge de 29 ans) souffrant de tératome de l'ovaire. Il associe syndrome cérébelleux, opsoclonus-myoclonus, parésie oculomotrice et comitialité. Aucun anticorps n'a été retrouvé dans les 22 cas. On en conclut qu'un tableau de rhombencéphalite subaigüe chez une jeune femme sans étiologie évidente doit faire rechercher un tératome ovarien.

➤ ***Rétinopathie associée aux cancers***

La dégénérescence rétinienne paranéoplasique se manifeste cliniquement par des signes visuels témoignant de la perte progressive de la fonction des photorécepteurs, à type de photosensibilité, baisse indolore de l'acuité visuelle, dyschromatopsie (troubles de la vision des couleurs) et scotome central pour l'atteinte des cônes, héméralopie (diminution anormale de la vision dans l'obscurité) et scotome périphérique pour l'atteinte des bâtonnets<sup>[31]</sup>.

Ces signes visuels sont souvent unilatéraux au début, et précèdent la découverte du cancer sous-jacent de quelques mois.

Une association fréquente avec le CPPC a été décrite <sup>[32]</sup>, ainsi que des associations aux cancers gynécologiques.

Le fond d'œil s'avère normal, parfois une diminution du calibre des artérioles rétiniennes est relevée. L'électrorétinogramme montre l'atteinte des cônes et des bâtonnets. Le LCS peut être inflammatoire, et l'étude anatomopathologique montre une perte de photorécepteurs plus ou moins une infiltration de cellules mononucléées autour des artérioles rétiniennes.

Des anticorps spécifiques ont été retrouvés, notamment l'anticorps anti-CAR (Cancer Associated Retinopathy) et antirecovérine <sup>[33]</sup>, ce dernier étant associé la plupart du temps aux CPPC.

Des patients souffrant de mélanome métastatique ont développé un syndrome paranéoplasique connu comme la rétinopathie associée au mélanome (MAR : melanomaassociated Retinopathy) <sup>[9]</sup>. Ces patients présentent parfois des anticorps particuliers, dirigés contre les cellules bipolaires de la rétine.

➤ ***Syndrome de la personne raide (SPR)***

Le SPR est un syndrome neurologique auto-immun associant raideur fluctuante diffuse responsable de troubles de la posture, de la marche, et de chutes, à des spasmes douloureux <sup>[34]</sup>.

Cette raideur atteint généralement la partie inférieure du tronc et les membres inférieurs mais peut aussi s'étendre aux épaules, membres supérieurs, cou, et plus rarement aux muscles de la face. Les symptômes peuvent être limités à une extrémité (syndrome du membre raide) <sup>[8]</sup>. Les spasmes sont volontiers provoqués par un mouvement volontaire, un stimuli émotionnel, auditif ou somesthésique. La rigidité disparaît durant le sommeil ou sous anesthésie <sup>[35]</sup>, suggérant une anomalie au niveau spinal ou supra spinal.

80% des SPR sont non-paranéoplasiques, associés au diabète, polyendocrinopathies et anti-GAD65 <sup>[9]</sup>.

Les SPR associés aux cancers sont le plus fréquemment associés au cancer du sein ou CPPC, plus rarement au lymphome de Hodgkin. Dans ces cas les anticorps retrouvés dans le sang et le LCR sont l'anti-amphiphysine ou l'antigephyrine <sup>[36]</sup>.

L'électromyogramme montre une activité musculaire continue des muscles agonistes et antagonistes, avec perte de l'inhibition réciproque entre ces groupes musculaires.

Les anomalies histopathologiques relevées sont une infiltration lymphocytaire périvasculaire ainsi qu'une perte de neurones moteurs et d'interneurones dans la corne antérieure de la moelle épinière.

➤ *Syndromes extrapyramidaux paranéoplasiques*

Les syndromes extrapyramidaux (appelés également syndromes parkinsoniens) sont exceptionnellement paranéoplasiques. En effet, seulement 13 cas ont été rapportés par le « PNS Euronetwork experience » en 9 ans dans 13 pays européens [37]. Notre troisième cas rapporte un syndrome parkinsonien dans le cadre d'un syndrome neurologique paranéoplasique mixte.

Le premier cas répertorié date de 1989 [38]. Il s'agissait d'une femme de 42 ans ayant présenté perte de poids, tremblements et difficultés à initier la marche, aboutissant à la découverte 3 mois plus tard d'un cancer du sein métastasé au foie et aux ganglions lymphatiques. La symptomatologie évoluait en s'aggravant, marquée par une marche ataxique, des myoclonies, une marche à petits pas, puis une posture typiquement parkinsonienne du tronc et des extrémités supérieures, progressant vers une flexion fixe et douloureuse des coudes et des poignets et une extension des doigts et du cou. S'y associaient une dysarthrie et une dysphagie sévères. La patiente décède à la suite de complications de décubitus, 5 mois après l'apparition des signes neurologiques. A l'autopsie, on retrouvait de nombreux macrophages au niveau de la substance grise, une perte modérée des neurones pigmentés, une déplétion modérée des cellules de Purkinje et une perte neuronale importante avec une gliose au niveau du pallidum et du cortex cérébelleux. Par contre aucune trace d'IgG, d'IgM, kappa ou lambda n'a été retrouvée, ainsi qu'aucune cellule tumorale au niveau des coupes cérébrales.

Le groupe européen de recherche sur les syndromes neurologiques paranéoplasiques (PNS EuroNetwork group) a recensé, 20 années plus tard, 13 cas de syndromes parkinsoniens sur une durée de 9 ans. L'apparition des

symptômes y était subaigüe, mais beaucoup plus tardive que pour le premier cas de 1989 ; avec un âge médian de 75 ans, allant de 49 à 82 ans. Notre troisième patiente entre dans cette tranche d'âge (62 ans). Cette symptomatologie consistait en une choréo-athétose classique avec atteinte symétrique du tronc, du cou et des membres. Une minorité de patients présentait une chorée unilatérale, une dystonie ou une dyskinésie orobuccale. Les signes associés étaient fréquents ; polyneuropathie, encéphalite, troubles psychiatriques et troubles visuels, dans notre cas syndrome pyramidal. Les cancers les plus fréquemment associés étaient le CPPC, suivi du lymphome, des cancers digestifs et rénaux, contrairement à notre cas qui présente un cancer du sein. Les AON les plus fréquemment associés étaient anti-CV2/CRMP5, puis anti-Hu, tandis que notre cas présente anti-Ri. L'IRM trouvait des lésions hyperintenses du ganglion basal en T2. Malgré le traitement du cancer, la survie de ces patients était courte, 17 mois en moyenne.

Le dernier cas répertorié à nos jours est un cas de syndrome parkinsonien sévère à anticorps anti-CV2/CRMP5 et CPPC <sup>[39]</sup>. C'est un patient de 72 ans ayant présenté des troubles ambulatoires pendant 6 mois, à type de démarche propulsive, marche à petits pas, instabilité à la marche devenant sévère, associés à une posture voûtée, une hypokinésie, une voix basse monotone, une diminution du balancement des bras, mais pas de rigidité ni tremblements. Par ailleurs il présentait des troubles dysautonomiques à type d'hypersialorrhée et constipation ainsi qu'une dysarthrie. Le pulling test ou test de la rétroimpulsion montrait une détérioration posturale sévère. L'étude du LCR et du sang mettait en évidence un titre élevé d'anti-CV2/CRMP5, l'IRM des lésions bilatérales des noyaux caudé et lenticulaire, hyperintenses en T2, hypointenses en T1. La TDM

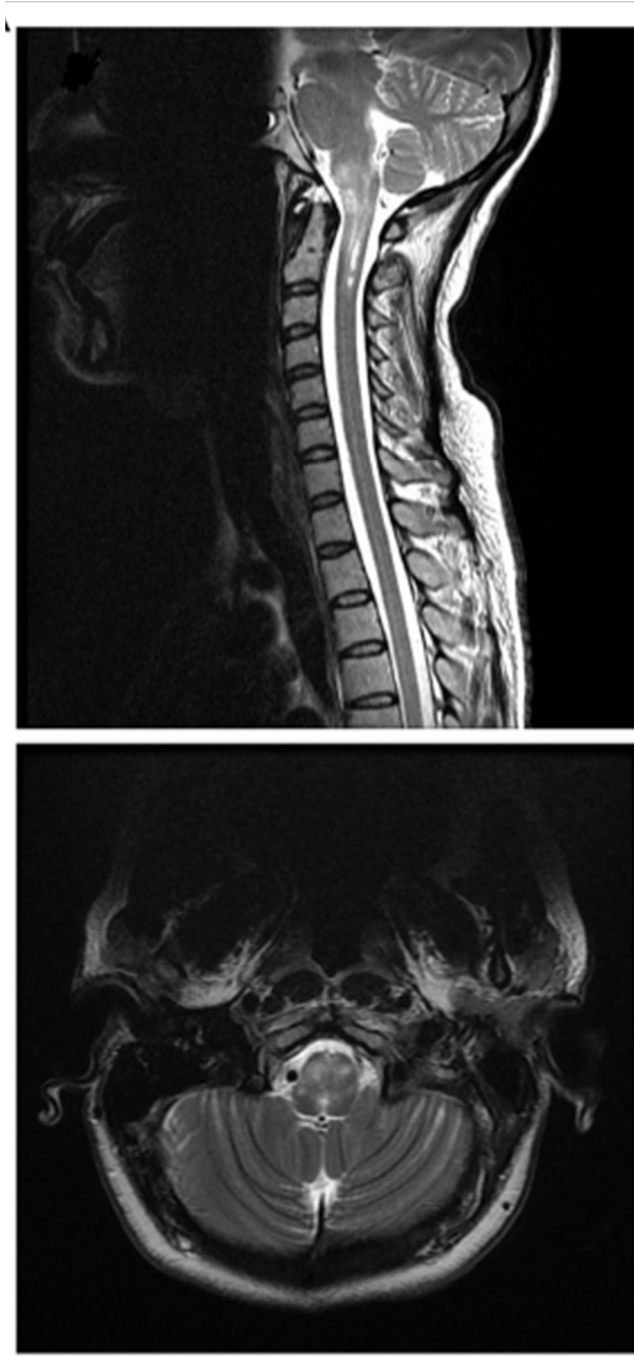
et l'étude anatomopathologique montraient un CPPC. Le patient ne répondait pas à la thérapeutique usuelle des syndromes parkinsoniens, la L-DOPA.

Notons enfin que d'autres études ont rapportés des cas de parkinson paranéoplasique, avec anti-Ri positif (tels notre cas) et anti-VGKC positif.

➤ *Neuromyérite optique paranéoplasique*

La neuromyérite optique (NMO) est une maladie auto-immune démyélinisante du système nerveux central, caractérisée par des accès sévères de myélite transverse et de névrite optique, avec au moins deux des trois critères suivants : séropositivité des NMO-IgG, lésions de la moelle épinière étendues à hauteur de plus de 3 vertèbres à l'IRM, et IRM cérébrale ne montrant pas de critères diagnostiques de sclérose multiple <sup>[40]</sup>.

La NMO représente rarement un phénomène paranéoplasique. Elle s'associe dans ce cas à des cancers diverses, dont les thymomes, les cancers du sein, de la thyroïde et digestifs <sup>[41]</sup>.



**Figure 6: IRM T2 en coupes sagittale et axiale de rachis cervical, montrant une lésion diffuse hyperintense du bulbe rachidien et de la moëlle épinière cervicale supérieure, chez un patient atteint de NMO associée à un tumeur gastrique <sup>[42]</sup>**

## **2. SNP du système nerveux périphérique**

### **a. Neuronopathie sensitive subaigüe (NSS)**

Initialement décrite par Denny Brown en 1948 <sup>[43]</sup>, la NSS résulte de la destruction des neurones sensitifs dans le ganglion rachidien postérieur. D'installation subaigüe, elle précède la découverte de la tumeur dans près de 80% des cas <sup>[8]</sup>.

Elle associe paresthésies, hypoesthésies et ataxie. Asymétrique, distale et douloureuse, elle débute classiquement aux membres supérieurs, puis les quatre membres sont atteints, plus rarement le tronc et la face. Des mouvements anormaux pseudo-choréo-athétosiques peuvent apparaître lorsque les troubles sensitifs profonds sont importants <sup>[1]</sup>. Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles ou abolis.

L'électroneuromyogramme (ENMG) montre une diminution de l'amplitude ou une abolition des réponses au niveau des nerfs sensitifs, avec un profil nettement axonal, et une préservation relative de la vitesse de conduction motrice sauf association avec une encéphalomyélite <sup>[9]</sup>. Le LCS est souvent inflammatoire.

Les diagnostics différentiels de la NSS doivent impérativement être recherchés : la cisplatine, l'infection par le VIH et le syndrome de Gougerot-Sjögren entre autres <sup>[6]</sup>.

Des critères cliniques et paracliniques spécifiques du diagnostic de NSS ont été établis <sup>[44]</sup>:

- Ataxie des membres inférieurs ou supérieurs
- Atteinte asymétrique

- Atteinte sensitive non restreinte aux membres inférieurs
- Absence à l'ENMG d'au moins un potentiel d'action sensitif ou au moins trois potentiels sensitifs pathologiques
- Vitesse de conduction motrice anormale dans moins de deux nerfs des membres inférieurs.

Les anticorps associés à la NSS sont le plus fréquemment les anti-Hu, et la NSS est le SNP le plus fréquemment associé aux anticorps anti-Hu <sup>[45]</sup>, mais elle est rarement isolée puisque d'autres signes neurologiques sont présents dans 75% des cas <sup>[46]</sup>. D'autres anticorps peuvent s'y associer, notamment les anti-CV2/CRMP5 <sup>[47]</sup> et l'antiamphiphysine, et dans de rares cas les anti-Yo et les anti-Ma2.

Le cancer le plus fréquemment associé à la NSS est le CPPC, suivi du thymome <sup>[48]</sup>.

La NSS évolue irrémédiablement vers la grabatisation rapide du sujet, qui décède souvent du fait de la maladie neurologique et non du cancer. La précocité du diagnostic et du traitement carcinologique permet parfois de ralentir l'évolution.

*Neuropathies périphériques paranéoplasiques certaines*

Neuronopathie sensitive subaiguë (syndrome paranéoplasique « classique ») et cancer dans les 5 ans.

Neuropathie s'améliorant avec le seul traitement du cancer à la condition que la neuropathie n'ait pas une évolution susceptible d'amélioration spontanée.

Neuropathie et anticorps onconeural bien caractérisé (anti-Hu, CV2, Yo, Ri, Ma2, amphiphysine).

*Neuropathies périphériques paranéoplasiques possibles*

Neuronopathie sensitive subaiguë, pas d'anticorps onconeural, pas de tumeur, mais un fort risque de cancer (exemple : tabagisme).

Neuropathie non classique, pas d'anticorps onconeural, cancer se développant dans les 2 ans.

**Figure 7: Critères diagnostiques des Neuropathies périphériques paranéoplasiques <sup>[46]</sup>**

### **b. Neuropathies dysautonomiques**

La dysfonction autonome dans le cadre des SNP peut résulter de l'atteinte des fibres sympathiques ou parasympathiques. Elle se manifeste par des signes cliniques variés, entre autres des troubles vasomoteurs et sudoraux, des anomalies pupillaires, une hypothermie, une xérostomie, des troubles sphinctériens, une dysfonction érectile, mais les signes les plus importants et qui engagent le pronostic vital sont au nombre de trois :

- Troubles du rythme cardiaque
- Hypotension orthostatique
- Trouble de la motilité œsophagienne et gastro-intestinale avec pseudo-obstruction digestive <sup>[8]</sup>

Cette dysautonomie se développe fréquemment en association avec d'autres SNP, notamment l'encéphalomyélite et le Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

Les symptômes précèdent souvent la détection de la tumeur, qui est habituellement un CPPC, parfois un thymome ou une maladie de Hodgkin [46].

Un tableau particulier est celui de pseudo-obstruction digestive, qui peut être, au moins au début, la seule manifestation clinique. Il résulte de la destruction des neurones des plexus mésentériques, et est fréquemment associé à la NSS [46]. Il comporte une parésie ou paralysie digestive plus ou moins étendue, responsable de dysphagie, vomissements, douleurs abdominales et arrêt du transit avec constitution d'un troisième secteur [5]. L'évolution est progressive, et la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation peut être nécessaire [1]. La tumeur la plus fréquente est le CPPC, habituellement avec les anticorps anti-Hu. Le tableau peut également aboutir à un tableau de pandysautonomie associée à des anticorps anti récepteurs à l'acétylcholine (nAChR-antibody) [6].

Les examens paracliniques ne trouvent aucun argument pour un obstacle digestif. Il existe une dilatation globale du tractus digestif et la manométrie œsophagienne peut révéler des spasmes ou une achalasia.



**Figure 8 : Transit oesogastroduodénal: opacification rétrograde de la cavité gastrique par reflux du produit de contraste et absence de passage dans le duodénum, en faveur d'une gastroparésie, chez un patient présentant un CPPC et des anticorps anti-Hu [51]**

### **3. SNP de la jonction neuromusculaire**

#### **a. Dermatopolymyosite**

La dermatomyosite (DM) et la polymyosite (PM) sont des troubles inflammatoires du muscle probablement de nature auto-immune.

L'association DM/PM et cancer est rare, et l'existence de PM paranéoplasique est controversée. Cependant, des études épidémiologiques contrôlées montrent que l'incidence des cancers est augmentée dans la dermatopolymyosite, multipliée par six environ pour la DM et par deux pour la PM <sup>[52 ;53]</sup>. Nous avons rapporté un cas de PM paranéoplasique.

Chez la femme, les cancers les plus fréquemment associés sont les cancers de l'ovaire, du sein (comme dans notre cas) et du col de l'utérus. Chez l'homme, ce sont les cancers du poumon et les cancers digestifs <sup>[54]</sup>.

Sur les plans clinique et paraclinique, les DM et PM sont similaires chez les patients atteints de cancers et les autres, mis à part l'âge de survenue des formes paranéoplasiques, après la cinquantaine pour la plupart <sup>[55]</sup>. Cliniquement, il s'agit souvent d'un tableau de faiblesse musculaire symétrique d'apparition aiguë et prédominant sur les muscles proximaux <sup>[6]</sup>. Les signes cutanés, qui peuvent précéder de plusieurs mois l'atteinte musculaire, consistent en un érythro-œdème héliotrope photosensible prédominant sur les parties découvertes, et des papules de Gottron sur les articulations interphalangiennes et métacarpo-phalangiennes <sup>[1]</sup>. Les ulcérations nécrotiques et le prurit sont plus fréquents avec la dermatopolymyosite paranéoplasique. Un lichen plan est retrouvé dans 30% des cas et l'érythème péri unguéal douloureux à la pression est très évocateur. Les myalgies sont fréquentes mais inconstantes. Il s'y associe

fréquemment une atteinte des muscles fléchisseurs du cou, des muscles pharyngés et respiratoires, pouvant entraîner une hypoventilation voire un décès. Les réflexes sont normaux ainsi que la sensibilité.

Il existe une rhabdomyolyse avec élévation des CPK dans 80% des cas, dont le nôtre, et une augmentation modérée de la VS dans un cas sur deux. L'ENMG affirme le syndrome myogène et la biopsie musculaire assoit le diagnostic histologique de dermatopolymyosite.

Il n'existe aucun anticorps spécifique de la dermatopolymyosite paranéoplasique. Cependant, l'absence d'anticorps anti-TIF1Y (transcription intermediary factor 1 Y) permet d'écarter un cancer sous-jacent avec une valeur prédictive négative de 93% [56].

### **b. Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton**

Le SMLE est une atteinte auto-immune de la jonction neuromusculaire caractérisée par une faiblesse musculaire et des troubles dysautonomiques<sup>[57]</sup>.

Elle se manifeste par un déficit moteur pur, progressif, débutant sur les muscles proximaux des membres inférieurs puis évoluant vers les membres supérieurs et la face. S'y associent une hypo ou aréflexie au niveau des membres inférieurs et des paresthésies. Une atteinte bulbaire, oculomotrice ou respiratoire est possible. L'amélioration à l'effort est très évocatrice. L'atteinte végétative est fréquente, elle compte sécheresse buccale, constipation et dysfonction érectile<sup>[1]</sup>.

Le diagnostic repose sur l'électroneuromyogramme (ENMG), qui montre une réduction de l'amplitude des potentiels d'action moteurs (PAM), avec un phénomène de potentialisation apprécié par une augmentation de plus de 100%

de l'amplitude des PAM après une brève contraction volontaire maximale ou par une épreuve de stimulodétection à haute fréquence (20-50 Hz). A basse fréquence (1-5 Hz), un décrétement sans cupule myasthénique est possible <sup>[58]</sup>.

Le SMLE est paranéoplasiques dans 60% des cas <sup>[8]</sup>, le cancer le plus fréquent étant le CPPC (90%), découvert dans l'année qui suit le début des troubles neurologiques dans 90% des cas <sup>[6]</sup>.

Le SMLE peut s'associer à d'autre SNP, notamment la DCP et l'EM <sup>[59]</sup>. Le diagnostic clinique et électrophysiologique du SMLE peut être masqué par les SNP associés, si bien qu'il faudrait penser à le rechercher systématiquement car, contrairement aux autres syndromes, il est curable <sup>[60]</sup>. D'ailleurs l'association à une ataxie cérébelleuse est quasi pathognomonique de l'origine paranéoplasique <sup>[61]</sup>. Les formes de SMLE non paranéoplasiques surviennent dans un contexte auto-immun chez des sujets jeunes et plus volontiers de sexe féminin.

Les études immunologiques montrent que le SMLE résulte d'une attaque immunologique contre le VGCC présynaptique, interférant avec la libération des vésicules d'acétylcholine. Il existe plusieurs sous-types de VGCC (sous-types N, P et Q). Les sous-types P/Q sont les plus fréquents. Les cellules du CPPC expriment les VGCC de type P/Q et pourraient être la source de l'immunisation.

30 à 40% des patients ayant un syndrome cérébelleux et un CPPC ont des anticorps anti-VGCC, parfois sans SMLE clinique, de même que 10% des patients avec anticorps anti-CV2. De plus, les anticorps anti-VGCC sont présents dans 90% des SMLE, et ne sont donc pas spécifiques des formes paranéoplasiques. Par contre la présence de l'anticorps anti-Sox1 affirme l'origine paranéoplasique <sup>[62]</sup>.

## **C. Physiopathologie**

### **1. Mécanismes physiopathologiques :**

Les mécanismes physiopathologiques des SNP sont encore incertains. Jusqu'à la fin du XXème siècle, l'hypothèse prédominante était que les tumeurs et le système nerveux partageaient des antigènes communs ; présentés à la fois par les cellules tumorales et les cellules nerveuses, entraînant une immunité croisée, c'est-à-dire la production d'anticorps en réaction à la présence tumorale qui attaquent les différentes structures du système nerveux propre à l'individu, résultant en symptômes neurologiques regroupés en SNP. Ces autoanticorps sont les anticorps onconeuraux (AON).

Mais, ces 20 dernières années, de nouvelles découvertes ont remis en cause cette hypothèse, notamment des AON retrouvés chez des patients sans tumeur ; anti-VGCC de type P/Q, anti-VGKC et anti-AChR <sup>[63]</sup>, suggérant une autre cause à ces troubles dysimmunitaires, entre autres une infection virale <sup>[64]</sup>. Les recherches dans ce domaine en sont encore à leurs prémices.

Par ailleurs, le parallèle entre la présence ou non d'AON et celle de SNP n'est plus systématique. Il faut désormais faire la part entre AON bien caractérisés, dont la présence supporte fortement le diagnostic de SNP, même en absence de tumeur, ce sont : anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, anti-CV2/CRMP5, anti-amphiphysine et anti-NMDAr, et AON partiellement caractérisés, dont la présence est de valeur diagnostique limitée, ce sont : anti-Tr, anti-Zic4, anti-PCA2 et anti-ANNA3. Ces deux catégories d'AON sont détaillées dans les tableaux suivants.

**Tableau 4 : Caractéristiques des AON caractérisés**

Anticorps (autre appellation)	Protéines cible et rôle	Syndrome neurologique paranéoplasique	Tumeurs (%)	Patients avec anticorps sans cancer (%)	Fréquence chez des patients avec cancer sans SNP (%)
Anti-Hu (ANNA1)	HuD ARN binding différentiation neuronale	Encéphalomyélite Neuropathie sensitive Pseudo-occlusion digestive chronique DCP Encéphalite limbique	CPCP (80)	2	16 (dont 1% avec un titre identique à celui des patients avec SNP)
Anti-Yo (PCA1)	CDR62 Expression génique	DCP	Ovaire, sein (99)	2	1
Anti-CV2 (CRMP5)	Famille CRMP Croissance axonale	DCP Encéphalite limbique Chorée Uvéo-rétinite, neuropathie optique Encéphalomyélite Neuropathie sensitive ou sensorimotrice Dysautonomie	CPCP (70), thymome (10)	4	9
Anti-Ri (ANNA2)	NOVA1 ARN binding	Encéphalite de tronc cérébral	Sein (50), CPCP (30)	3	4
Anti-Ma2 (Ta)	Protéine du SNC et du testicule	Encéphalite limbique/diencéphalique Encéphalite de tronc cérébral/DCP	Testicule (53), poumon (20)	4	0
Anti-amphiphysine	Exocytose synaptique	Syndrome de la personne raide Divers syndromes	Sein (35) CPCP (55)	5	0 1

CPCP : cancer à petites cellules du poumon ; DCP : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique ; SNC : système nerveux central.

**Tableau 5 : Caractéristiques des AON partiellement caractérisés<sup>[65]</sup>**

Anticorps (autre appellation)	Protéines cible et rôle	Syndrome neurologique paranéoplasique	Tumeurs	Patients avec anticorps sans cancer (%)	Fréquence chez des patients avec cancer sans SNP (%)
Anti-Tr (PCA-Tr)	Inconnue	DCP	Maladie de Hodgkin	11	0
ANNA3	Inconnue	Divers syndromes	CPCP	9	0
PCA2	Inconnue	Divers syndromes	CPCP	0	2
Anti-Zic4	Expression génique	DCP	CPCP	12	16
Anti-mGluR1	Récepteur glutamate	DCP	Maladie de Hodgkin	-	-

CPCP : cancer à petites cellules du poumon ; DCP : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique.

Les AON ont également été catégorisés selon leur cible antigénique. On a d'une part les AON dirigés contre les antigènes intracellulaires : anti-Hu, Yo, Ri, Ma2, Sox1, CV2/CRMP5, Tr et amphiphysine, et dont le rôle pathogène direct n'a jamais été prouvé, et d'autre part les AON dirigés contre les antigènes de surface membranaire neuronale : anti-VGCC, VGKC, NMDAr, AMPA et GABA, et qui interfèrent directement avec la transduction du signal cellulaire ou avec la transmission synaptique, responsables d'une atteinte neurologique de nature fonctionnelle.

Les patients présentant des AON à cible intracellulaire ont des lésions cérébrales à type de mort neuronale, ces autoanticorps sont donc au cœur de la physiopathologie des SNP auxquels ils s'associent. Mais leur rôle exact n'est pas encore prouvé. En effet, plusieurs expérimentations in vivo et in vitro ont tenté de préciser le rôle pathogène de ces AON, sans succès. Par exemple, l'injection in vivo, chez le rat ou la souris, d'anti-Hu ou Yo humains, ne provoque aucune anomalie neurologique chez ces rongeurs <sup>[65]</sup>, et l'introduction d'antigènes purifiés Hu ou Yo entraîne la production de leurs anticorps respectifs, mais pas de symptôme neurologique <sup>[67]</sup>. Certains auteurs en ont conclu que l'immunité cellulaire serait le principal facteur des lésions neurologiques chez ces patients, et que les AON ne seraient que des marqueurs de la réaction autoimmune. Un argument en faveur de cette conclusion, est la découverte de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques contre les protéines Hu et Yo chez les patients porteurs de leurs anticorps respectifs <sup>[68]</sup>. Mais, encore une fois, l'introduction de ces lymphocytes chez des souris n'a entraîné aucun symptôme neurologique.

La physiopathologie des AON à cible intracellulaire reste donc incertaine, à l'exception des anticorps anti-GAD [69] et anti-amphiphysine associé à un syndrome de la personne raide [70]. Ces AON, injectés à des rongeurs, reproduisent respectivement des dysfonctionnements des neurones du cervelet et de la moëlle épinière, et des spasmes avec rigidité. Mais le mécanisme de ces anticorps reste à explorer.

Anticorps	Syndromes neurologiques	Cancers associés
<i>Anti-Hu</i>	NSS, EL, EMP, DCP, SMLE, ND, OM	CPPC (> 98 %)
<i>Anti-Yo</i>	DCP	Cancer des ovaires et du sein (90 %), autres gynécologiques
<i>Anti-CV2</i>	NSS, DCP, EL, EMP, ND	CPPC (60 %) Thymome malin (13 %)
<i>Anti-Ri</i>	OM, DCP	CPPC (46 %) Cancer du sein (32 %)
<i>Anti-Ma2</i>	EL, RE, DCP	Séminome testiculaire (53 %) CPPC (21 %)
<i>Amphiphysine</i>	EMP, DCP, EL, SPR	Cancers du sein (80 %) CPPC (20 %)
<i>Anti-Tr</i>	DCP, EL	Lymphome de Hodgkin (100 %)
<i>Anti-GAD</i>	EL, SPR	> 90 % sans tumeur Thymome malin
<i>Anti-Sox1</i>	SMLE	CPPC
<i>Anti-Zic4</i>	DCP	CPPC

**Tableau 6 : Principaux AON à cibles antigéniques intracellulaires, présentés par ordre de fréquence<sup>[4]</sup>**

Contrairement à cette première catégorie d'AON, les AON ciblant les antigènes de la surface membranaire ont plusieurs arguments en faveur de leur rôle pathogène direct dans les SNP.

Tout d'abord, la mort neuronale est moins marquée chez ces patients, et les symptômes neurologiques sont complètement réversibles sous immunomodulateurs.

Ensuite, le taux de ces anticorps dans le liquide cérébro-spinal varie selon l'intensité de la symptomatologie, devenant nul à la guérison, et on retrouve des amas de lymphocytes B et non T au niveau des lésions neurologiques <sup>[71]</sup>.

De plus, l'injection d'immunoglobuline G de ces patients chez l'animal peut reproduire les troubles neurologiques, notamment un SMLE par anti-VGCC <sup>[72]</sup>, et une ataxie cérébelleuse par anti-mGluR1 <sup>[73]</sup>.

Enfin, les signes neurologiques sont parfois similaires à ceux produits par une inhibition pharmacologique des récepteurs reconnus par ces anticorps, comme par exemple les anti-NMDAR <sup>[74]</sup>, les anti-AMPA <sup>[75]</sup>, anti-GABA <sup>[76]</sup> et anti-mGluR1 <sup>[77]</sup>.

En conclusion, les AON à cible membranaire sont à forte suspicion de rôle pathogène direct, mais ce rôle n'est pas encore démontré avec certitude.

Anticorps	Syndromes neurologiques	Tumeurs associées	Nombre de cas décrits	Réponse au traitement
<i>Anti-NMDAR</i>	EL avec troubles psychiatriques, dysautonomie et mouvements anormaux	Femmes : 90 % de tératome ovarien Adultes et enfants : 22 % et 27 % des cas sont associés à une tumeur (tératome testiculaire ou ovarien, CPPC)	> 600 cas	Très bonne réponse clinique au traitement (exérèse de la tumeur, si elle est présente, et de immunomodulateurs). Plus de 80 % de récupération. Taux de rechute de l'ordre de 25 %
<i>Anti-LGI1</i>	EL généralement pure. SIADH parfois associé	Rare, entre 5 et 20 %	102 cas	Évolution favorable ou persistance d'un déficit mineur dans 80 % des cas suite au traitement par corticoïdes et immunoglobulines iv
<i>Anti-CASPR2</i>	Syndrome d'Isaac avec ou sans chorée fibrillaire de Morvan. EL pure et encéphalite	Thymome malin (50 %). CPPC et maladie de Hodgkin (25 %)	31 cas	Évolution clinique favorable chez les patients sans tumeur et dégradation significative – voire décès, chez les patients avec maladie oncologique
<i>Anti-GABA<sub>B</sub>R</i>	EL pure avec nombreuses crises d'épilepsies	CPPC (60 %)	25 cas	Environ 90 % de réponse favorable avec traitement immunomodulateur ou de la tumeur
<i>Anti-AMPA</i>	EL pure avec risque élevé de rechute	Thymome malin, CPPC, cancer du poumon non petites cellules (75 %)	12 cas	Réponse partielle aux traitements. Moins bonne chez les patients avec récurrence (de l'ordre de 50 %)
<i>Anti-VGCC</i>	SMLE isolé	CPPC (60 %)	Nombreux	Globalement, réponse favorable au traitement orienté sur la réponse immunitaire humorale, cependant absence d'étude contrôlée
	DCP et SMLC	CPPC (> 98 %)	Rares	Réponse décevante à la thérapeutique. Rares observations décrivant une amélioration sous rituximab
<i>Anti-mGluR1</i>	DCP pure. 3 cas décrits à ce jour	Absence de cancer associé. Rôle du lymphome de Hodgkin indéterminé (2/3)	3 cas	Sous traitement immunomodulateur, un patient avec évolution favorable, un autre avec réponse partielle et le dernier sans réponse clinique
<i>Anti-GlycineR</i>	PREM, SPR. Associé à un tableau d'hyperreflexie	Absence de cancer associé	4 cas	Un cas avec évolution favorable avec traitement par immunoglobulines iv
<i>Anti-gAChR</i>	Ganglionopathie et dysautonomie	Adénocarcinome pulmonaire, cancers du rectum, de la vessie, de la thyroïde (30 %)	24 cas	Probable réponse favorable sous traitement immunomodulateur (rituximab)
<i>Anti-MAG</i>	Neuropathie sensitive à latences allongées	MGUS, LLC	nd	Très bonne réponse au traitement par rituximab

CASPR2 : *contactin-associated protein 2* ; CPPC : carcinome pulmonaire à petites cellules ; DCP : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique ; EL : encéphalite limbique, nd : données non disponibles ; LGI1 : *leucine-rich glioma inactivated 1* ; NSS : neuropathie sensitive subaiguë ; PREM : encéphalomyélite progressive ; rigidité et myoclonies ; SMLC : syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton ; SPR : syndrome de la personne raide ; SIADH : sécrétion inappropriée de l'ADH (antidiurétique hormone).

**Tableau 7: Principaux AON à cible antigénique membranaire<sup>[4]</sup>**

## **2. Les anticorps onconeuraux :**

La détection et l'étude des AON reposent sur l'immunohistochimie et le western blot <sup>[77]</sup>. En effet, l'étude du sérum d'un sujet sain n'entraîne aucun marquage du système nerveux central en immunohistochimie, et à l'inverse le sérum de certains patients montre un marquage caractéristique, qui doit être confirmé par une étude en western blot. Ces deux techniques permettent d'établir les caractéristiques immunochimiques de différents AON :

- Les anticorps anti-Hu reconnaissent tous les neurones du système nerveux central et périphérique. Leur marquage est nucléocytoplasmique, avec une forte prédominance nucléaire et une épargne du nucléole. Le western blot identifie un triplet protéique compris entre 35 et 40 kDa. Ces anticorps sont associés aux CPPC et aux neuroblastomes.

- Les anticorps anti-Yo ont un marquage granulaire grossier au niveau du cytoplasme des cellules de Purkinje, les prolongements dendritiques de ces neurones étant également marqués, tandis que le noyau et l'axone sont épargnés. Le western blot montre deux bandes, l'une à 62 kDa (CDR62) et l'autre chez quelques patients à 34 kDa (CDR34). Ces anticorps sont associés aux cancers gynécologiques (ovaire, sein), rarement aux cancers de la vessie et aux lymphomes.

- Les anticorps anti-Ri donnent, en immunohistochimie, un marquage identique à celui des anti-Hu, mais seulement au niveau des neurones du système nerveux central. L'analyse en western blot montre deux bandes, l'une à 55 kDa (Nova1) et l'autre à 80 kDa. Ils s'associent aux cancers du sein (comme dans notre cas) et CPPC.

• Les anticorps anti-Tr sont uniquement identifiés par immunohistochimie sur des coupes de cervelet de rat. Ils sont caractérisés par un marquage granuleux fin du cytoplasme des cellules de Purkinje et un marquage punctiforme de la couche moléculaire cérébelleuse. La protéine antigénique, inconnue, ne peut être recherchée par immuno-western blot. Les anti-Tr s'associent au lymphome hodgkinien et au lymphome malin non hodgkinien.

• Les anticorps anti-CV2 ont un marquage cytoplasmique d'une sous-population d'oligodendrocytes. Cet anticorps reconnaît, en immuno-western blot, une protéine de 66 kDa. Ils s'associent aux CPPC surtout, aux cancers de l'utérus et de la prostate.

• Les anticorps anti-Ta ou Ma2 marquent le nucléole neuronal, et reconnaissent une protéine neuronale de 40 kDa en immuno-western blot. Ils s'associent surtout aux tumeurs testiculaires, mais aussi au CPPC.

• Les anticorps anti-amphiphysine ne se recherchent de façon fiable que par immuno-western blot sur protéines corticales totales ou protéine recombinante et montrent un doublet protéique situé à 125-128 kDa. Ils s'associent aux cancers du sein et CPPC.

Par ailleurs, on retrouve dans les SNP d'autres AON à intérêt potentiel, ce sont :

• Les anticorps anti-NMDA récepteurs (N-méthyl-D-aspartate) qui s'associent surtout aux tératomes ovariens, mais aussi au CPPC

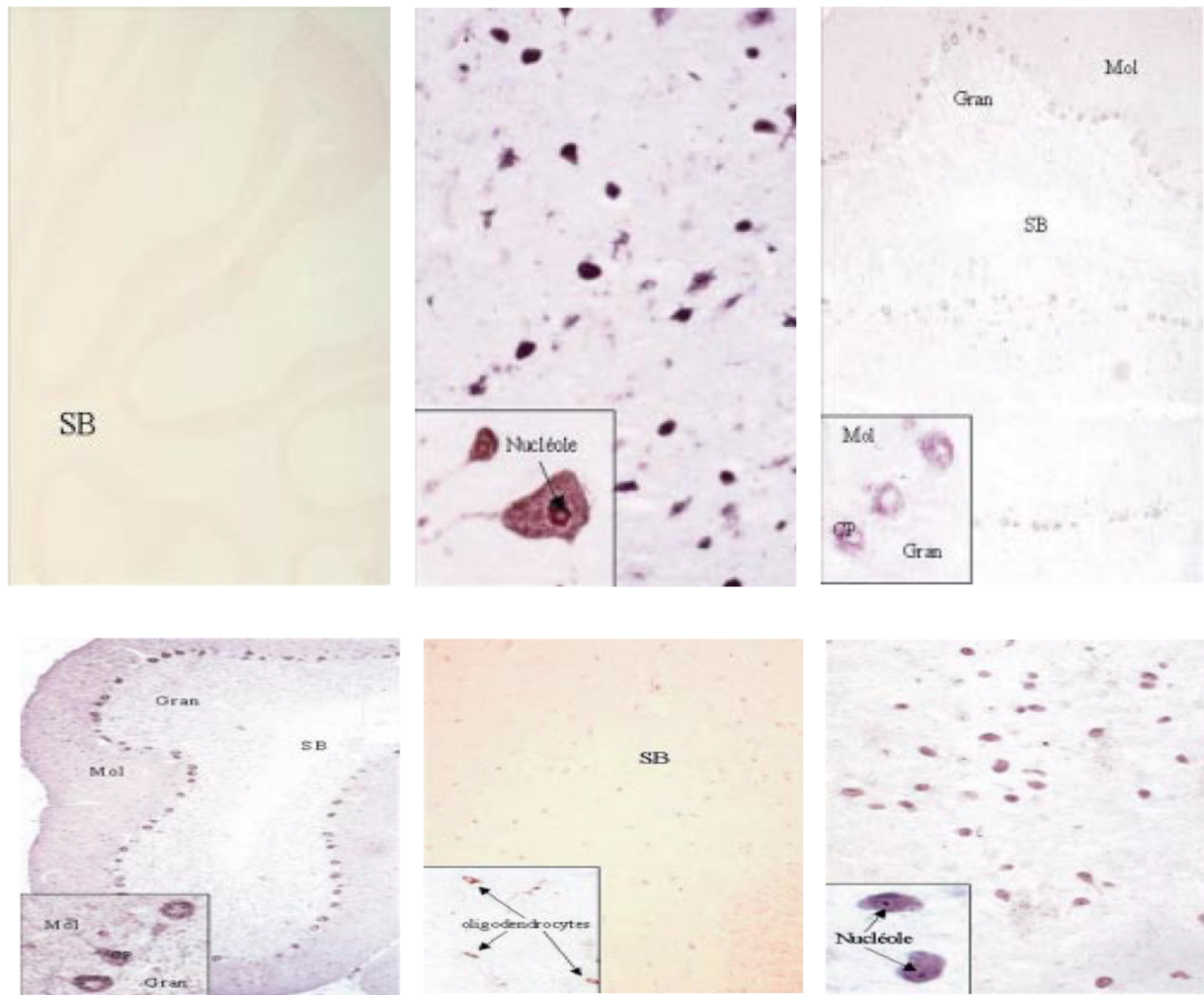
• Les anticorps anti-VGKC (Canaux potassiques voltage-dépendants) qui s'associent aux thymomes et CPPC

• Les anticorps anti-VGCC (Canaux calciques voltage-dépendants) qui s'associent aux CPPC

- Les anticorps anti-Zic 4 (Zic 4 sont des protéines de 34 kDa qui jouent un rôle important dans le développement du système nerveux) qui s'associent surtout au CPPC, parfois au neuroblastome

- Les anticorps anti-Sox1 qui s'associent au CPPC

D'autres autoanticorps restent à considérer et à étudier dans leurs associations aux cancers et aux SNP, ce sont : ANNA 3, PCA 2, mGluR1, Géphyrine, Homer 3 et PKC Y.



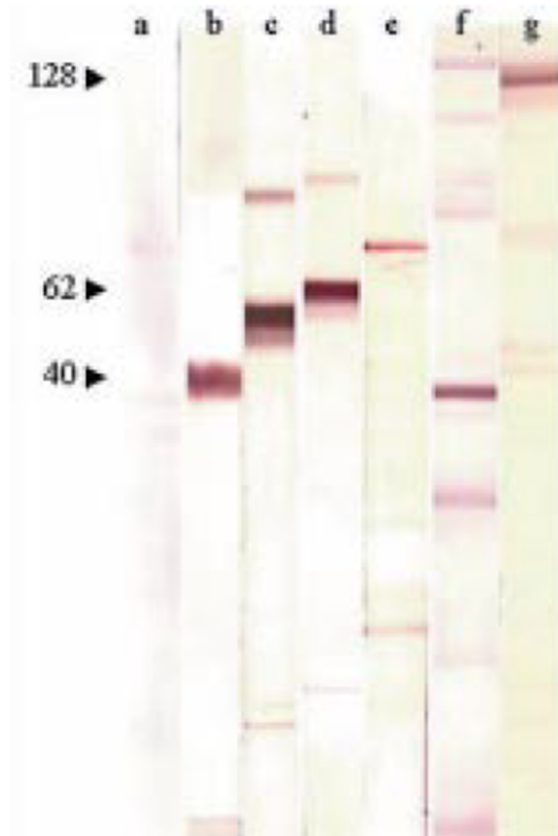
**Figure 9: Aspects immunohistochimiques des anticorps antineuronaux dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques (immunoperoxydase indirecte) [77]**

**Grossissements : a x 50, b et f x 200, c, d et e x 100, encart x 400.**

a	b	C
d	e	F

**Fig a : négatif (sérum normal), Fig b : anti-Hu, Fig c : anti-Yo, Fig d : anti-Tr, Fig e : anti-CV2, Fig f : anti-Ta.**

**Mol : couche moléculaire du cervelet de rat. Gran : couche granuleuse. SB : substance blanche. CP : cellule de Purkinje.**



**Figure 10 : Immuno-western blots sur protéines recombinantes et taille des antigènes spécifiques (kDa) [77]**

**a : négatif, b : HuD (40 kDa), c : Ri (55 kDa), d : Yo (62 kDa), e : CV2 (66 kDa), f : Ta (40 kDa), g : amphiphysine (128 kDa)**

## **D. Perspectives thérapeutiques**

### **1. Objectifs :**

Le traitement des SNP repose sur deux principes généraux :

- Le traitement précoce et complet de la tumeur et de son extension,
- L'amélioration ou la stabilisation de la fonction neurologique.

### **2. Moyens thérapeutiques :**

#### **a. Traitement carcinologique**

Le traitement précoce et complet du cancer sous-jacent au SNP semble être le moyen le plus efficace pour stabiliser ou améliorer ce syndrome. Des études sont en faveur de cette affirmation, notamment l'étude de Graus et al<sup>[7]</sup> portant sur 200 cas d'encéphalomyélite associée à anti-Hu, chez qui le traitement de la tumeur, associé ou non aux immunomodulateurs, est un facteur prédictif indépendant de stabilisation ou d'amélioration de l'EMP (odds ratio de 4.56). De même pour l'étude de Rosenfeld et al<sup>[77]</sup> sur les SNP associés à anti-Ma2, et pour des observations isolées de chorée<sup>[78]</sup> ou d'opsoclonus-myoclonus<sup>[80]</sup> (patient de 37 ans avec tumeur rénale et OM, amélioration clinique progressive et complète 6 mois après l'ablation de la tumeur).

Une étude japonaise<sup>[81]</sup> portant sur l'évolution spontanée (sans résection tumorale) de 4 cas d'encéphalite limbique à anticorps anti-NMDAr sur tératome ovarien a montré une guérison spontanée de ces patients, mais tous ont souffert de signes cliniques graves plusieurs mois à plusieurs années avant cette guérison (psychose, hypoventilation, dyskinésie oro-faciale sévère, amputation bilatérale des jambes à cause de complications systémiques dans un cas). Cette étude tend donc en faveur du traitement de la tumeur malgré la possibilité de guérison spontanée.

Ajoutons que l'ablation de la tumeur ne semble pas être d'une si grande efficacité lors des SNP d'installation très rapide avec dégénérescence neuronale précoce irréversible<sup>[82]</sup>. Les immunomodulateurs sont une alternative thérapeutique à considérer précocement dans ce cas.

### **b. Immunothérapie**

Il a été longtemps admis que le type d'AON associé au SNP déterminait les moyens thérapeutiques à privilégier ; les AON à cible membranaire imposent d'utiliser les immunomodulateurs en premier (échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses) et en deuxième lieu les immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou rituximab), et pour les SNP associés aux AON à cible intracellulaire le traitement de la tumeur prime au vu des réponses décevantes à l'immunothérapie.

Mais des études récentes, notamment celle de Vernino et al<sup>[83]</sup>, montrent que l'instauration du traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur lors de la phase d'installation des symptômes, avant la perte neuronale définitive, pourrait permettre une stabilisation, voire une amélioration neurologique.

Le choix d'un immunomodulateur pour le traitement des SNP doit être basé sur le syndrome et sur la situation clinique de chaque patient, le bénéfice possible balancé avec les risques potentiels, notamment la toxicité accrue en cas de concomitance avec la chimiothérapie.

Les moyens thérapeutiques disponibles sont :

- Les corticostéroïdes : méthylprednisolone intraveineuse et prednisone par voie orale. Seuls ou associés à d'autres immunosuppresseurs, ils ont été largement utilisés, sans consensus sur la dose standard pour le traitement des

SNP. Ils auraient un rôle particulier dans les cas de SNP rapidement progressifs avec preuve d'inflammation du SNC (pléiocytose du LCS, œdème, rehaussement au produit de contraste). Utilisés seuls dans le traitement d'un cas de dégénérescence cérébelleuse avec anticorps anti-Yo<sup>[84]</sup>, ils se sont montrés efficaces, le patient ayant une bonne évolution clinique. Utilisés en association aux immunoglobulines IV et/ou à la plasmaphérèse après ablation tumorale, ils ont donné une amélioration clinique dans 80% des cas (39 patients sur 49) d'encéphalite paranéoplasique à anticorps anti-NMDAR étudiés par Dalmau et al<sup>[85]</sup>, cependant certaines encéphalites ont eu une tendance à la résolution spontanée, ce qui rend délicat l'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques. De manière générale, le SMLE, la DMP, la rétinopathie et la neuropathie paranéoplasiques répondent bien aux corticoïdes et aux immunoglobulines IV<sup>[86]</sup>.

- Les immunoglobulines intraveineuses : utilisées à dose variable, leur mécanisme dans les SNP reste incertain. Elles semblent plus appropriées aux SNP du système nerveux périphérique<sup>[87]</sup>. Une série de 17 cas<sup>[88]</sup> de SNP à anti-Hu ou anti-Yo traités par immunoglobulines en association au cyclophosphamide et à la méthylprednisolone n'a montré aucune amélioration neurologique et une stabilisation chez seulement 3 cas. Une série de 22 cas<sup>[89]</sup> de SNP traités par immunoglobulines IV seules a montré une amélioration de l'atteinte neurologique chez un seul cas, une stabilisation chez 10 cas et une aggravation chez 10 cas. Mais dans ces deux séries de cas, ces thérapeutiques ont été souvent administrées en même temps que la chimiothérapie. Les auteurs en ont conclu que l'évaluation de leur efficacité est délicate, et qu'ils ne sont pas utiles pour les patients avec troubles sévères, mais qu'ils peuvent stabiliser les lésions chez les patients qui sont toujours ambulatoires.

•Les échanges plasmatiques : diminuent le taux d'AON, de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation, et sont probablement les thérapeutiques les plus utiles dans les SNP à immunité à médiation humorale directe. Il existe plusieurs cas rapportés d'amélioration grâce aux échanges plasmatiques<sup>[90 ;91 ;92]</sup>, ainsi qu'une étude prospective<sup>[93]</sup>. Les modalités du traitement varient, mais il existe un protocole commun : 5 à 6 échanges plasmatiques en alternant les jours<sup>[94]</sup>. Ils sont contre-indiqués en cas de coagulopathie ou de cardiopathie sévère, et peuvent se compliquer d'arythmie cardiaque, d'hypotension, d'infection locale, de sepsis, de pneumothorax et d'anomalies électrolytiques. Les patients avec une invalidité moindre et ceux présentant un SNP du système nerveux périphérique montrent de meilleurs résultats, en opposition aux SNP du SNC.

•Le cyclophosphamide : agent alkylant converti en métabolites actifs par le foie, souvent utilisé pour traiter les SNP mais en deuxième intention, lorsque les immunomodulateurs ont échoué<sup>[95]</sup>. Les doses de 500mg à 1g/m<sup>2</sup>/mois par voie intraveineuse (Rosenfeld et Dalmau 2006) et de 2mg/Kg/j par voie orale (Vernino 2004) se sont montrées efficaces. Cependant, au vu des effets indésirables sévères, notamment hématologiques (nausées, vomissements, céphalées, cystite hémorragique, myélosuppression, risque augmenté de troubles myélo ou lymphoprolifératifs), plus de la moitié des patients ne parvient pas à mener la thérapie à son terme, et le plus souvent le cyclophosphamide ne peut pas être utilisé en même temps que la chimiothérapie, à cause du cumul des toxicités.

•Rituximab : anticorps monoclonal anti-CD20 de la surface des lymphocytes B. Les cas rapportés par Bell<sup>[96]</sup> et Esposito<sup>[97]</sup>, et l'étude de Shams'ili<sup>[98]</sup> suggèrent une utilité de cet anticorps dans le traitement des SNP.

Par exemple, suite à cette dernière étude portant sur 9 patients mis sous rituximab à dose de 375mg/m<sup>2</sup>/mois pendant 4 mois, 3 d'entre eux se sont améliorés cliniquement. Mais plus de données sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'utilité du rituximab.

- Autres thérapeutiques :

- Le tacrolimus : inhibe la prolifération lymphocytaire. En 2000 déjà, Albert<sup>[99]</sup> a tenté de traiter des patients atteints de DCP avec 0,15mg/Kg/j de tacrolimus pendant 14 jours puis 0,3mg/Kg/j pendant 7 jours, mais aucune amélioration clinique n'a été observée malgré une diminution du taux de lymphocytes T activés dans le LCS.

- Le mycophénolate mofétil : inhibiteur sélectif de prolifération lymphocytaire, il cause moins de myélosuppression que le cyclophosphamide et apparaît être plus sûr pour les patients sous chimiothérapie, mais il n'existe aucune preuve de son efficacité à ce jour.

Toutes ces informations concernant l'efficacité des thérapeutiques sont largement basées sur des études rétrospectives de petite étendue et des reports de cas. L'évaluation de leur efficacité reste donc délicate, au vu de la rareté des SNP et de l'impossibilité de mener un essai thérapeutique randomisé.

### **3. Traitement symptomatique**

A côté des traitements à visée étiopathogénique, des thérapeutiques symptomatiques non spécifiques peuvent aussi être utilisées pour lutter contre les manifestations cliniques des syndromes neurologiques paranéoplasiques. Ces traitements sont rapportés dans des cas isolés ou des séries de petite taille non contrôlées, d'où l'impossibilité de statuer sur leur efficacité et d'établir des protocoles thérapeutiques.

Le troisième cas que nous avons rapporté n'a pas montré d'amélioration significative de son syndrome parkinsonien à l'usage de levodopa.

Les traitements symptomatiques disponibles sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 8 : Traitements symptomatiques proposés dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques<sup>[86]</sup>**

Syndrome neurologique paranéoplasique	Traitement proposé
Encéphalite limbique	Antiépileptiques
Opsoclonus	Clonazépan, propranolol
Myoclonies	Trihexyphénidyle
Neuropathie sensitive	Carbamazépine, amitriptyline, gabapentine
Dysautonomie	Stimulateurs cardiaques, sympatomimétiques, anticholinergiques
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	3,4-diaminopyridine, pyridostigmine
Neuromyotonie	Carbamazépine, phénytoïne
Syndrome de la personne raide	Diazépan, clonazépan, baclofen, tizanidine, vigabatrin, toxine botulique

## *Conclusion*

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont une entité rare, précédant les cancers qu'ils annoncent ou accompagnent dans la majorité des cas, et permettant ainsi de les détecter lorsque ceux-ci en sont encore à un stade précoce et souvent curable, d'où leurs intérêts diagnostic et thérapeutique certains.

Cliniquement, les syndromes neurologiques paranéoplasiques ont une présentation polymorphe, de l'encéphalite limbique au syndrome myasthénique de Lambert-Eaton en passant par la neuropathie sensitive subaiguë, comme ils peuvent survenir de manière multifocale, telle l'encéphalomyélite paranéoplasique.

La physiopathologie de ces syndromes reste inconnue, tout comme le rôle exact des anticorps onconeuraux qui les accompagnent la plupart du temps. Les recherches en ce domaine sont prometteuses mais encore à leurs prémices.

Les avancées majeures en imagerie, notamment le PETSCAN, ouvrent une nouvelle voie à la recherche des tumeurs associées aux syndromes neurologiques et donc au diagnostic des syndromes neurologiques paranéoplasiques.

Par contre, les alternatives thérapeutiques sont insuffisantes pour parer aux signes neurologiques dont souffrent les patients atteints de ces syndromes, l'immunothérapie étant très souvent inefficace, car malgré le traitement concomitant de la tumeur associée, beaucoup de malades décèdent suite aux complications de leur symptomatologie neurologique. Les recherches méritent d'être encouragées dans ce sens.

## *Résumés*

## **Résumé**

**Titre** : Les syndromes neurologiques paranéoplasiques: Etude de quatre cas et revue de la littérature

**Auteur** : SABAR Jihane

**Mots-clés** : Syndromes neurologiques paranéoplasiques, anticorps onconeuronaux, cancer, immunothérapie

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont une affection auto-immune, précédant la découverte d'un cancer ou associée à celui-ci, sans cause identifiée. De présentation clinique polymorphe, ils peuvent atteindre toutes les parties du système nerveux et accompagner tout type de cancer, notamment le cancer pulmonaire à petites cellules.

Nous rapportons quatre cas de syndromes neurologiques paranéoplasiques, qui respectent ce polymorphisme clinique : trois femmes de 49 à 62 ans atteintes d'une polymyosite, d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome parkinsonien associés à un cancer du sein, et un homme de 36 ans présentant une encéphalite associée à une tumeur gastrique.

L'installation des syndromes neurologiques paranéoplasiques est souvent rapidement évolutive avec parfois l'apparition de complications graves, avant même la découverte des cancers. Dans ce contexte, la mise en évidence d'anticorps onconeuronaux peut être très utile au diagnostic, surtout s'il s'agit d'anticorps bien caractérisés. Les nouvelles techniques d'imagerie, notamment le PETSCAN, contribuent à ce diagnostic précoce. Malgré le mécanisme immun présumé, les résultats des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs restent décevants. L'identification et le traitement du cancer apparaissent comme la meilleure chance de stabilisation neurologique des patients atteints de syndrome neurologique paranéoplasique.

## **Abstract**

**Title:** Paraneoplastic neurological disorders: four cases report and review of the literature

**Author:** SABAR Jihane

**Keywords:** Paraneoplastic neurological disorders, onconeural antibodies, cancer, immunotherapy

Paraneoplastic neurological disorders are autoimmune diseases that precede the discovery of a cancer or are associated with it, when no other etiology is identified. They come in many clinical forms, can affect any part of the nervous system, and can be associated with any form of cancer, especially the small-cell lung cancer.

We report four cases of paraneoplastic neurological disorders, which verify that clinical polymorphism: three women aged from 49 to 62 years, who suffer from polymyositis, cerebellar syndrome and Parkinsonism associated with breast cancers, and a 36 years old man with encephalitis and gastric cancer.

Paraneoplastic neurological disorders often evolve fast, causing in some cases severe complications, even before the diagnosis of cancer. Onconeural antibodies are very useful to that diagnosis, especially if well characterized. The latest imaging techniques, like PETSCAN, help in early diagnosis. In spite of the presumed immune causal mechanism, the various forms of immunotherapy are generally disappointing. The early identification and treatment of malignancies in patients with paraneoplastic neurological disorders seem to offer the best chance of clinical stabilization.

## ملخص الأطروحة

**عنوان:** الأعراض العصبية النظرية للورم: دراسة أربع حالات ومراجعة الأدبيات

**من طرف:** صابر جهان

**الكلمات الأساسية:** الأعراض العصبية النظرية للورم، مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي، سرطان، علاج مناعاتي

تعتبر الأعراض العصبية النظرية للورم من الأمراض التي تصيب المناعة الذاتية قبل أو خلال الكشف عن السرطان بدون سبب محدد. يمكن أن تتخذ عدة أشكال وتمس أي جزء من أجزاء الجهاز العصبي وان ترافق أي نوع من الأورام خاصة منها سرطان الرئة ذات الخلايا الصغيرة.

سنتطرق من خلال هذه الأطروحة الى أربعة حالات من الأعراض العصبية النظرية للورم التي تتوافق مع التعدد السريري: ثلاث نساء تتراوح أعمارهم بين 42 و62 سنة مصابات بالتهاب العضلات، متلازمة مخيخية ومتلازمة باركنسونية جلهم مرافقين بسرطان الثدي، ورجل ذات 36 من عمره مصاب بدوره بالتهاب دماغي مرافق لسرطان المعدة.

غالبا ما تتطور الاعراض العصبية النظرية للورم بشكل سريع، محدثة مضاعفات خطيرة أحيانا قبل مرحلة تشخيص الورم. في هذا الظرف، عملية العثور على مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي تصبح حتمية خاصة المميّزة منها.

تتيح التقنيات الجديدة في الطب الاشعاعي من التشخيص المبكر لهذه الأعراض خاصة تقنية "البيت سكان".

بالرغم من كون الأعراض العصبية النظرية للورم نتيجة مفترضة لعملية مناعية، لا تنتج الأدوية المضادة للمناعة نتيجة مرضية.

الى حد الان يمكن اعتبار تشخيص وعلاج السرطان أفضل وسيلة لاستقرار الوضعية العصبية للمرضى المصابين بالأعراض العصبية النظرية للورم.

## *Références*

- [1]. Joubert « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » EMC neurologie (janvier 2014)
- [2]. Giometto B « Paraneoplastic neurologic syndromes in the PNS Euronetwork database : A European study from 20 centers” ARCH NEUROL/Vol 67 (N°3) Mars 2010
- [3]. S.Banayan « Syndromes paranéoplasiques : intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluoro-déoxyglucose (FDG) » Médecine Nucléaire 32 (2008) 281-290
- [4]. Viaccoz A « Evolutions conceptuelles des syndromes neurologiques paranéoplasiques » Pratique Neurologique – FMC 2012; 3 :14-25
- [5]. C.Dehais « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » Médecine nucléaire 34 (2010) 393-398
- [6]. A.Didelot « Les syndromes neurologiques paranéoplasiques » La Revue de médecine interne 32 (2011) 605-611
- [7]. F.Graus « Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients” Brain 2001, 124 (Pt 6), 1138-1148.
- [8]. David Schiff, Santosh Kesari, Patrick Y. Wen “Cancer Neurology in clinical practice: Neurologic complications of cancer and its treatment” Human Press, 2008
- [9]. Josep Dalmau « Paraneoplastic disorders of the nervous system »
- [10]. Dictionnaire de l’Académie de médecine-2016

- [11]. Gultekin SH « Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patient” Brain 2000; 123: 1481-94.
- [12]. J Honorat « Actualités 2008 des syndromes neurologiques paranéoplasiques » Revue Neurologique 165 (2009) S59-S65
- [13]. Dalmau « Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis » Lancet Neurol 2011 ; 10 : 63-74
- [14]. Lai M « AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location » Ann Neurol 2009 ;65 :424-34
- [15]. Lancaster E « Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures : case series and characterisation of the antigen” Lancet Neurol 2010; 9:67-76
- [16]. Pozo-Rosich P « Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis » Ann Neurol 2003 ; 54 : 530-3
- [17]. Dabbeche, Guyon, Loubes-Lacroix, Manelfe « Encéphalite limbique paranéoplasique et carcinome épidermoïde du poumon » Journal of Neuroradiology Vol 32, N° 4 - septembre 2005 pp. 278-280
- [18]. Shams’ili « Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients” Brain. 2003 Jun; 126(Pt 6):1409-18.
- [19]. <sup>1</sup> Mason « Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome » Brain. 1997 ; 120: 1279-300

- [20]. Storstein « Autopsy findings in the nervous system and ovarian tumour of two patients with paraneoplastic cerebellar degeneration » *Acta Neurol Scand Suppl* 2006 ; 183 :69-70
- [21]. Sadaf Afzal and al « Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes” *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28(2): 217-220
- [22]. Rothenberg “The association between neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus syndrome: a historical review” *Pediatr Radiol* 2009; 39: 723-6
- [23]. Klein « Long term outcome of 10 children with opsoclonus-myoclonus syndrome » *Euro J Pediatr* 2007 ; 166 : 359-63
- [24]. Tate “Neuroepidemiologic Trends in 105 US Cases of Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome” *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, Vol 22, No 1 (January-February), 2005: p 8-19
- [25]. Bataller “Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus”. *Brain*. 2001 Feb; 124(Pt 2):437-43.
- [26]. Luque « Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. » *Ann Neurol* 1991; 29:241-51
- [27]. Weizman “ Anti-Ri antibody opsoclonus-myoclonus syndrome and breast cancer: a case report and a review of the literature” *J Surg Oncol* 2004; 87: 143-5
- [28]. Bataller « Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome » *Ann Neurol* 2003 ; 53 :347-53

- [29]. Saiz “Anti-Hu associated brainstem encephalitis” J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Apr;80(4):404-7
- [30]. Armangue « A Novel Treatment-Responsive Encephalitis with Frequent Opsoclonus and Teratoma” ANN NEUROL 2014;75:435–441
- [31]. Jacobson “A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy” Ann Neurol 1990; 28: 162-7
- [32]. Thirkill « Lung cancer-induced blindness » Lung Cancer. 1996 Jun; 14(2-3):253-64.
- [33]. Shigara “Mechanism of CAR syndrome: anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway” Journal of neuroimmunology 2002; 132, Issues 1-2, Pages 72–82
- [34]. Rakocevic « Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: understanding of electrophysiological and immunological processes” Muscle Nerve. 2012 May; 45 (5):623-34
- [35]. Brown “The Stiff man and stiff man plus syndroms” J Neurol. 1999 Aug; 246(8):648-52.
- [36]. Butler « Autoimmunity to gephyrin in stiff man syndrom » *Neuron*. 2000 May;26(2):307-12
- [37]. Viglinani et al “Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS Euronetwork experience” Journal of Neurology November 2011; 258 (11): 2058-68

- [38]. Golbe “Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and parkinsonism” *Movement Disorders* 1989; 4 (2): 147-152
- [39]. Tada et al “Severe parkinsonism associated with anti-CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome and abnormal signal intensity in the bilateral basal ganglia” *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Septembre 2015
- [40]. Wingerchuk et al “The spectrum of neuromyelitis optica” *Lancet Neurol* 2007;6(9): 805-15
- [41]. Pittock et al “Aquaporin-4-autoantibodies in a paraneoplastic context” *Arch Neurol* 2008; 65(5): 629-32
- [42]. Talal Al-Harbi et al “Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with stomach carcinoid tumor” *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014; 7(3): 116-119
- [43]. Denny-Brown «Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1948 May;11(2):73-87
- [44]. Camdessanche « The pattern and diagnosis criteria of NSS” *Brain*. 2009 Jul;132(Pt 7):1723-33
- [45]. Dalmau « Antihü associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients » *Medicine (Baltimore)*. 1992 Mar;71(2):59-72
- [46]. Antoine « Paraneoplastic peripheral neuropathies » *Rev Neurol (Paris)* 2008 Dec;164(12):1068-72

- [47]. Antoine « Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy » *Ann Neurol.* 2001 Feb;49(2):214-21
- [48]. Dehais « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » *Médecine Nucléaire* ; 34, n° 7 pages 393-398 (juillet 2010)
- [49]. Antoine “ Les neuropathies périphériques paranéoplasiques ” *Revue Neurologique* 164 (2008) 1068-1072
- [50]. JC Antoine « Les neuropathies périphériques paranéoplasiques » *Rev Neurol* 2001; 157: 1557-60
- [51]. Prim, Menecier et al “Cancer bronchique à petites cellules et syndrome des anticorps anti-Hu” *Revue des maladies respiratoires* (2010) 27, 261-265
- [52]. Hill « « Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study » *Ann Intern Med* 2001 Jan 13;357(9250):96-100
- [53]. Sigurgeirsson « Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis : a population-based study » *N Engl J Med.* 1992 Feb 6;326(6):363-7
- [54]. David Schiff, Santosh Kesari, Patrick Y. Wen “Cancer Neurology in clinical practice: Neurologic complications of cancer and its treatment” Human Press, 2008
- [55]. Cartalat-Carel « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » *EMC - Neurologie* 2(2):191-203 · April 2005

- [56]. Selva-O'Callaghan « Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights » *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Nov;22(6):627-32
- [57]. Newsom-Davis « Lambert Eaton myasthenic syndrom » *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Feb;160(2):177-80
- [58]. AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine “Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert Eaton myasthenic syndrome” *Muscle Nerve*. 2001 Sep; 24(9):1239-47.
- [59]. Clouston « Paraneoplastic Cerebellar Degeneration III. Cerebellar Degeneration, cancer, and the Lambert Eaton myasthenic syndrome » *Neurology*. 1992 Oct; 42(10):1944-50.
- [60]. Cartalat-Carel « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » *EMC - Neurologie* 2(2):191-203 · April 2005
- [61]. Sabater « Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer » *PLoS ONE* 8(3): e60438
- [62]. Sabater « SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert Eaton myasthenic syndrom » *Neurology* 03/2008; 70(12):924-8
- [63]. Vermino « Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies » *N Engl J Med* 2000 ; 343 (12), 847-855
- [64]. Viaccoz « Evolutions conceptuelles des syndromes neurologiques paranéoplasiques » *Pratique Neurologique-FMC* 2012 ; 3 :14-25

- [65]. Antoine et Camdessanché “Syndromes neurologiques paranéoplasiques”  
Presse Med 2007 ; 36 : 1418-26
- [66]. Sillevs Smith et al « Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice » Neurology 1995 ; 45 : 1873-8
- [67]. Tanaka et al « Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody » Clin Neurol Neurosurg 1995; 97: 95-100
- [68]. Albert et al « Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration » Nat Med 1998 ; 4 : 1321-4
- [69]. Manto et al « Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases » Ann Neurol 2007 ; 61 : 544-51
- [70]. Geis et al « Stiff person syndrome- associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition » Brain 2010 ; 133 : 3166-80
- [71]. Camdessanche et al « Brain immunohistopathological study in a patient with anti-NMDAR encephalitis » Euro J Neurol 2011 ; 18 : 929-31
- [72]. Lang et al « Autoimmune aetiology for Myasthenic (Eaton Lambert) Syndrome » Lancet 1981 ; 2 : 224-6
- [73]. Sillevs Smith et al « Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor” N Engl J Med 2000; 342:21-7

- [74]. Hughs et al « Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis » *J Neuro* 2010 ; 30 : 5866-75
- [75]. Lai et al « AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location » *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 424-34
- [76]. Lancaster et al « Antibodies to the GABA (R) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen” *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76
- [77]. Benyahia et al « Anticorps anti-neuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques » *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 4, 463-465
- [78]. Rosenfeld et al « Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins » *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 339-348
- [79]. Croteau et al « Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder » *Neurology* 2001 ; 57 :719-722
- [80]. Vigliani et al « Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with renal cell carcinoma and responsive to tumour ablation” *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:814-815
- [81]. T. Lizuka « Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : Long term outcome without tumor removal » *Neurology* 2008 ; 70 : 504-511
- [82]. Cartalat et al « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » *EMC-Neurologie* 2005 ; 17-162-A-10
- [83]. Vernino et al « Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders » *Neuro Oncol* 2004; 6: 55-62

- [84]. Thone et al « Effective immunosuppressant therapy with cyclophosphamide and corticosteroids in paraneoplastic cerebellar degeneration » J Neurol Sci 2008 ; 272 :171-3
- [85]. Dalmau et al « Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis » Lancet Neurol 2011 ; 10 : 63-74
- [86]. Voltz et al « Paraneoplastic neurological disorders : an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy » Lancet Neurol 2002 ; 1 : 294-305
- [87]. Sadeghian et Vernino « Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders » Ther Adv Neurol Disord 2010 ; 3(1) : 4352
- [88]. Keime-Guibert et al « Treatment of paraneoplastic neurological syndroms with antineuronal antibodies (anti-Hu anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamid and methylprednisolone » J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 68 : 479-82
- [89]. Uchuya et al « Intravenous immunoglobulins treatment in paraneoplastic neurological syndroms with onconeural antibodies » J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 60 : 388-92
- [90]. Taniguchi et al « A case report of plasmapheresis in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-Tr antibody » Ther Apher 2006 ; 10 : 9093
- [91]. Armstrong et al « Delayed, recurrent opsoclonus-myoclonus syndrome responding to plasmapheresis » Pediatric Neurol 2005 ; 33 : 365367

- [92]. Rickman et al « Fulminant autoimmune cortical encephalitis associated with thymoma treated with plasma exchange » *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75 : 13211326
- [93]. Vernino et al « Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders » *Neuro-oncology* 2004 ; 6 : 5562
- [94]. Rosenfeld et Dalmau « Current therapies for neuromuscular manifestations of paraneoplastic neurological syndromes » *Curr Neurol Neurosci* 2006 ; 6 : 7784
- [95]. Mowzoon et Bradley « Successful immunosuppressant therapy of severe progressive cerebellar degeneration and sensory neuropathy : a case report » *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 178 : 6365
- [96]. Bell et al « Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus » *Pediatric Blood Cancer* 2008; 50: 370371
- [97]. Esposito et al « Successful treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration with rituximab » *J Neuro-Oncol* 2008 ; 86 : 363364
- [98]. Shams'ili et al « An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes » *J Neurol* 2006 ; 253 : 1620
- [99]. Albert et al « Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration » *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 917

## *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

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشريف في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- 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 ومقسما بشري في.

والله علم، ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 268

سنة : 2016

## الأمراض العصبية النظرية للورم دراسة أربعة حالات ومراجعة الأدبيات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: جهان صابر

المزودة في: 27 يوليوز 1989 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأعراض العصبية النظرية للورم - مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي - سرطان - علاج مناعاتي.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: الحسن بومدين

أستاذ في طب الأشعة

مشرف

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد فؤاد زويدية

أستاذ في علم التشريح الدقيق