

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 363

NEUROPATHIES AUTO-IMMUNES :
SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANEOPLASIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Soubha MANTA
Née le 04 Janvier 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndromes neurologiques paranéoplasiques – Anticorps onconeuronaux –
Anticorps antigène de surface membranaire – Cancers – Immunothérapie.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

JUGES

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OU AZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OU AZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

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

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

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 **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

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. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

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 Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

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



Gynécologie-Obstétrique

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

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*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 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. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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

Gastro-Entérologie
 Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
 Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE 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
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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 **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 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. 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*

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui 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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 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 Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra

Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



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. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 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

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 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

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
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*
0.
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 KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

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



Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 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*

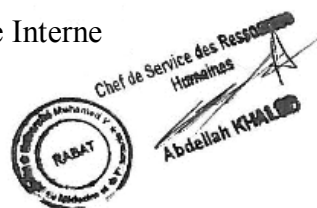
Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 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*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





 *Je dédie cette thèse à . . .* 

A mes chers parents

A mon cher père

*Que dieu te préserve tu es mon pilier et mon plus grand soutien
aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond
amour que je t'apporte*

A ma très chère mère

*Je te remercie pour tous les sacrifices et toutes les prières qui
m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même et me
surpasser, j'espère que tu seras fière de moi*

A mes très chères sœurs

Myriam

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma
profonde reconnaissance et mon amour tu es ma confidente.*

Sofia

*Merci pour ton amour et pour tes encouragements qui m'ont aidé
à surmonter toutes les difficultés.*

Loubna

*Ta bonté et ta compréhension et tout ton amour m'apporte force
et persévérance dans mon travail.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et
mon amour éternel.*

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A toute la famille Manta et Sarik

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et mon grand attachement.

A decorative border in a brownish-gold color, featuring a repeating geometric pattern of small diamonds and lines, framing the entire page.

*A tous ceux qui me sont très chers
et que j'ai omis de citer*

*A toutes les personnes malades et qui souffrent
Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.*

Remerciements



A notre maître et Président de thèse

MR Ahmed Gaouzi

Professeur de pédiatrie

*Je vous remercie pour le grand honneur que vous m'avez fait
en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité mon
admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer ma sincère
reconnaissance, mon profond respect et ma plus grande estime.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Mme Sakina El Hamzaoui
Professeur de microbiologie*

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.

Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma profonde et sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mr. V. Sekhsoukh

Professeur de microbiologie

C'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de ma thèse. J'ai toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.

Veuillez agréer, cher maître, mes dévouements et mon éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mme Saida Tellal

Professeur de biochimie

*Je vous remercie de votre aide à l'élaboration de ce travail,
votre soutien tout au long de la période de mon étude était de grand
apport.*

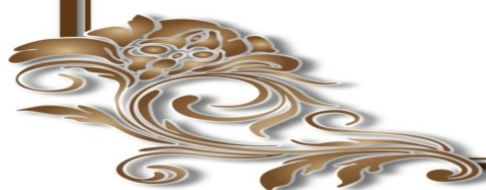
*Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements.*

A notre maître et juge de thèse
Mme N. Messaoudi
Professeur d'hématologie biologique

*Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites
en acceptant de siéger parmi le jury de ma thèse.*

*Veuillez accepter l'assurance de mon profond respect et ma
sincère reconnaissance.*

Liste des illustrations



Liste des abréviations

AMPA	: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANNA	: anticorps anti-nucléaire neuronal
AON	: anticorps onconeuraux
CPPC	: Cancer pulmonaire à petites cellules
CRMP	: protéines médiatrices de réaction de collapsine
EEG	: électroencéphalogramme
EL	: encéphalite limbique
EMG	: électromyogramme
EMP	: encéphalomyélite paranéoplasique
ENMG	: électroneuromyogramme
EPP	: électrophorèse des protéines
FDG-PET	: Tomographie par Emission de Positons au Fluoro Désoxy Glucose
GABA	: acide gamma-aminobutyrique
GAD	: glutamate acide décarboxylase
LCR	: liquide céphalorachidien
LCS	: liquide cérébro-spinal
LGI	: leucine rich glioma inactivated
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
NMO	: Neuromyéélite optique

NSS	: Neuropathie sensitive subaigue
OM	: Opsoclonus myoclonus
SLA	: Sclérose latérale amyotrophique
SMLE	: syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
SNP	: Syndrome neurologique paranéoplasique
SPR	: Syndrome de la personne raide
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
VGCC	: canaux calciques voltage dépendants
VGKC	: canaux potassiques voltage dépendants

Liste des Figures

Fig. 1 : Aspects immunohistochimiques des anticorps onconeuronaux dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques (immunoperoxydase indirecte)	24
Fig.2 : Immuno-Western blots sur protéines recombinantes et taille des antigènes spécifiques (kDa)	25
Fig. 3 : Aspect IRM évocateur d'une encéphalite limbique	29
Fig. 4 : IRM démontrant une rhombencéphalite chez une femme de 82 ans	41
Fig. 5: IRM montrant des hypersignaux de la substance blanche sur des séquences pondérées en T2	43
Fig. 6: IRM médullaire montrant la présence d'une lésion qui s'étend longitudinalement sur 3 segments vertébraux	46
Fig. 7: Papules de Gottron sur les articulations des doigts chez un patient atteint de Polymyosite	60
Fig. 8: Arbre décisionnel des critères diagnostiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP)	66
Fig. 9: Diagramme montrant la fréquence du cancer détecté en % au cours des syndromes neurologiques paranéoplasiques sur un nombre de 899 patients	67
Fig. 10: Arbre décisionnel de la conduite des explorations à la recherche de la tumeur sous-jacente	69
Fig. 11: Prise en charge thérapeutique selon le type d'anticorps retrouvé	73

Liste des schémas

Schéma 1: schéma du système nerveux central (SNC)	6
Schéma 2: schéma des différents constituants du système nerveux périphérique	9
Schéma 3: schéma montrant les 12 paires de nerfs crâniens	11
Schéma 4: schéma montrant la structure du neurone et ses prolongations [9]...	13
Schéma 5: Schéma montrant la maladie du motoneurone	49

Liste des tableaux

Tableau I: Résultat de l'étude des 4 cas hospitalisés à l'HMIMV	16
Tableau II: Principaux anticorps onconeuronaux (AON).....	19
Tableau III: Anticorps antigène de surface membranaire (ASM)	20
Tableau IV: Caractéristiques des principaux syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux central	27
Tableau V: Caractéristiques des encéphalites limbiques (EL) en fonction du type d'anticorps associé	30
Tableau VI: Anticorps onconeuronaux dans la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique et cancers associés	35
Tableau VII : Critères diagnostiques des maladies appartenant au spectre de la neuromyéélite optique	47
Tableau VIII: Caractéristiques des principaux syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux périphérique	53
Tableau IX: Tableau récapitulatif de la neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown	55
Tableau X: Nouveaux critères diagnostiques des polymyosites (PM) et dermatomyosites (DM) proposés par les experts de l'ENMC (European Neuromuscular Center)	61
Tableau XI: Traitements symptomatiques proposés dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques	78



I-Introduction	1
II-Rappel anatomique	4
III-Epidémiologie	14
III-1-Incidence	15
III-2-Population	15
IV-Physiopathologie	17
IV-1-Les mécanismes physiopathologiques	18
IV-2-Les anticorps onco-neuronaux	21
V-Diagnostic positif	26
V-1- Syndromes neurologiques centraux	27
V-1-1- Encéphalites dysimmunes	28
V-1-2-Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique	34
V-1-3-Encéphalomyélites	38
V-1-4-Opsoclonus-myoclonus	39
V-1-5-Rhombencéphalites	41
V-1-6-Mouvements anormaux	42
V-1-7-Neuromyérite optique	44
V-1-8-Myélite nécrosante	48
V-1-9-Maladie du motoneurone	49

V-1-10-Rétinopathie associée aux cancers.....	50
V-1-11-Complications neurovasculaires des cancers	51
V-2- Syndromes neurologiques paranéoplasiques périphériques	52
V-2-1-Neuropathie sensitive subaiguë (NSS)	53
V-2-2-Neuropathie dysautonomique.....	55
V-2-3-Neuropathies des anti-CV2	56
V-3-Syndromes neurologiques paranéoplasiques de la jonction neuro- musculaire	56
V-3-1-Neuromyotonie et syndrome de Morvan	56
V-3-2-Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.....	57
V-3-3-Syndrome de la personne raide	59
V-3-4-Dermatopolymyosite.....	60
V-3-5-Myosite aiguë nécrosante.....	62
V-4-Autres.....	63
VI-Stratégie diagnostique	64
VI-1-Diagnostic du syndrome neurologique paranéoplasique	65
VI-2-Recherche du cancer sous-jacent.....	66
VII-Approche thérapeutique	70
a. Traitement carcinologique.....	71
b. Immunothérapie.....	72

c. Traitement symptomatique	77
VIII-Conculsion	79
IX-résumé	81
X-Glossaire	85
XI-Bibliographie	110

I-Introduction



Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont des affections rares qui surviennent en association à un cancer et ne s'expliquent pas par une complication métabolique, carencielle, métastatique, infectieuse ou iatrogène. Ils précèdent la découverte du cancer ou de sa récurrence dans 65% des cas [1].

L'atteinte est le plus souvent limitée au seul système nerveux [2], et peut concerner le système nerveux central, périphérique et autonome, et entraîne souvent une atteinte multifocale. Généralement, le début des signes est aigu ou subaigu, et ils se stabilisent en quelques mois. La découverte des anticorps onconeuronaux (AON) a permis une avancée majeure dans la compréhension de ces syndromes. Les SNP sont ainsi considérés comme des manifestations auto-immunes; une immunisation par réactivité croisée avec des protéines neuronales ectopiques exprimées par les cellules tumorales est classiquement évoquée.

Les AON classiques sont dirigés contre un antigène intracellulaire. Ils ont été décrits dès les années 1980 [3].

Ils permettent d'affirmer le caractère paranéoplasique du trouble et d'orienter la recherche du cancer en cause. Leur rôle pathogène n'a, par contre, pas pu être établi et ils ne sont sans doute que le reflet d'une réaction auto-immune dédiée par les lymphocytes T CD8+cytotoxiques [4].

Plus récemment, des anticorps dirigés contre des récepteurs synaptiques ou des anticorps dirigés contre un antigène de surface membranaire (ASM) ont été décrits. Leur rôle pathogène direct, par la perturbation des voies de signalisation neuronales, est fortement suspecté et a pu être observé sur des modèles cellulaires et animaux.

Les avancées radiologiques récentes ont permis d'apporter une réponse à la problématique des tumeurs sous-jacentes qui sont difficilement décelables, par 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 [5].

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.

II-Rappel anatomique



Les différents systèmes nerveux:

•Le système nerveux central

Les principaux centres nerveux s'organisent selon la hiérarchie suivante (Schéma 1) :

- le cerveau : il collecte, élabore et enregistre des messages ;
- le cervelet : il participe au contrôle et à la coordination des mouvements volontaires. Il joue également un rôle important dans l'équilibration, au niveau du tonus postural ;
- le tronc cérébral : organe de relais assurant la régulation des fonctions réflexes et des états de veille (température, respiration, etc.) ;
- la moelle épinière : organe de relais avec des fonctions réflexes qui lui sont propres.

Le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet forment l'encéphale.

Ces centres sont caractérisés par leur hypercomplexité et leur plasticité. Ils représentent des organes très évolués, avec un très grand nombre de connexions dont beaucoup peuvent être redondantes. L'information nerveuse circule donc très rapidement et elle est traitée spécifiquement en interaction avec les différents centres. La redondance des connexions neuronales permet une grande plasticité cérébrale, avec des réparations et des compensations possibles en cas de lésions dans certaines zones.

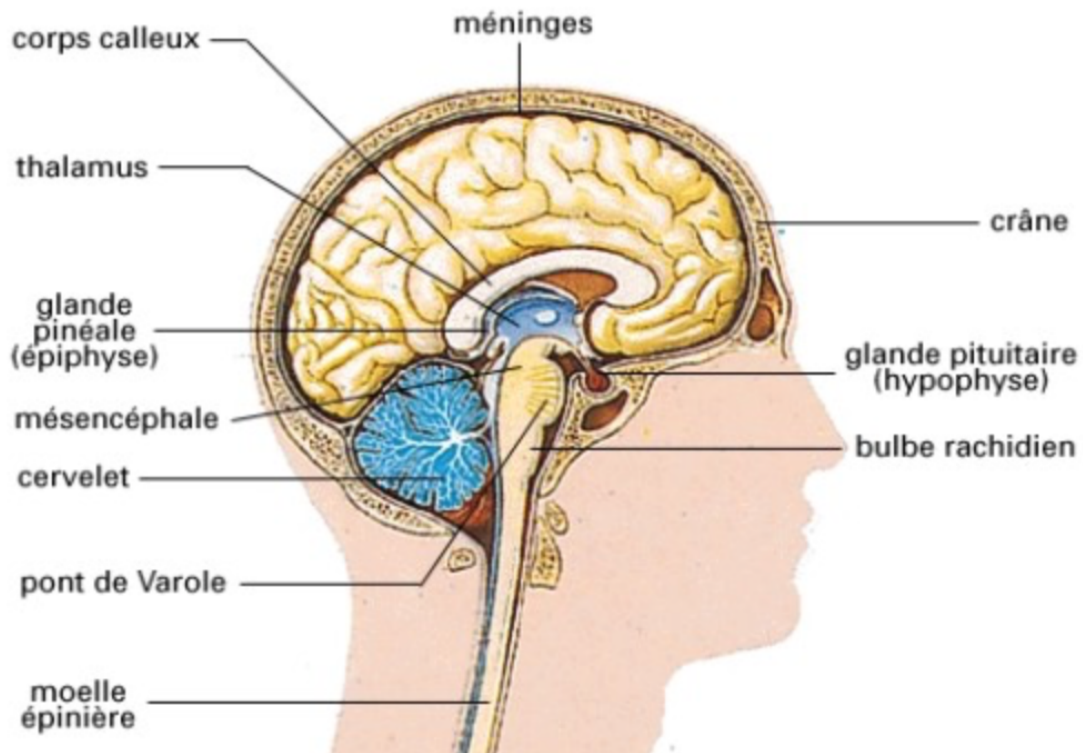


Schéma 1: schéma du système nerveux central (SNC) [6]

• **Le système nerveux périphérique**

Les voies nerveuses du SNP assurent un traitement et une transmission de l'information. Ces voies sont composées de nerfs et de fibres nerveuses dont les afférences sont sensibles et les efférences motrices (Schéma 2).

- Nerf efférent : il conduit l'information des centres nerveux vers la périphérie. Il correspond aux fibres qui sortent d'un organe.
- Nerf afférent : il conduit l'information de la périphérie vers les centres nerveux. Il correspond aux fibres qui arrivent dans un organe.

Les nerfs sensitifs correspondent ainsi à des neurones afférents, les nerfs moteurs à des neurones efférents, et certains nerfs mixtes concernent des neurones à la fois afférents et efférents.

Ces nerfs possèdent trois types de récepteurs, classés selon leur localisation:

- les extérocepteurs, situés à la surface du corps, et sensibles aux stimuli de l'environnement ;
- les propriocepteurs, situés dans les muscles, tendons, articulations et l'oreille interne, renseignant sur la posture ;
- les viscérocepteurs ou intérocepteurs, situés à la surface interne du corps (tube digestif, vaisseaux sanguins, etc.), intervenant dans la motricité viscérale.

L'extéroception et la proprioception composent la somesthésie, c'est-à-dire la sensibilité somatique générale.

Les effecteurs stimulés par ces fibres nerveuses sont des muscles ou des glandes, plus particulièrement :

- les muscles striés : muscles squelettiques, responsables de la somatomotricité ;
- les muscles lisses : muscles viscéraux, responsables de la viscéromotricité ;
- les glandes endocrines : glandes à sécrétion interne dont la sécrétion (par exemple les hormones) se déverse directement dans le sang (par exemple l'hypophyse) ;

- les glandes exocrines : glandes à sécrétion externe dont la sécrétion se déverse à l'extérieur de l'organisme, soit directement (par exemple la peau), soit dans une cavité communiquant avec le milieu extérieur (par exemple le tube digestif).

L'influx nerveux va des récepteurs aux effecteurs, avec des effets de rétroaction : l'effecteur qui a reçu l'information nerveuse renvoie une nouvelle information sur son état, dans l'autre sens, vers le récepteur qui adaptera sa prochaine transmission en fonction de cette rétroaction.

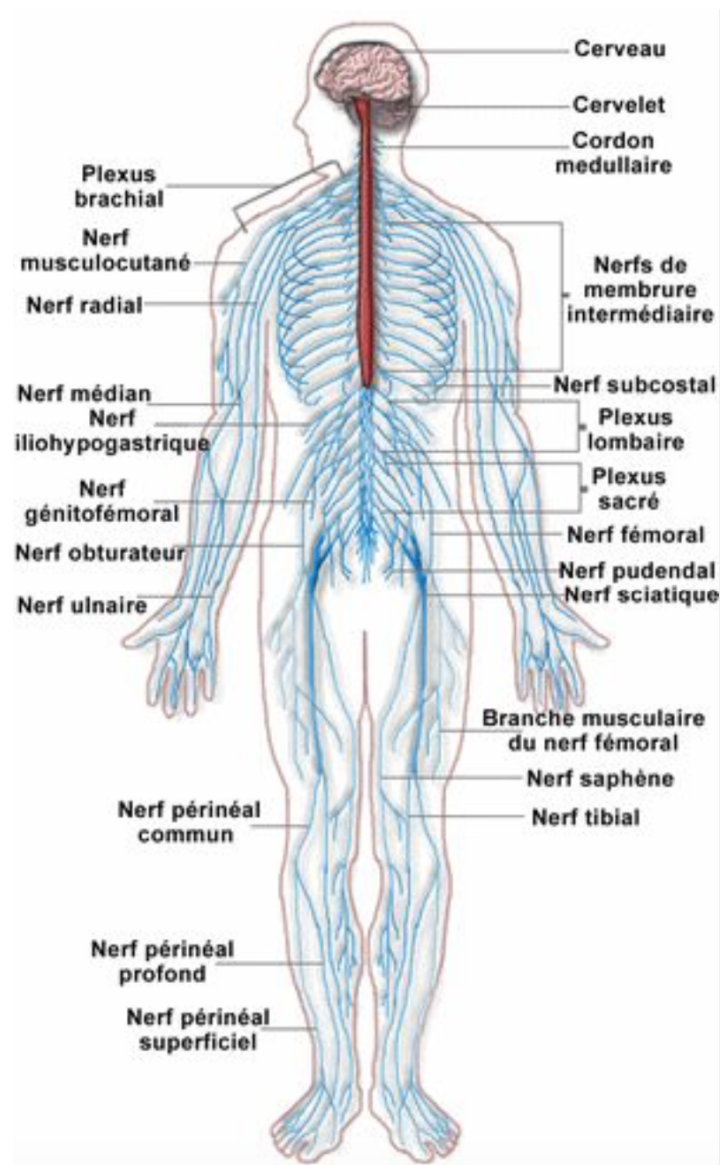


Schéma 2: schéma des différents constituants du système nerveux périphérique [7]

Ces nerfs constituent les voies afférentes aussi appelées voies sensibles qui acheminent les informations des récepteurs vers le système nerveux central et les voies efférentes aussi appelées voies motrices qui acheminent les réponses du système nerveux central vers les effecteurs (Schéma 3).

Les voies efférentes se divisent en deux parties :

- les efférences somatiques qui amènent les réponses vers les muscles squelettiques,
- les efférences autonomes qui amènent les réponses vers les muscles lisses, le muscle cardiaque et les glandes et qui se divisent elles-mêmes en efférences sympathiques et en efférences parasympathiques

Les nerfs crâniens

Les 12 paires de nerfs crâniens prennent naissance dans l'encéphale. A l'exception de la paire de nerfs vagues qui descend jusqu'à l'abdomen, ils n'innervent que la tête et une partie du cou.

Selon leur fonction, on peut les diviser en trois groupes :

- Les nerfs sensitifs : nerfs olfactifs, optiques et auditifs.
- Les nerfs principalement moteurs : nerfs oculo-moteurs, trochléaires et oculaires externes qui commandent les mouvements des yeux, nerfs faciaux, nerfs spinaux et hypoglosses.
- Les nerfs mixtes (moteurs et sensitifs) : nerfs trijumeaux, glosso-pharyngiens et pneumogastriques ou nerfs vagues.

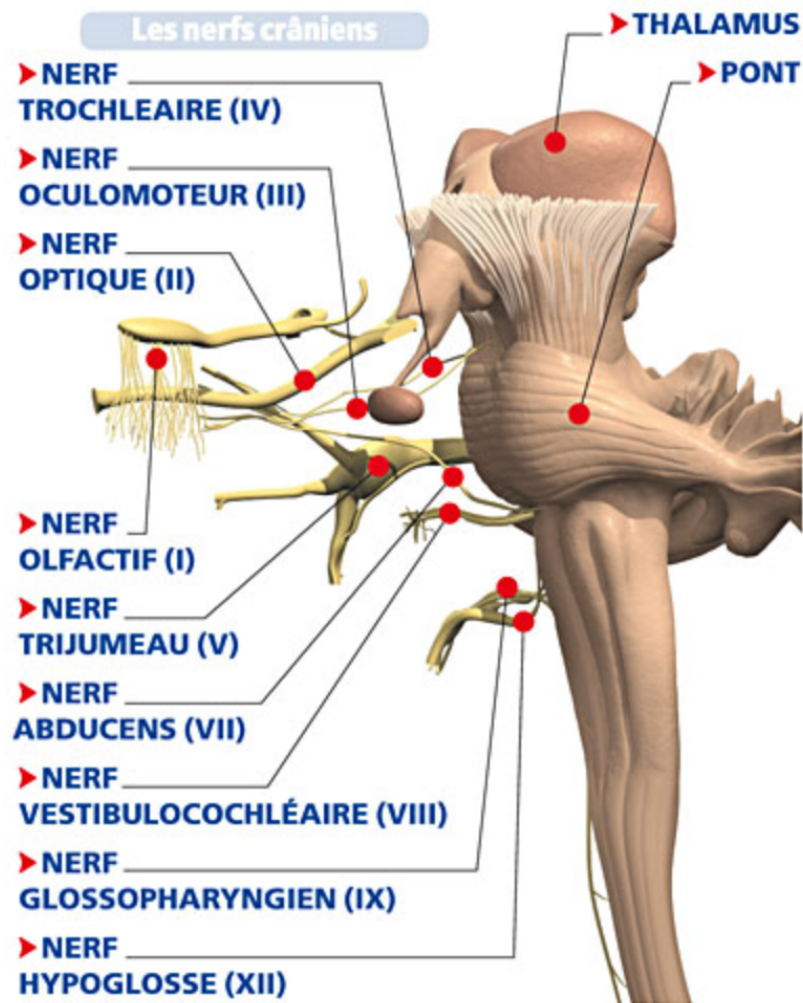


Schéma 3: schéma montrant les 12 paires de nerfs crâniens [8]

Les nerfs rachidiens ou spinaux

31 paires de nerfs rachidiens sortent de la moelle épinière par des orifices intervertébraux, appelés trous de conjugaison. Ces nerfs, qui sont tous mixtes (moteurs et sensitifs), innervent les différentes régions du corps (sauf la tête).

On les désigne par référence au numéro de la vertèbre au-dessous de laquelle ils émergent. Ils peuvent se regrouper et former des enchevêtrements appelés « plexus ». Les racines L4 à S3 forment ainsi le plexus sacré d'où part le nerf sciatique.

L'anatomie du neurone:

Un neurone est une cellule du système nerveux spécialisé dans la communication et le traitement d'informations.

•Structure des neurones

Chaque neurone est composé :

- d'un corps cellulaire ou péricaryon comportant le noyau ;
- de très nombreuses ramifications de type dendritiques (d'où proviennent les informations) ;
- et d'un axone (par où sont diffusées les informations) dont la longueur peut atteindre 1 mètre pour seulement 1 à 15 micromètres de diamètre. Il est entouré par des cellules de Schwann (séparées par les noeuds de Ranvier) qui confèrent une gaine de myéline protectrice tout le long de l'axone.

Axones et dendrites, deux neurones différents entrent en contact et transmettent l'information de cellule à cellule via des structures spécialisées : les synapses

(schéma

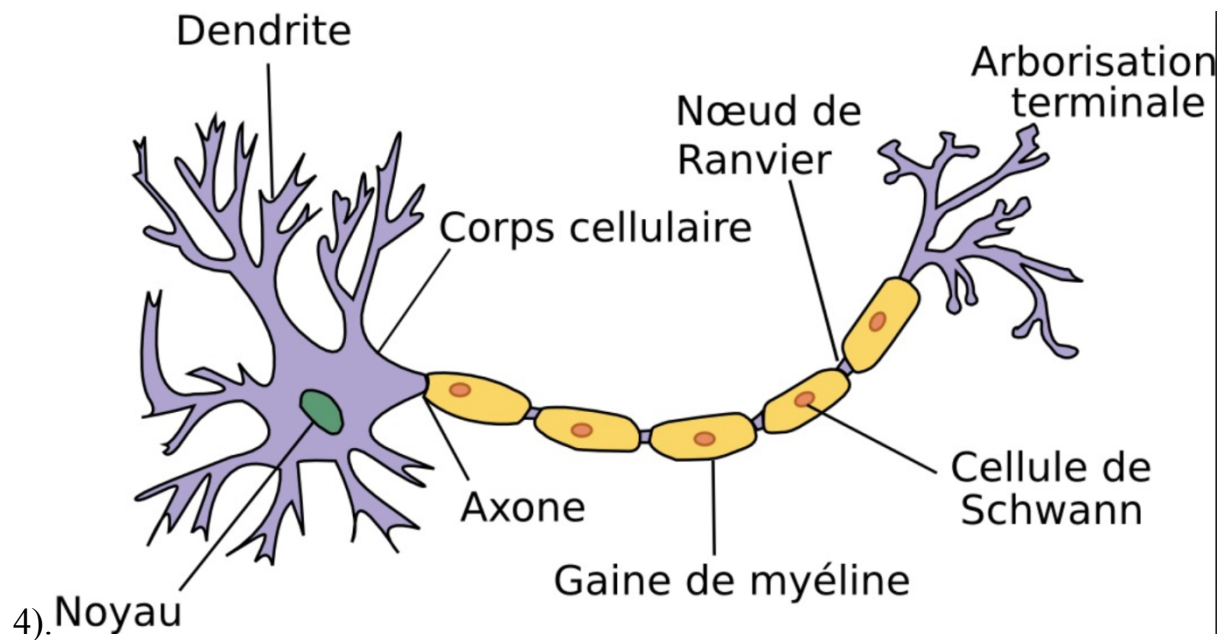


Schéma 4: schéma montrant la structure du neurone et ses prolongations [9]

• Fonction des neurones

Les neurones ont pour rôle de faire circuler les informations entre l'environnement et l'organisme, ou au sein de l'organisme.

Un neurone est une cellule excitable, c'est-à-dire qu'un stimulus peut entraîner la formation dans la cellule d'un signal bioélectrique ou influx nerveux, qui pourra être transmis à d'autres neurones ou à d'autres tissus pour les activer (des muscles, des glandes sécrétrices...).

Les neurones sont au nombre de 100 milliards dans le cerveau humain et sont donc capables de créer un réseau incroyablement complexe, avec parfois plus de 100.000 synapses par neurone [10].

III-Epidémiologie



III-1-Incidence:

S'agissant de syndromes rares, l'incidence exacte des SNP reste mal connue. Sur une période de neuf ans, seuls 980 SNP avaient été identifiés dans 11 pays Européens et 22 centres [11].

L'incidence variait cependant considérablement d'un pays à l'autre, suggérant que ces syndromes restent largement sous-diagnostiqués.

On estime qu'un SNP survient chez moins de 0,01% des patients atteints de cancer [12].

Cette prévalence varie d'un cancer à l'autre, atteignant jusqu'à 3% pour le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) et 15% pour les thymomes malins.

III-2-Population:

Les populations touchées varient selon le cancer et le type d'anticorps. Par exemple, les anticorps anti-Yo ou APCA-1 (Anti-Purkinje Cytoplasmic Antibody type 1) sont retrouvés chez des femmes dans 99% des cas et associés à un cancer gynécologique (ovaire,sein) dans 90% des cas [13].

Les anticorps anti-Hu ou ANNA-1 (Anti-Neuronal Nuclear Antibody type 1) sont fortement associés aux cancers pulmonaires à petites cellules et leurs facteurs de risque correspondent à ceux de ce cancer [14].

Les anticorps anti-N-méthyl-D-aspartate récepteurs (anti-NMDAR) sont associés dans un cas sur deux à un tératome de l'ovaire et touchent donc plus souvent les femmes jeunes [15].

Au Maroc, on ne dispose pas de centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques, donc on s'est référé à une étude de 4 cas hospitalisés (dont 3 femmes et un homme) au service de neurologie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. (Tableau I)

Tableau I: Résultat de l'étude des 4 cas hospitalisés à l'HMIMV [16]

	Patient N 1	Patient N 2	Patient N 3	Patient N 4
Sexe	Féminin	Féminin	Féminin	Masculin
Age	49 ans	53 ans	62 ans	36 ans
Signes fonctionnels	Myalgies aiguës des MI, amaigrissement	Troubles de l'équilibre	Tremblements, troubles de la marche et de l'équilibre	Troubles de la vigilance, épigastralgies, amaigrissement
Examen clinique	Sd myogène des 4 membres	Sd cérébelleux	Sd Parkinsonien et Sd 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 Mammo et biopsie:ADK mammaire gauche	PET-SCAN:lésion active du sein gauche Biopsie mammaire: carcinome canalaire infiltrant gauche	Biopsie des lésions cutanées: tumeur en bague à chaton FOGD et biopsie: ADK gastrique
Diagnostic retenu	Polymyosite paranéoplasique	Sd cérébelleux paranéoplasique	Sd 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

CPK: Créatine PhosphoKinase; **TDM TAP:** TomoDensitoMétrie ThoracoAbdominoPelvien;

ADK: Adénocarcinome; **FOGD:** Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale;

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique; **PET-SCAN:** Tomographie par émission de positons.

IV-Physiopathologie:



IV-1-Les mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques semblent être très différents selon la cible antigénique des anticorps circulants présents chez les patients.

Dans les SNP associés à un AON , l'autoanticorps est dirigé contre un antigène intracellulaire exprimé au sein du système nerveux et de façon ectopique par les cellules tumorales. (Tableau II)

Le Cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), par exemple, exprime plusieurs antigènes du système nerveux, et représente 40% des tumeurs concernées [17].

Les AON sont associés à un cancer dans la grande majorité des cas et signent le caractère paranéoplasique du syndrome neurologique. Le type d'anticorps dépend de la tumeur sous-jacente.

Tableau II: Principaux anticorps onconeuraux (AON) [18]

Anticorps	Syndromes neurologiques les plus fréquents	Cancers les plus fréquemment associés	Immunohistochimie	Antigène	
				PM (kDa)	Fonctions
Hu (ANNA-1)	EMN, NSS, ND, EL, DCP	CPPC	Noyau et cytoplasme neuronaux	35–40	Protéine de liaison à l'ARN : différenciation neuronale
Ri (ANNA-2)	Rhombencéphalite, myélite, OM	CPPC, carcinome mammaire	Noyau et cytoplasme neuronaux	55–80	Protéine de liaison à l'ARN : épissage alternatif
ANNA-3 (12 patients)	Neuropathie sensorimotrice, encéphalomyélite	CPPC	Noyau des cellules de Purkinje	170	Non connue
Anti-Ma1 et Ma2 (PNMA)	EL, rhombencéphalite, atteinte d'encéphalique, syndrome parkinsonien	Tumeur germinale testiculaire, CPPC	Organelles intracellulaires et noyau neuronaux	40 et 42	Non connue
Yo (PCA-1)	DCP	Utérus, ovaires, sein	Cytoplasme des cellules de Purkinje	34 et 62	CDR62 : régulateur de l'expression génique
PCA-2 (10 patients)	DCP, EL, atteinte du TC	CPPC	Cytoplasme du corps et des dendrites des cellules de Purkinje	280	Non connue
Tr (PCA-Tr)	DCP	Lymphome de Hodgkin	Cytoplasme et épines dendritiques des cellules de Purkinje	EC	DNER : rôle dans l'interaction neuronogliale
CV2/CRMP5	DCP, EL, rétinite/uvéïte, SMLE, chorée, neuropathie mixte sensorimotrice	CPPC, thymome, sarcome utérin	Cytoplasme des oligodendrocytes	66	Rôle dans la différenciation neuronale et la pousse axonale
SOX/anti-AGNA	SMLE, DCP	CPPC	Noyaux de la glie de Bergmann	EC	Différenciation et migration neuronale
ZIC	DCP	CPPC	Noyaux neuronaux	35–66	Différenciation des cellules granulaires du cervelet
Amphiphysine	SPR, EMN, DCP, SMLE	CPPC, sein	Terminaisons synaptiques	128	Recyclage des vésicules synaptiques, régulation des récepteurs GABAergiques
GAD65	SPR, DCP, EL, épilepsie auto-immune	Thymome, CPPC	Terminaisons synaptiques gabaergiques	65	Acide glutamique Decarboxylase : synthèse du GABA
Anti-CAR	Rétinopathie	Sein, CPPC	Neurones rétinien	23	Recovérine : rôle dans la phototransduction

Aucune expérimentation n'a pu démontrer un rôle pathogène des AON, et ils semblent n'être que le reflet d'une réaction immunitaire principalement médiée par les lymphocytes T CD8 qui provoque une destruction neuronale irréversible.

Plusieurs AON peuvent être retrouvés en association chez un même patient, ce qui suggère une réponse immunitaire complexe contre différents antigènes tumoraux [19].

Aucun anticorps n'est spécifique d'un syndrome donné, mais ils sont généralement préférentiellement associés à un type de syndrome. (Tableaux de II à V)

Tableau III: Anticorps antigène de surface membranaire (ASM) [20]

Anticorps		Cancer le plus fréquemment associé	Syndromes neurologiques les plus fréquemment observés	Fréquence des formes paranéoplasiques	Antigène : fonction
VGKC complex	LGI1	Thymome, CPPC	EL, épilepsie auto-immune, SIADH, somnopathie	6-30 %	Ligand soluble extracellulaire, liaison au VGKC, impliqué dans des épilepsies héréditaires
	CASPR2		NMT, syndrome de Morvan, SIADH, somnopathie		Localisation des VGKC et ancrage de la myéline au niveau des régions juxtaparanodales des axones
	Contactin2		NMT, syndrome de Morvan		Protéine d'adhésion. Axonogénèse, Localisation de CASPR2 et VGKC aux juxtaparanodes
NMDA		Tératome de l'ovaire	EL	59 %	Récepteur glutamatergique ionotropique ubiquitaire du SNC
AMPA		Thymome, sein, poumon	EL	65 %	Récepteur glutamatergique ionotropique ubiquitaire du SNC
GABA B		CPPC	EL	47 %	Récepteur GABAergique
anti-VGCC		CPPC	SMLE, DCP	50-60 %	Canal calcique : rôle dans l'exocytose des vésicules synaptiques

CPPC: cancer pulmonaire à petites cellules; DCP: dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique; EL: encéphalite limbique; SIADH: sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique; SMLE: syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; SNC: système nerveux central; NMT: neuromyotonie; VGCC: canaux calciques voltage-dépendants; VGKC: canaux potassiques voltage-dépendants; GABA: acide gamma-aminobutyrique; NMDA: N-méthyl-D-aspartate; AMPA: acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique; CASPR2: *contactin-associated protein-2*.

Certains anticorps onconeuronaux (AON) peuvent être retrouvés en association à un cancer pulmonaire à petites cellules sans qu'il n'y ait de syndrome neurologique (anti-Hu à titre faible [21], SOX [22], ZIC [23]).

Les traitements immunosuppresseurs ont en général peu d'incidence sur les symptômes, et seule l'éviction de la tumeur permet de stabiliser l'évolution neurologique.

Les anticorps de surface membranaire (ASM) sont dirigés contre des protéines situées à la surface membranaire des neurones. L'antigène est un récepteur membranaire ou une protéine liée à un récepteur (Tableau III).

A l'inverse des anticorps onconeuronaux (AON), leur pathogénicité propre est suggérée par plusieurs études expérimentales [24] [25] , par la corrélation entre l'évolution clinique et le titre d'anticorps, et par la réversibilité des signes après immunothérapie. La présence d'un anticorps de surface membranaire (ASM) n'est pas toujours liée à l'existence d'une tumeur sous-jacente. Les thérapeutiques visant l'immunité humorale (immunoglobulines intraveineuses [IgIV], plasmaphérèse, anti-CD20) peuvent être remarquablement efficaces.

IV-2-Les anticorps onco-neuronaux:

La détection et l'étude des AON reposent sur l'immunohistochimie (Figure 1) et le western blot [26] (Figure 2).

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.

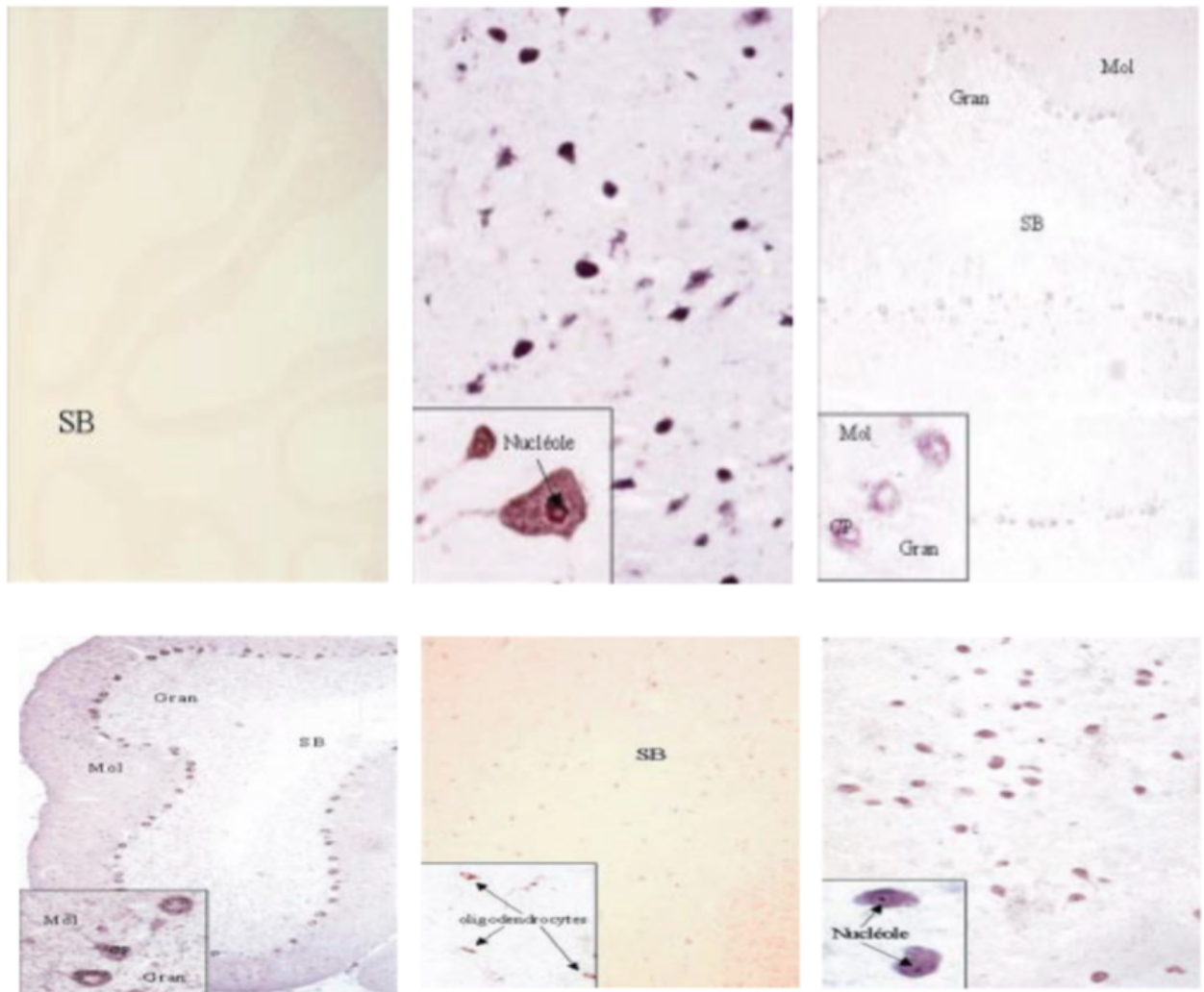


Fig. 1 : Aspects immunohistochimiques des anticorps onconeuraux dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques (immunoperoxydase indirecte) [27]

Grossissement : a x50, b et f x200, c,d et e x100, encart x400

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 du rat; **Gran:** couche granuleuse; **SB:** substance blanche; **CP:** cellule de Purkinje

a	b	C
d	e	F

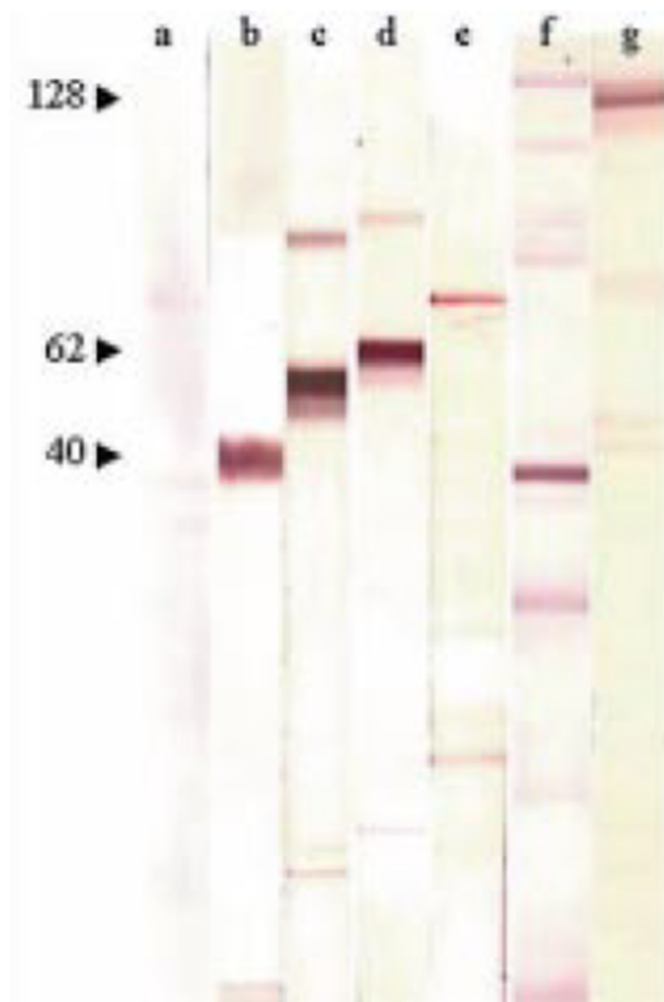


Fig.2 : Immuno-Western blots sur protéines recombinantes et taille des antigènes spécifiques (kDa) [28]

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

f: Ta (40kDa), **g:** amphiphysine (128kDa)



En matière de syndrome neurologique paranéoplasique (SNP), la précocité du diagnostic est primordiale.

L'origine paranéoplasique d'un trouble neurologique ne peut théoriquement être affirmée que lorsqu'un cancer est identifié et que tout autre étiologie a été formellement éliminée. Un certain nombre de syndromes neurologiques sont fortement évocateurs d'une origine paranéoplasique (Tableau IV et VIII). Aucun n'est pathognomonique de cette étiologie. Le diagnostic ne pourra donc être affirmé qu'en présence de la tumeur et que si les autres étiologies potentielles ont été éliminées.

V-1- Syndromes neurologiques centraux :

Tableau IV : Caractéristiques des principaux syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux central [29]

Syndrome	Fréquence du cancer	Cancer le plus fréquemment associé	Anticorps associé le plus fréquent
Dégénérescence cérébelleuse subaiguë	50 %	Ovaire, sein CPPC Hodgkin CPPC, seins, ovaires CPPC	Yo Hu, CV2, ZIC4 Tr Ri VGCC, SOX-1
Encéphalomyélonévrite	85 %	CPPC Testicule	Hu, CV2, amphiphysine Ma2
Encéphalite limbique	– 90 % 47 % 11–30 %	CPPC Testicule Tératome de l'ovaire Thymome	Hu, CV2, amphiphysine Ma2 NMDA LGI1
Opsoclonus-myoclonus			
Adulte	20 %	Poumon, sein	anti-Ri
Enfant	50 %	Neuroblastome	Anti-Hu
Rhombencéphalite	– 90 %	CPPC Testicule, poumon Sein	Hu Ma2 Ri

CPPC: cancer pulmonaire à petites cellules; VGCC: canaux calciques voltage-dépendants; NMDA: N-méthyl-D-aspartate; LGI1: *leucin-rich glioma inactivated 1 protein*.

V-1-1- Encéphalites dysimmunes :

Les encéphalites limbiques (EL) constituent un tableau neurologique d'installation aiguë ou subaiguë associant des troubles de la mémoire antérograde, des crises d'épilepsie temporale, et des troubles psychiatriques et du comportement [30].

Le mode de présentation est très variable et tous les ces signes ne sont pas toujours retrouvés à la phase initiale. Les troubles psychiatriques vont de simples troubles de l'humeur inhabituels chez le patient ou une irritabilité, jusqu'à un état dépressif majeur ou une agitation clastique avec hallucinations. Un état confusionnel est possible. Les troubles mnésiques ne se révèlent le plus souvent qu'à la phase d'état, au bout de quelques jours ou quelques semaines. Ils touchent essentiellement la mémoire antérograde. Lorsque l'oubli à mesure est massif, on peut néanmoins observer des fabulations et des troubles de la mémoire autobiographique remontant jusqu'à plusieurs années avant les troubles. D'autres atteintes neurologiques peuvent s'associer en fonction de l'étiologie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer des hypersignaux T2 intéressant les structures mésiotemporales, mais elle peut être normale dans plus de 40% des cas [31] (Figure 3).

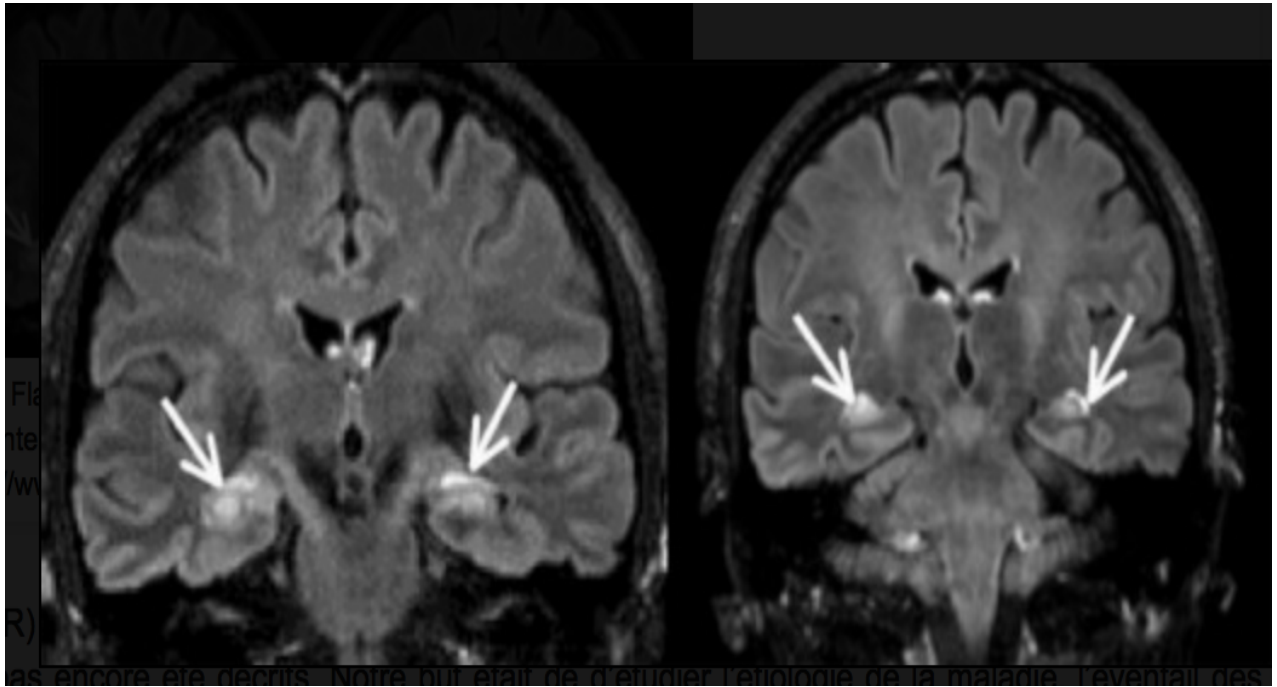


Fig. 3 : Aspect IRM évocateur d'une encéphalite limbique [32]

IRM pondérée en séquence Flair. Coupes coronales retrouvant des hypersignaux bitemporaux.

L'examen du liquide céphalorachidien (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 (EEG) intercritique peut montrer en regard des régions temporales un ralentissement de l'activité de fond avec des activités delta rythmiques ou des pointes intercritiques [33].

Un pattern d'*extreme delta brush* en regard des régions temporales est évocateur [34].

Le traitement repose sur l'identification et le traitement du cancer et les thérapeutiques immunosuppressives, associés à une prise en charge symptomatique.

Les encéphalites limbiques (EL) peuvent être liées à des AON, en particulier les anti-Hu, anti-CV2 et anti-Ma2, et sont alors paranéoplasiques. Le cancer sous-jacent dépend de l'anticorps incriminé (Tableau III et V)

Tableau V : Caractéristiques des encéphalites limbiques (EL) en fonction du type d'anticorps associé [35]

	EL avec anticorps onco-neuronaux (tableau 1)	EL avec anticorps anti-VGKC	EL avec anticorps anti-NMDA-R	EL sans anticorps ou avec anticorps non caractérisés
LCR inflammatoire	Fréquent	Pas fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyponatrémie	Non, à exception des cas avec CPPC	Fréquent	Non	Non
Symptômes différents de l'EL classique	Selon le type d'anticorps	Neuromyotonie, syndrome de Morvan, trouble du sommeil, épilepsie	Présentation psychiatrique, épilepsie, trouble de la conscience, dysautonomie, hypoventilation, dyskinésies	Pas fréquent
IRM initiale	Typique	Typique	25% typique	Typique ou hypersignaux dans la région corticale
Tumeur associée (fréquence)	Dépend du type d'anticorps	Dans 20 % des cas : - thymome - CPPC (moins fréquent)	Tératome de l'ovaire	Thymome Lymphome de Hodgkin CPPC Pas de tumeur
Réponse au traitement	Pas fréquent sauf 35 % des patients ayant des anti-Ma2	80 % réponse, limitée si autres anticorps présents (exemple : anti-Hu)	70 %	60 à 70 % pas de réponse si autres anticorps présents (exemple : anti-Hu)
Titration des anticorps	Corrélation clinique pauvre	Diminution avec l'amélioration clinique	Diminution puis disparition avec l'amélioration clinique	Diminution avec l'amélioration clinique

CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules.

Le tableau neurologique des encéphalites à anti-Ma2 dépasse en général le cadre des EL puisque dans 89% des cas l'atteinte des structures limbiques s'associe à une atteinte du diencéphale (narcolepsie, hyperthermie, diabète insipide, panhypopituitarisme) ou du tronc cérébral [36].

L'encéphalite limbique (EL) à anti-Hu est également rarement pure et s'associe généralement à une neuropathie sensitive sub-aigüe (NSS) ou à une ataxie cérébelleuse [37] [38].

Les EL à anti-CV2 en revanche ne sont généralement pas associées à une atteinte extralimbique [39].

Les EL peuvent être aussi liées à un ASM, en particulier un anti-NMDAR ou un anti-LGI1.

Les anticorps dirigés contre les sous-unités NR1/NR2 du récepteur NMDA (anti-NMDAR) sont associés à un phénotype particulier d'EL et ont été identifiés en 2007. L'identification de plus de 600 patients en trois ans reflète la très grande prévalence de ce syndrome au sein des SNP. Le tableau clinique en est maintenant bien défini [40].

L'EL à anti-NMDAR touche des femmes dans 80% des cas et est fréquemment associée à un tératome de l'ovaire.

Les patients sont le plus souvent des jeunes femmes ou des adolescentes.

Le mode d'installation est aigu ou subaigu, et l'apparition des signes suit une séquence très stéréotypée. 70% des patients ont des prodromes à type de céphalée, fièvre, nausée, diarrhée, ou troubles des voies respiratoires supérieures. En quelques jours, les patients développent des troubles psychiatriques (angoisse, état maniaque, paranoïa, comportements stéréotypés). Des troubles du langage allant d'une simple baisse de la fluence jusqu'au mutisme surviennent rapidement. Les troubles de la mémoire sont alors souvent masqués par la symptomatologie psychiatrique.

Cette phase initiale est suivie de troubles de la vigilance alternant avec des épisodes d'agitation et de catatonie. La réactivité dissociée, comparable à celle induite par les anesthésiques antagonistes du récepteur NMDA (kétamine), est caractéristique. A cette phase, des mouvements anormaux, dont les plus

habituels sont les dyskinésies orofaciales, peuvent être observés. Un syndrome dysautonomique sévère et une hypoventilation centrale peuvent survenir.

Les crises comitiales surviennent précocement et peuvent constituer le mode de présentation initial, notamment sous la forme d'un état de mal [41].

La résolution des symptômes se fait très lentement et progressivement sur plusieurs semaines et suit l'ordre inverse de l'installation des symptômes.

L'identification et le traitement de la tumeur sont des urgences thérapeutiques. Les traitements immunomodulateurs associent corticoïdes et IgIV. Un traitement de deuxième ligne par rituximab ou cyclophosphamide intraveineux peut être nécessaire en cas de réponse insuffisante.

Un traitement immunosuppresseur au long cours, pour éviter les rechutes, peut être proposé du fait du risque de récurrence de 20 à 25%.

75% des patients récupèrent complètement ou gardent des séquelles modérées [42].

L'absence de tumeur sous-jacente expose à un risque plus grand de mauvaise réponse thérapeutique.

Plusieurs études immunologiques ont mis en évidence le rôle pathogène potentiel direct des anti-NMDAR.

Les anticorps entraînent de façon rapide et réversible une perte des récepteurs NMDA sur la membrane synaptique, en provoquant leur internalisation de façon spécifique. Ils provoquent ainsi un déséquilibre entre l'expression synaptique des récepteurs AMPA et NMDA, ce qui aboutit à un état hyperglutamatergique diffus [43] [44].

L'EL à anti-LGI1 associe troubles de la mémoire, crises d'épilepsie et syndrome délirant. Des troubles du sommeil peuvent être observés (hypersomnie, insomnie, hallucinations hypnagogiques). L'hyponatrémie, fréquente, est liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques [45].

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'encéphalite limbique [46].

Une tumeur, le plus souvent un thymome, est parfois retrouvée [47] [48].

Une amélioration clinique substantielle est obtenue chez 78% des patients après traitement par les corticostéroïdes, les Immunoglobulines intraveineux, et les échanges plasmatiques [49].

L'encéphalite limbique (EL) à anticorps dirigés contre les sous-unités GluR1/2 du récepteur AMPA a été rapportée chez 12 patients, dont 8 atteints d'un cancer (poumon, sein, thymome) [50] [51] [52].

L'évolution était favorable sous traitement immunosuppresseur avec néanmoins un risque de récurrence élevé [53].

L'exposition de neurones en culture aux anticorps des patients diminue le nombre des récepteurs AMPA exprimés à la membrane synaptique [54].

Une encéphalite limbique à anti-Gamma-Aminobutyric Acid-B1 (anti-GABA-B1) ou GABA-B2 a été rapportée chez 27 patients [55] [56].

Le tableau était dominé par l'épilepsie et s'accompagnait d'un CPPC chez 56% des patients.

L'EL à antineuropile s'accompagne d'anticorps non identifiés réagissant avec le neuropile de l'hippocampe et/ou du cervelet [57] [58].

Plus tard, certains de ces anticorps se sont révélés être des anti-NMDAR [59], anti-l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolépropionique receptor (anti-AMPA) [60], ou anti-GABA-BR [61].

Avec la découverte de nouveaux anticorps ASM dans les encéphalites dysimmunes, le sous-groupe des antineuropiles devrait progressivement disparaître.

V-1-2-Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique :

La symptomatologie clinique habituelle des dégénérescences cérébelleuses paranéoplasiques (PCD) associe généralement un syndrome cérébelleux bilatéral symétrique, statique et cinétique, et une dysarthrie. Un syndrome vertigineux et un nystagmus peuvent être observés. Généralement, les troubles s'installent en quelques semaines ou mois, mais parfois ils peuvent s'installer en quelques jours, ou quelques heures, sur un mode pseudo-vasculaire. Les cancers les plus fréquemment retrouvés sont le cancer pulmonaire à petites cellules, les cancers gynécologiques (sein, ovaire, utérus) et le lymphome de Hodgkin [62].

Le LCR comporte dans 80% des cas une lymphocytose modérée et/ou une hyperprotéinorachie avec profil oligoclonal des IgG (immunoglobulines G). Il n'est normal que dans environ 20% des cas. L'imagerie cérébrale est normale au début puis peut parfois montrer, après plusieurs mois d'évolution, une atrophie du cervelet prédominant sur le vermis avec dilatation du 4ème ventricule, sans atteinte du tronc cérébral.

Les anticorps associés dépendent du type de cancer sous-jacent. (Tableau II et VI)

Tableau VI : Anticorps onconeuronaux dans la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique et cancers associés [63]

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

DCP:Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique; **EMP**: Encéphalomyélite paranéoplasique; **NSS**: Neuropathie sensitive subaiguë; **CPPC**: Cancer pulmonaire à petites cellules; **OM**: Opsoclonus myoclonus; **SMLE**: Syndrome myasthénique de Lambert Eaton; **EL**: Encéphalite limbique

Les anti-Yo, Hu, Tr, Ri, CV2 et VGCC (canaux calciques voltage-dépendants) sont les plus souvent retrouvés [64].

Les anticorps anticanaux calciques voltage dépendants (anticorps anti-VGCC) peuvent survenir en l'absence de cancer. Les anticorps anti-Hu entraînent généralement une atteinte plus diffuse qui s'inscrit dans un tableau d'encéphalomyélite [65] [66].

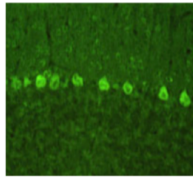
Fréquemment, aucun anticorps n'est retrouvé [67].

La plupart des diagnostics différentiels sont facilement éliminés, notamment les lésions cérébelleuses tumorales, les désordres métaboliques et les atteintes vasculaires. Il est parfois plus difficile d'éliminer des métastases leptoméningées, une atrophie cérébelleuse dégénérative à début tardif, une origine infectieuse ou une complication de la chimiothérapie.

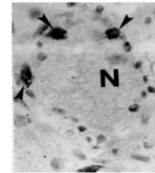
Le pronostic de ces patients est réservé, le traitement de la tumeur sous-jacente ne permettant en général de n'obtenir qu'une stabilisation des symptômes. La prise en charge diagnostique et thérapeutique doit donc avoir lieu rapidement compte tenu de la rapidité d'installation des signes neurologiques car la suppression de la tumeur semble seule capable de stopper le processus dysimmunitaire. Les traitements immunosuppresseurs n'ont que peu d'impact, à l'exception des ataxies liées à un anticorps anti-Tr [68] ou anti-Ri [69]



Mme M..., 63 ans
Syndrome cérébelleux en 1 mois,
anti-Yo+, K de l'ovaire.



Yo exprimés sélectivement par
les cellules de Purkinje



T8 cells (arrows) around neuron
Rôle de l'immunité cellulaire



Mr K..., 38 ans, syndrome cérébelleux
11 Novembre 2003 : lymphome de Hodgkin
13 Novembre 2003 : dysarthrie
14 Novembre 2003 : ataxie ; Tr positifs
24 Novembre 2003 : grabataire; début de la chimio
Octobre 2013 : vivant, amélioration, K en rémission

_ [70]

V-1-3-Encéphalomyélites :

Henson et Urich décrivirent sous le terme d'encéphalomyélite paranéoplasique (EMP) des atteintes multifocales du système nerveux central caractérisées par une perte neuronale, des infiltrats inflammatoires périvasculaires et une gliose réactionnelle. Cette encéphalomyélite s'associe en fait aussi à une atteinte des ganglions rachidiens postérieurs (NSS) et des neurones des plexus myentériques, si bien qu'on parle parfois d'encéphalomyélo-neuropathie. Le cancer en cause est habituellement le CPPC, mais d'autres tumeurs peuvent être observées. En cas de CPPC, l'anticorps anti-Hu est le plus fréquent suivi de l'anticorps anti-CV2.

Les études anatomopathologiques montrent au niveau de ces régions une perte neuronale, une prolifération microgliale et des infiltrats inflammatoires périvasculaires [71].

La présentation clinique est en fait extrêmement variable. Elle dépend avant tout du siège où prédominent les lésions [72] [73].

Plusieurs structures sont particulièrement touchées : hippocampe, cervelet rhombencéphale, corne antérieure de la moelle, ganglion rachidien postérieur. De façon plus inhabituelle, on retrouve les atteintes dysautonomiques qui surviennent dans 10 à 30% des cas, là encore souvent associées à d'autres atteintes, en particulier la neuropathie sensitive subaiguë.

Chez 75 % des patients atteints d'encéphalomyélite paranéoplasique, le néoplasme sous-jacent est un cancer du poumon à petites cellules (CPPC). La neuropathie sensitive est le symptôme clinique le plus commun et dans 20 % des cas, le seul signe clinique évident de maladie. Le deuxième symptôme

clinique qui peut rester isolé au cours de l'évolution clinique est l'encéphalite limbique. Les autres manifestations habituelles de l'encephalomyélite paranéoplasique sont la rhombencéphalite, le syndrome cérébelleux, un déficit moteur et une atteinte dysautonomique. L'atteinte du tronc cérébral reflète l'implication importante du plancher du quatrième ventricule et des olives bulbaires et se manifeste par un vertige, un nystagmus, une oscillopsie, une ataxie, une diplopie, une dysarthrie et une dysphagie. Le système nerveux autonome est touché chez 30 % des patients. Les symptômes les plus courants sont l'hypotension orthostatique, la rétention urinaire, les anomalies pupillaires, l'impuissance et la sécheresse buccale. Quelques patients développent une pseudo occlusion intestinale chronique causée par l'atteinte des neurones du plexus mésentérique [74].

Le LCR est habituellement inflammatoire avec une lymphocytose, une hyperprotéinorachie et parfois un tracé oligoclonal des IgG.

La meilleure chance de stabiliser les symptômes est d'induire une réponse complète de la tumeur. L'immunothérapie est rarement efficace mais un essai avec des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), des stéroïdes ou la plasmaphérèse peut être proposé car cela a permis d'améliorer quelques patients.

V-1-4-Opsoclonus-myoclonus :

L'opsoclonus est caractérisé par des mouvements oculaires conjugués, involontaires, multidirectionnels, volontiers déclenchés ou aggravés par la fixation volontaire ou les mouvements de poursuite. L'opsoclonus est très souvent associé à des myoclonies segmentaires. Il peut être observé au cours de différentes affections comme une infection virale, une encéphalite, une encéphalopathie toxique ou métabolique, un traumatisme crânien, une tumeur

cérébrale, une hydrocéphalie ou une hémorragie thalamique. Il est révélateur d'un neuroblastome de l'enfant dans 2 à 7% des cas [75].

Chez l'adulte, l'origine paranéoplasique est rare, et il est alors le plus souvent associé à un syndrome cérébelleux. L'évolution est subaiguë, fluctuante, et la résolution spontanée est possible. Le LCR peut être inflammatoire.

L'IRM encéphalique est normale et il n'y a pas de lésions neuronales spécifiques de cette affection. Les signes neurologiques précèdent généralement la découverte du cancer, qui est le plus souvent bronchique ou mammaire [76], mais d'autres types de tumeurs ont été rapportés. Il n'y a habituellement pas d'anticorps associés, en particulier chez l'enfant. Parfois, on peut trouver des anticorps anti-Ri et plus rarement anti-Hu [77] [78].

Il n'existe pas de recommandation thérapeutique. Les immunoglobulines polyvalentes semblent accélérer la régression des signes dans les cas des syndromes opsoclonus myoclonus idiopathiques [79].

La corticothérapie intraveineuse à forte dose, fréquemment utilisée, serait moins efficace [80].

Dans le cas de SOM, paranéoplasique l'exérèse tumorale serait le seul traitement efficace.

Le vertige est un signe aux étiologies multiples. Le syndrome opsoclonus-myoclonus peut, à sa phase prodromique, en faire parti ce qui souligne l'importance de la surveillance d'un vertige non régressif.

V-1-5-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.

Des rhombencéphalites paranéoplasiques ont été rapportées avec des anti-Hu [81], des anti-Ma2 [82], et des anti-Ri [83].

Une évolution en deux temps est possible [84] [85] .

L'IRM peut montrer des hypersignaux T2 intéressant le pont, les pédoncules cérébelleux et le mésencéphale (Figure 4).

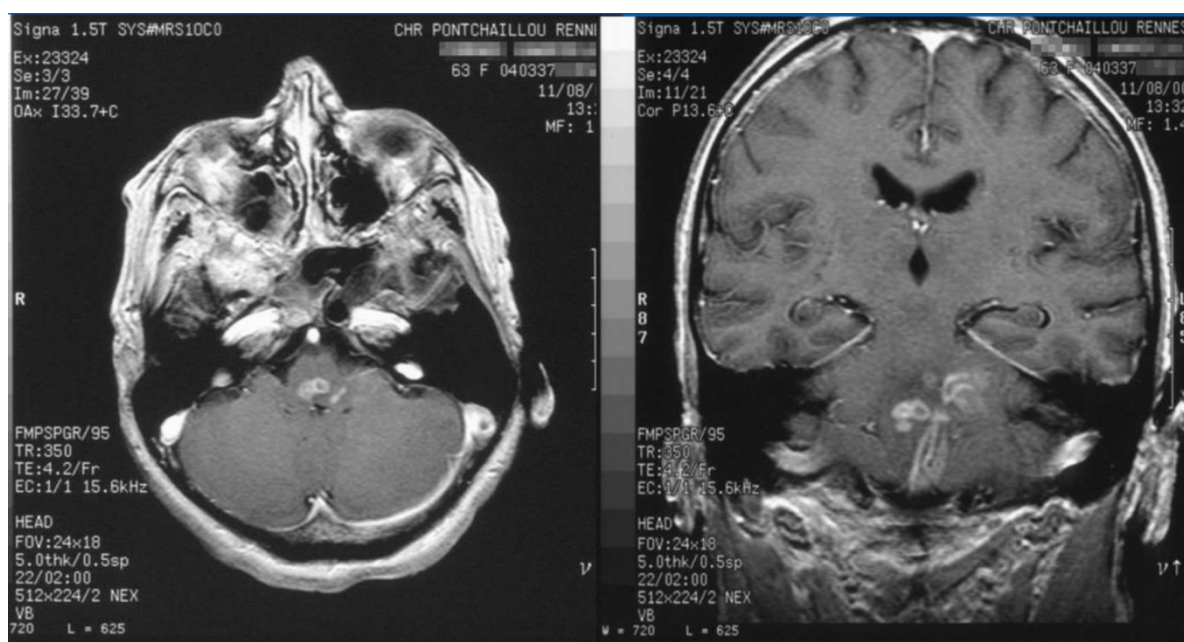


Fig. 4 : IRM démontrant une rhombencéphalite chez une femme de 82 ans [86]

Le LCR est parfois inflammatoire. Ces deux examens peuvent être tout à fait normaux. L'évolution est en général péjorative, mais une amélioration après exérèse tumorale et immunothérapie peut être observée chez les patients avec un anti-Ma2 [87] ou un anti-Ri [88].

Récemment un tableau particulier d'encéphalite, touchant principalement le tronc cérébral, associée à des tératomes a été décrit [89].

Il s'agissait en majorité de jeunes femmes avec un tératome de l'ovaire. Aucun anticorps, en particulier anti-NMDAR, n'était retrouvé.

Ce tableau associe syndrome cérébelleux, opsoclonus-myoclonus (OM), parésie oculomotrice et comitialité. Le pronostic est bon sous immunothérapie et après exérèse tumorale. Un tableau de rhombencéphalite subaiguë ou d'OM chez une jeune femme sans autre explication doit ainsi faire rechercher un tératome ovarien.

V-1-6-Mouvements anormaux :

Les mouvements anormaux d'origine paranéoplasique constituent une entité très rare estimée à 1% des SNP [90].

Une étiologie paranéoplasique doit être évoquée s'ils surviennent de façon subaiguë chez un patient de plus de 40 ans ou sont associés à d'autres symptômes neurologiques. Les anticorps retrouvés sont principalement des anti-CV2 (64%) et/ou des anti-Hu (31%). Aucun anticorps n'est retrouvé dans 20% des cas.

Les mouvements anormaux, de type choréo-athétosique, s'installent de façon subaiguë, isolés ou associés à d'autres atteintes neurologiques du spectre des anti-CV2 (Polyneuropathie, atteinte visuelle).

Le pronostic est généralement sévère avec une médiane de survie entre 16 et 18 mois, liée à la progression du cancer.

L'IRM cérébrale peut être normale (60% des patients) ou montrer des hypersignaux diffus de la substance blanche ou des noyaux gris centraux (Figure 5).

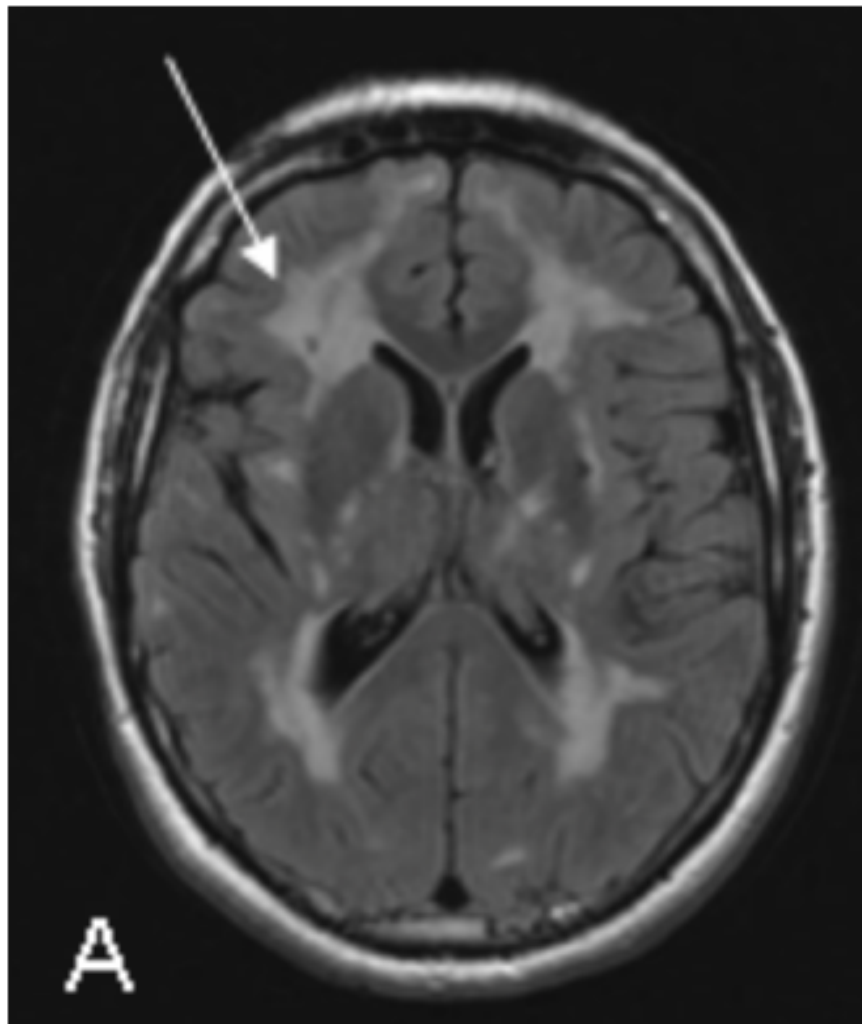


Fig. 5 : IRM montrant des hypersignaux de la substance blanche sur des séquences pondérées en T2 [91]

Le traitement de la tumeur et les thérapeutiques immunosuppressives semblent peu efficaces. En revanche, les symptômes répondent bien aux traitements symptomatiques (tiapride, l'halopéridol (Neuroleptiques), le clonazépam (Benzodiazépine)).

Des mouvements anormaux d'origine variée peuvent accompagner les troubles de la vigilance lors de l'évolution d'une encéphalite à anti-NMDAR [92].

Des mouvements choréoathétosiques du tronc et des membres, bilatéraux ou à bascule, des mouvements élaborés des quatre membres, des crises oculogyres, des dystonies, des attitudes en opistholonos ont été rapportés. Les mouvements anormaux les plus caractéristiques de ce syndrome restent cependant les dyskinésies oro-linguo-faciales.

Des crises dystoniques brachiofaciales, bilatérales ou à bascule, peuvent accompagner ou précéder les encéphalites à anti-LGI1 [93].

Les traitements symptomatiques, en particulier les antiépileptiques, sont peu efficaces, mais les crises régressent habituellement sous immunothérapie.

V-1-7-Neuromyéélite optique :

La neuromyéélite optique aiguë (NMO), ou « maladie de Devic », est une maladie auto-immune rare qui touche le système nerveux central (SNC). Elle se caractérise par des lésions de la moelle épinière et/ou du nerf optique causées par des attaques perpétrées par des anticorps spécifiques. Il s'agit d'une affection démyélinisante, c'est-à-dire que ces attaques ciblent plus précisément la gaine de myéline qui protège les fibres nerveuses.

On ignore encore quelle est la cause de la neuromyéélite optique aiguë (NMO) dont les symptômes varient d'une personne à l'autre. Les NMO peuvent être classées dans deux grandes catégories :

- Inflammation du nerf optique (névrite optique)

La névrite optique se traduit par une vue brouillée ou par une baisse, voire une perte de la vue. Habituellement, elle ne touche qu'un seul œil, mais il arrive aussi qu'elle soit bilatérale. Elle peut s'accompagner de douleurs, qui sont déclenchées notamment par les mouvements de l'œil. La perception des couleurs peut aussi être altérée (les couleurs paraissent « délavées » ou moins vives qu'à l'ordinaire). Si les symptômes de la névrite optique sont généralement passagers, ils peuvent persister dans certains cas.

- Inflammation de la moelle épinière (myélite transverse)

La myélite transverse se manifeste par divers symptômes : douleur dans le cou ou le dos ; sensations anormales (engourdissement, picotements, sensation de refroidissement ou de chaleur au-dessous de la région de la moelle épinière qui est touchée); faiblesse dans les bras ou les jambes; troubles vésicaux et intestinaux et spasmes musculaires.

L'élément le plus caractéristique sur l'IRM médullaire est la présence d'une lésion qui s'étend longitudinalement sur 3 segments vertébraux ou plus (Figure 6), lésion en hyposignal T1/ hypersignal T2, avec, à la phase aiguë, une possible prise de gadolinium. Classiquement l'imagerie encéphalique est normale au début, mais il n'est pas rare de retrouver des hypersignaux non spécifiques de la substance blanche. Beaucoup plus rarement des lésions diencephaliques ou péri aqueduciales ont été décrites et pourraient être assez spécifiques de la maladie de Devic.

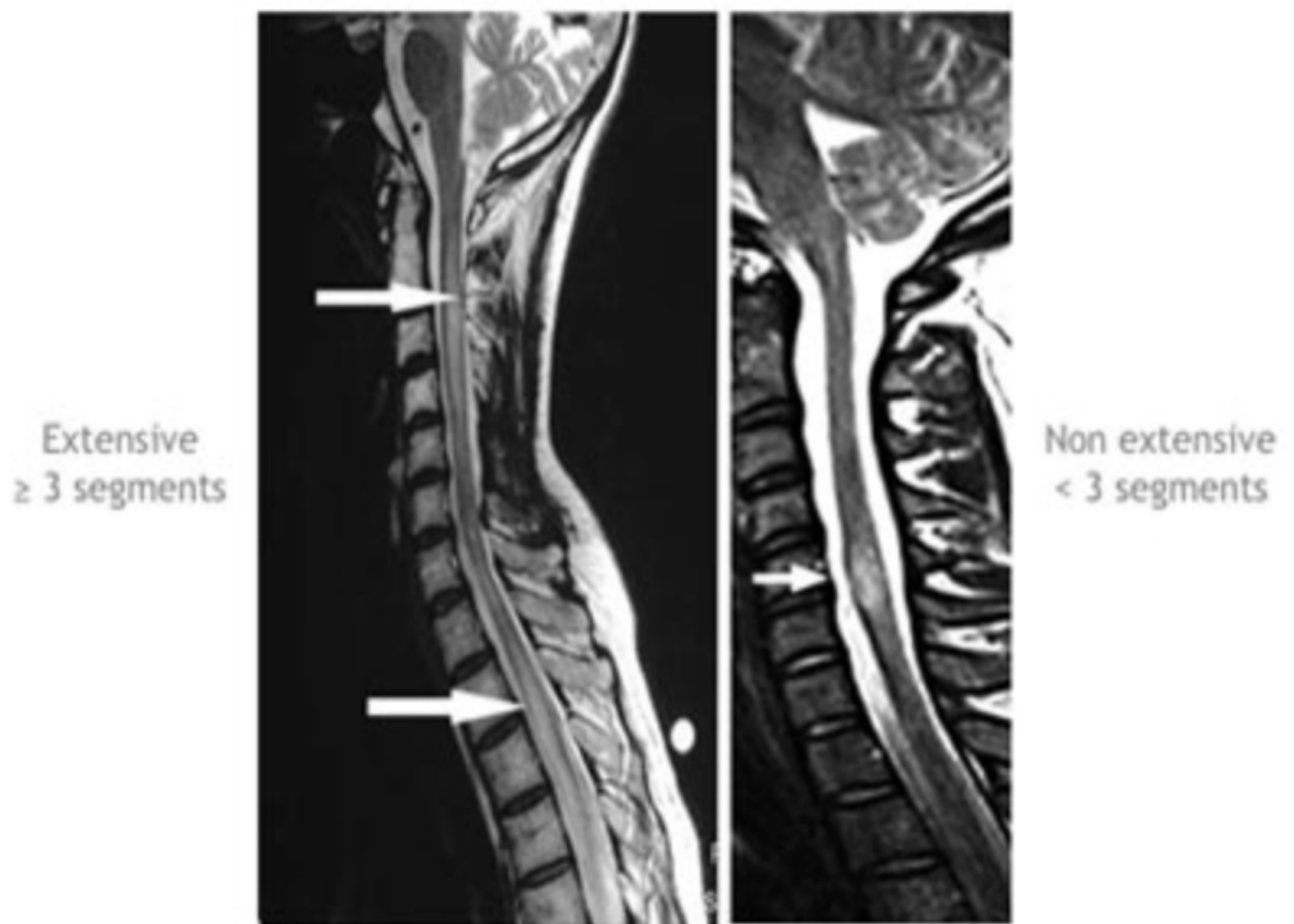


Fig. 6: IRM médullaire montrant la présence d'une lésion qui s'étend longitudinalement sur 3 segments vertébraux [94]

Les critères diagnostiques des NMO sont classés en deux catégories (Tableau VII)

Tableau VII : Critères diagnostiques des maladies appartenant au spectre de la neuromyéélite optique [95]

NMO avec anticorps anti-AQP4		NMO séronégatifs ou sérologie anti-AQP4 inconnue	
1. au moins une manifestation clinique* de NMO		1.	au moins 2 manifestations cliniques* différentes de NMO
		2.	au moins une névrite optique, une myélite aiguë transverse longitudinale étendue ou un syndrome de l'area postrema
		3.	lésion(s) IRM en rapport avec les manifestations cliniques
*Manifestations cliniques de NMO : • névrite optique • myélite aiguë • syndrome de l'area postrema • atteinte du tronc cérébral • narcolepsie symptomatique ou syndrome d'encéphalopathie aiguë avec lésion(s) IRM • syndrome encéphalique symptomatique avec lésion(s) IRM			

NMO: NeuroMyélite Optique; **anti-AQP4:** anti-aquaporine 4

La question du rapport entre le cancer et l'atteinte neurologique reste en suspens. Plusieurs cas de tableaux de NMO [96] ou de névrite optique sans myélite [97] ont par contre été rapportés en présence d'anti-CV2/CRMP5. Un thymome ou un cancer pulmonaire était associé.

Sans traitement adapté, l'évolution est le plus souvent rapidement péjorative et conduit à la cécité et/ou à un handicap moteur majeur (pour la moitié des patients après 5 ans d'évolution en moyenne) [98].

La maladie de Devic est désormais considérée comme une maladie auto-immune à médiation humorale. Les principes de sa prise en charge thérapeutique sont donc à mettre en parallèle à ceux d'une autre pathologie neurologique à médiation humorale, la myasthénie.

Le traitement à la phase aiguë repose sur la corticothérapie à forte dose voire aux échanges plasmatiques en cas d'échappement.

V-1-8-Myélite nécrosante :

Il s'agit d'une affection rare d'évolution subaiguë touchant habituellement la moelle dorsale et responsable d'une paraplégie d'abord spasmodique, puis flasque. Une amyotrophie est constante et des douleurs inaugurales sont possibles [99].

La myélite nécrosante en rapport avec une angiomatose des veines spinales.

Elle évolue par poussées, avec des signes de compression médullaire

Une amyotrophie est constante

L'IRM met en évidence un hypersignal T2 avec parfois une prise de contraste. Le LCR montre une hyperprotéinorachie et parfois une petite réaction cellulaire. Dans quelques cas, une atteinte du tronc cérébral ou de l'encéphale peut survenir. Les tumeurs associées sont très variées. Les lésions sont caractérisées par une nécrose habituellement non inflammatoire de la substance blanche et grise. Le pronostic fonctionnel est mauvais.

V-1-9-Maladie du motoneurone :

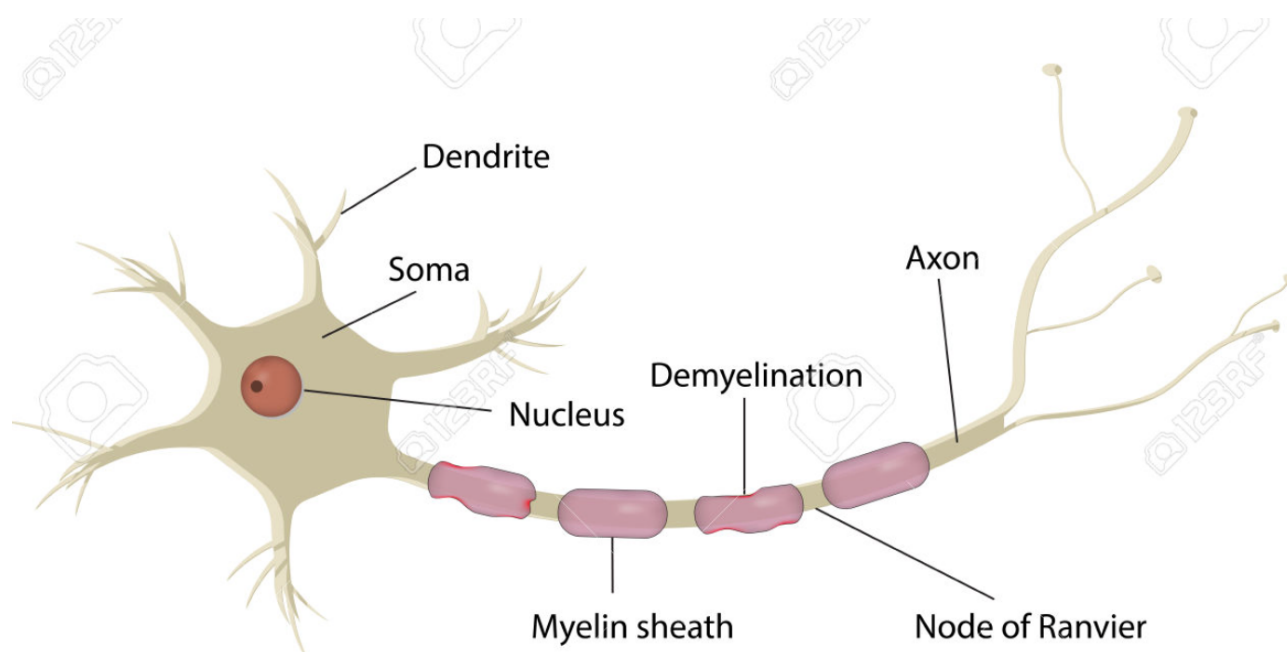


Schéma 5: Schéma montrant la maladie du motoneurone

Des cas de maladie du motoneurone associée à une hémopathie [100] [101] [102] ou chez des patients atteints d'un syndrome anti-Hu avec une encéphalomyélite ou une neuropathie sensitive subaiguë [103] [104], l'amélioration de patients après traitement du cancer [105], suggèrent que certaines maladies du motoneurone peuvent être paranéoplasiques.

Toutefois, différentes études épidémiologiques et nécrotiques n'ont pas retrouvé d'association significative entre la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et l'existence d'un cancer [106][107] .

On ne retrouve plus d'AON chez ces patients que dans la population générale, ce qui ne plaide pas pour les rechercher de façon systématique au cours des bilans initiaux de sclérose latérale amyotrophique (SLA) [108].

Il est donc admis que si, dans leur grande majorité, les maladies du motoneurone ne sont pas d'origine paranéoplasique, une évolution ou une présentation atypique doivent faire rechercher un cancer sous-jacent.

V-1-10-Rétinopathie associée aux cancers :

La dégénérescence rétinienne paranéoplasique est le plus souvent associée à un cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), mais elle a aussi été décrite en association avec le cancer du sein et les cancers gynécologiques [109].

Les signes visuels précèdent habituellement la découverte d'un cancer sous-jacent de quelques mois. Ils sont généralement unilatéraux au début de la maladie. L'atteinte des cônes entraîne une photosensibilité, une baisse de l'acuité visuelle, une dyschromatopsie et un scotome périphérique [110].

Le fond d'oeil est normal ou montre une diminution du calibre des artérioles. L'électrorétinogramme révèle l'atteinte des cônes et des bâtonnets. Le LCR peut être inflammatoire. En anatomopathologie, il existe une perte en photorécepteurs et parfois une infiltration de cellules mononucléées autour des artérioles rétinienne. Des anticorps spécifiques anti-CAR ou antirecovérine ont été décrits [111].

Comme les autres SNP associés aux lésions neuronales, la rétinopathie paranéoplasique s'améliore rarement. La meilleure chance de stabiliser le syndrome est d'induire une réponse complète contre la tumeur. L'immunothérapie est rarement efficace mais les stéroïdes ou les immunoglobulines intraveineuses ont partiellement amélioré les symptômes visuels chez quelques patients [112].

V-1-11-Complications neurovasculaires des cancers :

Les cellules tumorales ont une activité procoagulante propre, induisant directement l'agrégation plaquettaire et activant la fibrinolyse. A ceci s'ajoute la sécrétion de substances procoagulantes par les monocytes activés par les antigènes tumoraux et/ou les facteurs lymphocytaires [113].

De ce fait, les patients présentant un cancer ont un terrain propice aux thromboses et donc aux infarctus cérébraux. Trois mécanismes peuvent être à l'origine d'une ischémie cérébrale : une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chronique, une endocardite thrombosante non bactérienne (ETNB) ou une thrombose veineuse cérébrale (TVC).

La CIVD s'exprime sous la forme de micro-infarctus multiples, volontiers corticaux, mais des infarctus de grande taille peuvent être rencontrés. Le tableau clinique correspond à une encéphalopathie diffuse à laquelle s'associent des signes focaux déficitaires et/ou épileptiques dans un cas sur deux, parfois inauguraux. Le diagnostic biologique est difficile car les anomalies classiques sont absentes du fait du caractère chronique de la CIVD avec compensation par l'organisme. L'imagerie cérébrale n'est pas spécifique. En présence d'une CIVD, la survie est estimée à quelques semaines malgré l'héparinothérapie [114].

L'ETNB correspond à la présence de végétations verruqueuses fibrinoplaquettaires de quelques millimètres qui siègent de façon privilégiée sur les valves mitrales et aortiques. Sans être spécifique du cancer, l'ETNB y est associée avec une fréquence augmentée et se complique d'accidents ischémiques cérébraux dans un cas sur deux.

Il s'agit d'infarctus multiples, souvent de grande taille et secondairement hémorragique. Des micro-infarctus sont associés dans 25% des cas.

La clinique est faite de déficits neurologiques focaux transitoires ou durables.

L'encéphalopathie est plus rare. L'échographie transoesophagienne permet la mise en évidence des végétations [115].

L'héparinothérapie pourrait prévenir la récurrence thromboembolique mais la survie reste limitée et estimée à un mois environ [116] [117].

Les TVC paranéoplasiques sont beaucoup plus rares et peuvent être symptomatiques [118].

La clinique et le traitement sont les mêmes que ceux des TVC sans cancer [119].

V-2- Syndromes neurologiques paranéoplasiques périphériques :

Les neuropathies périphériques paranéoplasiques représentent environ 2% de l'ensemble des neuropathies (Tableau VIII).

Les diagnostics différentiels en contexte carcinologique sont un mécanisme compressif ou infiltratif, une complication de la chimiothérapie, une neuropathie radio-induite, une neuropathie carencielle. Un autoanticorps est retrouvé dans 60 à 65% des cas [120].

L'étude du LCR montre dans 93% des cas des anomalies à type d'une hyperprotéinorachie [121].

Tableau VIII : Caractéristiques des principaux syndromes neurologiques paranéoplasiques du système nerveux périphérique [122]

Syndrome	Fréquence du cancer	Cancer le plus fréquemment associé	Anticorps associé le plus fréquent
Neuronopathie sensitive subaiguë	–	CPPC	Anti-Hu
Neuropathie axonamyélinique sensitivomotrice	–	CPPC	Anti-CV2
Neuropathie dysautonomique	–	CPPC	Anti-Hu
Neuromyotonie	37,5 %	Thymome	CASPR2
Syndrome de Morvan	40 %	Thymome	CASPR2
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	50–60 %	CPPC	VGCC
Syndrome de la personne raide	5 %	CPPC, sein	Anti-amphiphysine

CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ; VGCC : canaux calciques voltage-dépendants ; CASPR2 : *contactin-associated protein-2*.

V-2-1-Neuropathie sensitive subaiguë (NSS) :

Sa description générale revient à Denny-Brown en 1948 [123].

Elle résulte de la destruction des neurones sensitifs dans le ganglion rachidien postérieur.

D'installation subaiguë, elle est classiquement asymétrique, distale et douloureuse. Elle débute volontiers aux membres supérieurs. La neuropathie sensitive touche toutes les modalités avec une prédilection pour les grosses fibres. Elle associe paresthésies, hypoesthésie et ataxie. Les quatre membres sont atteints mais aussi parfois, le tronc et la face. Des mouvements anormaux pseudo-choréo-athétosiques peuvent apparaître quand les troubles sensitifs profonds sont importants. Les réflexes ostéotendineux (ROT) sont faibles ou abolis.

La neuronopathie sensitive subaiguë (NSS) est très fréquemment associée à la présence d'anti-Hu et au cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) [124].

Elle est la manifestation la plus fréquente du syndrome anti-Hu survenant dans 75% des cas. Elle est isolée dans seulement 25% des cas et en constitue la manifestation principale dans 50 à 60% des cas [125] [126] .

L'électrophysiologie fait apparaître pour les nerfs sensitifs un profil nettement axonal avec diminution de l'amplitude ou abolition des réponses. Dans le cadre des neuropathies associées aux anticorps anti-Hu, une atteinte infraclinique des nerfs moteurs n'est pas rare avec un profil électrophysiologique axonomyélinique [127].

L'évolution est irrémédiable et aboutit à la grabatisation rapide du sujet qui décède souvent du fait de sa maladie neurologique et non de son cancer.

Quelques cas d'amélioration après un traitement immunomodulateur et/ou immunosuppresseur isolé ont été rapportés.

En fait, la mise en rémission complète du cancer semble le meilleur garant d'une stabilisation, voire d'une amélioration neurologique. (Tableau IX)

Tableau IX : Tableau récapitulatif de la neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown [128]

Cancer	CPCP dans 75 % des cas, découvert plusieurs mois ou années après les premiers symptômes neurologiques dans les 2/3 des cas.
Physiopathologie	Mécanisme auto-immun avec présence d'anticorps anti-Hu dans le sang et le LCR, dirigés contre le noyau des neurones. Récemment, Molinuevo et al. ont montré que la spécificité des AC anti-Hu dans les NSSP était de 99 % et sa sensibilité de 82 %.
Clinique	Atteinte de la sensibilité proprioceptive au premier plan, mais toutes les modalités sensibles sont atteintes. Abolition des ROT.
Symptômes associés	Syndrome cérébelleux. Encéphalite limbique. Dysautonomie Atteinte de la corne antérieure. Atteinte du tronc cérébral.
EMG	Potentiels sensitifs diminués ou absents.
LCR	Hyperprotéinorachie < 2g/l. Pléiocytose modérée.
Évolution	Évolution ascendante des symptômes. Médiane de survie de 8 à 10 mois.

V-2-2-Neuropathie dysautonomique :

Ses manifestations sont variées : hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, troubles vaso- et sudoromoteurs, anomalies pupillaires.

Le tableau de neuropathie dysautonomique le plus fréquemment rencontré est le syndrome pseudo-occlusif (SPO). Il associe ralentissement du transit, nausées, vomissements et douleurs abdominales avec la constitution d'un troisième secteur [129].

La neuropathie dysautonomique s'intègre le plus souvent dans un syndrome anti-Hu avec encéphalomyélite, dont elle serait un facteur important de mortalité [130].

L'évolution est progressive et la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation peut être nécessaire.

V-2-3-Neuropathies des anti-CV2 :

La neuropathie périphérique associée aux anti-CV2 est axonmyélinique et sensitivomotrice, et prédomine volontiers aux membres inférieurs [131].

Une encéphalite limbique, des troubles oculomoteurs, des signes de dysautonomie, une dégénérescence cérébelleuse, peuvent s'y associer.

Les thymomes malins et les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC) sont les tumeurs les plus fréquemment retrouvées.

V-3-Syndromes neurologiques paranéoplasiques de la jonction neuro-musculaire :

V-3-1-Neuromyotonie et syndrome de Morvan :

La neuromyotonie se caractérise par un syndrome d'activité musculaire continue à type de crampes, raideur, fasciculations, myokimies, pseudo-myotonie, hypertrophie musculaire, et une hypersudation ainsi que des douleurs neurogènes.

L'électroneuromyographie (ENMG) montre des décharges d'unité motrice sous forme de doublets, triplets ou multiplets battant de 5 à 150 Hz, ainsi que des fasciculations et des potentiels de fibrillation [132].

Des anticorps anti contactin associated protein2 (anti-CASPR2), parfois des anti-LGI1, sont présents dans 50 à 70% des cas [133] [134].

Jusqu'à 45% des patients sont susceptibles de développer une tumeur, en particulier un thymome ou un cancer pulmonaire à petites cellules, plus rarement une maladie de Hodgkin.

Le syndrome de Morvan associe une neuromyotonie à une dysautonomie majeure et une encéphalopathie avec agrypnie (une perte totale prolongée du sommeil), des hallucinations visuelles et des troubles de la vigilance.

40% des patients ont une néoplasie sous-jacente, essentiellement des thymomes. Les anticorps anti contactin associated protein2 (anti-CASPR2) sont retrouvés chez la majorité des patients [135].

Le traitement de cette pathologie associe l'éviction de la tumeur, un traitement visant l'immunité humorale par les échanges plasmatiques (EP), les immunoglobulines intraveineuses ou par les corticoides ainsi qu'un traitement symptomatique par les antiépileptiques [136].

V-3-2-Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton :

Ce syndrome est lié à un bloc présynaptique des neurones cholinergiques moteurs et végétatifs périphériques par des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants (VGCC), le plus souvent de type P/Q. Il n'est paranéoplasique que dans 60% des cas environ [137].

La tumeur en cause est dans 90% des cas un cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), qui est découvert dans l'année qui suit le début des troubles dans 94% des cas [138].

Le tableau clinique est marqué par un déficit moteur en général progressif prédominant sur la ceinture pelvienne et accompagné d'une hypo- ou aréflexie des membres inférieurs. Une atteinte bulbaire, oculomotrice ou respiratoire est possible. L'amélioration de la symptomatologie avec l'effort est très évocatrice. L'atteinte végétative, fréquente, se manifeste par une sécheresse buccale, une constipation ou une dysfonction érectile. L'association à une ataxie cérébelleuse est quasi pathognomonique de l'origine néoplasique [139].

Les formes non paranéoplasiques surviennent dans un contexte auto-immun chez des sujets plus jeunes et plus volontiers de sexe féminin.

Le diagnostic repose sur l'ENMG qui montre une réduction de l'amplitude des potentiels d'action moteurs (PAM) et un phénomène de potentiation. Le diagnostic de syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est plus difficile lorsqu'il est associé à d'autres syndromes paranéoplasiques qui peuvent en masquer l'expression clinique et électrophysiologique, si bien qu'il faut alors penser à le rechercher systématiquement car les traitements symptomatiques comme la 3,4-diaminopyridine (Amifampridine: qui a un effet de bloquer le canaux potassiques voltage-dépendants) ou la pyridostigmine (c'est un inhibiteur transitoire de la cholinestérase, agissant au niveau des synapses du système neuromusculaire) qui sont efficaces.

Environ 30 à 40% des patients ayant un syndrome cérébelleux et un cancer pulmonaire à petites cellules ont des anti-corps anti-VGCC parfois sans syndrome myasthénique de Lambert Eaton (SMLE) clinique [140], de même que 10% des patients avec anticorps anti-CV2.

Les anticorps anti-VGCC sont présents dans 90% des cas du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) et ne sont donc pas spécifiques des formes paranéoplasiques [141] [142].

V-3-3-Syndrome de la personne raide :

Le syndrome de la personne raide (SPR) est un syndrome neurologique auto-immun associant une raideur diffuse, responsable de troubles de la posture, de la marche, et de chutes à des spasmes douloureux [143].

L'évolution est progressive. Les spasmes sont volontiers déclenchés par les stimuli extéroceptifs. L'électrophysiologie montre une activité musculaire continue et une perte de l'inhibition réciproque entre groupes musculaires antagonistes [144].

Différentes formes cliniques peuvent être retrouvées comme le syndrome du membre raide, le syndrome de la personne raide (SPR) et myoclonies, SPR avec épilepsie et dystonie, SPR et atteinte neuro-ophtalmologique, SPR avec encéphalomyélite ou la variante cérébelleuse.

Il est le plus souvent associé aux anticorps antiacides glutamique décarboxylase anti-GAD65. 5% des syndromes de la personne raide sont paranéoplasiques [145].

L'anticorps antiacide glutamique décarboxylase (anti-GAD65) n'est classiquement pas retrouvé dans ces cas, et l'anticorps impliqué est alors un anti-amphiphysine ou un antigephyrine [146] [147].

Les cancers les plus fréquemment associés sont le cancer pulmonaire à petites cellules et les cancers du sein.

Le traitement symptomatique repose sur les benzodiazépines, en particulier le diazépam, et le baclofène et les différentes immunothérapies tels que les plasmaphérèses ou les IgIV.

V-3-4-Dermatopolymyosite :

L'atteinte cutanée de la dermatopolymyosite se manifeste par un erythro-oedème héliotrope et par la présence des papules de Gottron sur les articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes (Figure 7). L'atteinte musculaire prédomine sur les muscles proximaux et est souvent associée à des myalgies. Plusieurs études épidémiologiques contrôlées ont clairement montré que l'incidence des cancers est augmentée dans la dermatopolymyosite [148] [149].



Fig. 7: Papules de Gottron sur les articulations des doigts chez un patient atteint de Polymyosite [150]

Tableau X : Nouveaux critères diagnostiques des polymyosites (PM) et dermatomyosites (DM) proposés par les experts de l'ENMC (European Neuromuscular Center) [151]

CRITERES CLINIQUES		
Critères d'inclusion	a.	Début généralement après 18 ans (post-puberté), mais peut survenir chez l'enfant dans la DM et dans les myosites non spécifiques
	b.	Caractéristiques du déficit moteur : bilatéral, symétrique, proximal > distal, fléchisseurs de nuque > extenseurs de nuque
	c.	Rash caractéristique de DM : éruption liliacée (+/- œdémateuse) des paupières supérieures, signe de la manucure, éruption érythémato-squameuse de la face d'extension des MCP et IPP, coude, genoux (papules et signes de Gottron), érythème des zones photosensibles
Critères d'exclusion	a.	Déficit moteur évocateur de myosite à inclusion : ⁴⁴ déficit asymétrique et sélectif, touchant préférentiellement les biceps, cubitaux antérieurs et fléchisseurs des doigts, quadriceps et tibiaux antérieurs
	b.	Déficit des muscles oculomoteurs, dysarthrie isolée, atteinte préférentielle des extenseurs de nuque par rapport aux fléchisseurs de nuque
	c.	Myopathie toxique, endocrinopathie (hypo-ou hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), amylose, histoire familiale de dystrophie musculaire ou de neuropathie motrice proximale)
ELEVATION DES ENZYMES MUSCULAIRES CPK		
<u>Electromyographie</u>	Critères d'inclusion	- Abondance de l'activité de fibrillation de repos. Nombreux potentiels spontanés provenant des fibres musculaires isolées, potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation, salves pseudomyotoniques
		- Lors de la contraction volontaire : réduction de la durée , et accessoirement de l'amplitude des potentiels d'unité motrice (PUM), présence d'indentations sur les phases montantes et descendantes des PUM
	Critères d'exclusion	- Salves myotoniques suggérant une dystrophie myotonique ou une chanelopathie
		- Analyse morphométrique montrant une augmentation de la durée ou de l'amplitude des PUM
<u>IRM musculaire</u>		- Diminution du recrutement des PUM
<u>IRM musculaire</u>		- Présence d'hypersignaux intramusculaires (œdème) diffus ou focaux, en séquence gadolinium, <i>fat-sat</i> T2 ou STIR
<u>Auto-anticorps</u>		- Auto-anticorps spécifiques des myosites dans le sérum
BIOPSIE MUSCULAIRE		
a. Infiltrat inflammatoire T endomysial entourant et envahissant des fibres musculaires non nécrotiques (tunnellisation myocytaire)		
b. Lymphocytes T CD8 ⁺ entourant, mais sans envahissement, des fibres musculaires non nécrotiques ou expression myocytaire diffuse du complexe MHC-I		

Le risque de cancer y est multiplié par six environ essentiellement dans les 2 années qui suivent le diagnostic. Les cancers les plus fréquents sont les cancers du poumon, du col de l'utérus et de l'ovaire, suivis de cancers des cancers digestifs et du pancréas. Aucun anticorps n'est spécifique de l'origine paranéoplasique. Toutefois, l'absence d'anticorps anti-TIF1- γ (transcription intermediary factor 1 γ) permet d'écarter un cancer sous-jacent avec une valeur prédictive négative de 93% [152].

En première ligne, on utilise les corticoïdes :

prednisone 1mg/kg/j jusqu'à amélioration puis réduction par pallier de 10% de la dose chaque mois (l'amélioration est le plus souvent obtenue en 3 mois)

- en 2^{ème} ligne en cas d'échec des corticoïdes ou d'effets secondaires avec une maladie active:

- * le méthotrexate 10 à 20 mg/semaine per os

- * l'azathioprine 2 à 3 mg/kg/jour/per os

- * les immunoglobulines hyperimmunes

- en 3^{ème} ligne: on utilise soit la cyclosporine, soit le cyclophosphamide, ou éventuellement la plasmaphérèse

- dans les formes sévères, on envisage des bolus de corticoïdes : 1gr/jour de Solumédrol pendant 3 jours [153]

V-3-5-Myosite aiguë nécrosante :

Il s'agit là encore d'une affection rare qui se présente comme un déficit musculaire proximal et symétrique, subaigu, parfois douloureux. Une dysphagie est possible. L'atteinte est souvent sévère et le taux de créatine kinase (CK)

sérique est très élevé. La biopsie musculaire est caractérisée par une proportion importante de fibres musculaires nécrotiques contrastant avec une réaction inflammatoire cellulaire modérée ou absente [154].

Un marquage de fibres par la phosphatase alcaline, un épaissement des capillaires musculaires en tuyau de pipe, des dépôts du complexe d'attaque du complément sont possibles. Les tumeurs en cause sont très variées. Le pronostic est en général sombre, mais quelques patients répondent aux immunosuppresseurs ou au traitement de la tumeur.

V-4-Autres :

De nombreux types de neuropathie ont été décrits en association avec des cancers, en particulier des neuropathies axonales motrices pures, des polyneuropathies longueur-dépendantes, des polyradiculoneuropathies et des mononévrites multiples.

Il s'agit vraisemblablement dans la majorité des cas d'association fortuite, les cancers en général étant relativement fréquents.

VI-Stratégie diagnostique



VI-1-Diagnostic du syndrome neurologique paranéoplasique :

Huit présentations cliniques sont considérées comme classiques et clairement définies : La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP), l'encéphalite limbique (EL), l'encéphalomyélite paranéoplasique (EMP), l'opsoclonus-myoclonus (OM), neuropathie sensitive subaiguë (NSS), le syndrome pseudo-occlusif (SPO), le syndrome myasthénie de Lambert Eaton (SMLE) et la dermatopolymyosite (DPM) [155].

Il n'est pas rare que plusieurs syndromes puissent s'associer, la présentation initiale et l'évolution pouvant être multifocales [156].

De manière générale, un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP) doit être évoqué devant toute atteinte neurologique subaiguë, atypique et/ou multifocale chez un patient de plus de 50 ans.

La présence d'un anticorps onconeural (AON) dans le sérum et/ou le LCR signe le syndrome neurologique paranéoplasique.

Son absence n'élimine pas le diagnostic, d'autant plus qu'il s'agit d'un SNP « classique » ou qu'une tumeur fréquemment associée à ces syndromes est retrouvée.

Un panel d'experts a défini des critères diagnostiques [157] pour identifier ces patients. (Figure 8)

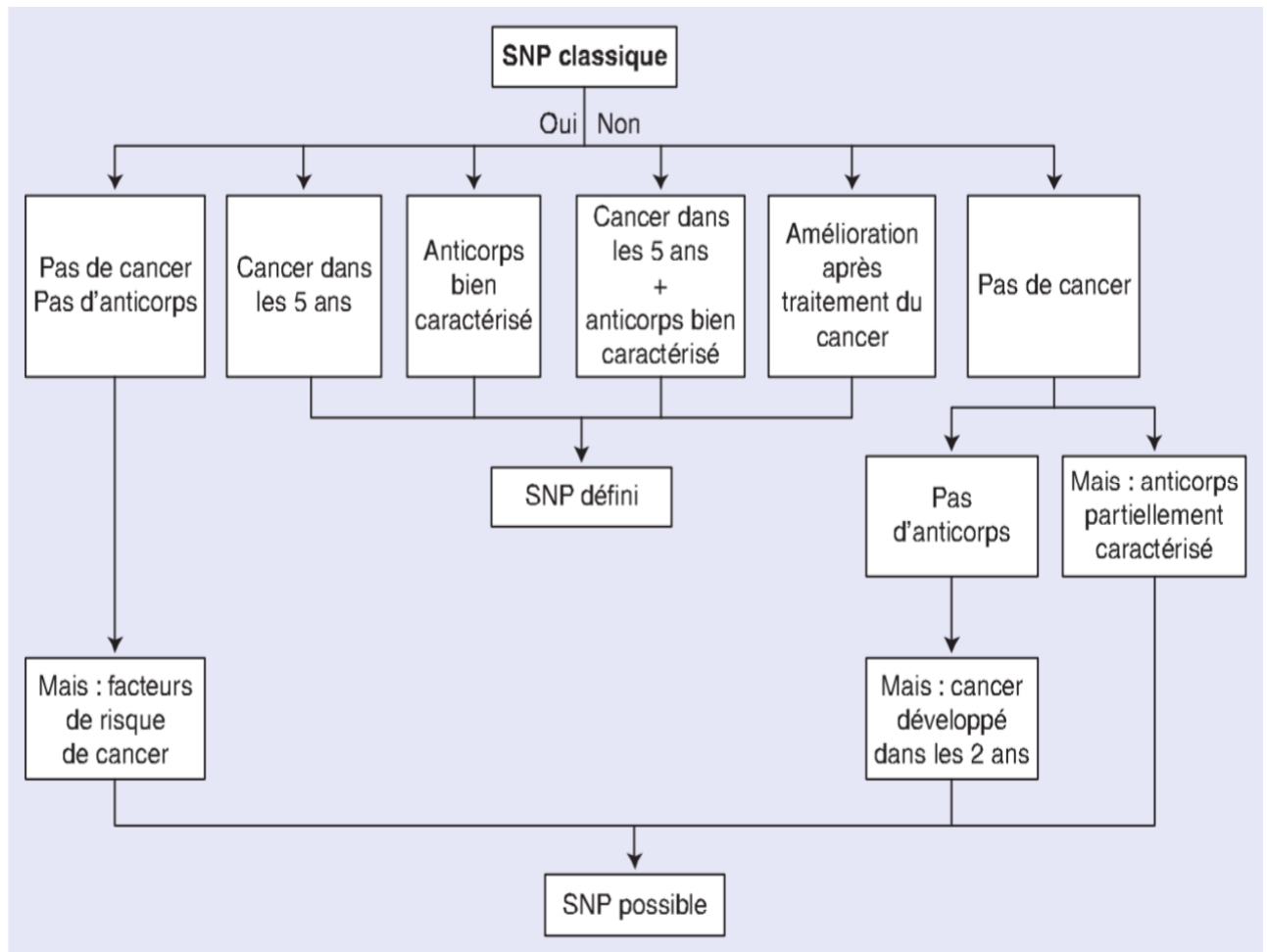


Fig. 8: Arbre décisionnel des critères diagnostiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) [158]

VI-2-Recherche du cancer sous-jacent :

Le cancer survient habituellement dans les 3 à 5 ans qui suivent la découverte du SNP. Il est généralement de petite taille et peu disséminée [159] [160]. (Figure 9)

La présence d'un cancer non habituellement associée aux SNP doit faire rechercher une autre tumeur [161].

La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) est recommandé en 1ère intention [162].

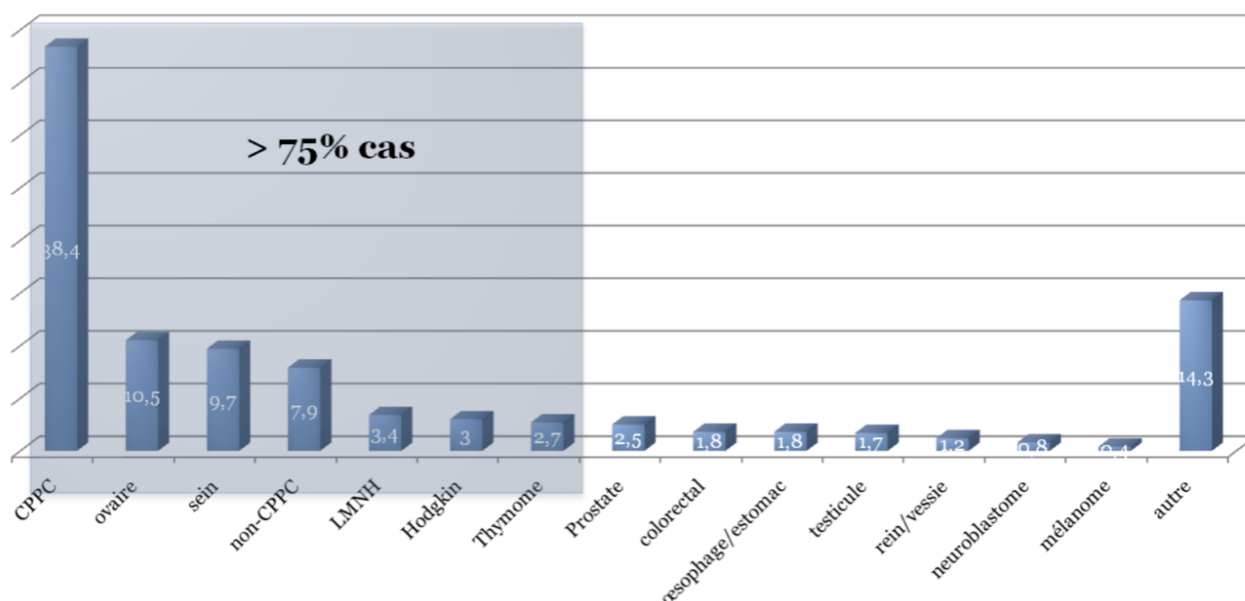


Fig. 9 : Diagramme montrant la fréquence du cancer détecté en % au cours des syndromes neurologiques paranéoplasiques sur un nombre de 899 patients [163]

Une adénopathie isolée dans ce contexte est hautement suspecte et doit être prélevée.

Le type d'anticorps retrouvé oriente la recherche du cancer (Tableau II et III).

D'autres investigations peuvent donc s'imposer (Figure 10).

Ainsi, la découverte d'un anticorps anti-Yo doit faire procéder à une mammographie et à une échographie endovaginale. En l'absence de lésion évidente, une laparotomie exploratrice, parfois une hystéro-annexectomie, doit être réalisée sans délai [164].

Un anticorps anti-Ma2 doit chercher un séminome testiculaire chez l'homme. Une orchidectomie systématique est parfois nécessaire pour rechercher une tumeur infracentimétrique [165].

La présence d'un anticorps anti-NMDAR doit faire pratiquer une IRM pelvienne et une échographie endovaginale à la recherche d'un tératome de l'ovaire [166].

Les anticorps anti-Hu et anti-CV2/CRMP5 sont quant à eux fortement associés aux cancers pulmonaires à petites cellules et doivent faire soigneusement rechercher une adénopathie médiastinale [167].

En cas de scanner TAP négatif, une tomographie par émission de positrons après injection de F-fluoro-2-déoxy-glucose (TEP-FDG) peut permettre de découvrir une tumeur qui n'était pas visible initialement [168].

La rentabilité de l'examen semble augmenter chez les patients sélectionnés (syndrome neurologique paranéoplasique typique et AON).

Une étude chez des patients porteurs d'un anticorps anti-Hu montrait une sensibilité de 90% du TEP-scan, contre 30% pour le scanner seul. La combinaison de ces deux techniques permettait d'atteindre une sensibilité de 100% [169].

Si la recherche de cancer est négative, les explorations doivent être reconduites tous les 4 à 6 mois pendant 4 ans en présence d'un anticorps dirigé contre un antigène intracellulaire [170].

En cas d'anticorps dirigé contre un antigène membranaire, il n'est pas nécessaire de reconduire les explorations si le bilan initial est négatif.

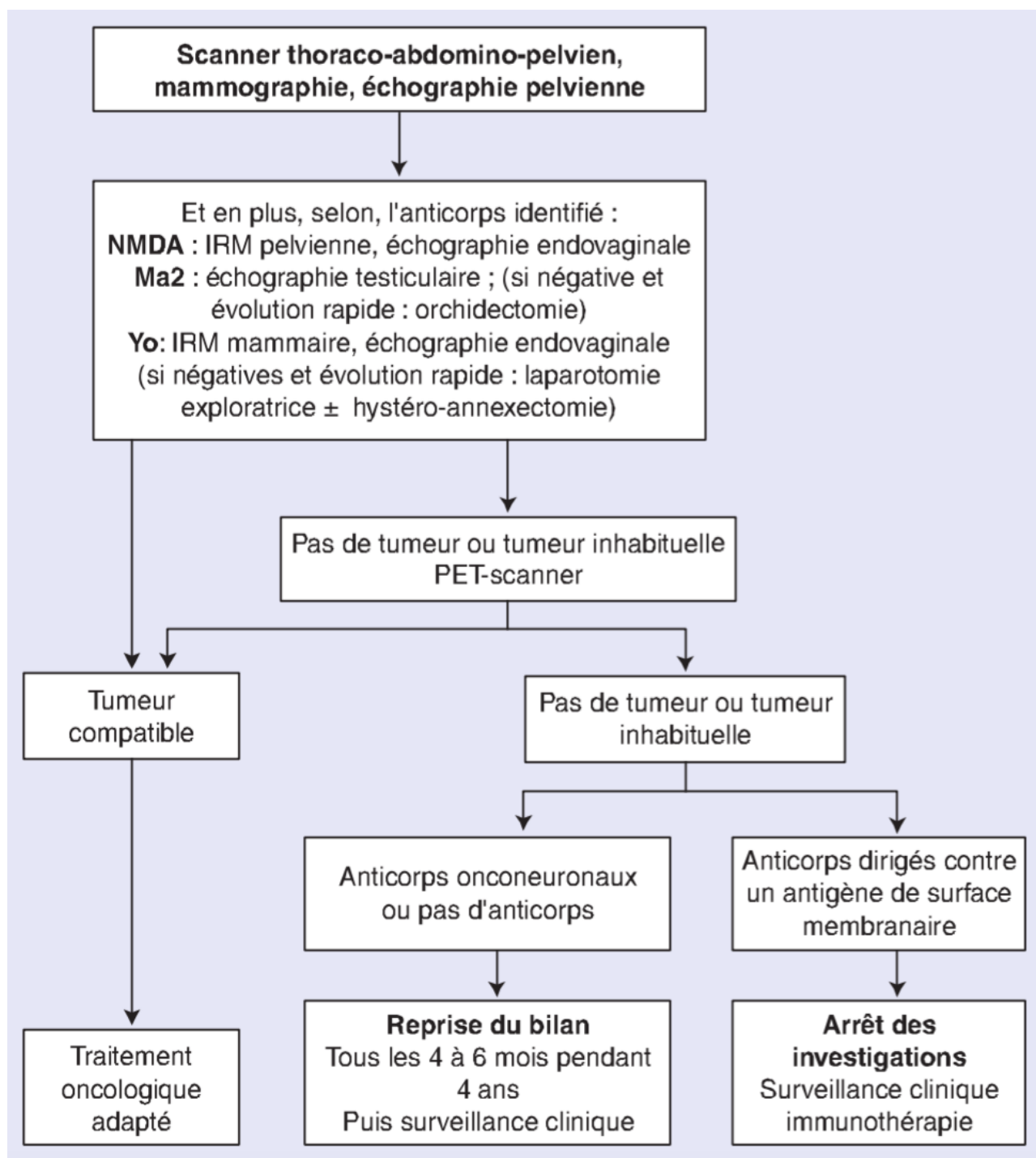


Fig. 10 : Arbre décisionnel de la conduite des explorations à la recherche de la tumeur sous-jacente [171]

VII-Approche thérapeutique



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.

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 [172] 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 [173] sur les SNP associés à anti-Ma2, et pour des observations isolées de chorée [174] ou d'opsoclonus-myoclonus [175] (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 [176] 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 [177].

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 (Figure 11).

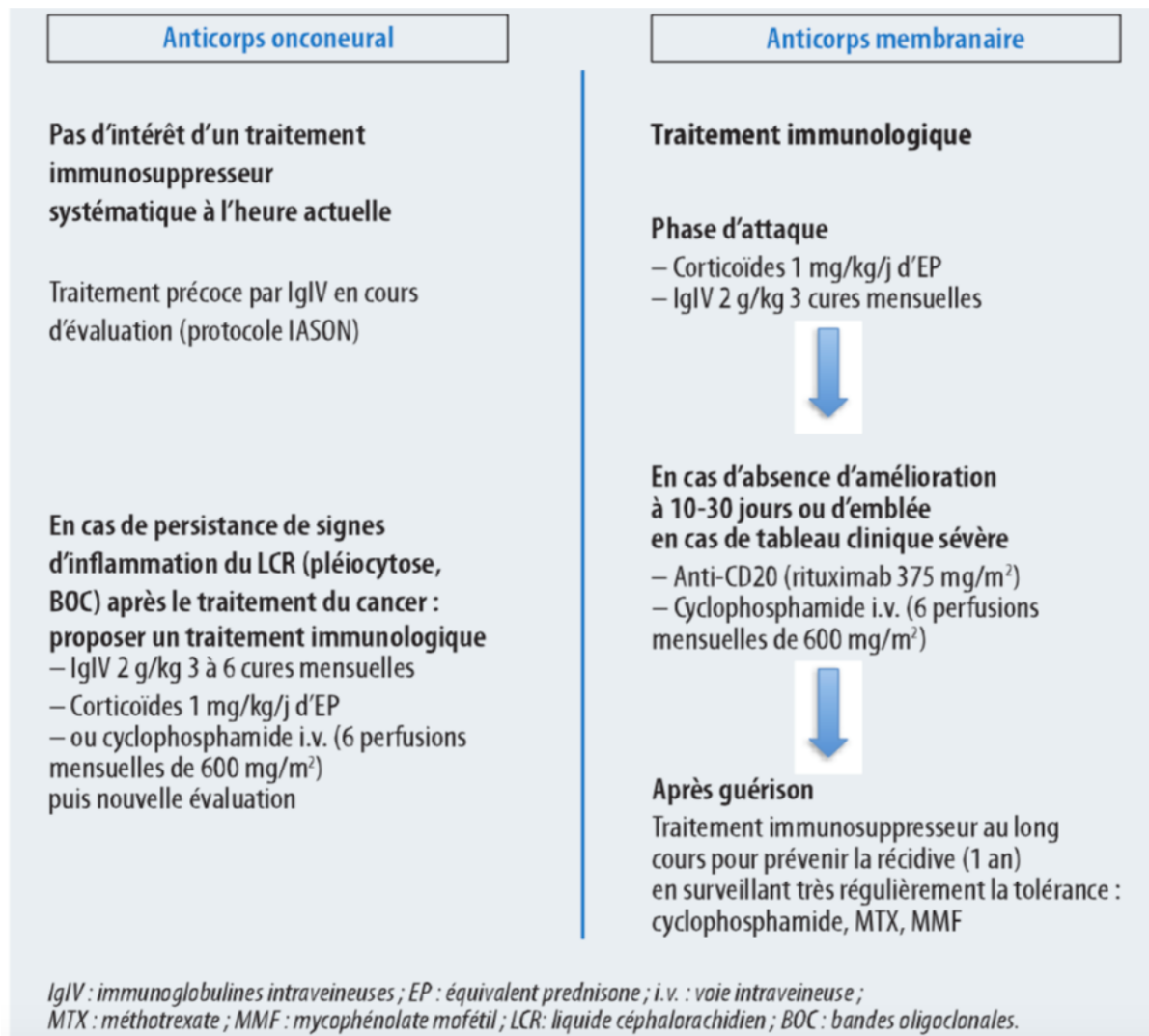


Fig. 11 : Prise en charge thérapeutique selon le type d'anticorps retrouvé [178] [179]

Mais des études récentes, notamment celle de Vernino et al [180], 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 [181].

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 [182], 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 [183].

Les immunoglobulines intraveineuses : utilisées à dose variable, leur mécanisme dans les SNP reste incertain. Elles semblent plus appropriées aux SNP du système nerveux périphérique [184].

Une série de 17 cas [185] 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 [186] 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 [187] [188] [189], ainsi qu'une étude prospective. Les modalités du traitement varient, mais il existe un protocole commun : 5 à 6 échanges plasmatiques en alternant les jours [190]. 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 [191].

- Les doses de 500mg à 1g/m²/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 [192] et Esposito [193], et l'étude de Shams'ili [194] 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/m²/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 [195] 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 randomisée.

c. 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 (Tableau XI).

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.

Tableau XI : Traitements symptomatiques proposés dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques [196]

Syndrome neurologique paranéoplasique	Traitement proposé
Encéphalite limbique	Antiépileptiques
Opsoclonus	Clonazépam, 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	Diazépam, clonazépam, baclofen, tizanidine, vigabatrin, toxine botulique

VIII-Conculsion



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 subaigüe, 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.



Résumé

Titre: Les neuropathies auto-immunes: Les syndromes neurologiques paranéoplasiques

Auteur: Manta Sobha

Mots-clés: Syndromes neurologiques paranéoplasiques, anticorps onconeuronaux, anticorps antigène de surface membranaire, cancers, immunothérapie.

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont des affections auto-immunes rares survenant en association à un cancer et ne s'expliquant pas par une complication métabolique, carentielle, métastatique, infectieuse ou iatrogène.

La découverte des autoanticorps antineuronaux a permis une avancée majeure dans la compréhension de ces syndromes en mettant en exergue leur mécanisme auto-immun. Il est important de distinguer les anticorps onconeuronaux, dirigés contre un antigène intracellulaire, qui ne sont que le reflet d'une réaction cellulaire dédiée par les lymphocytes T CD8+, des anticorps dirigés contre un antigène situé à la surface membranaire des neurones, qui pourraient être directement pathogènes. Cette distinction a des implications thérapeutiques et pronostiques. Lorsqu'il s'agit d'un anticorps onconeural, l'association à un cancer est la règle. L'anticorps en lui même n'est pas pathogène, car l'atteinte neurologique est liée à une destruction neuronale par réaction de l'immunité cellulaire cytotoxique. La liaison de l'anticorps avec son antigène peut alors être responsable d'un dysfonctionnement d'une voie de signalisation neurone et provoquer les signes cliniques. Les symptômes sont ainsi au moins partiellement réversibles après immunothérapie.

Dans tous les cas, l'éviction de la stimulation antigénique que représente la tumeur, lorsqu'elle est présente, est une étape fondamentale de la prise en charge thérapeutique.

Abstract

Title: Autoimmune neuropathy: Paraneoplastic neurological disorders

Author: MANTA Sobha

Keywords: Paraneoplastic neurological disorders, onconeural antibodies, membranous surface antibody, cancer, immunotherapy

Paraneoplastic neurological syndromes are rare autoimmune disorders occurring in association with cancer and are not explained by a metabolic, deficiency, metastatic, infectious or iatrogenic complication. The discovery of onconeural autoantibodies has allowed a major advance in the understanding of these syndromes by highlighting their autoimmune mechanism. It is important to know that onconeural antibodies, directed against an intracellular antigen, which are only the reflection of a CD8 + T cell mediated cell reaction, antibodies directed against an antigen located on the membranous surface of the neurons, which could Be directly pathogenic. This distinction has therapeutic and prognostic implications. When it is an onconeural antibody, the association with cancer is the rule. The antibody itself is not pathogenic, since neurological involvement is linked to neuronal destruction by reaction of cytotoxic cellular immunity. The antibodies directed against a membranous surface antigen can be pathogenic. The binding of the antibody with its antigen may then be responsible for a neuronal signaling pathway dysfunction and cause clinical signs. The symptoms are at least partially reversible after immunotherapy. In all cases, the eviction of the antigenic stimulation represented by the tumor, when it is present, is a fundamental step in therapeutic management.

ملخص

العنوان: الإعتلال العصبي المناعي الذاتي: الأعراض العصبية النظرية للورم

مؤلف: ماننا صباحا

الكلمات الأساسية: الأعراض العصبية النظرية للورم، مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي، مضادات أجسام مولد مضاد السطح الغشائي، سرطان الرئة بالخلايا الصغيرة ، علاج مناعاتي (الغلوبولين المناعي الوريدي)

الأعراض العصبية النظرية للورم هي أمراض المناعة الذاتية النادرة تحدث مشتركة مع السرطان ولا تفسر بتعقيد إستقلابي، عوزي، إنتقالي، معد، علاجي المنشأ.

إكتشاف مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي مكن تقدما كبيرا في فهم هاته الأعراض بتسليط الضوء على آلياتهم المناعية الذاتية. من المهم التمييز بين مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي، موجه ضد مولد المضاد داخل الخلايا، التي ليست سوى انعكاس لاستجابة خلوية مخصصة من قبل الخلايا الليمفاوية $CD8+ T$ ، وبين مضادات الأجسام الموجهة ضد مولد المضاد الواقع على السطح الغشائي للخلايا العصبية، يمكن أن تكون العدوى مباشرة. هذا التمييز له آثار علاجية وتشخيصية. عندما يتعلق الأمر بمضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي، الإشتراك مع السرطان هي القاعدة. مضاد الجسم نفسه ليس عامل مرضي، لأن التلف العصبي مرتبط بتدمير الخلايا العصبية عن طريق رد فعل المناعة الخلوية السامة للخلايا. إرتباط مضاد الجسم بمولده المضاد قد تكون مسؤولة عن خلل في مسار الخلايا العصبية وتسبب ظهور الأعراض السريرية. هاته الأعراض ستكون على الأقل جزئيا قابلة للإنعكاس بعد العلاج المناعاتي.

في جميع الحالات، منع تحفيز مولد المضاد وهو ما يمثل الورم، عندما يكون موجودا، هي خطوة أساسية في التكفل العلاجي.

X-Glossaire



ANNEXE I :

Anticorps anti-Hu ou ANNA-1 (anti-neuronal nuclear antibody type 1):

Les autoanticorps anti-Hu sont les anticorps anti-neuronaux les plus fréquemment rencontrés. La neuropathie sensitive subaiguë (NSS) ou syndrome de Denny-Brown est la manifestation la plus classique. Elle inaugure le syndrome paranéoplasique dans la majorité des cas. L'installation est subaiguë en quelques jours à quelques mois, asymétrique et le plus souvent distale. Le tableau associe des paresthésies souvent très douloureuses, une hypoesthésie et une ataxie. La neuropathie débute par les membres supérieurs mais touche les 4 membres. Les autres signes neurologiques peuvent être une encéphalomyélite ou une ataxie cérébelleuse. L'atteinte du SNP (10–30 % des patients) associe une hypotension orthostatique, des troubles de motilité intestinale. Les anti-Hu sont retrouvés dans les cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules (80 % des cas), plus rarement les neuroblastomes, le cancer prostatique, le rhabdomyosarcome, le séminome...

Leur recherche est indiquée en cas de syndrome neuro- logique inexpliqué d'installation aiguë ou subaiguë. Leur recherche dans le LCR peut être justifiée. En effet, on peut mettre en évidence une synthèse intrathécale des autoanticorps en cas d'atteinte du SNC.

Les anti-Hu sont recherchés par IFI sur coupe de cervelet de singe. On observe un marquage des noyaux des neurones et du cytoplasme, et du noyau des cellules de Purkinje. Tous les neurones sont marqués, aussi bien ceux du SNC que ceux du SNP. Cette caractéristique permet de les différencier des anticorps anti-Ri qui ont le même aspect de fluorescence sur cervelet de singe :

seuls les anti-Hu marquent les neurones des plexus mésentériques sur estomac de souris en IFI (et non les anti-Ri). Il faut écarter la présence d'anticorps antinucléaires sur les substrats adaptés, et de plus une confirmation par western blot ou immunoblot utilisant l'antigène recombinant HuD est indispensable. Ces anticorps reconnaissent plusieurs protéines de 35 à 45 kDa appartenant à la famille des protéines Hu (HuA, HuB, HuC, HuD), qui comportent 3 motifs appelés RRM (RNA recognition motif) qui les rendent aptes à fixer l'ARN messager. HuA, B et C sont uniquement exprimées dans le système nerveux, alors que la protéine HuD est aussi présente dans les cellules tumorales des malades porteurs d'un cancer du poumon à petites cellules.

L'évolution tumorale est plus lente chez les patients qui présentent ces autoanticorps. Le traitement de la tumeur n'amende en général pas les troubles neurologiques, qui évoluent pour leur propre compte.

Anticorps anti-Ri ou ANNA-2 :

Les anti-Ri marquent le noyau des neurones, mais exclusivement ceux du SNC. Ils reconnaissent 2 protéines de 50 et 80 kDa spécifiques des neurones du SNC. Ils sont détectés dans les tableaux d'opsoclonies-myoclonies avec ataxie cérébelleuse, associés principalement à des cancers du sein ou du poumon à petites cellules.

Anticorps anti-Yo ou APCA-1(anti-purkinje cytoplasmic antibody type 1):

Les anti-Yo sont retrouvés dans le syndrome cérébelleux associé à des cancers gynécologiques dans 90 % des cas (ovaire, sein, utérus...), plus rarement à des cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules.

En IFI sur coupe de cervelet de singe, seul le cytoplasme des cellules de Purkinje est marqué, avec un aspect homogène ; l'anti-Yo est le seul anti-neurones identifié isolément, il n'est jamais associé à d'autres anti-onconeuronaux.

Comme les anti-Ri, les anti-Yo sont majoritairement retrouvés dans le sérum ou LCR de sujets de sexe féminin.

Les anticorps anti-cytoplasme des cellules de Purkinje « non-Yo » sont de deux types : les APCA-2 et les anti-Tr ou APCA-3.

Anticorps anti-PCA-2 ou APCA-2 :

Les APCA-2, parfois associés aux anti-Ri, s'observent dans le carcinome pulmonaire. L'atteinte neurologique correspond à une encéphalite limbique, une encéphalite subaiguë du tronc cérébral, une ataxie et une neuropathie à prédominance motrice.

Anticorps anti-Tr ou APCA-3 :

Les anti-Tr ou APCA-3 sont décelés dans le syndrome cérébelleux associé à la maladie de Hodgkin. Ces anticorps sont rares.

Anticorps anti-CV2 ou CRMP5 (collapsin response mediator protein 5) :

Les anti-CV2 ou CRMP5 marquent le cytoplasme des oligodendrocytes. L'équipe de Honnorat a caractérisé par immunoblotting leur cible comme étant une protéine de 66 kDa, qui joue un rôle important dans la mise en place du système nerveux. Ces anticorps sont plus rares que les anti-Hu mais ils peuvent s'y associer (6 % des cas). L'atteinte neurologique est mixte, centrale (syndrome cérébelleux) et périphérique (neuropathie subaiguë prédominant aux membres

inférieurs, sensitive ou sensitivomotrice). La neuropathie optique et l'uvéite sont évocatrices. Le cancer en cause est le cancer du poumon à petites cellules ou le thymome. Cette pathologie peut être associée au syndrome de Lambert-Eaton. Les anti-CV2 sont plutôt identifiés chez des patients de sexe masculin.

Anticorps anti-Ma1 et Ma2 (Ta) :

Les anti-Ma (Ma1, Ma2 ou Ta) reconnaissent des protéines d'une même famille. Les anti-Ma réagissent avec les protéines Ma1 (37 kDa) et Ma2 (40 kDa) et les anti-corps anti-Ta réagissent seulement avec la protéine Ma2 (40 kDa).

Les anti-Ta sont décrits chez des hommes jeunes ayant un cancer testiculaire et une encéphalite limbique. Les anti-Ma1 sont retrouvés chez des patients (hommes ou femmes) présentant une atteinte du tronc cérébral et du cervelet ainsi que diverses tumeurs (côlon, sein, poumon).

Anticorps anti-ANNA-3 :

Les anti-ANNA-3 marquent uniquement le noyau des cellules de Purkinje. Les patients présentent une encéphalite limbique, une neuropathie sensitive et un cancer pulmonaire à petites cellules.

Anticorps anti-amphiphysine :

L'amphiphysine est une protéine de 128 kDa exprimée en forte quantité dans le SNC et le SNP, concentrée dans les terminaisons axonales où elle intervient dans l'exocytose des vésicules synaptiques.

Initialement décrits chez des patientes ayant un cancer du sein et un « syndrome de l'homme raide », les anti-corps anti-amphiphysine sont aussi retrouvés dans des cancers gynécologiques et le cancer du poumon à petites

cellules. Lorsque les anti-amphiphysine sont seuls, ils sont en rapport avec un cancer du sein, mais lorsqu'ils sont associés aux anti-Hu, il s'agit toujours d'un cancer du poumon.

Les signes neurologiques les plus fréquents sont le syndrome de l'homme raide, des neuropathies sensitives, des encéphalomyélites.

Tous les anticorps anti-neuronaux cités ci-dessus, même s'ils sont détectables en IFI sur coupes de cervelet de singe (dépistage au 1/50 sur sérum et pur pour le LCR, avec un anti-IgG), ou en immunohistochimie sur cryosections de cervelet de rat, doivent être confirmés par des techniques de western blot ou d'immunoblot utilisant des protéines recombinantes.

Anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants (CCVD) :

Les anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants (CCVD), et particulièrement les CCVD de type P/Q, sont responsables du syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (myalgies, fatigabilité musculaire, ptôsis, sécheresse des muqueuses buccales et conjonctivales). Dans 60 % des cas, ce syndrome peut être associé à une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique et au cancer du poumon à petites cellules. Des anti-Hu peuvent aussi être mis en évidence.

Anticorps anti-GAD (anti-acide glutamique décarboxylase) :

Les anti-GAD sont retrouvés dans un syndrome myotonique, le syndrome de l'homme raide (stiffman syndrome), caractérisé par une rigidité musculaire et des spasmes douloureux à type de tétanie, touchant les membres supérieurs puis le tronc et les jambes. En neurologie, les anti-GAD s'observent dans le syndrome de l'homme raide seul, ou dans des syndromes neurologiques

paranéoplasiques avec ataxie cérébelleuse progressive. Le cancer associé peut être un thymome, un cancer du sein ou un cancer du poumon à petites cellules. Des anti-amphiphysine (sérum ou LCR) peuvent coexister avec ces anti-GAD.

L'autoantigène, la glutamate décarboxylase, est présent sous ses deux isoformes GAD 65 et GAD 67 dans les neurones GABAergiques du SNC, à la différence de la GAD reconnue dans le diabète de type 1, présente au niveau des cellules à des îlots de Langerhans, uniquement sous l'isoforme GAD 65. Les titres des autoanticorps au cours des neuropathies sont considérablement plus élevés que dans le diabète.

• Récepteurs GABA A et GABA B :

Les récepteurs GABA sont des antigènes cibles pour les autoanticorps associés aux SNP. Leur rôle pathogénique est soutenu par des études in vitro.

Les autoanticorps spécifiques pour GABAB ont été associés à des cancers dans la moitié des cas, notamment pulmonaires à petites cellules. D'autres néoplasies associées incluent les thymomes, les mélanomes et le myélome multiple. Cet anticorps est aussi associé à un tableau clinique d'encéphalite limbique avec une prédilection pour les crises d'épilepsie, voire les états de mal épileptiques.

Les autres associations cliniques sont la dégénérescence cérébelleuse et le syndrome d'opsoclonus-myoclonus.

D'autres autoanticorps (VGCC, SOX1, GAD65, etc.) sont volontiers retrouvés dans le sérum de patients avec un autoanticorps spécifique pour le récepteur GABA B. La moitié des patients répond à un traitement immunomodulateur.

Les autoanticorps spécifiques pour GABA A ont récemment été décrits chez les patients présentant une encéphalite avec crises d'épilepsie pharmacorésistantes.

Les deux tumeurs qui ont été retrouvées en association sont un thymome et un lymphome. L'autoanticorps spécifique pour GAD65 est souvent associé.

• **Récepteurs métabotropes au glutamate 1 et 5 (mGluR1 et mGluR5) :**

Les autoanticorps spécifiques pour mGluR1 et mGluR5 sont rares. Les autoanticorps spécifiques pour les récepteurs mGluR1, qui sont pathogéniques in vitro et in vivo chez les modèles animaux de transfert passif, ont été décrits chez des patients avec une dégénérescence cérébelleuse et la présence ou non d'un lymphome de Hodgkin.

Les autoanticorps spécifiques pour mGluR5 ont été associés à un tableau d'encéphalite limbique avec des traits psychiatriques dans le cadre d'un lymphome hodgkinien (« Ophelia » syndrome).

Dans les quatre cas décrits, le syndrome neurologique est réversible après traitement de la néoplasie sous-jacente.

• **Récepteurs NMDA (NMDAR : *N-methyl-D-aspartate*) :**

Les récepteurs au NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) sont des récepteurs au glutamate impliqués en partie dans la mémoire et la plasticité neuronale. Les auto-anticorps sont spécifiques pour l'unité NR1 du récepteur et sont de type IgG. Les auto-anticorps spécifiques pour l'unité NR2 du récepteur ne sont pas spécifiques et peuvent être mis en évidence dans diverses pathologies.

En plus, les auto-anticorps de type IgA, lorsqu'ils coexistent avec les IgG, peuvent être prédictifs d'un tératome ovarien. Leur rôle sans la coexistence des IgG n'est pas clair et ne doit pas être pris comme preuve d'auto-immunité. La pathogénicité des auto-anticorps NMDAR est démontrée in vitro et sur des modèles animaux.

Ces auto-anticorps sont fortement associés aux tératomes ovariens chez la femme. Néanmoins, depuis leur découverte en 2007, plusieurs séries ont été décrites, tant chez les femmes, que chez les hommes et les enfants. La maladie se manifeste souvent par des prodromes sous forme de fièvre, céphalées, nausées, vomissements, suivis d'un syndrome neuropsychiatrique (anxiété, agitation, troubles du sommeil, hallucinations, etc.) avec stéréotypies comportementales. Les troubles de la mémoire à court terme sont présents ainsi que des troubles du langage qui peuvent varier d'un simple manque de mot au mutisme. Par la suite, les patients peuvent présenter des troubles de la vigilance, avec des dyskinésies bucco-linguo-faciales, une catatonie alternant avec une grande agitation, des crises d'épilepsie parfois très prolongées et une dysautonomie sévère. Chez les enfants, les premières manifestations sont souvent sous forme de crises d'épilepsie ou de troubles du langage et la fréquence des mouvements anormaux durant la maladie est plus grande que chez l'adulte. En plus, chez les hommes, les premières présentations cliniques sont des crises d'épilepsie et non un syndrome neuropsychiatrique comme chez les femmes. Plusieurs cas ont été rapportés suite à une encéphalite herpétique, que l'on considérait auparavant comme des rechutes de l'encéphalite virale qui répondent aux corticostéroïdes. L'IRM est peu contributive et le LCR est souvent inflammatoire. L'EEG révèle souvent un ralentissement global à

prédominance antérieure marquée, caractéristique de cette maladie (*extreme delta brush*). Cette maladie peut être associée aux maladies de la substance blanche et leurs autoanticorps associés, comme par exemple l'autoanticorps spécifique pour l'AQP4 (aquaporine-4) ou MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*).

Le pronostic est bon chez la majorité des patients, justifiant un traitement immunomodulateur agressif et prolongé (première ligne : corticostéroïdes, plasmaphérèses et immunoglobulines polyclonales intraveineuses ; deuxième ligne : rituximab et cyclophosphamide) associé au traitement de la tumeur sous-jacente si elle est présente.

• Canaux calciques, type P-Q et N (VGCC : *Voltage-Gated Calcium Channels*) :

Ces anticorps sont spécifiques pour les canaux calciques de type P/Q ou N entraînant une diminution de l'exocytose de l'acétylcholine par la terminaison présynaptique de la jonction neuromusculaire. Ces autoanticorps sont associés au cancer pulmonaire à petites cellules et sont retrouvés chez 85 % des patients avec un syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS). Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition d'une faiblesse proximale avec hyporéflexie et des symptômes dysautonomiques. Il existe une « facilitation » des réflexes myotatiques et de la réponse électrique à l'électroneuromyographie (ENMG) après un effort. Le traitement combine une approche immunomodulatrice et symptomatique (3-4 diaminopyridine, parfois pyridostigmine).

Les autoanticorps VGCC peuvent également être associés à une dégénérescence cérébelleuse (détectables chez 40 % des patients présentant un

carcinome pulmonaire à petites cellules et une dégénérescence cérébelleuse) avec ou sans LEMS ainsi que d'autres manifestations neurologiques.

• Complexe des canaux potassiques (VGKC-complex : *Voltage-Gated Potassium Channels, Kv1*) :

Les anticorps se liant au complexe de VGKC (canaux Kv1) et aux protéines associées ont été décrits en association avec le syndrome d'hyperexcitabilité des nerfs (neuromyotonie), l'encéphalite limbique, le syndrome de Morvan et plusieurs autres pathologies. Comme le complexe se forme par plusieurs protéines, les antigènes cibles reconnus sont en fait les LGI1 (*leucine-rich, glioma inactivated 1 protein*) et Caspr2 (*contactin-associated protein-2*). Des associations oncologiques sont retrouvées chez 14 % des patients et incluent thymomes, carcinomes pulmonaires à petites cellules, adénocarcinomes (mammaires, prostatiques, pulmonaires) et des néoplasies hématologiques.

Le tableau clinique caractéristique des autoanticorps LGI1 est celui d'une encéphalite limbique avec des troubles de la mémoire rapidement progressifs, associés à une hyponatrémie (60 %) et des épisodes de crises facio-brachiales dystoniques (60 %).

La signature radiologique des crises facio-brachiales dystoniques est une hyperintensité des noyaux de la base aux séquences T1 à l'IRM.

L'encéphalite avec hyperexcitabilité nerveuse (crampes, fasciculations), troubles du sommeil et dysautonomie (syndrome de

Morvan) est associée le plus souvent aux autoanticorps spécifiques pour Caspr2.

• **Récepteurs AMPA (AMPA : *Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid*) :**

Ces autoanticorps sont spécifiques pour le récepteur post-synaptique principal au glutamate, AMPA. Les anticorps sont présumés pathogéniques et le récepteur est internalisé in vitro dans les cellules vivantes quand l'autoanticorps spécifique est lié. On retrouve des tumeurs chez 64 % des patients ; les thymomes et les tumeurs pulmonaires (à petites cellules ou non) sont les plus fréquemment retrouvés, suivis des carcinomes mammaires. Le tableau clinique associe une encéphalite limbique à une encéphalopathie plus diffuse avec des signes multifocaux et des troubles psychiatriques. Cette entité rare affecte plus souvent les femmes et le syndrome neurologique peut répondre aux traitements immunomodulateurs, mais il y a une tendance à la rechute. La coexistence d'autres autoanticorps onconeuronaux et la présence d'une tumeur sont prédictives d'un pronostic plus sombre.

ANNEXE II :

• L'immunohistochimie :

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui permet de détecter des protéines ou d'autres antigènes dans des sections de tissu. À cet effet, les sections sont exposées à des anticorps marqués dirigés contre des épitopes (déterminants antigéniques) de la protéine cible. Il est alors possible de visualiser une cible à l'aide d'un marqueur, par exemple, d'un colorant fluorescent, d'une enzyme, d'un traceur radioactif ou d'or colloïdal.

L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes : par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire. Cette méthode s'effectue en 3 étapes :

1/ PRÉPARATION DU TISSU

La préparation de l'échantillon de tissu revêt une importance capitale car toute manipulation inappropriée est susceptible d'altérer la structure du tissu, de réduire l'affinité de liaison de l'anticorps, voire d'empêcher totalement la liaison. L'objectif est de préserver le tissu proche de ses conditions de vie réelle tout en empêchant l'autolyse et la dégradation dues à une prolifération bactérienne ou fongique. Pour ce faire, on utilise des fixateurs tels que le periodate lysine paraformaldéhyde (PLP) ou le formol. Le plus souvent, on utilise entre 4 % et 10 % (et jusqu'à 40 % dans certains cas) de formaldéhyde dans un tampon phosphate 0,1M (afin de stabiliser le pH).

Dans le cas des tissus ne tolérant pas d'être incubés dans le formaldéhyde, il est souvent possible de refroidir rapidement les échantillons dans de l'azote liquide, et de les couper en plusieurs sections. Les tissus incubés avec des fixateurs sont placés dans une matrice (de la paraffine par exemple) ou, après avoir été deshydratés, dans le l'alcool (isopropanol ou éthanol) avant d'être découpés en plusieurs sections. Dans le cas des tissus sensibles, il est conseillé d'utiliser un vibratome car il génère moins de stress physique pour les tissus.

2/RÉCUPÉRATION DE L'ANTIGÈNE

Malgré des qualités de conservation supérieures, sur le plan de la morphologie, les échantillons fixés dans le formol et inclus dans la paraffine peuvent perdre une partie ou l'intégralité de leur immunoréactivité en raison de modifications structurelles de l'antigène ciblé. La détermination des antigènes et, par conséquent, de l'immunoréactivité, peut être améliorée grâce à diverses techniques. On distingue principalement deux approches distinctes, à savoir le traitement thermique, appelé « récupération d'épitopes induite par la chaleur » (HIER), et la « récupération d'épitopes induite par la protéolyse » (PIER). Pour appliquer ces techniques, les sections de tissu doivent avoir été déparaffinées et réhydratées au préalable.

La récupération HIER utilise ce que l'on désigne souvent comme une solution de récupération. Ce tampon préchauffé présente une composition et un pH variables, et est souvent constitué de TRIS hydrochloride (Tris-HCl) ou de citrate. Les échantillons émergés sont exposés à la chaleur pendant une durée variable (généralement, entre 10 et 60 minutes), avant d'être doucement refroidis. La chaleur elle-même peut être générée par autoclave, bain-marie, autocuiseur ou tout appareil similaire.

La récupération PIER utilise des enzymes digestives, telles que la protéinase K, la trypsine, la pepsine et diverses autres protéinases. La durée d'incubation et les concentrations optimales doivent être testées. Pour la dernière série, il convient d'optimiser les spécificités de l'échantillon. Parfois, il peut être nécessaire de combiner les récupérations HIER et PIER pour révéler l'antigène suite à l'incubation dans le formol.

3/MÉTHODES DE COLORATION

-Méthode directe

Grâce à cette méthode, un anticorps marqué (avec un substrat chromogène par exemple) réagit directement avec l'antigène présent dans le tissu. L'avantage de cette méthode réside dans le fait qu'un seul anticorps est nécessaire, ce qui rend l'application rapide et ne génère que peu de liaisons non spécifiques. Cependant, puisqu'un seul anticorps se lie à un épitope, l'intensité du signal est faible. En présence de faibles quantités d'antigènes, il se peut que le signal soit trop faible.

-Méthode indirecte (en deux étapes)

La méthode indirecte a été mise au point pour palier au problème de la faible intensité du signal de la méthode directe. L'anticorps primaire se lie à l'antigène, puis un anticorps secondaire (marqué) se lie à l'anticorps primaire. Le signal est amplifié du fait que plusieurs anticorps secondaires sont liés à un anticorps primaire unique. Autre avantage de cette méthode : un seul anticorps marqué est nécessaire pour différentes substances cibles, ce qui permet de réduire les coûts. Son inconvénient vient du fait que les liaisons non spécifiques sont plus fréquentes qu'avec la méthode directe.

-Méthode en trois étapes

Pour amplifier davantage le signal, il est possible d'utiliser un anticorps supplémentaire qui vient se lier à l'anticorps secondaire. Cette méthode entraîne une troisième couche d'anticorps, qui sont tous marqués. Cette méthode peut être utile pour colorer les antigènes ayant un nombre d'épitopes limité.

-Méthode PAP

Aujourd'hui, la méthode peroxydase anti-peroxydase est très peu utilisée, cependant, elle s'est auparavant révélée populaire dans les laboratoires de pathologie. Il s'agit d'une méthode indirecte qui se base sur une troisième couche d'anticorps, liés à la peroxydase, venant se lier à un anticorps de la deuxième couche non conjugué. La peroxydase n'est pas conjuguée chimiquement à l'IgG, mais est liée immunologiquement. Cela signifie que l'anticorps de la troisième couche est spécifique à la peroxydase. L'activité de la peroxydase est alors plus importante, ce qui accroît la sensibilité du dosage de deux ou trois ordres de grandeur.

-Méthodes du complexe (strept)avidine-biotine (ABC)

De nos jours, l'une des méthodes les plus couramment employées pour la coloration se fonde sur l'affinité élevée de l'avidine (œuf de poulet) et la streptavidine (*Streptomyces avidinii*) vis-à-vis de la biotine. Le principe de base est que l'avidine (ou la streptavidine) réagit avec un anticorps secondaire biotynilé, ce qui s'ensuit d'une réaction à la peroxydase de raifort.

Dans certains cas, *l'amplification catalysée du signal* est utilisée. Un réactif d'amplification entraîne l'agrégation d'un grand nombre de biotines qui vont ensuite réagir avec la peroxydase marquée à la streptavidine. L'avidine pose

toutefois un problème : sa grande liaison électrostatique, due à sa charge moléculaire. La streptavidine n'a pas la même prédisposition, ce qui permet de réduire le signal de fond.

-Méthodes polymériques

En résumé, les méthodes polymériques utilisent de grands polymères liés à l'anticorps pouvant se lier à un grand nombre de molécules, selon une moyenne, en général, de dix anticorps pour 70 enzymes environ. Cette configuration permet d'amplifier considérablement le signal, et donc d'obtenir une sensibilité accrue, une réduction des liaisons non spécifiques et une diminution du signal de fond. Elle permet également la colorationsimultanée de deux antigènes différents.

• Méthode Western-blot :

Un western blot, ou immunoblot, est une méthode de biologie moléculaire qui permet la détection de protéines spécifiques sur une membrane.

La technique se déroule en plusieurs étapes :

-des échantillons protéiques sont déposés sur un gel d'électrophorèse et sont séparés en fonction de leur poids moléculaire. Pour cela, un courant électrique est appliqué dans le gel. Plus les protéines ont une taille importante, moins elles migrent vite ;

-une fois que les protéines ont migré, elles sont transférées sur une membrane qui peut être composée de nitrocellulose ou de polyfluorure de vinylidène (PVDF). La fixation des protéines à la membrane se fait grâce à des interactions hydrophobes et ioniques entre la membrane et les protéines ;

-blocage de la membrane : cette étape est indispensable pour limiter les interactions non spécifiques ultérieures entre les anticorps et la membrane. Le blocage est réalisé dans une solution de protéines concentrées ;

-détection : le principe consiste à appliquer sur la membrane des anticorps marqués qui sont spécifiques des protéines que l'on veut observer. On pourra ainsi observer leur position sur le gel.

Les western blots sont largement utilisés dans les laboratoires de recherche qui s'intéressent aux rôles des protéines. Dans le domaine médical, elles sont utilisées dans le diagnostic de certaines maladies. Les tests VIH de confirmation utilisent cette technologie pour détecter un anticorps anti-VIH dans un échantillon de sérum.

• **L'électrophysiologie :**

C'est l'étude des phénomènes électriques et électrochimiques qui se produisent dans les cellules ou les tissus des organismes vivants et, en particulier, dans les neurones et les fibres musculaires.

• **L'ENMG :**

L'électroneuromyogramme ou ENMG est un examen complémentaire de l'examen clinique du système nerveux périphérique, c'est-à-dire des nerfs et des muscles. Il complète et précise les données obtenues par cet examen clinique. C'est une exploration fonctionnelle car il permet d'évaluer le fonctionnement des nerfs et des muscles. L'examen est réalisé par un médecin, quelquefois aidé par une technicienne. Il comporte en fait différents types de tests, chacun apportant des informations différentes :

-L'étude des vitesses de conduction des fibres motrices :

Les nerfs sont, pour la majorité d'entre eux, des nerfs mixtes, constitués de fibres motrices et sensibles. Les fibres motrices transmettent les informations entre les centres de la commande motrice (cerveau et moelle) et les muscles qui, en se contractant, permettent le mouvement. Les fibres nerveuses peuvent être activées ou excitées par un faible courant appliqué par des électrodes positionnées sur la peau au-dessus du nerf lorsqu'il est superficiel. Les courants sont des chocs électriques uniques, très brefs (d'un dixième à une milliseconde) et d'une intensité de quelques millièmes d'ampère. Il est ainsi créé artificiellement un influx nerveux, qui est un courant électrique propagé jusqu'au muscle. La réponse musculaire est enregistrée par des capteurs collés sur la peau. Le signal produit par le muscle est enregistré sur un écran et analysé. En stimulant le nerf en deux points et en mesurant la distance entre ces deux points, on peut en déduire la vitesse de conduction de l'influx nerveux de ce nerf, ainsi que d'autres paramètres qui dépendent des capacités de conduction des fibres nerveuses. L'analyse de la réponse musculaire, en particulier son amplitude, donne des informations sur la quantité approximative de fibres motrices du nerf conduisant l'influx.

-L'étude des vitesses de conduction sensitive :

Le but est de mesurer la conduction des fibres sensibles du nerf, c'est-à-dire des fibres qui véhiculent notre sensation par exemple du tact sur la peau, jusqu'à la moelle épinière, d'où l'information est ensuite transmise au cerveau. La stimulation électrique est appliquée sur le nerf comme précédemment mais l'enregistrement de l'activité transmise est fait directement sur le même nerf, quelques centimètres plus loin. Il suffit donc de stimuler en un point.

L'enregistrement du potentiel de nerf est plus délicat car le potentiel est beaucoup plus petit (quelques microvolts) que le potentiel musculaire (quelques millivolts).

-Les épreuves de stimulation répétitive :

Elles sont réalisées lorsque l'on veut tester la fiabilité de la transmission entre le nerf et le muscle. On stimule le nerf plusieurs fois (10 fois le plus souvent) à une fréquence variable (le plus souvent 3 fois par seconde), on enregistre les réponses musculaires et on vérifie que leur amplitude ne diminue pas trop, ce qui signifierait que la transmission entre le nerf et le muscle se fatigue anormalement.

L'étude des vitesses de conduction motrice et sensitive et les tests de stimulation répétitive, sont répétés dans plusieurs territoires nerveux et musculaires, selon le problème diagnostique qui est posé.

-L'électromyogramme (EMG) :

consiste à étudier l'activité électrique du muscle lorsqu'il est au repos et lorsqu'il se contracte sous l'effet de la commande volontaire du patient. Afin d'analyser l'activité de quelques fibres musculaires seulement, le capteur est inséré au moyen d'une aiguille spéciale que l'on positionne à l'intérieur du muscle étudié. Le courant recueilli est ensuite amplifié et traduit par un signal visuel sur l'écran et sonore au haut-parleur. L'analyse de ce signal permet de déterminer si le muscle se contracte normalement ou si des anomalies indiquent une perte en fibres nerveuses motrices (tracé neurogène ou de dénervation) ou une anomalie du muscle (tracé myogène ou myopathique). Plusieurs muscles sont étudiés en fonction du problème diagnostique posé.

• **Scanner TAP: scanner thoraco-abdomino-pelvien**

C'est l'exploration de l'intégralité du thorax de l'abdomen et du pelvis, utilisé dans le cadre du diagnostic et du suivi de pathologies tumorales, infectieuses ou inflammatoires.

Les indications pour un scanner thoracoabdominopelvien sont nombreuses.

Cet examen est principalement sollicité dans les cas suivants :

- Surveillance de cancers
- Bilans avant traitements de cancers

• **TEP FDG :**

La TEP, ou Tomographie par Emission de Positons, est un examen innovant d'imagerie médicale qui s'intéresse au fonctionnement et au métabolisme des organes.

Comme pour les autres examens de scintigraphie, son principe repose sur l'administration et la détection d'un radiotraceur. Dans le cas de la TEP, le traceur utilisé est un dérivé du glucose (sucre) marqué avec une molécule de fluor-18 (formant le 18-FDG).

L'examen a pour but de visualiser les organes accumulant de façon excessive le traceur, ce qui traduit une consommation trop importante de glucose. On sait qu'habituellement la consommation cellulaire en glucose est augmentée au niveau des cellules tumorales, infectieuses, inflammatoires, du muscle cardiaque et du cerveau.

L'examen TEP pourra ainsi contribuer diversement à votre prise en charge (diagnostic d'une lésion, bilan d'extension à distance, choix d'un traitement adapté, évaluation de la réponse au traitement)

ANNEXE III :

• **Corticostéroïde** : Hormone sécrétée par les glandes surrénales à partir du cholestérol, et essentiellement utilisée en thérapeutique comme inflammatoire ou comme immunosuppresseur (sont des médicaments qui suppriment, ou qui ont la capacité de réduire, les réactions immunologiques spécifiques de l'organisme, contre un antigène (corps étranger pénétrant dans l'organisme)).

• **IgIV** : L'immunoglobuline intraveineuse est un produit du sang composé d'immunoglobulines, que l'on appelle aussi anticorps. Les anticorps aident à protéger l'organisme contre les germes (ou microbes) comme les virus. Les anticorps sont fabriqués par le système immunitaire, en charge de combattre les infections. Les IgIV s'appellent parfois gammaglobuline. Ils sont administrés aux patients qui souffrent de maladies qui touchent le système immunitaire. Les enfants qui n'ont pas assez d'anticorps reçoivent des IgIV pour stimuler leur système immunitaire. Ils servent aussi à traiter des maladies qui surviennent quand le système immunitaire attaque l'organisme de la personne. C'est ce que l'on appelle des maladies auto-immunes.

• **EP** : Les plasmaphérèses ou échanges plasmatiques consistent à passer le sang du patient dans une centrifugeuse et retourner la fraction cellulaire complétée par du plasma artificiel dans la veine. Lorsque le plasma est soustrait par aphérèse chez un patient, on parle d'échange plasmatique. Le plasma pathologique est remplacé (échangé) par un soluté de substitution, soit plasma issu de donneurs de sang, soit albumine (médicament dérivé du sang) seul ou associé à de l'eau physiologique ou des molécules telles que l'hydroxyéthylamidon (HEA). L'échange plasmatique est pratiqué dans diverses

pathologies telles que maladies auto-immunes (le plasma du malade contient des autoanticorps à l'origine de la maladie) ou les états d'hyperviscosité sanguine. Une autre application est la préparation du patient à la transplantation d'organes issus de donneurs vivants.

• **Tiapride** : C'est un neuroleptique qui appartient à la famille des benzamides. Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement :

- des états d'agitation et d'agressivité,
- des mouvements involontaires et incontrôlés (chorée) dans la maladie de Huntington.

• **Halopéridol** : L'halopéridol est un neuroleptique antipsychotique de la famille des butyrophénones. Il possède des propriétés antidopaminergiques responsables de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique et d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de l'halopéridol, neuroleptique de la famille des butyrophénones, ces propriétés antidopaminergiques sont importantes : l'activité antipsychotique et les effets extrapyramidaux sont marqués.

La molécule possède également des propriétés adrénolytiques modérées, à l'origine d'une hypotension orthostatique.

L'halopéridol est utilisé dans la prise en charge des :

- agitations psychotiques, agressivités psychotiques, anxiétés, troubles sévères du comportement chez l'enfant dans le cadre d'un syndrome autistique, états psychotiques, mouvements anormaux, maladies des tics de Gilles de la Tourette, nausées et vomissements induits par la radiothérapie.

• **Clonazépam** : Le clonazépam appartient à la classe de médicaments appelés *benzodiazépines*. En général, les benzodiazépines s'utilisent pour induire une sédation ou diminuer les convulsions ou l'anxiété.

Il est utilisé pour traiter les troubles convulsifs (les états de mal épileptiques).

Il agit en ralentissant l'activité des nerfs dans le cerveau (c.-à-d. du système nerveux central).

• **Diazépam** : Le diazépam appartient à la classe de médicaments appelés *benzodiazépines*. On l'utilise pour le soulagement à court terme des symptômes associés à une anxiété légère à modérée ou au sevrage de l'alcool (comme l'agitation). Il s'utilise aussi pour soulager les spasmes musculaires. Il agit en ralentissant l'activité des nerfs du cerveau (le système nerveux central).

La forme injectable de ce médicament s'utilise pour maîtriser les crises d'épilepsie prolongées.

• **Baclofène** : est un dérivé aromatique halogéné de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). C'est un myorelaxant qui agit au niveau de la moelle épinière comme agoniste du récepteur GABA_B inhibant les réflexes mono- et polysynaptiques et donc favorisant la relaxation des muscles squelettiques.

ANNEXE IV :

- **Gliose:** La gliose est une prolifération du tissu de soutien du système nerveux central (la glie), c'est-à-dire des cellules gliales qui entourent les différents éléments nerveux au niveau du cerveau et de la moëlle. En cas d'endommagement du système nerveux, la gliose va permettre de former une cicatrice sauf si la lésion est trop importante. Lorsque la gliose est excessive, cela correspond à une pathologie qui n'est autre qu'une tumeur cérébrale (qui peut aussi affecter la moëlle épinière) également connue sous le nom de gliome.

- **Sensibilité Proprioceptive :** C'est une sensibilité propre aux organes profonds de la vie, os, articulations, muscles, ligaments, par opposition à la sensibilité extéroceptive (tactile) et à la sensibilité intéroceptive (viscérale).

- **Papules de Gottron :** sont une éruption cutanée touchant le visage, les mains, le haut du corps, survenant au cours d'une maladie systémique (auto-immune) dans laquelle le patient fabrique des anticorps contre ses propres tissus: la dermatomyosite.

XI-Bibliographie



- [1] Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euro-network database: a European study from 20 centers. Arch Neurol 2010; 67:330-5
- [2] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003; 349:1543-54
- [3] Graus F, Cordon-Carro C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. Neurology 1985;35:538-43
- [4] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7:327-40
- [5] S.Banayan. Syndromes paranéoplasiques: intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluoro-déoxyglucose (FDG). Médecine Nucléaire 2008;32:281-290
- [6] <https://www.rvd-psychologue.com/neuroanatomie-systeme-nerveux-central.html>
- [7] <https://www.rvd-psychologue.com/neuroanatomie-systeme-nerveux-central.html>
- [8] <https://www.rvd-psychologue.com/neuroanatomie-systeme-nerveux-central.html>
- [9] <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-neurone-209>
- [10] <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-neurone-209>
- [11] Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euro-network database: a European study from 20 centers. Arch Neurol 2010; 67:330-5

- [12] Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349:1543-54
- [13] Pittock SJ, Keyzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-9
- [14] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48
- [15] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
- [16] J.Sabar.SNP.Etude de quatre cas.M268;2015
- [17] Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euro-network database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67:330-5
- [18] Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euro-network database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67:330-5
- [19] Pittock SJ, Keyzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-9
- [20] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40

- [21] Graus F. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2866-72
- [22] Titulaer MJ. SOX antipodes in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome
- [23] Batailler L. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004;62:778-82
- [24] Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40
- [25] Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:31
- [26] Benyahia et al « Anticorps anti-neuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques » *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 4, 463-465
- [27] Benyahia et al « Anticorps anti-neuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques » *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 4, 463-465
- [28] Benyahia et al « Anticorps anti-neuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques » *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 4, 463-465
- [29] Pittock SJ, Keyzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-9

- [30] Briefly JB, Corsellis J, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357-68
- [31] Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1363-8
- [32] La revue de médecine interne Volume 32, Issue 12, December 2011, Pages 742 - 750
- [33] Van Vliet J, Mulleners W, Meulstee J. EEG leading to the diagnosis of limbic encephalitis. *Clin EEG Neurosci* 2012;43:161-4
- [34] Schmitt SE. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79:1094-100
- [35] Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis : a model for paraneoplastic neurologic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:1319-35
- [36] Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44
- [37] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48

- [38] Honorat J. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndroms with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6
- [39] Honorat J. Onco-neural antibodies and tumor type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndroms with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6
- [40] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
- [41] Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P, et al Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Discord* 2009;11:261-5
- [42] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
- [43] Hughes EG. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010;30:5866-75
- [44] Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:31

- [45] Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003;54:530-3
- [46] Irani SR. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900
- [47] Lai M. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85
- [48] Irani SR. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-48
- [49] Lai M. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85
- [50] Lai M. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34
- [51] Batailler L. Réversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 2010;74:265-34
- [52] Graus F. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology* 2010;74:857-9

- [53] Lai M AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34
- [54] Lai M AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34
- [55] 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
- [56] Boronat A, Saboter L, Sais A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011;76:795-800
- [57] Vitaliano R. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594-604
- [58] Ances BM. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-77
- [59] Vitaliano R. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594-604
- [60] Lai M AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34
- [61] 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

- [62] Shams'ili S. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18
- [63] Sadaf Afzal and al. Paraneoplastic cerebellar ataxia and the paraneoplastic syndromes. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2015;28:217-220
- [64] Shams'ili S. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18
- [65] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48
- [66] Shams'ili S. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18
- [67] Sabater L, Höftberger R, Boronat A, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. *Plos one* 2013;8e60438
- [68] Bernal F. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;60:230-4
- [69] Pittock SJ, Lucchetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear antibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53:580-7
- [70] https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/nordouest/sd_paraneo_D_Psimaras_2015.pdf

- [71] Henson RA, Urich H. Cancer Nervous Syst. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1982;344-5
- [72] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001;124:1138-48
- [73] Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: a clinical study of 71 patients. Medicine 1992;71:59-72
- [74] Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. Curr Opin Neurol. 2007 Dec;20(6):732-7
- [75] Plantaz D. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with non metastatic neuroblastoma. Long-term survival. Study of the french society of pediatric Oncologists. Arch Pediatr 2000;7:621-8
- [76] Bataller L. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. Ann Neurol 2003;53:347-53
- [77] Pittock SJ, Lucchetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear antibody type 2: paraneoplastic accompaniments. Ann Neurol 2003;53:580-7
- [78] Bataller L. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. Ann Neurol 2003;53:347-53
- [79] Bataller et al., 2001
- [80] Glatz et al., 2003

- [81] Saiz A. Anti-Hu associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:404-7
- [82] Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44
- [83] Sutton IJ, Barnett MH, Watson JD, Ell JJ, Dalmau J. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol* 2002;249:1597-8
- [84] Tesseki K. Biphasic paraneoplastic brainstem encephalitis associated with anti-Ri antibody. *J Neurooncol* 2010;100:141-3
- [85] [Vigliani MC. Double step paraneoplastic brainstem encephalitis: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:693-5
- [86] Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44
- [87] Dalmau J. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44
- [88] Pittock SJ, Lucchetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear antibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53:580-7
- [89] Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Pardo-Moreno J, Gresa-Arribas N, Barbero-Bordallo N, et al. A novel treatment responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol* 2013. Apr 24

- [90] Vigilant MC. Chorea and related movement disorders of paraneoplastic origin: the PNS EuroNetwork experience. *J Neurol* 2011;258:2058-68
- [91] Jean-Michel Meigné, CERVCO 2015
- [92] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
- [93] Irani SR. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69:892-900
- [94] Pittock et al., *Archives Neurology* 2006
- [95] Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 antibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 2008;65:629-32
- [96] Ducray F. Devic's syndrome-like phenotype associated with thymoma and anti-CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:325-7
- [97] Arés-Luque A. Isolated paraneoplastic optic neuropathy associated with small cell lung cancer and anti-CV2 antibodies. *J Neurol* 2007;254:1131-2
- [98] Présentation orale de l'AAN 2006, Weinshenker
- [99] Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2003;23:1800-18

- [100] Gordon PH. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology* 1997;48:1671-8
- [101] Louis E. Motor neuron disease, lymphoproliferative disease, and bone marrow biopsy. *Muscle Nerve* 1996;19:1334-7
- [102] Briani C. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011;76:705-10
- [103] Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72
- [104] Rosenfeld MR, Posner JB. Paraneoplastic motor neuron disease. *Adv Neurol* 1991;56:445-59
- [105] Gordon PH. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease:an update. *Neurology* 1997;48:1671-8
- [106] Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:338-57
- [107] Chiò A. Motor neuron disease and malignancies: results of a population-based study. *J Neurol* 1988;235:274-5
- [108] Jacobson DM. Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162-7

- [109] Thirkill CE. Lung cancer-induced blindness. *Lung cancer* 1996;14:253-64
- [110] Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162-7
- [111] Thirkill CE. Lung cancer-induced blindness. *Lung cancer* 1996;14:253-64
- [112] Jacobson DM, Thirkill CE, Tipping SJ. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann Neurol* 1990;28:162-7
- [113] Dubas F, Serre I. Cerebrovascular complications of cancers. *Rev Neurol* 1992;148:663-71
- [114] Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35
- [115] Dubas F, Serre I. Cerebrovascular complications of cancers. *Rev Neurol* 1992;148:663-71
- [116] Dubas F, Serre I. Cerebrovascular complications of cancers. *Rev Neurol* 1992;148:663-71
- [117] Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35
- [118] Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2118-27
- [119] Dubas F, Serre I. Cerebrovascular complications of cancers. *Rev Neurol* 1992;148:663-71

- [120] Antoine JC. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:7-14
- [121] Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:42-5
- [122] Pittock SJ, Keyzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-9
- [123] Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1948;11:73-87
- [124] Molinuevo JL. Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1998;44:976-80
- [125] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48
- [126] Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71:59-72
- [127] Camdessanché JP. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125:166-75

- [128] Antoine JC, Honnorat J. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques affectant le système nerveux périphériques XIIes Journées francophones d'électromyographie. Genève, 2000
- [129] Chinn JS, Schuffler MD. Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 1988;95:1279-86
- [130] Graus F. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;124:1138-48
- [131] Honnorat J. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6
- [132] Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2118-27
- [133] Irani SR. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012;72:241-55
- [134] Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887-95
- [135] Irani SR. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012;72:241-55
- [136] Skeie GO. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902

- [137] Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus non tumor forms. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:129-34
- [138] Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus non tumor forms. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:129-34
- [139] Sabater I, Höftberger R, Boronat A, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small lung cancer. *Plos One* 2013;8:e60438
- [140] Graus F. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002;59:764-6
- [141] Lennon VA. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467-74
- [142] Motomura M. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997;147:35-42
- [143] Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies: understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve* 2012;45:623-34
- [144] Meinck HM, Ricker K, Conrad B. The stiff-man syndrome: new pathological aspects from abnormal exteroceptive reflexes and the response to clomipramine, clonidine, and tizanidine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:280-7

- [145] Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune Stiff person syndrome and related myelopathies: understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve* 2012;45:623-34
- [146] Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune Stiff person syndrome and related myelopathies: understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve* 2012;45:623-34
- [147] Butler MH. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. *Neuron* 2000;26:307-12
- [148] Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087-95
- [149] Hill CL. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100
- [150] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Polymyosite#/media/File:Dermatomyositis.jpg>
- [151] http://www.pneumocancero.com/AttitudesPratiques/criteres_polydermatomyosites.htm
- [152] Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:627-32
- [153] <http://www.pneumocancero.com/AttitudesPratiques/Dermatopolymyosite.htm>

- [154] Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998;50:764-7
- [155] Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40
- [156] Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euro-network database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67:330-5
- [157] Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40
- [158] Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40
- [159] Giometto B. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euro-network database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67:330-5
- [160] Graus F. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-40
- [161] Ritzenthaler T, Verrät JM, Honnorat J. Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in a patient with anti-CV2/CRMP5 antibodies and two different tumors. *Rev Neurol* 2010;166:90-5

- [162] Titulaire MJ. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18,19-e3
- [163] Giometto B et al. The PNS Euronetwork Database. *Arch Neurol* 2010;67(3):330-335
- [164] Peterson K, Rosemblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992;42:1931-7
- [165] Mathew RM. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68:900-5
- [166] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
- [167] Honorat J. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:412-6
- [168] Younes-Mhenni S. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004;127:2331-8
- [169] Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value to CT and PET for tumour diagnosis. *Neurology* 2004;63:282-6

- [170] Titulaire MJ. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2011;18,19-e3
- [171] Titulaire MJ. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2011;18,19-e3
- [172] F.Graus « Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients” Brain 2001, 124 (Pt 6), 1138-1148
- [173] Benyahia et al « Anticorps anti-neuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques » Rev Neurol (Paris) 2003 ;159 : 4, 463-465
- [174] Rosenfeld et al «Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins » Ann Neurol 2001 ; 50 : 339-348
- [175] Vigliani et al «Paraneoplastic opsoclonus myoclonus associated with renal cell carcinoma and responsiv to tumor ablation” J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:814-815
- [176] T. Lizuka « Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan : Long term outcome without tumor removal » Neurology 2008 ; 70 : 504-511
- [177] Cartalat et al « Syndromes neurologiques paranéoplasiques » EMC Neurologie 2005 ; 17-162-A-10
- [178] Peterson K, Rosenbaum MK, Kotanides H et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992;42(10):1931-7

- [179] Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68(12):900-5
- [180] Vernino et al «Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders » *Neuro Oncol* 2004; 6: 55-62
- [181] Thone et al « Effective immunosuppressant therapy with cyclophosphamide and corticosteroids in paraneoplastic cerebellar degeneration » *J Neurol Sci* 2008 ; 272 :171-3
- [182] Dalmau et al «Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis » *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 63- 74
- [183] Voltz et al « Paraneoplastic neurological disorders : an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy » *Lancet Neurol* 2002 ; 1 : 294-305
- [184] Sadeghian et Vernino « Progress in the management of paraneoplastic neurological disorders » *Ther Adv Neurol Disord* 2010 ; 3(1) : 4352
- [185] 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

- [186] Uchuya et al « Intravenous immunoglobulins treatment in paraneoplastic neurological syndroms with onconeural antibodies » J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 60 : 388-92
- [187] Taniguchi et al « A case report of plasmapheresis in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-Tr antibody » Ther Apher 2006 ; 10 : 9093
- [188] Armstrong et al « Delayed, recurrent opsoclonus-myoclonus syndrome responding to plasmapheresis » Pediatric Neurol 2005 ; 33 : 365367
- [189] Rickman et al « Fulminant autoimmune cortical encephalitis associated with thymoma treated with plasma exchange » Mayo Clin Proc 2000 ; 75 : 13211326
- [190] Rosenfeld et Dalmau «Current therapies for neuromuscular manifestations of paraneoplastic neurological syndromes » Curr Neurol Neurosci 2006 ; 6 : 7784
- [191] Mowzoon et Bradley « Successful immunosuppressant therapy of severe progressive cerebellar degeneration and sensory neuropathy : a case report » J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 178 : 6365
- [192] Bell et al « Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus » Pediatric Blood Cancer 2008; 50: 370371
- [193] Esposito et al «Succesful treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration with rituximab » J Neuro-Oncol 2008 ; 86 : 363364

- [194] Shams'ili et al «An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes » J Neurol 2006 ; 253 : 1620
- [195] 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
- [196] Voltz et al. Paraneoplastic neurological disorders: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. Lancet Neurol 2002;1:294-305

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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي 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 بالله .

والله على ما أقول شهيد .

الاعتلال العصبي المناعي الذاتي: الأعراض العصبية النظرية للورم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: صبا ماننا

المرددة في: 04 يناير 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

- الكلمات الأساسية:** الأعراض العصبية النظرية للورم – مضادات أجسام السرطان المضادة للجهاز العصبي –
مضادات أجسام مولد مضاد السطح الغشائي – سرطان الرئة بالخلايا الصغيرة –
علاج مناعتي الغلوبولين المناعي الوريدي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية