

# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques



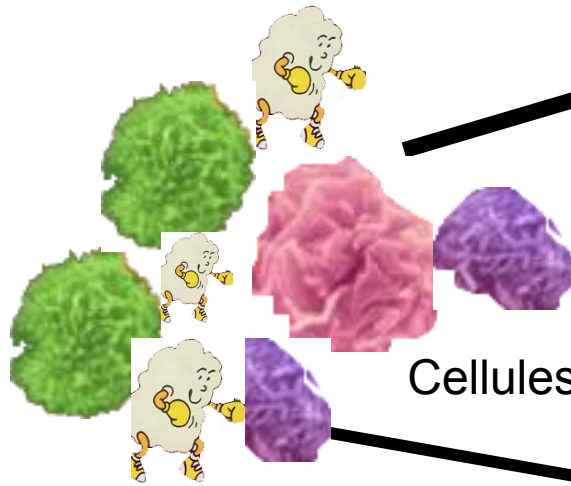
Dimitri Psimaras  
Sce Pr Hoang-Xuan  
Pitié Salpêtrière

# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques

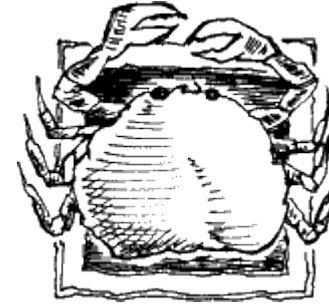
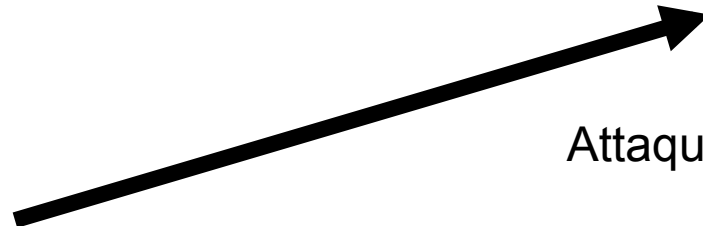
## *Les Ac dirigés contre les Ag intracellulaires*

### hypothèse auto-immune :

(Russell, 1961)

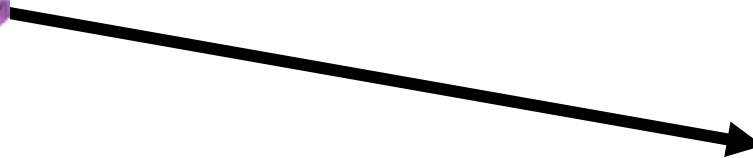


Cellules protectrices



Tumeur  
non cérébrale

Attaque de la tumeur (petite taille)



Attaque du Système Nerveux



Syndromes neurologiques paranéoplasiques

# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques

## Système nerveux périphérique

Neuronopathies sensitive  
Neuronopathies motrices  
Neuropathies périphériques autres

## Jonction neuro-musculaire et muscle

Sd de Lambert-Eaton,  
myasthénie, neuromyotonie



Polymyosite,  
dermatopolymyosite

## Système nerveux central

Encéphalite limbique

Encéphalite  
du tronc cérébral

Dégénérescence  
cérébelleuse subaiguë

myélite

encéphalomyélite

## Système nerveux autonome

pandysautonomie



# Fréquence des Syndrome neurologiques paranéoplasiques

**Table 1. Paraneoplastic Neurologic Syndrome (PNS)  
in the PNS Euronetwork Database**

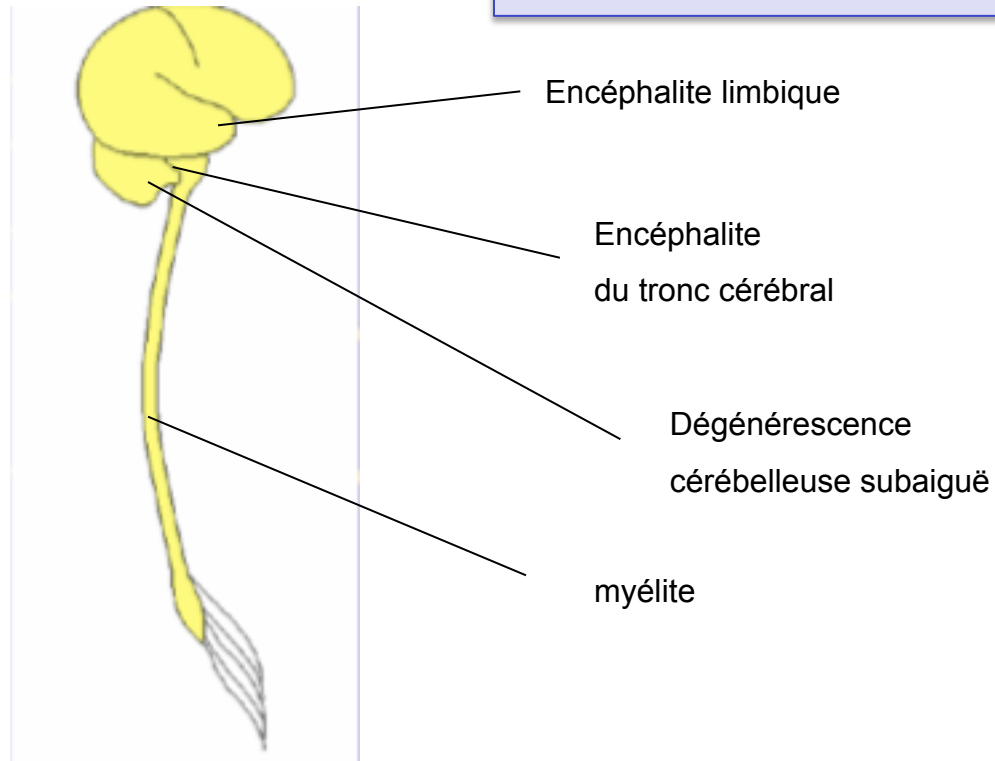
Type of PNS	Patients, No. (%) <sup>a</sup> (N=979)
Central nervous system	
Cerebellar degeneration	238 (24.3)
Limbic encephalitis	98 (10.0)
Paraneoplastic encephalomyelitis	55 (5.6)
Brainstem encephalitis	55 (5.6)
Opsoclonus or myoclonus	23 (2.3)
Motor neuron disease	20 (2.0)
Necrotic myelopathy	3 (0.3)
Stiff person syndrome	6 (0.6)
Peripheral nervous system	
Sensory neuropathy	238 (24.3)
Acute inflammatory polyradiculopathy	16 (1.6)
Chronic inflammatory polyradiculopathy	13 (1.3)
Dysautonomia	51 (5.2)
Mononeuritis neuropathy	6 (0.6)
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	43 (4.4)
Neuromyotonia	10 (1.0)
Muscle	
Dermatomyositis or polymyositis	14 (1.4)
Necrotic myopathy	2 (0.2)
Other	
Central nervous system	60 (6.1)
Peripheral nervous system included	117 (12.0)
End-plate disorder	23 (2.3)
Cancer-associated retinopathy	4 (0.4)

Giometto et al, Arch Neurol,  
2010;67:330-335

**979 patients** avec SNP défini  
PNS Euronetwork entre 2000 et 2008  
(11 pays, 22 centres)

# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques

Système nerveux central

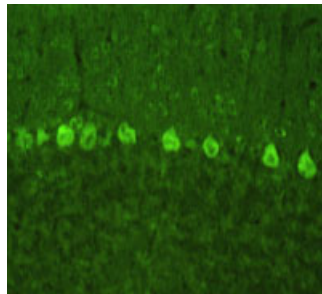


encéphalomyélite

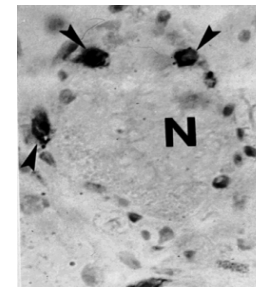
# Syndrome cérébelleux



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**

Albert et al, Ann Neurol, 2000;47:9-17

# Rarement « bénin »...



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

# Encéphalite limbique

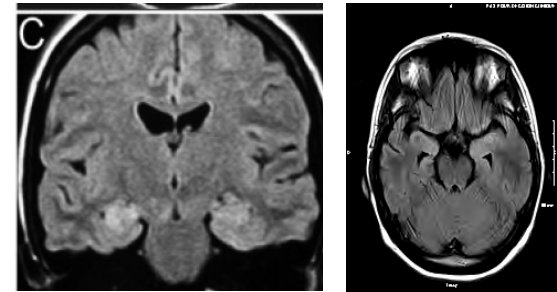
Début aigu ou subaigu (<12 sem.)

## Encephalopathie

(troubles du comportements  
+ altération de la conscience)

## + 2 des éléments suivants :

- Fièvre ou histoire de fièvre
- Epilepsie et/ou signes neuro
- Anomalies LCR
- Anomalies EEG



<b><u>Hu</u></b> <b>Bulbaire</b> Hypoventilation	<b><u>Ma2</u></b> <b>Diencéphale</b> Hypokinésie Troubles oculomoteurs (verticalité)	<b><u>Ri</u></b> Opsoclonus Ataxie Sd extrapyramidal Dyskinésie
--	--	---



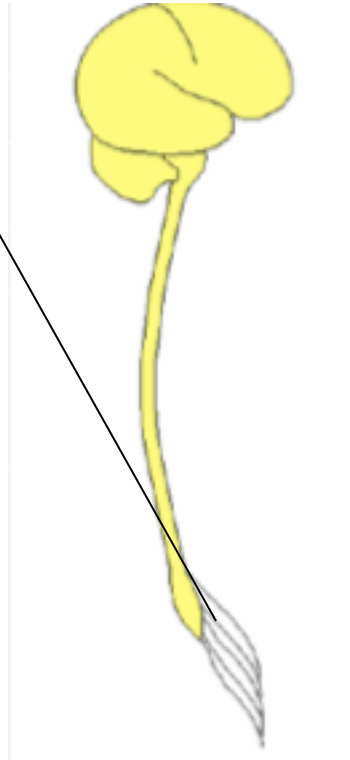
# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques

## Système nerveux périphérique

Neuronopathies sensibles

Neuronopathies motrices

Neuropathies périphériques autres



# Neuronopathie sensitive



Mr I..., 65 ans, neuronopathie sensitive  
installée en 1 mois,  
Anticorps anti-Hu,  
CPPC (découvert 2 mois après début neuro)

# Neuronopathie motrice



Mr L..., 65 ans, neuronopathie motrice  
installée en 4 mois,  
Anticorps anti-Hu,  
CPPC

# Double neuronopathie



Mme M..., 58 ans, double neuronopathie installée en 3 mois,  
Anticorps anti-Hu,  
Cancer du sein il y a 2 ans, guérie  
Nouvelle tumeur au bilan 1 an après début sd neurologique

## Conduction nerveuse sensitive

Nerf	Latence	Amplitude	Segment	Vitesse
<b>Radial.G</b>				
1/3 inf avant-bras	2.0 ms	6.0 $\mu\text{V}$	poignet-1/3 inf avant-bras	38 m/s
<b>Médian.G</b>				
paume	1.5 ms	10.6 $\mu\text{V}$	poignet-paume	45 m/s
II index	3.0 ms	1.9 $\mu\text{V}$	poignet-II index	47 m/s
<b>Cubital.G</b>				
V auriculaire	2.6 ms	2.5 $\mu\text{V}$	poignet-V auriculaire	m/s
<b>Médian.D</b>				
paume	1.8 ms	8.3 $\mu\text{V}$	poignet-paume	37 m/s
II index	2.8 ms	2.7 $\mu\text{V}$	poignet-II index	m/s
<b>Cubital.D</b>				
V auriculaire	2.5 ms	1.2 $\mu\text{V}$	poignet-V auriculaire	m/s
<b>Musculocutané.D</b>				
1/3 sup avant-bras	2.1 ms	4.0 $\mu\text{V}$	coude-1/3 sup avant-bras	m/s
<b>Musculocutané MLD</b>				
1/3 inf jambe	2.5 ms	16.5 $\mu\text{V}$	cheville-1/3 inf jambe	38 m/s
<b>Musculocutané MLG</b>				
1/3 inf jambe	2.3 ms	10.9 $\mu\text{V}$	cheville-1/3 inf jambe	39 m/s
<b>Sural.G</b>				
1/3 inf jambe	2.6 ms	14.8 $\mu\text{V}$	cheville-1/3 inf jambe	35 m/s

# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques

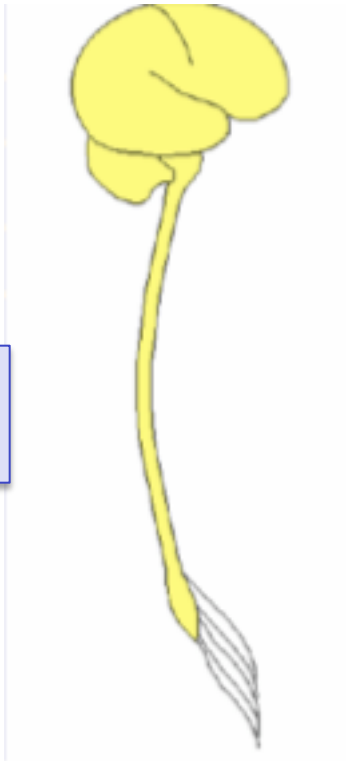
Jonction neuro-  
musculaire et muscle

Sd de Lambert-Eaton,  
myasthénie, neuromyotonie



---

Polymyosite,  
dermatopolymyosite





### Étude 219 patients

#### **Score diagnostic**

- **Age**  $\geq 50$  ans
- **Tabac**
- **Amaigrissement**  $\geq 5\%$
- **IK**  $< 70\%$
- **S. bulbaires**
- **Tb érectiles**

#### Risque SCLC

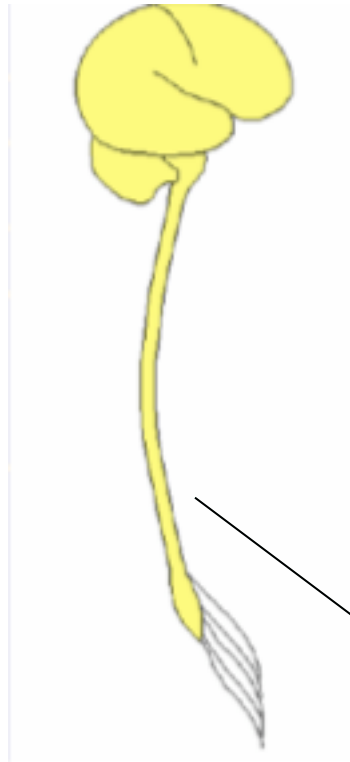
$\geq 3$  : 90%

2 : 30%

0-1 : 2%

Titulaer et al, J Clin Oncol, 2011

# Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques

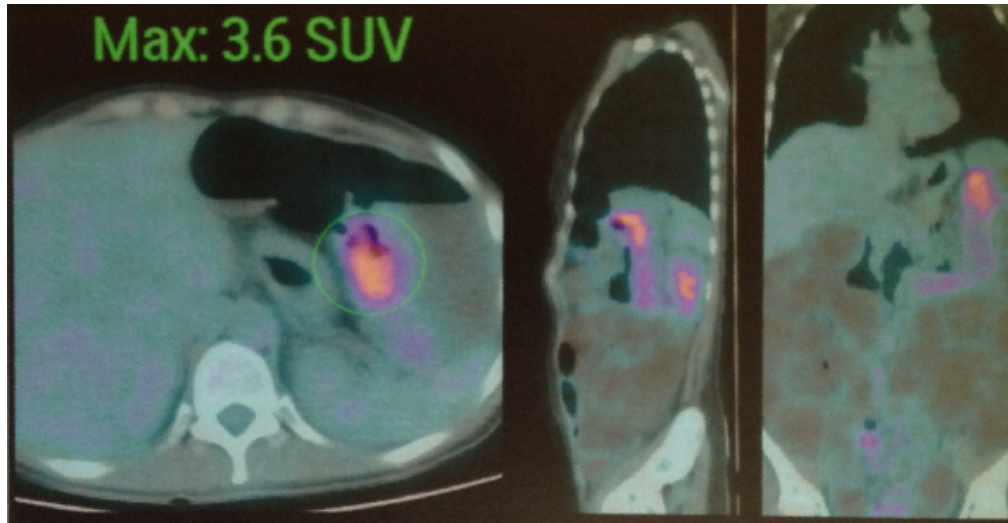


Systeme nerveux  
autonome

dysautonomie



Femme de 36 ans  
Hospitalisé en urgence en 2014



Hypermétabolisme des **structures ganglionnaires**  
situées entre les anses digestives



→ **Hu+**  
**Pas de cancer**  
**IgIV, Endoxan puis Rituximab**

# Quand évoquer un SNP ?

- Trouble neurologique subaiguë
- LCR inflammatoire
- Concomitance avec le cancer
- Présence d'anticorps onco-neuronaux



Neuronopathie sensitive



Syndrome cérébelleux

Mr Mi..., 56 ans, CPCP février 2000; NSS, Ac anti-CV2. Amélioration après chimio, K en rémission  
Decembre 2003 : Chorée et ganglion axillaire metastatique. Reprise chimio. Vivant

# Urgence diagnostique et thérapeutique



1

Faire un diagnostic **rapide**

2

Identifier le **cancer** sous jacent

3

Traiter **le plus vite** possible



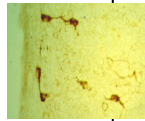
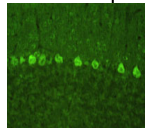
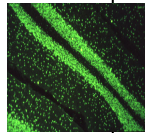
1

**Faire un diagnostic rapide**

# Bilan diagnostic

- 1) Anticorps onco-neuronaux**
- 2) Ponction Lominaire**
- 3) IRM (cérébrale, médullaire)**
- 4) EEG, EMG...**

# 1) Anticorps onco-neuronaux : principaux anticorps associés aux SNP



Antibodies	Main associated neurological syndromes	Cancer	frequence cancer
<b>Hu-Ab</b>	Sensory neuronopathy Encephalomyelitis Chronic gastrointestinal pseudoobstruction Cerebellar ataxia Limbic encephalitis	SCLC	98%
<b>Yo-Ab</b>	Subacute cerebellar ataxia	Ovary, breast, uterus	98%
<b>CV2-Ab</b>	cerebellar ataxia Sensory-motor neuropathy Uveitis, retinopathy Encephalomyelitis	SCLC, thymoma	96%
<b>Ri-Ab</b>	Opsomyoclonus Cerebellar ataxia	Breast, SCLC	97%
<b>amphiphysin-Ab</b>	Stiff-person syndrome Sensory neuronopathy Encephalomyelitis	Breast, SCLC	95%
<b>Tr-Ab</b>	Cerebellar ataxia	Hodgkin	ND
<b>Ma2-Ab</b>	Limbic encephalitis	Testicular	96%

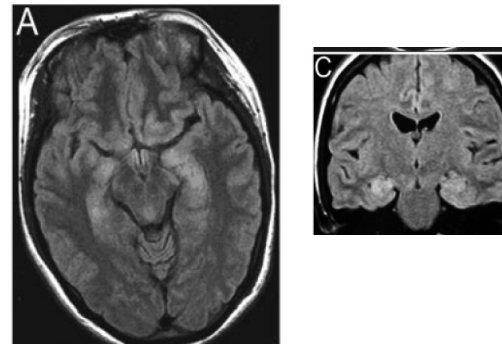
spécificité 99 %  
sensibilité 50 %

# 1) Anticorps onco-neuronaux : principaux anticorps associés aux SNP

## 2) Ponction Lominaire

- Anomalies dans 93% des cas dans les 6 premiers mois Psimaras et al, 2010
- Eliminer une méningite K
- Recherche certains anticorps (Tr, GAD)

## 3) IRM cérébrale : interet dans les encéphalites limbiques



2

Identifier le **cancer** sous jacent

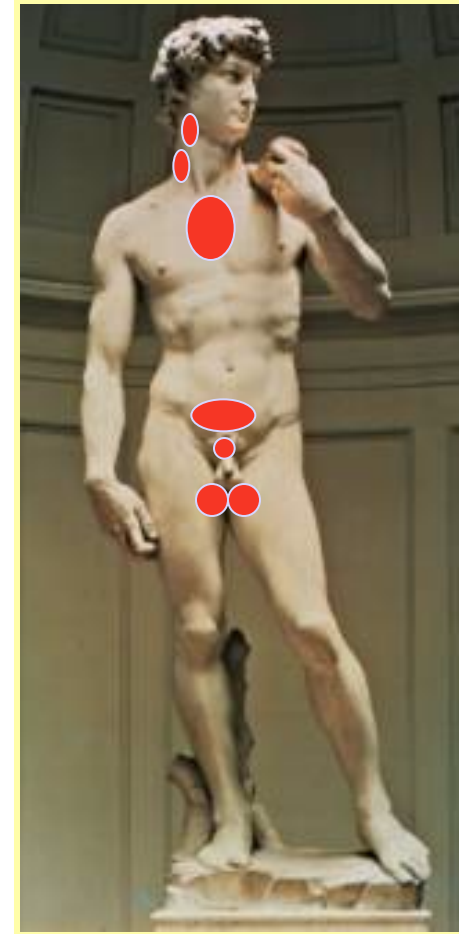


# Une minorité de cancers sont responsables d'un SNP



80%

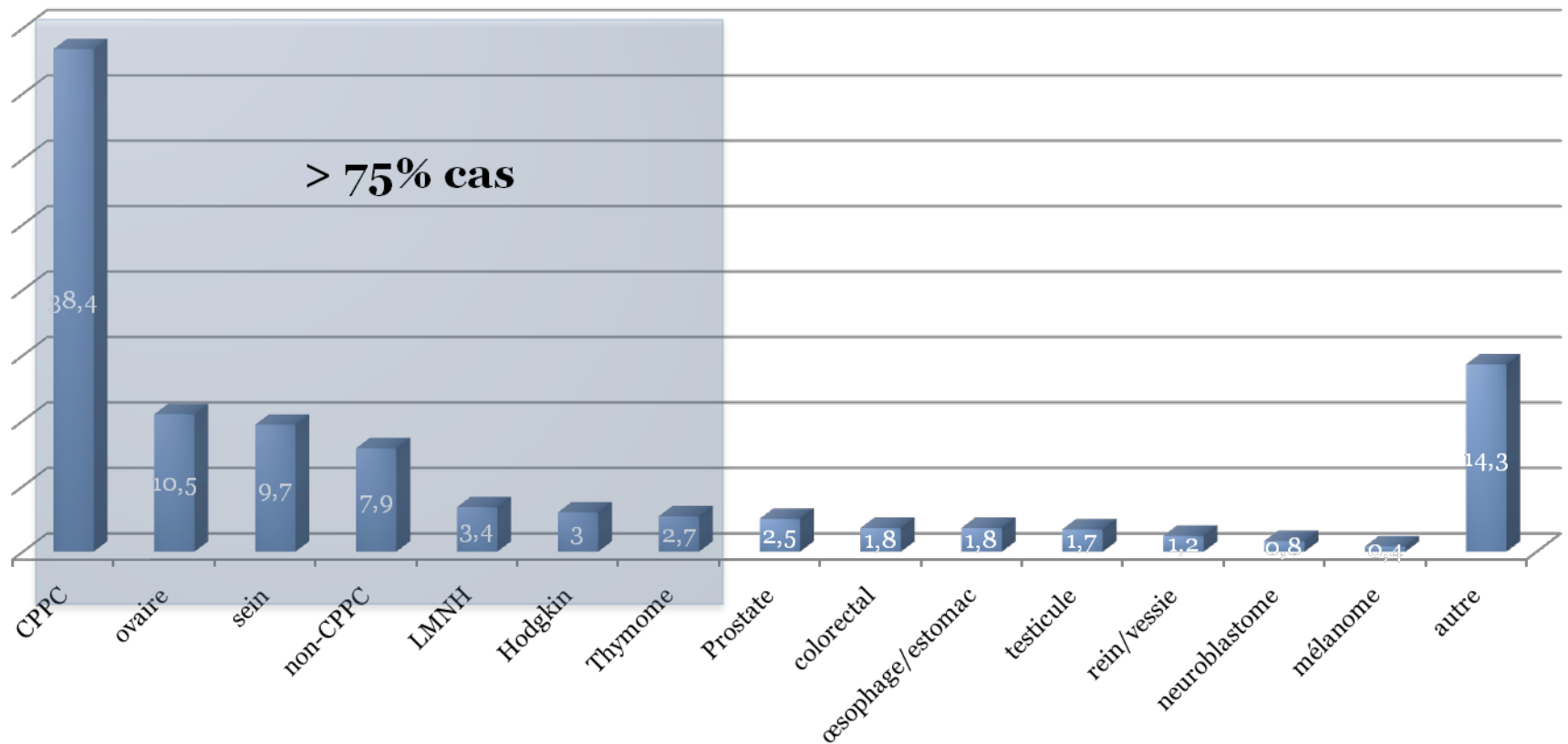
+



> 90%

**Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database:  
A European Study from 20 centers  
Giometto B et al for the PNS Euronetwork.  
Arch Neurol 2010; 67(3):330-335**

N = 899

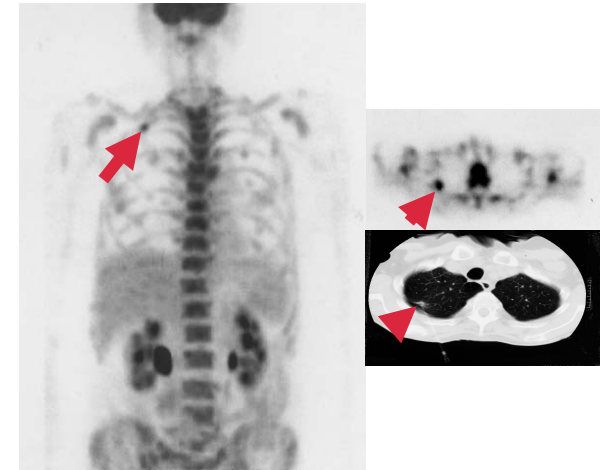
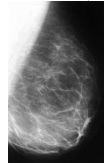


Fréquence du cancer détecté (%)

# Comment rechercher le cancer ?

- Orienté par sd clinique et Anticorps

- Scanner TAP souvent suffisant
- PET-FDG (tumeurs de petit volume)
- Bilan gynécologique
- Endoscopies si besoin



74 ans, ataxie, Hu antibodies

- Mais autres examens nécessaires selon Anticorps

- Hu et Cv2 → explorations (mediastinoscopie) si PET positif
- Yo → exploration chirurgicale du pelvis
- Ma2 → explorations testiculaires

# Que faire si aucun cancer n'est découvert après ce 1<sup>er</sup> bilan ?

**REPETER**

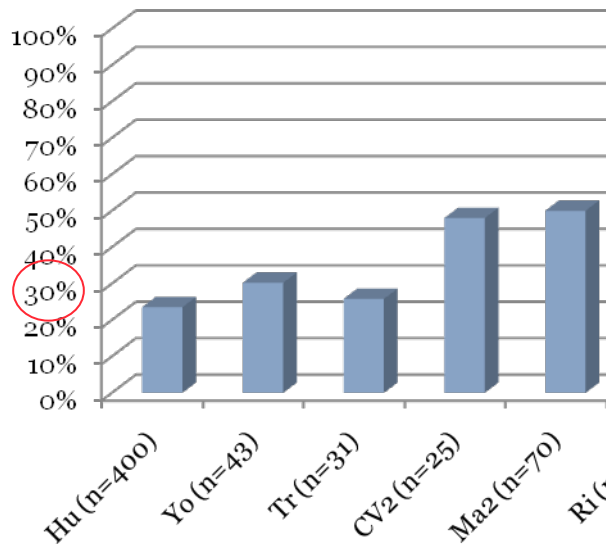
- Examen neurologique et général + TDM TAP / 3mois
- PET-Scan / 6 mois

Pendant 2 ans (puis espacement)

3

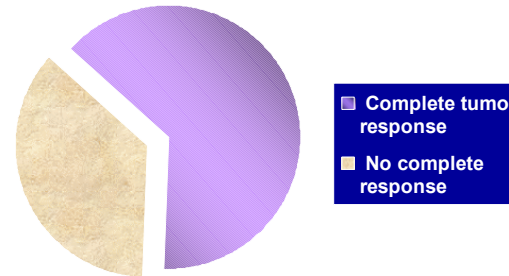
**Traiter le plus vite possible**

## Ac dirigé contre Ag intracellulaire



(revue de la littérature)

Stabilité  
neurologique



Détérioration  
neurologique



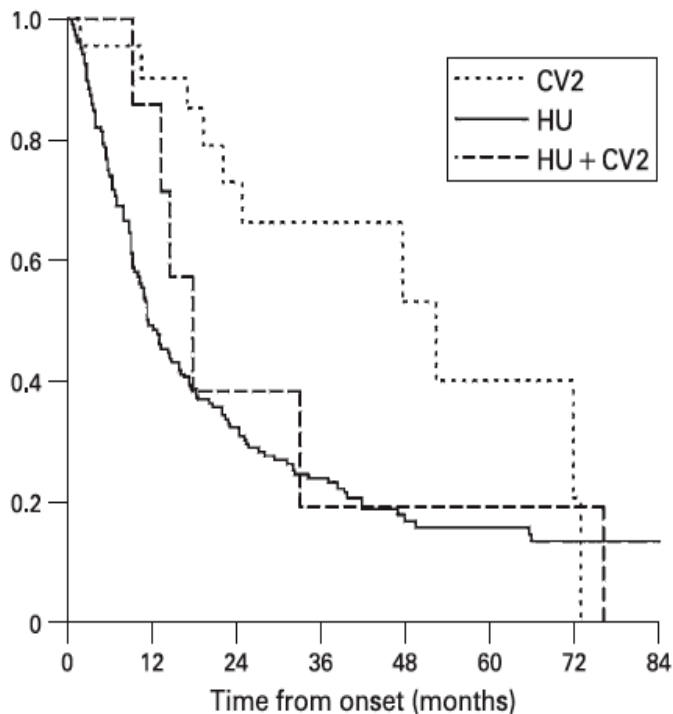
(Keime-Guibert, 2000, Graus, 2001)

## Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis

R.M. Mathew, MD; R. Vandenberghe, MD, PhD; A. Garcia-Merino, MD; T. Yamamoto, MD, PhD; J.C. Landolfi, MD; M.R. Rosenfeld, MD, PhD; J.E. Rossi, BA; B. Thiessen, MD; E.J. Dropcho, MD; and J. Dalmau, MD, PhD

## Pronostic/Evolution

- Tumeur (ex. K testicule)
- Anticorps
- Rapidité prise en charge thérapeutique



### Survie moyenne

- Hu : 11.5 mois
- ..... CV2 : 52.5 mois
- - - Hu + CV2 : 18 mois

# Encéphalites auto-immunes

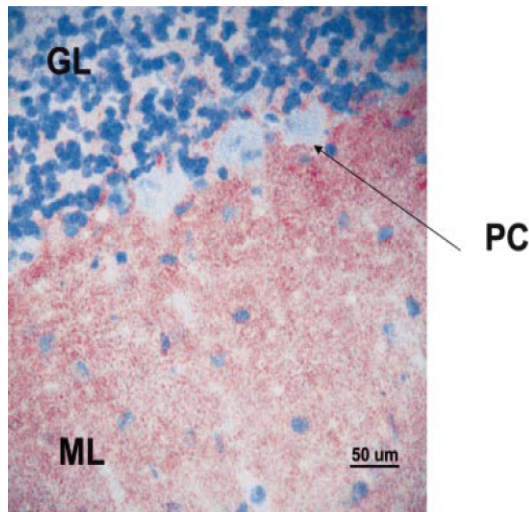
## *Les Ac dirigés contre les Ag de surface*

DOI: 10.1093/brain/awh077

Brain (2004), 127, 701–712

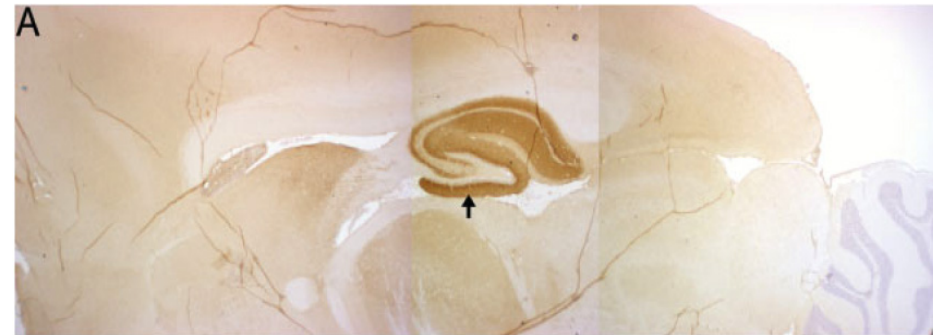
Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis

Angela Vincent,<sup>1,2</sup> Camilla Buckley,<sup>1,2</sup> Jonathan M. Schott,<sup>3</sup> Ian Baker,<sup>4</sup> Bonnie-Kate Dewar,<sup>5</sup> Niels Detert,<sup>4</sup> Linda Clover,<sup>1,2</sup> Abigail Parkinson,<sup>1</sup> Christian G. Bien,<sup>6</sup> Salah Omer,<sup>7</sup> Bethan Lang,<sup>1,2</sup> Martin N. Rossor<sup>3</sup> and Jackie Palace<sup>2</sup>



Paraneoplastic Anti-*N*-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma

Josep Dalmau, MD, PhD,<sup>1</sup> Erdem Tüzün, MD,<sup>1</sup> Hai-yan Wu, PhD,<sup>1</sup> Jaime Masjuan, MD,<sup>2</sup> Jeffrey E. Rossi, BA,<sup>1</sup> Alfredo Voloschin, MD,<sup>3</sup> Joachim M. Baehring, MD,<sup>4</sup> Haruo Shimazaki, MD, PhD,<sup>5</sup> Reiji Koide, MD,<sup>6</sup> Dale King, MD,<sup>7</sup> Warren Mason, MD,<sup>8</sup> Lauren H. Sansing, MD,<sup>1</sup> Marc A. Dichter, MD, PhD,<sup>1</sup> Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD,<sup>1</sup> and David R. Lynch, MD, PhD<sup>1</sup>



Ann Neurol 2007;61:25-36



# Encéphalite anti-NMDA

## Présentations typiques



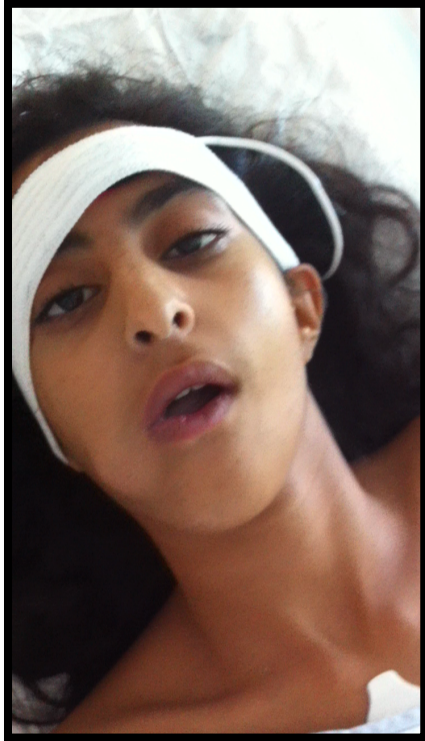
Amiens, Dr Perin



Trousseau, Paris

# Mutisme, catatonie, auto-mutilation

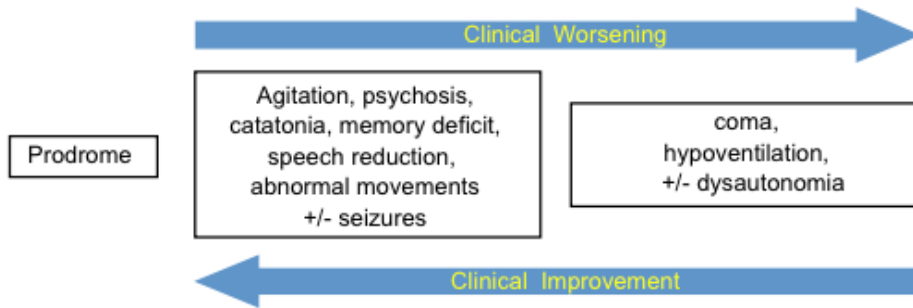
## Présentations atypiques



Vidéo J Honorat  
Centre de référence Français

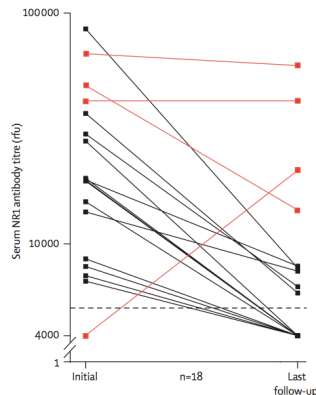
# Ce que l'encéphalite à anti-NMDAR nous apprend

## Présentation clinique stéréotypée



Leypoldt et al, Ann NY Acad Sci 2014

## Le taux d'Ac diminue avec l'amélioration clinique



Dalmou et al, Lancet Neurol. 2010;10:63-74

**Pas de K chez > 60% de patients**  
**Fréquence supérieur aux Ac classiques**  
 (> 1000 patients identifiés entre 2007 et 2014 dans le monde)

## Fréquence de K chez 400 patients

**Femme (335 pts) : > 18 ans : 58% de K (98% teratome de l'ovaire)**

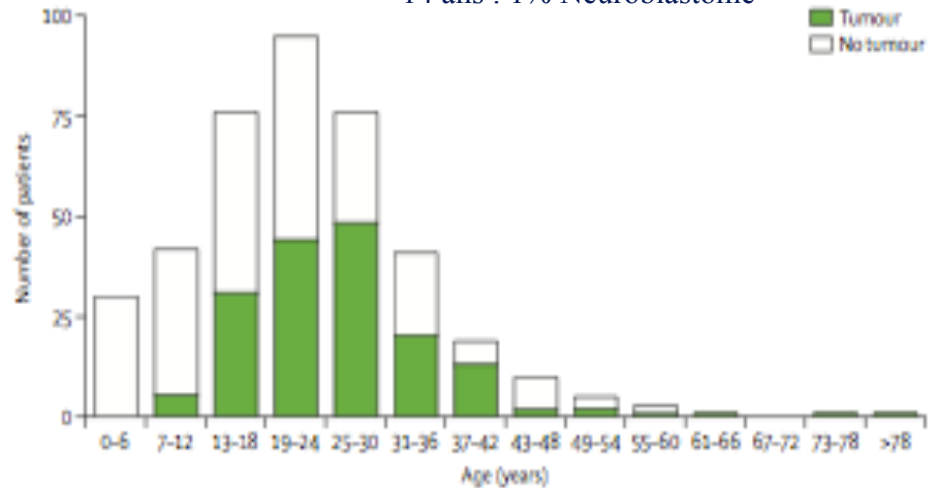
< 18 ans : 35% de K

< 14 ans : 15% de K

**Homme (65 pts) : > 18 ans : 5% de K (séminome testiculaire, CPPC)**

< 18 ans : 0%

< 14 ans : 1% Neuroblastome



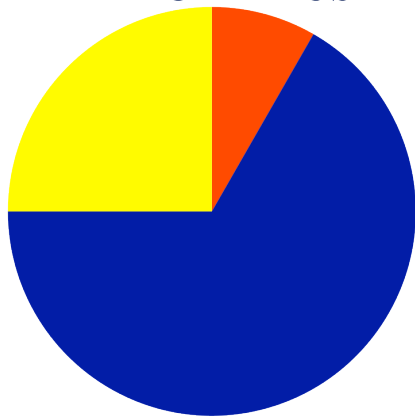
Dalmou et al, Lancet Neurol. 2011

# Encéphalites à auto-anticorps anti-NMDAr

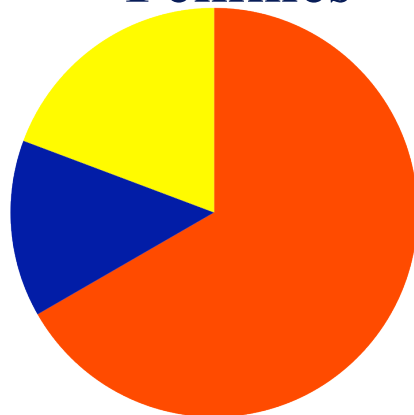
## Différences Hommes/Femmes adultes

(13 hommes versus 58 femmes)

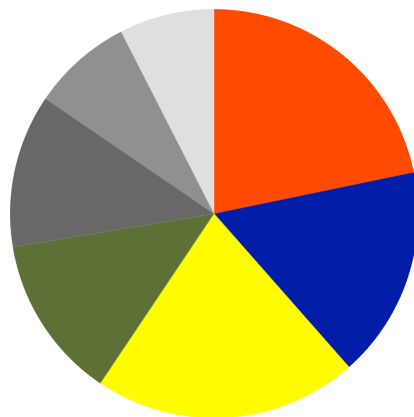
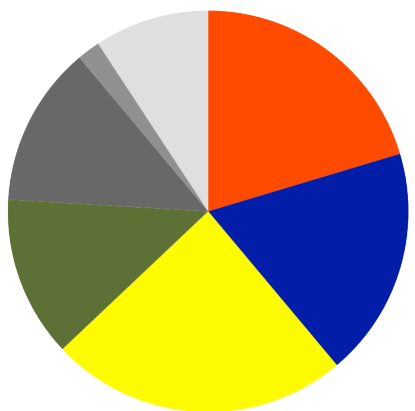
### Hommes



### Femmes



### Phase initiale



### Phase D'état

- Behaviour (Orange)
- Seizure (Blue)
- Cognitive dysfunction (Yellow)
- Movement disorders (Green)
- Alteration of consciousness (Dark Grey)
- Dysautonomia (Light Grey)
- Other symptoms (White)

# Bilan diagnostic

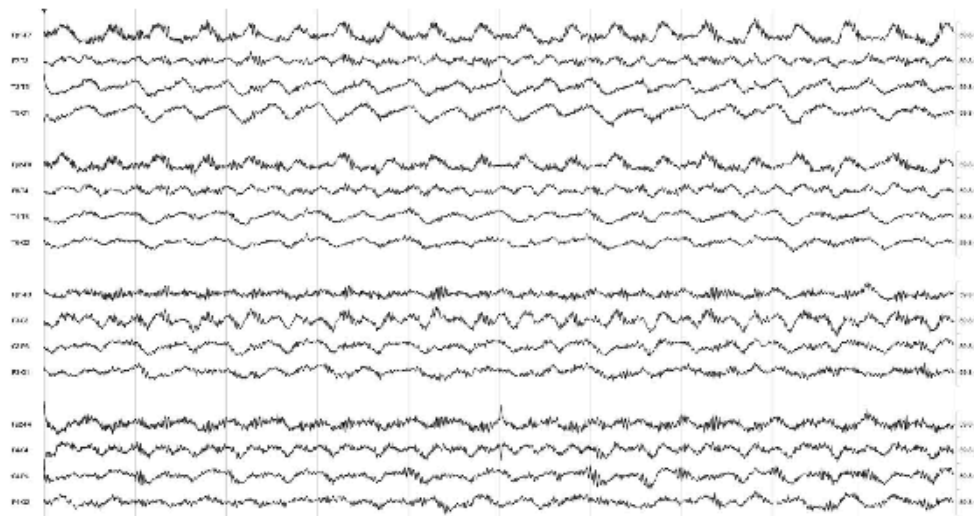
1) **LCR** : inflammatoire dans 95% des cas + recherche des Ac++

*Gresa-Arribas et al., 2014 Lancet Neurol 13(2):167-77.*

2) **EEG** :

- *Ralentissement* dans 80-90% des cas et *crises* identifiés dans 50-60% des cas
- “*extreme delta brush*” dans 30% des cas

**Figure 2** Continuous EEG recording in a 19-year-old man with anti-NMDA receptor encephalitis associated with dyskinesias, seizures, and coma



## Extreme delta brush

A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis

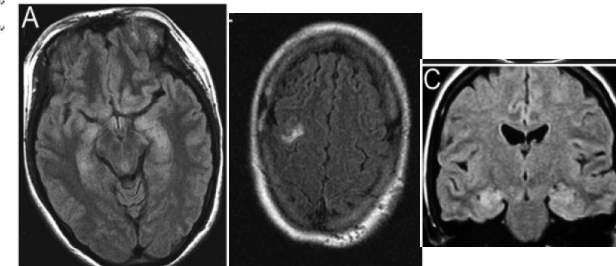
□

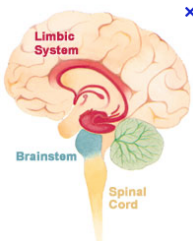
Sarah E. Schmitt, MD

ABSTRACT

3) **IRM cérébrale** : 33% d'anomalies, peu spécifiques

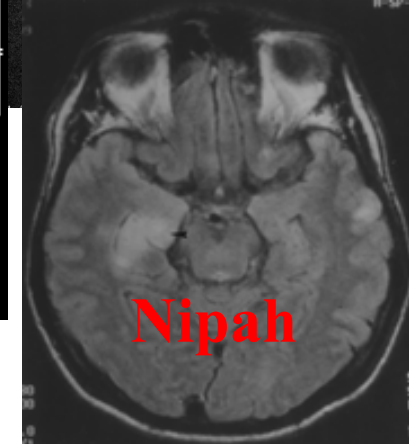
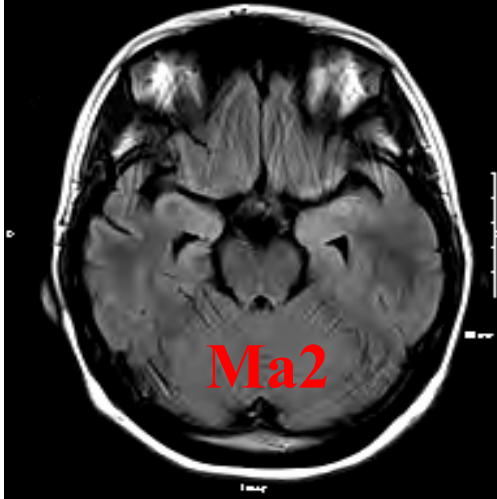
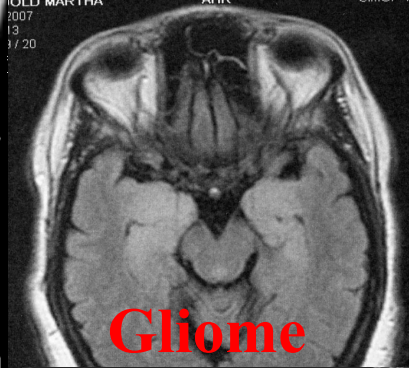
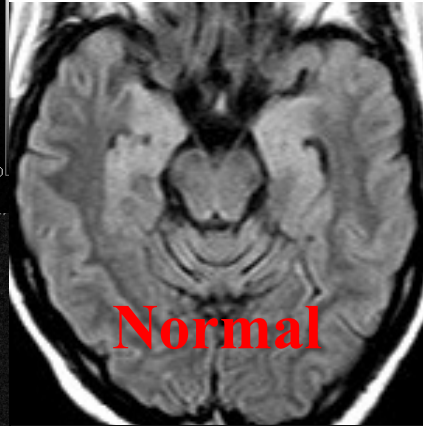
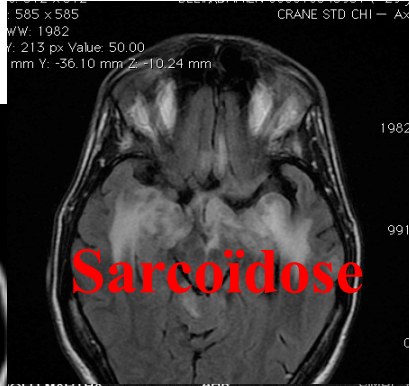
*Titulaer et al., 2013 Lancet Neurol 61(1); 25-36*





# Encéphalites Limbiques

*origines variées*



# Evolution des encéphalites anti-NMDA

## 1- Amélioration spectaculaire (70-80% des cas)



## 2- Amélioration très lente



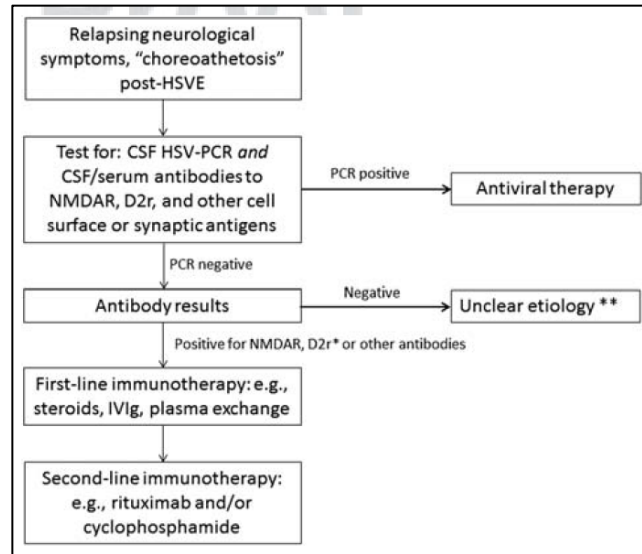
## 3- Récidives possibles : 12% des cas

*Titulaer et al., 2013 Lancet Neurol 61(1); 25-36*

# L'Herpes virus pourrait être un facteur déclenchant Choreoathétose et récurrence des symptômes Post-HSV-Encephalite = Encéphalite anti-NMDAR



Armangue et al, *J Pediatr* 2012  
Armangue et al, *Ann Neurol* 2013



## ***N*-Methyl-*D*-Aspartate Receptor Antibodies in Post-Herpes Simplex Virus Encephalitis Neurological Relapse**

Yael Hacoen, MRCPCH,<sup>1</sup> Kumaran Deiva, MD, PhD,<sup>2</sup> Phillipa Pettingill, BSc,<sup>1</sup> Patrick Waters, PhD,<sup>1</sup> Ata Siddiqui, MD, FRCR,<sup>3</sup> Pascale Chretien, MD, PhD,<sup>4</sup> Esse Menson, MRCPCH, PhD,<sup>5</sup> Jean-Pierre Lin, MRCP, PhD,<sup>6</sup> Marc Tardieu, MD, PhD,<sup>2</sup> Angela Vincent, FRS, FMedSci,<sup>1\*</sup> and Ming J. Lim, MRCP, PhD<sup>1,6\*</sup>



# Encéphalite virale vs Encéphalite auto-immune

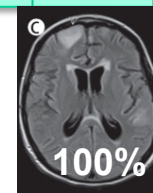
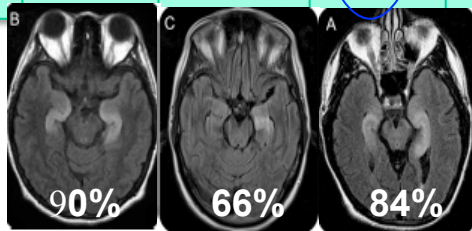
	Enterovirus (n=16)	HSV (n=9)	Mycoplasma (n=13)	NMDAR (n=8)
Age (yr) Range, Median	0.5-13.8, 3.4	0.1-4.2 0.7	1.3-13, 4.9	2.9-12.9, 7.6
Sex M:F	13:3	4:5	4:9	2:4
Prodrom	3/16 (19%)	1 (11%)	3 (23%)	1 (13%)
Fever	12 (75%)	5 (56%)	7 (54%)	2 (25%)
Confusion	4 (25%)	1(11%)	4 (31%)	2 (29%)
Behavioural change	15 (94%)	9 (100%)	13 (100%)	8 (100%)
Seizures	5 (31%)	8 (89%)	8 (62%)	5 (57%)
Psychiatric	2 (13%)	0 (0%)	2 (15%)	8 (100%)
Movement disorder	2(13%)	1 (11%)	4 (31%)	8 (100%)
Sleep	1 (6%)	0 (0%)	2(15%)	7/8(88%)
Autonomic	4 (25%)	0 (0%)	4 (31%)	4 (67%)
CSF wcc >10	7/15 (47%)	7/8 (88%)	8/13 (62%)	5/7 (67%)
CSF prot>0.4	6/15 (40%)	4/8 (50%)	8/13 (62%)	2/7 (17%)
CSF OCB	0/6 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	3 Mirrored, 1 intathecal, 2 negative
MRI abnormal	9/13 (69%)	8/9 (89%)	9/12(75%)	4 (50%)
PICU	4 (25%)	3 (33%)	5 (39%)	3 (50%)
Immunotherapy	3 (19%)	0 (0%)	4 (31%)	4 (50%)
Full recovery	4/14 (29%)	1/9 (11%)	6/12 (50%)	4 (50%)

Les patients avec l'**encéphalite auto-immune** présentent souvent :

- Des *mouvements anormaux* et des troubles *psychiatriques*
- *Apyrexie* à la présentation
- Peu de cellules dans le LCR
- Moins d'anomalies IRM

# Encéphalite limbique et anticorps dirigés contre des Ag de surface

	NMDAr	AMPAr	GABA <sub>B</sub>	Lgi1	CASPR2	Glycine R	mGluR1	mGluR5	DPPX	GABA <sub>A</sub>	D2R	IgLON5
<b>Cas publiés</b>	>600	32	>37	>100	30	>50	4	3	4	>18	>12	>8
<b>Signes cliniques</b>	EP	EP(L)	EP(L) Epilepsie	EP(L) HypoNa+ Crises dysto BF	Myotonie	PERM	Ataxie	EP(L)	EP(L) PERM	EP(L)	E des ganglions de la base	Troubles sommei Ataxie
<b>Paraneo</b>	38%	60%	47%	10%	15%	10%	25%	100%	0	rare	rare	rare
<b>Tumeurs associées</b>	Teratome Ovaire	Thymome Sein CPPC	CPPC K neuroendo	CPPC, thymome	CPPC, thymome	Thymome	Hodgkin	Hodgkin	-	Thymome		



Anti-VGKC = anti-Lgi1 et anti-CASPR 2 +++

EP(L) = encéphalopathie (limbique)

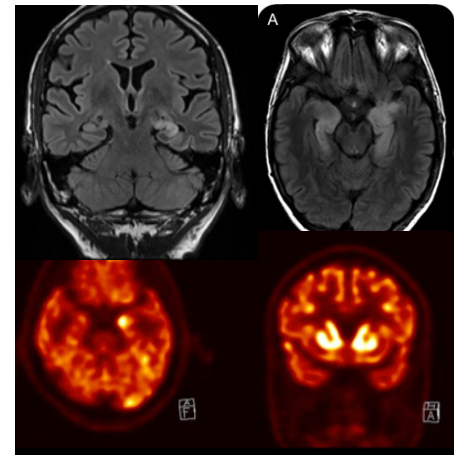
PERM = progressive encephalomyélitis + rigidity + myoclonus

# Crises dystoniques brachio-faciales et encephalite anti-Lgi1



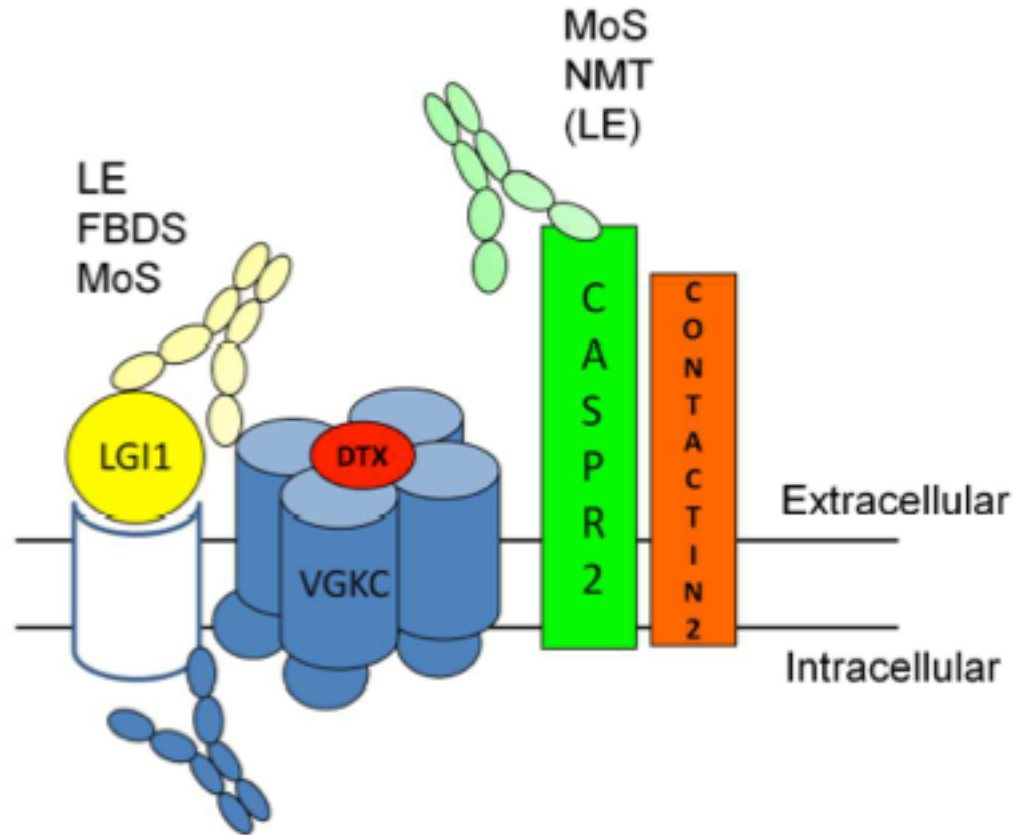
## Accès dystoniques

- **Brefs et Répétés**
- **Isolées ou précédant l'EL**
- Corticoïdes efficaces
- Réfractaire aux AED



*Irani 2010, Shin 2013*

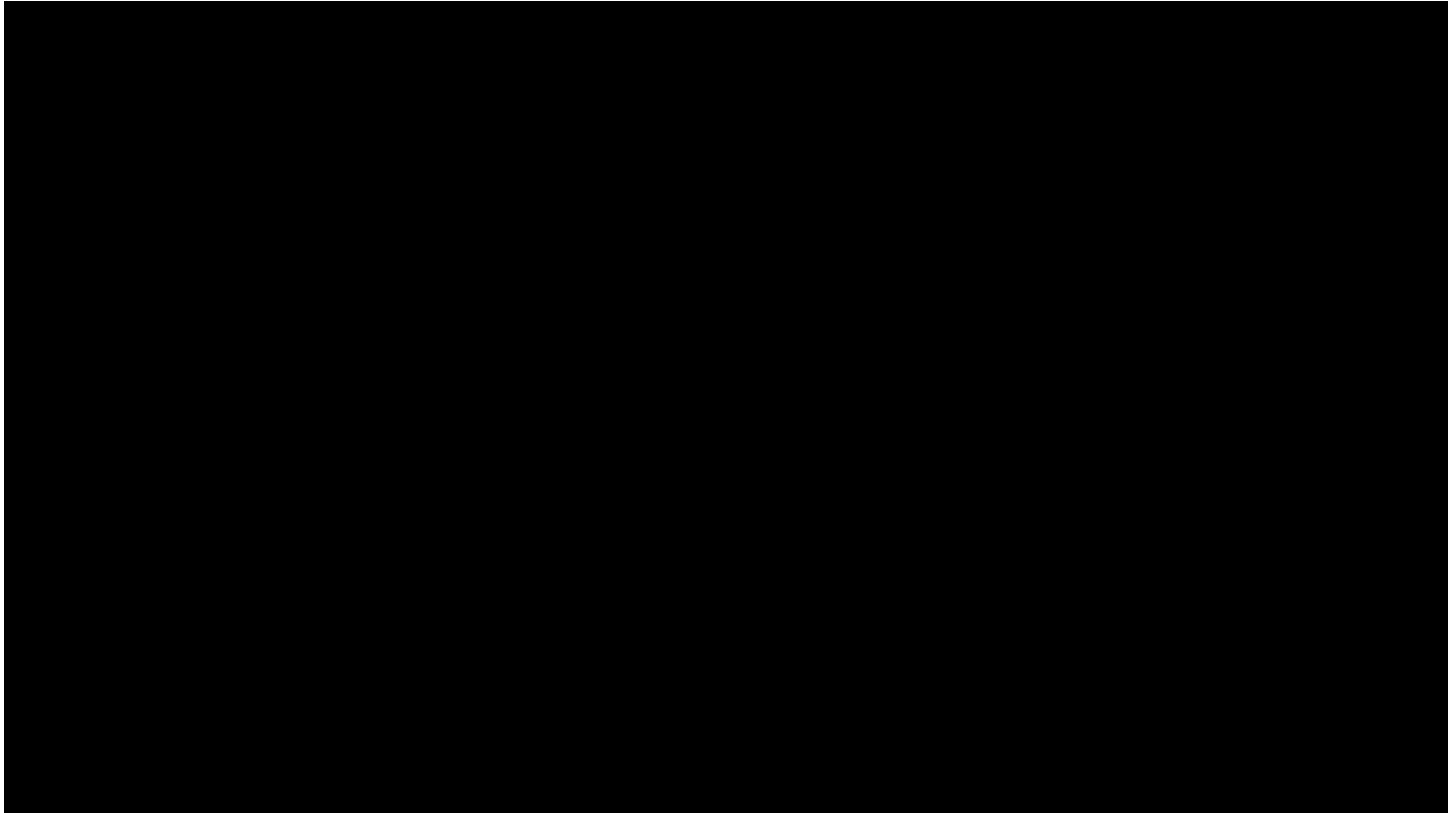
# Le complexe anti-VGKC



**Cell-surface CNS autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms**

Irani et al, Ann of Neurol 2014

# Anti-Glycine



## Tableau de PERM

(**P**rogressive **E**ncephalomyelitis **R**igidity **M**yoclonus)

# Les Encéphalites auto-immunes

## Classification

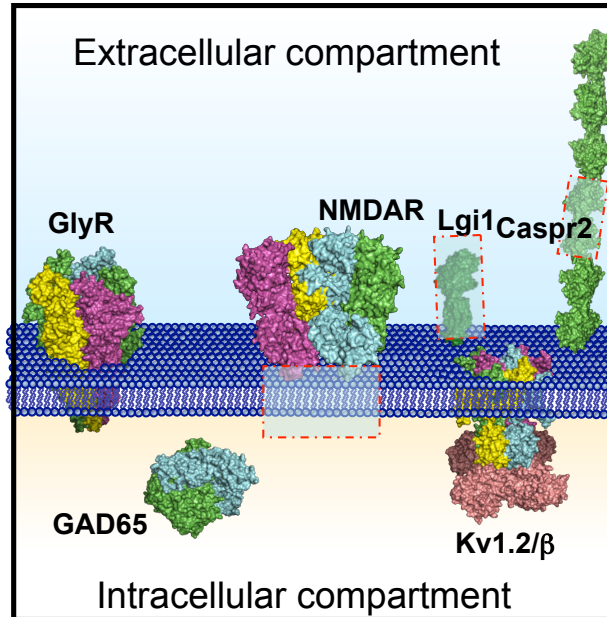
### ° ANCIEN CONCEPT:

#### Paranéoplasique

Anti-Hu  
 Anti-CV2  
 Anti-Ma2  
 Anti-NMDAR

#### Non paranéoplasique

Anti-VGKC  
 Anti-VGCC  
 Anti-GAD  
 10-20% de cancer



### ° NOUVEAU CONCEPT:

#### Antigène intra-cellulaire

Anti-Hu  
 Anti-CV2  
 Anti-Ma2....

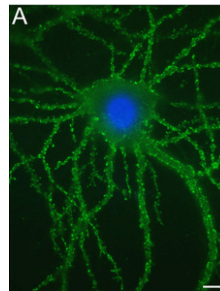
*Marqueurs; pas de rôle directe*

#### Antigène de membrane

Anti-NMDA-R  
 Anti-VGKC  
 Anti-AMPA  
 Anti-GABABr  
 Anti-neuropile...

*Marqueur et rôle directe*

**Paranéoplasique ou pas !**

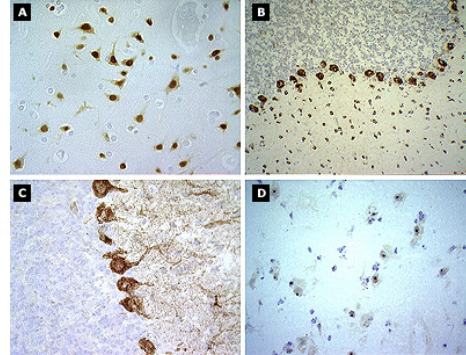


# Médiation immune : 2 mécanismes

**Anticorps dirigé  
contre un antigène**

**Intracellulaire :**

Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri,  
Tr, Ma, amphiphysine



**Anticorps dirigé  
contre un antigène  
de surface membranaire :**

LGI1, CASPR2, NMDA-R,  
AMPA-R, GABA-R, Gly-R,  
VGCC, DPPX

**Cancer**

Médiation cellulaire cytotoxique

**Cancer ?  
Infection?**

Rôle pathogène direct des Ac

**Syndrome neurologique**

Mort neuronale

**irréversible**

Immunomodulateurs

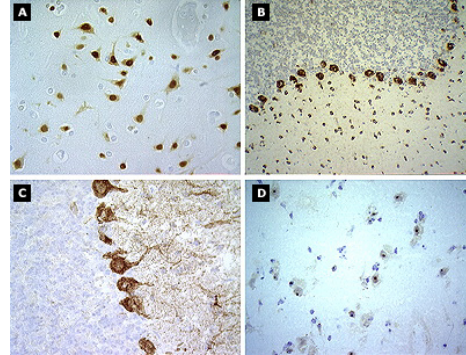
**réversible**

# Différences générales

## Ac dirigé contre antigène

### Intracellulaire :

Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Tr, Ma, amphiphysin



## Ac dirigé contre un antigène de surface

### membranaire :

LGI1, CASPR2, NMDA-R, AMPA-R, GABA-R, Gly-R, VGCC, DPPX

- IHC/W.Blot (sang/LCR)
- Association **fréquente**
- Sans rapport
- Sujets **âgés**
- **Subaiguë**
- Non
- Très rares

## Détection Anticorps

**Cancer**

**Infection**

**Age**

**Installation clinique**

**Corrélation clinique/Ac**

**Récidives**

- Cellules transfectées (LCR)
- Association **rare**
- **Fréquente** (70%)
- **Tout âge** (jeune++)
- **Rapide/aigue**
- **Oui**
- Peu rares (10-20%)



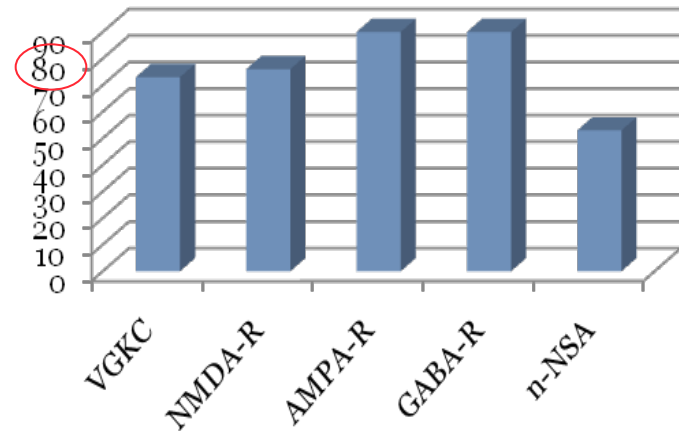
# Traitement

Un diagnostic tumoral précoce → prise en charge thérapeutique précoce

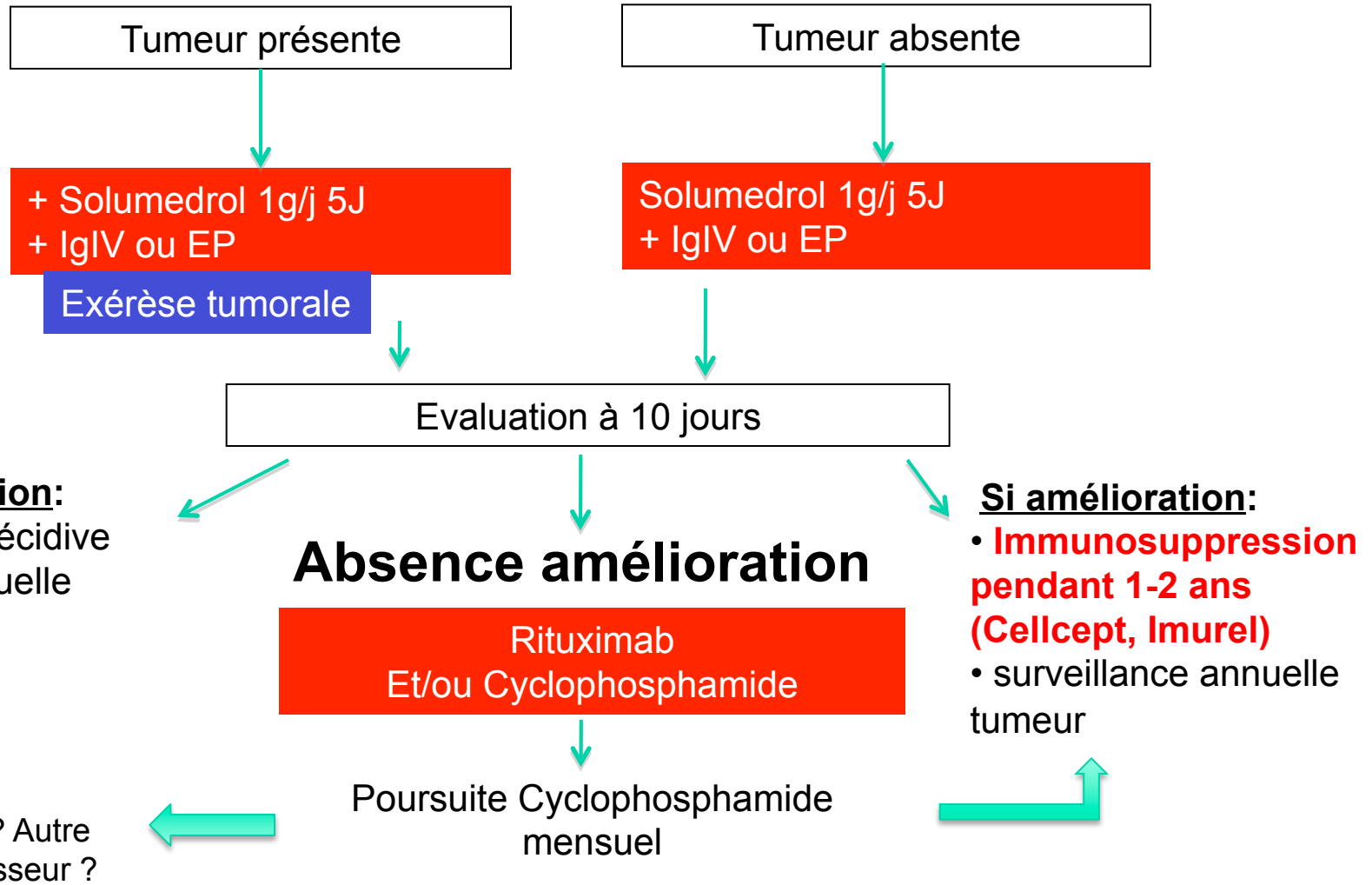
**I: Ac dirigé contre antigène intracellulaire**

**II: Ac dirigé contre un antigène de surface membranaire**

Traitement de la tumeur + traitement immunomodulateur



# Encéphalite à anti-NMDAr: Prise en charge thérapeutique



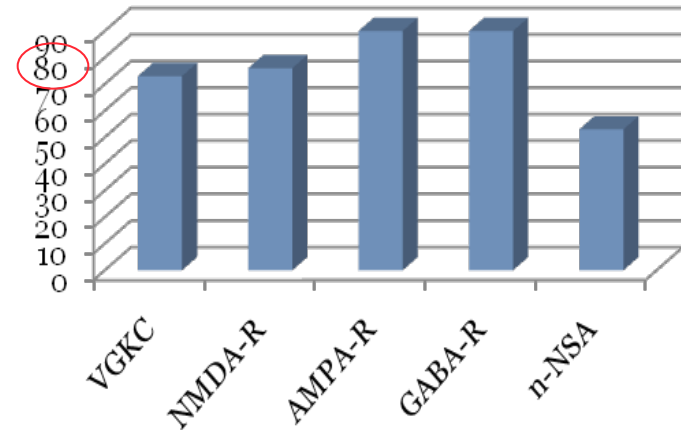
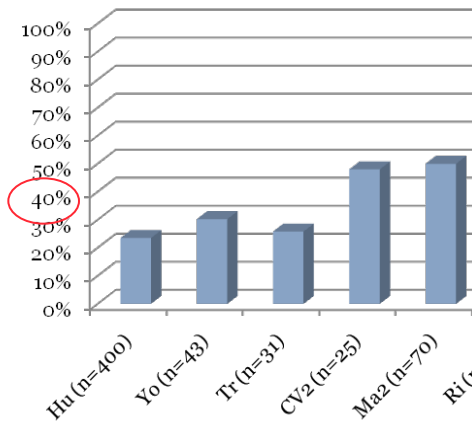
# Traitement

Un diagnostic tumoral précoce → prise en charge thérapeutique précoce

**I: Ac dirigé contre antigène intracellulaire**

**II: Ac dirigé contre un antigène de surface membranaire**

**Traitement de la tumeur + traitement immunomodulateur**



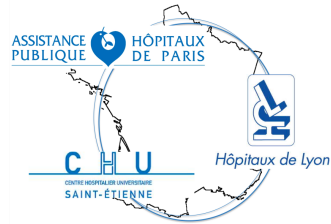
## Encéphalomyélite Hu



## Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis

R.M. Mathew, MD, R. Vandenberghe, MD, PhD, A. Garcia-Merino, MD, T. Yamamoto, MD, PhD, J.C. Landolfi, MD, M.R. Rosenfeld, MD, PhD, J.E. Rossi, BA, B. Thiessen, MD, E.J. Dropcho, MD, and J. Dalmau, MD, PhD

# Essai lasON



## Immunothérapie précoce par

**I**mmunoglobulines intraveineuses dans les syndromes neurologiques paranéoplasiques avec anticorps

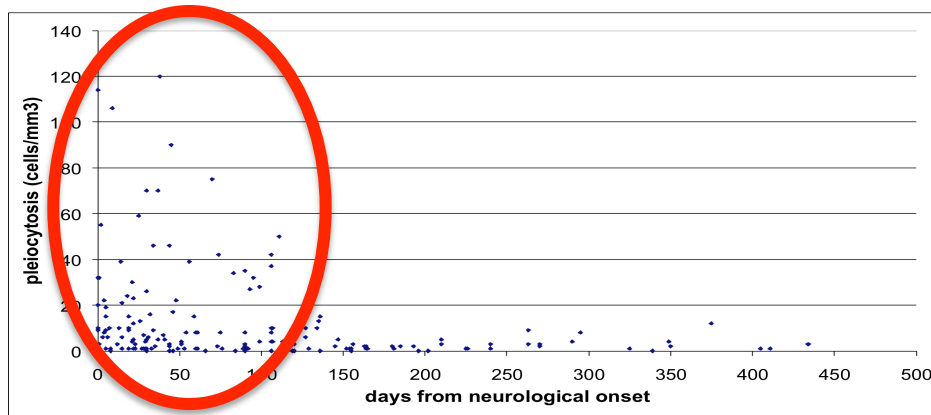
**O**nco**N**euronaux bien caractérisés.



# Immunothérapie précoce

- Liquide inflammatoire dans 93% cas

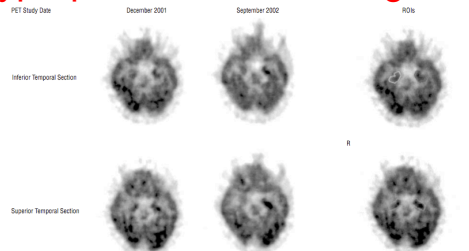
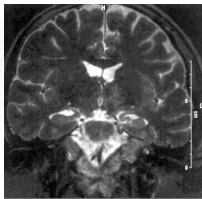
↑ cellules **et/ou** Hyperproteinorachie **et/ou** Bandes Oligoclonales positives



*Psimaras et al, JNNP 2010*

- Données radiologiques:

Hypermétabolisme et hyperperfusion initiale régressive après 6 mois (« lésions inflammatoires ») *Choi et al, JNNP 2006*



- Données neuropathologiques :

infiltrats inflammatoires dans les autopsies précoces, pas retrouvés dans les autopsies retardées

*Bernal et al, Acta Neuropathol 2002; Verschuuren et al, Acta Neuropathol 1996.*

# Conclusion

- Penser aux **Sd Neuro Paranéoplasiques** (subaigüe, SN c+p, bilan-...)
  - Précocité dans le **diagnostic** (neurologues 1ere ligne++)
  - Précocité dans le **traitement** (essai lasON)
- Nouveau concept d'**encéphalite auto-immune** (paranéoplasique ou pas)
  - **Fréquence** (supérieure aux SNP) ; **Rôle directe** de ces anticorps
  - Sujets **jeunes**
  - Existence de **formes frustres**
  - Les tumeurs sont un élément déclenchant parmi d'autres?

