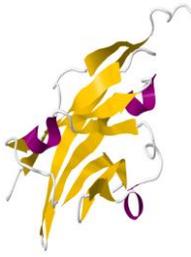
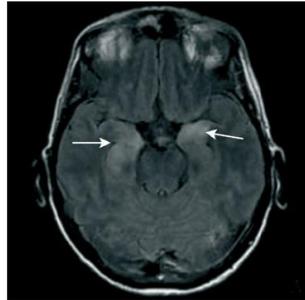


# Encéphalites auto-immunes, syndromes neurologiques paranéoplasiques & Anticorps impliqués : Anticorps anti-neuronaux



Drs Anne-Sophie Deleplancque, Stéphanie Rogeau & Pr.Sylvain Dubucquoi  
Institut d'Immunologie  
Pôle de Biologie Pathologie Génétique,

Pr Hélène Zephir, Dr Tifanie Alberto  
Service de Neurologie, CHU de Lille



Encéphalite auto-immune anti-Hu  
EMC syndromes neurologiques paranéoplasiques 2021

Les encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques sont des pathologies rares pour lesquelles un retard de diagnostic et de prise en charge est à risque de séquelles graves, en particulier chez les enfants. Les anticorps anti-neuronaux peuvent être divisés en 2 groupes :

- ceux ciblant des antigènes intracellulaires appelés aussi « onconeuronaux ». L'apparition de ces auto-anticorps est surtout associée à un cancer, constituant un syndrome paranéoplasique.
- ceux visant une cible antigénique membranaire appelés aussi « neuropiles », également associés à des cancers, mais aussi à d'autres situations (infections, idiopathiques...), souvent de meilleur pronostic.

## CLINIQUE

Ces pathologies se présentent sous différents tableaux cliniques dont :

- des encéphalomyélites rencontrées le plus souvent avec des anticorps à cible intracellulaire (ex : anti-Hu, anti-Ma2...)
- des encéphalites limbiques avec crises d'épilepsie, symptômes psychiatriques ou troubles du comportement (ex : anti-NMDAR, anti-LGI1, anti-CASPR2...)
- des syndromes cérébelleux,
- des neuropathies sensitives subaiguës,
- un syndrome opsoclonus-myoclonus, ...

L'apparition subaiguë des troubles, en moins de 3 mois, est la règle.

Selon la présentation clinique, un anticorps peut être retrouvé. L'association à un cancer est également possible surtout en cas d'Ac anti-antigène intracellulaire, le plus souvent de petite taille et difficile à diagnostiquer.

## LES ANTICORPS RECHERCHES

Syndromes neurologiques les plus fréquents		Fréquence des formes paranéoplasiques	Tumeurs associées	Nombre de cas déclarés / an en France
<b>Anticorps membranaires</b>				
NMDA-R	Encéphalite	50% (femme jeune)	Tératome de l'ovaire	40 à 50
AMPA-R	Encéphalite limbique	55 %	Poumon, sein, thymome	Moins de 5
GABAb-R	Encéphalite limbique	50 %	CPPC	5 à 10
LGI 1	Encéphalite limbique	5-30	CPPC, thymome	
CASPR2	Neuromyotomie Syndrome de Morvan	40-90 %		
DPPX	Encéphalite limbique, encéphalomyélite	ND	Hémopathies	ND
VGCC	LEMS, Cérébelle	50-60 %	CPPC	10
<b>Anticorps intracellulaires</b>				
Yo	Dégénérescence cérébelleuse	90 %	Utérus, ovaire, sein	30
Hu	Dégénérescence cérébelleuse encéphalite limbique encéphalomyélite, neuropathie sensitive, dysautonomie	85 %	CPPC	30-40
CV2	Dégénérescence cérébelleuse, encéphalite limbique, encéphalomyélite, neuropathie sensorimotrice, chorée	80 %	CPPC, thymome	10
Ri	Rhombencéphalite dégénérescence cérébelleuse opsoclonus/myoclonus	90 %	CPPC, sein	5-10
Ma1/Ma2	Encéphalite limbique, rhombencéphalite, dégénérescence cérébelleuse	90 %		
Amphiphysine	Syndrome de l'homme raide, encéphalomyélite, dégénérescence cérébelleuse	> 95%	CPPC, sein	< 5
Tr	Dégénérescence cérébelleuse	> 90 %	Lymphome de Hodgkin	< 5
SOX1	Syndrome de Lambert-Eaton, dégénérescence cérébelleuse, encéphalite limbique, encéphalomyélite	100 %	CPPC	< 5
PCA-2	Rhombencéphalite, encéphalite limbique	90 %	CPPC	< 1
Recoverine	Rétinopathie	100 %	CPPC, sein, mélanome, hémopathies	5
GAD65	Syndrome de l'homme raide, épilepsie, dégénérescence cérébelleuse, encéphalite limbique	< 10%		10
Zic4	Dégénérescence cérébelleuse	90 %	CPPC	ND

CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes à l'origine de la rupture de tolérance immunitaire dans ces syndromes restent en grande partie mystérieux.

Un ensemble de données suggèrent différents mécanismes physiopathologiques en fonction du type d'auto-anticorps.

Les Ac anti-Ag intracellulaires, qui ne peuvent atteindre leur cible dans la cellule in vivo, n'auraient pas de rôle pathogène et ne représenteraient qu'un biomarqueur de l'auto-immunité. Les symptômes neurologiques sont liés à la destruction neuronale par l'action de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques activés. Ces auto-anticorps sont néanmoins le plus souvent associés à un cancer ainsi qu'à des symptômes neurologiques sévères et irréversibles.

Les Ac anti-Ag membranaires ciblent quant à eux des antigènes qui sont accessibles à la surface des neurones, souvent dans la synapse. Pour la plupart d'entre eux, plusieurs études ont permis de mettre en évidence leur rôle pathogène

direct qui peut être lié à l'internalisation de leur cible et/ou à la perturbation de voies de signalisation neuronales. L'association à une tumeur est moins fréquente et le pronostic fonctionnel souvent meilleur.

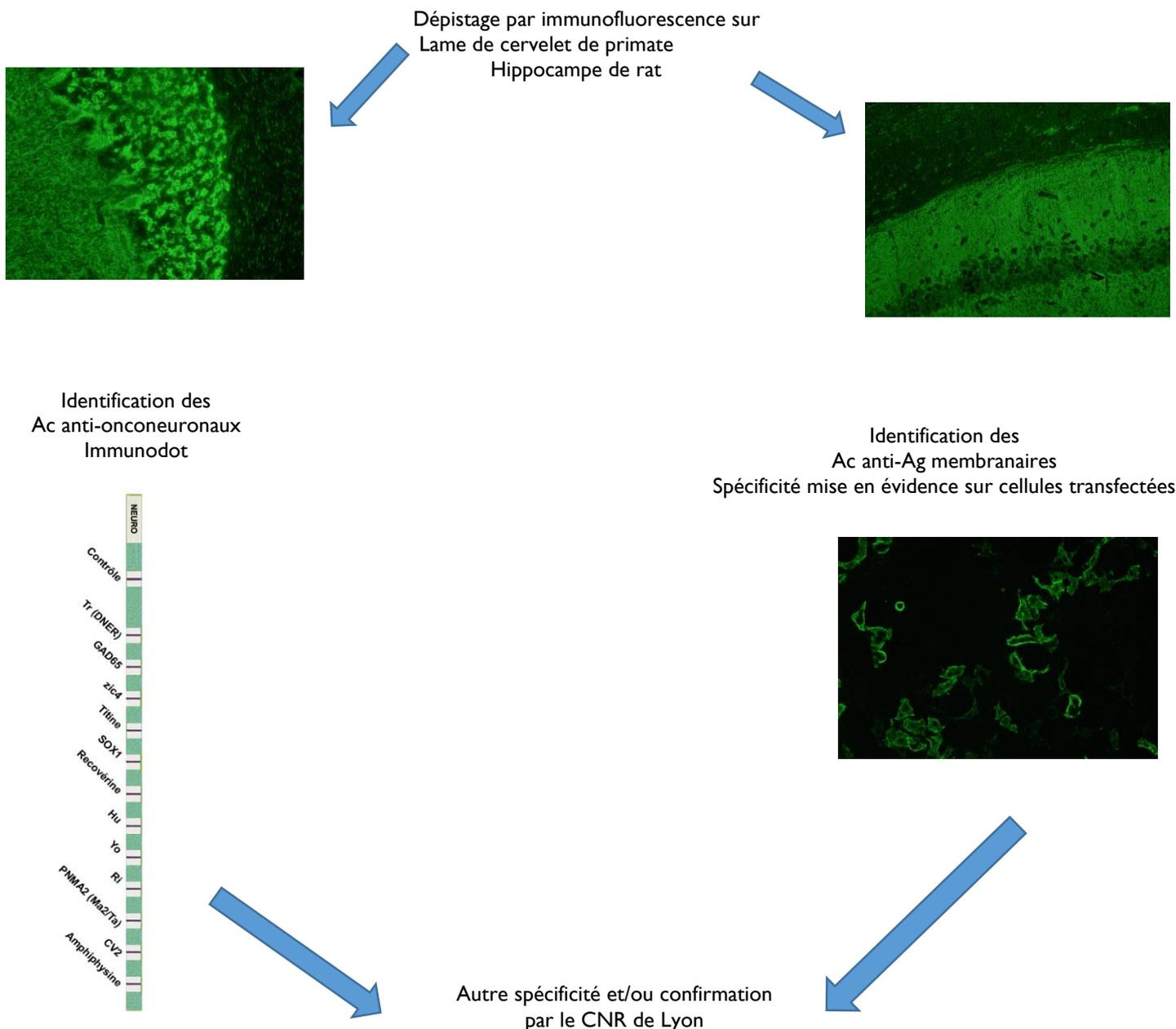
### LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic est souvent difficile compte tenu d'une très grande hétérogénéité des présentations cliniques, de l'absence de critères diagnostiques univoques et du grand nombre de diagnostics différentiels possibles. Cette orientation étiologique est donc établie par le biais d'un faisceau d'arguments clinico-radiologiques, biologiques et/ou la preuve d'une tumeur sous-jacente.

Le diagnostic biologique spécifique fait appel à la mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques par dépistage en immunofluorescence indirecte sur différents substrats : cervelet de primate, hippocampe de rat, puis confirmation et recherche d'une spécificité par immunodot pour les Ac anti-Ag intracellulaires ou par immunofluorescence indirecte sur cellules transfectées pour les Ac anti-Ag membranaires.

Selon le type d'anticorps recherché, on privilégiera le dépistage sur sérum ou sur LCS. L'identification des auto-anticorps est importante pour la prise en charge des patients et fait partie des explorations demandées devant tout signe neurologique évoquant un syndrome paranéoplasique.

L'analyse du LCS montre un syndrome inflammatoire avec hyperprotéinorachie et pléiocytose. Cependant un LCS normal n'écarte pas le diagnostic, notamment pour les encéphalites à anticorps anti-LGI1.



## PANELS RECHERCHES AU CHU DE LILLE :

Immunodot onconeuronaux (Ac anti-antigènes intracellulaires) : Hu, Yo, CV2, Ma2, DNER, Ri, GAD65, amphiphysine, ZIC4, SOX1, recoverine, titine

Mosaïque cellules transfectées (Ac anti-antigènes membranaires) : NMDA-R, LGI1, CASPR2, GABA-BR, AMPA-R, DPPX

En cas de positivité à un anticorps, le prélèvement est automatiquement envoyé pour confirmation au centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques du CHU de Lyon.

En cas de négativité mais forte suspicion diagnostique, le dossier peut être rediscuté pour avis.

## NOMENCLATURE :

Recherche par immunofluorescence, cotation I498 MAI : Autoac specif. d'autres organes par IFI B40 (3 codes) NABM (32€40)

Identification d'Ac anti-antigènes intracellulaires (onconeuronaux) G044 Ac anti-Ag onco-neuronaux BHN300 RIHN (81€)

Recherche et identification d'Ac anti-antigènes membranaires (neuropiles) sur cellules transfectées G157 BHN300 LC (81€) pour anti-NMDAR et G044 BHN300 RIHN par Ac recherché.

**En cas de prescription d'anti-antigènes membranaires sur sérum, merci de joindre systématiquement une demande sur LCS.**

## CONTACTS

**AS. DELEPLANCQUE** anne.sophie.deleplancque@chu-lille.fr, **S. ROGEAU** stephanie.rogeau@chu-lille.fr, **S.DUBUCQUOI** sylvain.dubucquoi@chu-lille.fr

**Laboratoire d'Immunologie, CHU de Lille ; 03 20 44 55 74**

## Références :

- (1) B. Joubert, F. Ducray, J. Honnorat Les syndromes neurologiques paranéoplasiques La Lettre du Neurologue • Vol. XVIII- no 3- mars 2014
- (2) A. Viaccoz, J. Honnorat. Changing concepts about paraneoplastic neurological syndromes. FMC 2012;3:14–25
- (3) S. Muñoz-Castrillo et al. Diagnosis of autoimmune encephalitides: An update. Pratique Neurologique –FMC 2020;11:227–237
- (4) T. Alberto, J. Honnorat, B. Joubert. Syndromes neurologiques paranéoplasiques EMC – Neurologie 2020;0(0):1-14 [Article 17-162-A-10].