

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Parcours de soin des patients atteints d'un syndrome  
neurologique paranéoplasique ou d'une encéphalite auto-  
immune au CHU de LILLE**

Présentée et soutenue publiquement le 27/10/2023  
à 18h00 au pôle Formation, salle des thèses n°4

**Par Paul MARTIN-PAWLOWSKI**

---

**JURY**

**Présidente :**

Madame la Professeure Hélène ZEPHIR

**Asseseurs :**

Madame la Docteure Stéphanie ROGEAU

Monsieur le Docteur Didier THEIS

Monsieur le Professeur Bastien JOUBERT

**Directrices de thèse :**

Madame la Docteure Tifanie ALBERTO

Madame la Professeure Hélène ZEPHIR

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Sigles

<b>ADH</b>	<i>Antidiuretic Hormone</i>
<b>AIC</b>	Anticorps anti-antigène intracellulaire
<b>ASM</b>	Anticorps anti-antigène de surface membranaire
<b>CAR</b>	<i>Cancer Associated Retinopathy</i>
<b>CCMR</b>	Centre de Compétence Maladies Rares
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CRMR</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>CTC</b>	Corticoïdes
<b>EAI</b>	Encéphalite Auto-Immune
<b>EEG</b>	Electroencéphalogramme
<b>EP</b>	Echanges Plasmatiques
<b>ENMG</b>	Electroneuromyogramme
<b>FIRES</b>	<i>Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome</i>
<b>FLAIR</b>	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
<b>HLA</b>	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
<b>HSV</b>	<i>Herpes Simplex Virus</i>
<b>IFI</b>	Immunofluorescence indirecte
<b>IGIV</b>	Immunoglobulines intraveineuses
<b>INSSE</b>	Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LB</b>	Lymphocytes B
<b>LBMR</b>	Laboratoire de Biologie Médicale de Référence
<b>LCS</b>	Liquide Cérébro-Spinal
<b>LT</b>	Lymphocytes T
<b>NORSE</b>	<i>New Onset Refractory Status Epilepticus</i>
<b>PERM</b>	<i>Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus</i>
<b>PNS</b>	<i>Paraneoplastic Neurological Syndrome</i>
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>SNP</b>	Syndrome Neurologique Paranéoplasique

# Sommaire

<u>Avertissement</u> .....	2
<u>Sigles</u> .....	3
<u>Sommaire</u> .....	4
<u>Liste des tableaux et figures</u> .....	5
<u>Introduction</u> .....	7
1 Définitions .....	8
2 Epidémiologie .....	14
3 Physiopathologie.....	16
4 Démarche diagnostique .....	18
5 Pronostic et prise en charge .....	26
6 Centre de Référence et de Compétence.....	28
7 Objectifs de la thèse .....	29
<u>Matériels et Méthodes</u> .....	32
1 Population source .....	32
2 Critères d'inclusion/exclusion.....	32
3 Dénombrement des patients .....	34
4 Recueil des données.....	35
5 Analyses statistiques.....	38
6 Cadre réglementaire .....	37
<u>Résultats</u> .....	40
1 Nombre de patients suivis au CHU de LILLE pour un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux entre le 1er Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022 .....	40
2 Parcours de soin des patients.....	43
3 Explorations immunologiques .....	56
<u>Discussion</u> .....	60
<u>Conclusion</u> .....	71
<u>Bibliographie</u> .....	72
<u>Annexe</u> .....	79

# Liste des Tableaux et Figures

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques générales des anticorps anti-antigène de surface membranaire (ASM) et des anticorps anti-antigène intracellulaire (AIC) .....	13
<u>Figure 1</u> : Principe des deux techniques utilisées pour la mise en évidence des anticorps anti-neuronaux .....	21
<u>Figure 2</u> : Exemples de résultats positifs pour des anticorps anti-Hu (AIC) .....	21
<u>Figure 3</u> : Exemple de résultats positifs pour des anticorps anti-NMDAR (ASM) .....	22
<u>Figure 4</u> : Flow chart représentant les 4 bases de données interrogées et le nombre de patients atteints d'un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux suivi au CHU de LILLE entre le 1er Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022.....	42
<u>Figure 5</u> : Répartition par années des dates de diagnostic des patients de l'étude ..	43
<u>Figure 6</u> : Répartition des lieux de résidence des patients de l'étude .....	44
<u>Figure 7</u> : Répartition des spécialités médicales accueillant les patients de l'étude .	46
<u>Figure 8</u> : Répartition des présentations cliniques des patients de l'étude .....	47
<u>Figure 9</u> : Répartition du statut néoplasique des patients de l'étude en fonction du type d'anticorps anti-neuronaux .....	48
<u>Figure 10</u> : Répartition des néoplasies des patients de l'étude .....	49
<u>Figure 11</u> : Répartition des patients de l'étude selon le délai entre leurs premiers symptômes et leur diagnostic .....	50
<u>Figure 12</u> : Répartition des patients selon le délai entre les premiers symptômes et la mise en place des traitement immunomodulateurs .....	51
<u>Figure 14</u> : Répartition des patients en fonction du traitement Immunomodulateur reçu .....	52
<u>Figure 14</u> : Répartition des patients en fonction du traitement immunosuppresseur reçu .....	53
<u>Figure 15</u> : Répartition des différents traitements immunosuppresseurs utilisés pour les patients de l'étude et l'évolution de cette répartition dans le temps .....	54

<u>Figure 16</u> : Evolution clinique des patients de l'étude en fonction des résultats de recherche d'anticorps anti-neuronaux .....	55
<u>Figure 17</u> : Niveau d'autonomie résiduelle des patients de l'étude en fonction des résultats de recherche d'anticorps anti-neuronaux .....	56
<u>Figure 18</u> : Répartition des patients de l'étude selon le délai entre les 1ers symptômes et le dosage des anticorps anti-neuronaux .....	57
<u>Figure 19</u> : Répartition des différents anticorps anti-neuronaux retrouvés .....	58

# Introduction

La description en 1888 par Oppenheim d'une neuropathie périphérique évoluant en parallèle d'un cancer était la première description de ce qu'on appelle aujourd'hui un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP). Ce n'est qu'en 1939 que le lien entre le cancer et les symptômes neurologiques est fait [1]. Dans les années 1940, plusieurs descriptions d'autres syndromes neurologiques paranéoplasiques sont rapportées notamment par Denny-Brown en 1948 [2]. Mais ce n'est qu'en 1965 avec Posner JB que l'appellation SNP est évoquée pour la première fois [3]. Puis dans les années 1980, ce sont les premiers anticorps des SNP qui sont identifiés avec notamment les anticorps anti-Purkinje (anti-Yo) et les anticorps anti-Hu par les équipes de John Greenlee [4] et Francesc Graus [5] respectivement.

Les encéphalites auto-immunes ont été décrites dans les années 1960 par Brierley *et al.* puis en 1968 par Corsellis *et al.* sous le nom d'encéphalites limbiques [6].

Ces deux grands cadres de pathologies étaient initialement de rares descriptions d'équipes universitaires. Ils ont cependant profité d'avancées en immunologie (découverte de l'immunofluorescence directe et indirecte pour la recherche d'auto-réactivité dirigée contre du tissu neurologique [7]) pour gagner en importance. Les avancées en imagerie du système nerveux central (cérébrale essentiellement) ont permis de mieux appréhender ces pathologies. Une autre explication de la croissance des connaissances et de l'intérêt porté à ces pathologies est l'incidence croissante des pathologies cancéreuses [8] (notamment des cancers pulmonaires [9]).

Du fait de la rareté de ces pathologies, leur prise en charge requiert une expertise par des équipes spécialisées.

## 1. Définitions

### a. Syndromes paranéoplasiques et syndromes neurologiques paranéoplasiques

Un syndrome paranéoplasique est défini par l'apparition de manifestations cliniques d'une néoplasie sans lien avec la croissance tumorale ou la dissémination de cellules cancéreuses [10]. Ces pathologies peuvent être auto-immunes (c'est-à-dire liées à une auto-réactivité) ou non. On peut donner comme exemples de syndromes paranéoplasiques non auto-immuns le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (*AntiDiuretic Hormone*) ou le syndrome de Cushing satellites du carcinome bronchopulmonaire à petites cellules [11].

On définit un SNP comme une manifestation auto-immune touchant le Système Nerveux Central (SNC), le Système Nerveux Périphérique (SNP) et/ou le Système Nerveux Autonome (SNA). L'atteinte peut être uni ou multi-focale, elle est satellite d'un cancer et se caractérise par la présence d'un auto-anticorps spécifique de la partie du système nerveux touchée. On met en évidence cet anticorps dans le sang et/ou le liquide cérébro-spinal (LCS) [12].

Les syndromes neurologiques sont répartis en 2 catégories:

- Les atteintes du SNC avec :



- L'encéphalite limbique paranéoplasique, liée aux anticorps anti-Hu ou aux anti-Ma2, associée au carcinome bronchopulmonaire à petites cellules et au séminome testiculaire respectivement [13] [14],
  - La cérébellite paranéoplasique, liée aux anticorps anti-Yo associée aux cancers gynécologiques (ovariens et mammaires surtout) [15],
  - L'opsoclonus-myoclonus en association avec de nombreux anticorps anti-neuronaux (anticorps anti-Ri [16], anti-Hu [17], anti-Yo [18], ...) et néoplasies différentes (carcinome bronchopulmonaire à petites cellules, cancers ovariens, mélanomes [16], ...),
  - La myélopathie isolée et l'encéphalomyélite, associés aux anticorps anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 ou anti-amphiphysine [19]
  - La rétinopathie paranéoplasique, appelée CAR syndrome (*Cancer Associated Retinopathy*), associée aux anticorps anti-récoverine et à de nombreux types de cancers (pulmonaire, cutané, gynécologique, ...) [20].
- Les atteintes du SNP :
- La neuropathie sensitive subaiguë, associée aux anticorps anti-Hu et au carcinome bronchopulmonaire à petites cellules [13],
  - Le syndrome de Lambert-Eaton, associé aux anticorps anti-VGCC et au carcinome bronchopulmonaire à petites cellules [21],

- La neuropathie sensitivo-motrice et/ou dysautonomique, comme par exemple le syndrome de pseudo-obstruction gastro-intestinale, qui présentent les mêmes associations d'anticorps et de tumeurs que les myélites [22],
- Le syndrome de Morvan, associé aux anticorps anti-CASPR2 et satellite d'un thymome malin [23],
- Le Stiff-person syndrome (ou syndrome de la personne raide), moins souvent paranéoplasique et associés aux anticorps anti-GAD65 [24] et anti-amphiphysine [25].

#### b. Encéphalites Auto-Immunes

Les EAI sont définies par une atteinte encéphalique à l'origine de troubles neuropsychiatriques en lien avec une réaction auto-immune médiée par un ou plusieurs anticorps [26] [27].

Les EAI peuvent être associées à un cancer mais moins fréquemment que les SNP [28].

La notion d'EAI renvoie classiquement à l'encéphalite limbique, définie par une atteinte inflammatoire du système limbique en partie ou dans son ensemble. Ceci provoque une amnésie antérograde, des troubles psycho-comportementaux voire une confusion ou un coma, associés le plus souvent à des crises d'épilepsie à point de départ temporal interne [27].

Mais il existe des EAI, non limbiques, avec des caractéristiques cliniques plus spécifiques de certains anticorps. C'est le cas de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR qui s'associe à des troubles psychiatriques à type d'hallucinations ou de syndrome catatonique, à des mouvements dyskinétiques, à une dysautonomie et à un état de mal épileptique inaugurale [29]. Nous pouvons également citer l'encéphalite à anticorps anti-Lgi1, d'installation plus lente avec une atteinte cognitive prédominante [30]. L'encéphalite à anticorps anti-IGLON5, elle, s'installe sur de nombreux mois, se rapprochant des tableaux neurodégénératifs avec des troubles du sommeil et des troubles bulbaires [31].

D'autres EAI sont dites épileptiques car elles se présentent par des crises d'épilepsie inaugurales sévères et prolongées, parfois seule atteinte clinique de ces encéphalites (EAI à anticorps anti-GABA<sub>A</sub>r ou anti-GABA<sub>B</sub>r [32]). Ces encéphalites représentent jusqu'à 20% des NORSE (*New Onset Refractory Status Epilepticus*) et FIREs (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*), qui correspondent à des présentations épileptiques inaugurales et réfractaires aux traitements anti-épileptiques, amenant à une prise en charge en service de réanimation avec un pronostic sombre [33].

Les SNP et EAI sont regroupés dans un seul cadre nosologique du fait de leur association à un anticorps anti-neuronal dirigé contre une ou plusieurs parties du système nerveux, que celui-ci soit paranéoplasique ou non. D'autres syndromes neurologiques associés aux anticorps anti-neuronaux sont souvent inclus dans ce cadre nosologique, comme le Stiff-person syndrome non paranéoplasique associé aux anticorps anti-GAD65.

D'autres entités pathologiques sont apparentées mais mises de côté du fait d'une connaissance plus ancienne des mécanismes physiopathologiques, comme la myasthénie qui peut être paranéoplasique sur un thymome.

Certaines encéphalites ne sont pas incluses dans ce cadre du fait d'une connaissance imparfaite de leur physiopathologie, comme par exemple l'encéphalite de Rasmussen. Celle-ci se définit par l'apparition progressive, chez un enfant ou un jeune adulte, d'une épilepsie focale résistante aux traitements anti-épileptiques, évoluant jusqu'à une hémiplégie, associés à des troubles cognitifs en lien avec une atrophie unilatérale hémisphérique d'origine inflammatoire [34].

### c. Les anticorps anti-neuronaux

Les anticorps dirigés contre un antigène du système nerveux central, périphérique et/ou autonome, appelés anticorps anti-neuronaux, sont divisés en deux sous-groupes (Tableau 1) :

- Les anticorps anti-antigène intracellulaire (AIC), anciennement anti-onconeuronaux, sont dirigés contre des antigènes du cytoplasme ou du noyau cellulaire et sont souvent associés à une néoplasie [35],
- Les anticorps anti-antigène de surface membranaire (ASM), anciennement anti-neuropiles, sont dirigés contre des récepteurs protéiques de neurotransmetteurs et sont moins souvent associés à une néoplasie que les AIC [36].

	ASM	AIC
<b>Spécificités</b>	<b>Anti-NMDAR</b> , Anti-Lgi1, Anti-CASPR2, anti-GABAar, anti-Tr/DNER, anti-IGLON5, ... [37]	<b>Anti-Hu</b> , Anti-Yo, Anti-GAD65, Anti-CV2/CRMP5, Anti-Ri, Anti-Ma1/Ma2, ... [38]
<b>Association à une néoplasie</b>	<b><u>Inconstante, dépendante de l'anticorps :</u></b> - >90% pour les anti-VGCC, - <1% pour les anti-IGLON5 [37]	<b><u>Souvent associés à une néoplasie (&gt;70% des cas, sauf pour les anti-GAD65)</u></b>  [13] [18] [21]
<b>Physiopathologie</b>	<u>Blocage synaptique réversible</u> par internalisation des récepteurs aux neurotransmetteurs en lien avec une <u>activation des lymphocytes B</u> [39]	Réponse immunitaire <u>lymphocytaire T cytotoxique</u> occasionnant des <u>lésions neuronales irréversibles</u> [40]
<b>Réponse à l'immunothérapie</b>	<b><u>Souvent bonne</u></b>  [30] [41] [42]	<b><u>Mauvaise</u></b>  [43]
<b>Matrice de prélèvement</b>	<b><u>LCS surtout</u></b> (sauf anti-LGI1 présents plus souvent dans le sang) [44]	<b>LCS et sang</b>  [44]

**Tableau 1 : Caractéristiques générales des anticorps anti-antigène de surface membranaire (ASM) et des anticorps anti-antigène intracellulaire (AIC)**

LCS = Liquide Cérébro-Spinal

Les études qui ont analysé les différents isotypes d'immunoglobulines (Ig) ont montré que seul l'isotype IgG était associé de manière significative aux SNP/EAI [45]. Les autres isotypes (IgA et IgM) étaient retrouvés en proportion identique chez les sujets malades et les sujets sains [46].

Ces anticorps anti-neuronaux peuvent aussi être divisés en 3 groupes selon leur probabilité d'être associé à un cancer, indépendamment de leur cible antigénique [12]:

- Les anticorps à haut risque d'être paranéoplasique, soit un risque >70% (ex : anti-Hu, anti-CV2, anti-Yo, anti-Ma2, ...),
- Les anticorps à risque modéré d'être paranéoplasique, soit un risque entre 30 et 70% (ex : anti-AMPAR, anti-mGluR5, anti-NMDAR, ...),
- Les anticorps à faible risque d'être paranéoplasique, soit un risque <30% (ex : anti-GAD65, anti-LGI1, anti-IGLON5, anti-DPPX, ...).

## 2. Epidémiologie

En France, on compte plus de 200 nouveaux cas de SNP et EAI par an (soit une incidence de 3,2/million d'habitants/an) [47], avec une incidence croissante. Cette incidence est variable en fonction des régions, la région Rhône-Alpes comptant la plus grande incidence (7,5/million d'habitants/an), possiblement en lien avec la proximité du Centre de Référence des Maladies Rares (CRMR) des SNP et EAI de LYON.

Dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais, l'incidence est décrite inférieure

à 0,8/million d'habitants/an [47]. Ces départements sont pourtant ceux qui présentent l'incidence de cancers la plus élevée de France métropolitaine chez l'homme et la 2<sup>ème</sup> chez la femme [48] (~3400 nouveaux cas de cancer/million d'habitants/an [49]). L'ensemble évoque la possibilité d'un sous-diagnostic régional des SNP et EAI dans ces départements.

Ces calculs d'incidence de SNP et d'EAI prennent en compte uniquement les syndromes classiquement décrits (développés en 1.a. et 1.b.). D'autres études ont utilisé une classification plus large (incluant les myosites paranéoplasiques) aboutissant à des incidences plus élevées (incidence des SNP/EAI à 8,9/million d'habitants/an pour Vogrig *et al.* [9] dans la région de Venise). Cette étude italienne retrouvait qu'un cancer sur 334 était concerné par un SNP, soit 0,3% des cancers [38].

Il est possible que l'incidence des SNP/EAI continue d'augmenter dans les années à venir pour plusieurs raisons :

- Une meilleure connaissance de ces pathologies grâce à une recherche active sur ce sujet (<https://clinicaltrials.gov/search?cond=Paraneoplastic%20Neurological%20Syndrome>),
- De meilleures capacités diagnostiques avec des équipes de biologistes spécialisés en immunologie dans les dosages des anticorps anti-neuronaux, ainsi qu'une labellisation de certains laboratoires en Laboratoire de Biologie Médicale de Référence (LBMR),

- Un meilleur accès aux tests diagnostiques des anticorps anti-neuronaux avec la commercialisation d'immunodots simples à utiliser, mais avec un risque non négligeable de faux positifs/négatifs si utilisés seuls (performances des tests diagnostiques développées plus bas),
- L'utilisation croissante de l'immunothérapie (inhibiteurs de check point immunitaires) dans la prise en charge des cancers [47]. Ces nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses entraînent par leur mécanisme d'action un risque d'auto-réactivité immunitaire et donc un risque de développer un SNP/EAI immuno-induit [15].

### 3. Physiopathologie

#### a. Syndrome Neurologique associé à anticorps anti-antigène intracellulaire

La pathogénie directe de l'AIC semble peu probable du fait de la localisation intracellulaire de l'antigène, de l'absence de maladie après transfert sérique expérimental chez l'animal [40] et de l'absence de marqueurs d'activation du complément ou de complexes immuns dans les analyses anatomopathologiques [50]. Une réponse immunologique à la néoplasie sous-jacente médiée par les lymphocytes T auto-réactifs est le plus probable. L'activation des lymphocytes T serait en lien avec une présentation des antigènes intracellulaires par les cellules présentatrices d'antigènes après apoptose des cellules tumorales.



L'atteinte histologique se caractérise par des infiltrats lymphocytaires TCD4+ helper et TCD8+ cytotoxiques périvasculaires [51], des granulomes constitués de cellules macrophagiques et épithélioïdes ainsi que par une perte neuronale [40] [52]. De nombreuses tumeurs (notamment les carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules, les tératomes, les cancers gynécologiques et les tumeurs hématologiques [44]) expriment des protéines neuronales à risque d'auto-réactivité immunitaire sans que cela ne soit systématiquement associé à un SNP [50]. Il a par ailleurs été démontré que certains génotype HLA (HLA DRB1\*13:01, DQA1\*01:03 et DQ1B\*06:03) étaient retrouvés de manière significativement plus fréquente chez les patients atteints de cérébellite à anti-Yo satellite d'un cancer ovarien par rapport aux sujets sains [53].

La rupture de tolérance immunitaire apparaîtrait donc lors de la rencontre entre une tumeur à risque et un terrain génétique à risque.

#### b. Syndrome Neurologique associé à anticorps anti-antigène de surface membranaire

Les ASM ont pour cible antigénique des protéines de surface membranaire (récepteurs synaptiques aux neurotransmetteurs, canaux ioniques, protéines de signalisation membranaire, ...) et entraînent leur inactivation soit par liaison directe (anticorps anti-GABA<sub>A</sub>r) ou indirecte (anticorps anti-Lgi1), soit par internalisation de récepteurs protéiques (anticorps anti-NMDAR) [26].

Pour les anticorps anti-NMDAR, l'atteinte neurologique découle directement du mécanisme d'internalisation des récepteurs glutamatergiques au NMDA, induisant la diminution de la neurotransmission glutamatergique activatrice [26].

Il existe de plus un rôle du complément, activé par le couple antigène-anticorps IgG1 et une activation des lymphocytes B et des plasmocytes à l'origine de la réponse immunitaire. Dans les analyses histologiques, on retrouve ces lymphocytes B en région périvasculaire et l'analyse du LCS retrouve une production intrathécale d'immunoglobulines (IgG1, IgG3 et IgG4). Ceci soutient l'hypothèse de l'activation du complément et l'opsonisation des protéines membranaires ciblées [50] [52].

Certains contextes peuvent favoriser cette auto-immunité comme :

- Une infection neuro-méningée à HSV (*Herpes Simplex Virus*), pouvant précéder une encéphalite à anti-NMDAR. Cela est à mettre en lien avec la lyse neuronale causée par ce virus et le relargage de différents récepteurs synaptiques dans l'espace extra-cellulaire, entraînant la production d'anticorps spécifiques contre ces récepteurs [54],
- Une tumeur bénigne (tératome de l'ovaire pour l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR [55])
- Un haplotype HLA spécifique pour certaines encéphalites (liées aux anticorps anti-Lgi1 [56], anti-IGLON5 [57]).

#### 4. Démarche diagnostique

##### a. Suspicion diagnostique

Un SNP ou une EAI doivent être évoqués devant l'apparition classiquement subaiguë en moins de 3 mois d'un des syndromes précédemment décrits (détaillés en 1a et 1b). La présentation clinique peut motiver la réalisation d'examens complémentaires comme :

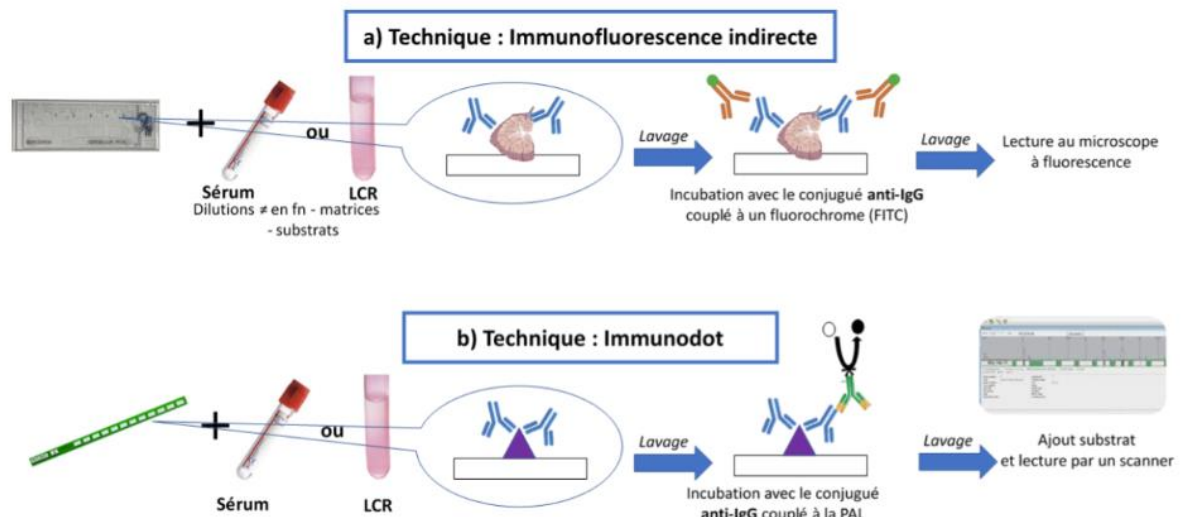
- L'IRM cérébrale pouvant montrer des hypersignaux FLAIR tempo-mésiaux bilatéraux [31] ou des images plus spécifiques d'une auto-réactivité dans le cadre des EAI (hypersignaux et rehaussements au Gadolinium radiaires périvasculaires dans l'encéphalite à anticorps anti-GFAP [58]),
- L'Electroencéphalogramme (EEG) pouvant montrer un foyer épileptogène temporal uni ou bilatéral pour les encéphalites limbiques [31], ou des patterns plus spécifiques comme l'« extreme delta-brush », évocateur de l'encéphalite à anticorps anti-NMDAR [59]),
- L'Electroneuromyogramme (ENMG), pour la neuropathie sensitive [13], ou le Stiff-person syndrome [60],
- L'analyse cytologique et la recherche de bandes oligoclonales dans le LCS peuvent apporter une aide au diagnostic. La présence de bandes oligoclonales dans le LCS est décrite dans plus de 60% des atteintes du SNC, et dans moins de 30% dans les atteintes du SNP [61]. Une méningite lymphocytaire modérée est aussi décrite dans plus de 60% des atteintes du SNC, et entre 30 et 60% dans les SNP/EAI à anti-Hu [61].

## b. Dosages des anti-neuronaux

La recherche d'anticorps anti-neuronaux permet de confirmer le diagnostic. Celle-ci doit être réalisée dans le sang et le LCS (surtout en cas d'atteinte clinique du SNC), le plus rapidement possible et avant la mise en place des traitements. Pour les ASM, l'analyse du LCS peut se révéler parfois être la seule positive [12] ou la seule à avoir une valeur diagnostique [59].

Le recherche des anticorps anti-neuronaux est classiquement réalisée par les techniques suivantes :

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) qui objective ou non la présence d'un aspect de fluorescence caractéristique d'un ou plusieurs anticorps anti-neuronaux sur tissus d'origine animale (coupe de cervelet de singe ou de rat, coupe d'hippocampe de rat). L'IFI peut aussi être réalisée sur cellules transfectées fixées, obtenues à partir d'une lignée cellulaire ayant subi l'incorporation d'un gène codant pour la protéine d'intérêt ciblée par l'anticorps recherché. L'utilisation des différents substrats dépend de l'objectif du test (dépistage ou identification). Les cellules transfectées permettent d'identifier des anticorps dirigés uniquement contre les antigènes pour lesquels la transfection a été réalisée, et interviennent en confirmation après un dépistage sur tissus d'origine animale (Figures 1, 2 et 3),
- L'immunodot recherche une auto-réactivité sur un panel d'épitopes antigéniques proposés. Cette technique est commercialisée par des industriels avec des risques de faux positifs/négatifs importants et variable entre les kits (Figures 1 et 2)

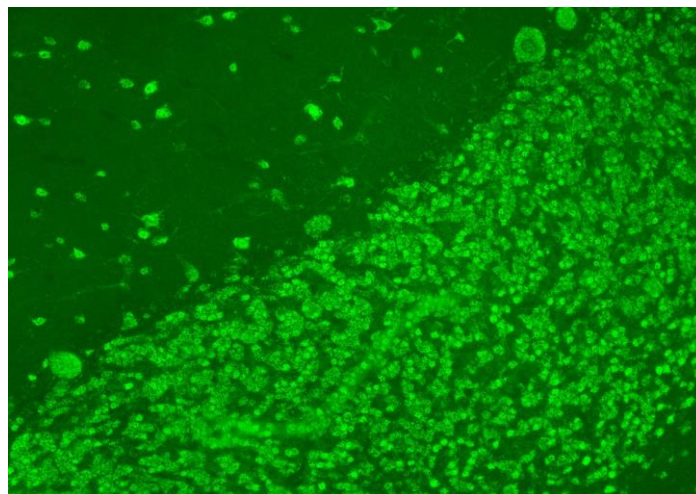


**Figure 1 : Principe des deux techniques utilisées pour la mise en évidence des anticorps anti-neuronaux**

LCR = Liquide Céphalo-Rachidien

Schémas fournis par le Dr ROGEAU Stéphanie du Laboratoire d'Immunologie du CHU de LILLE

**A**



**B**

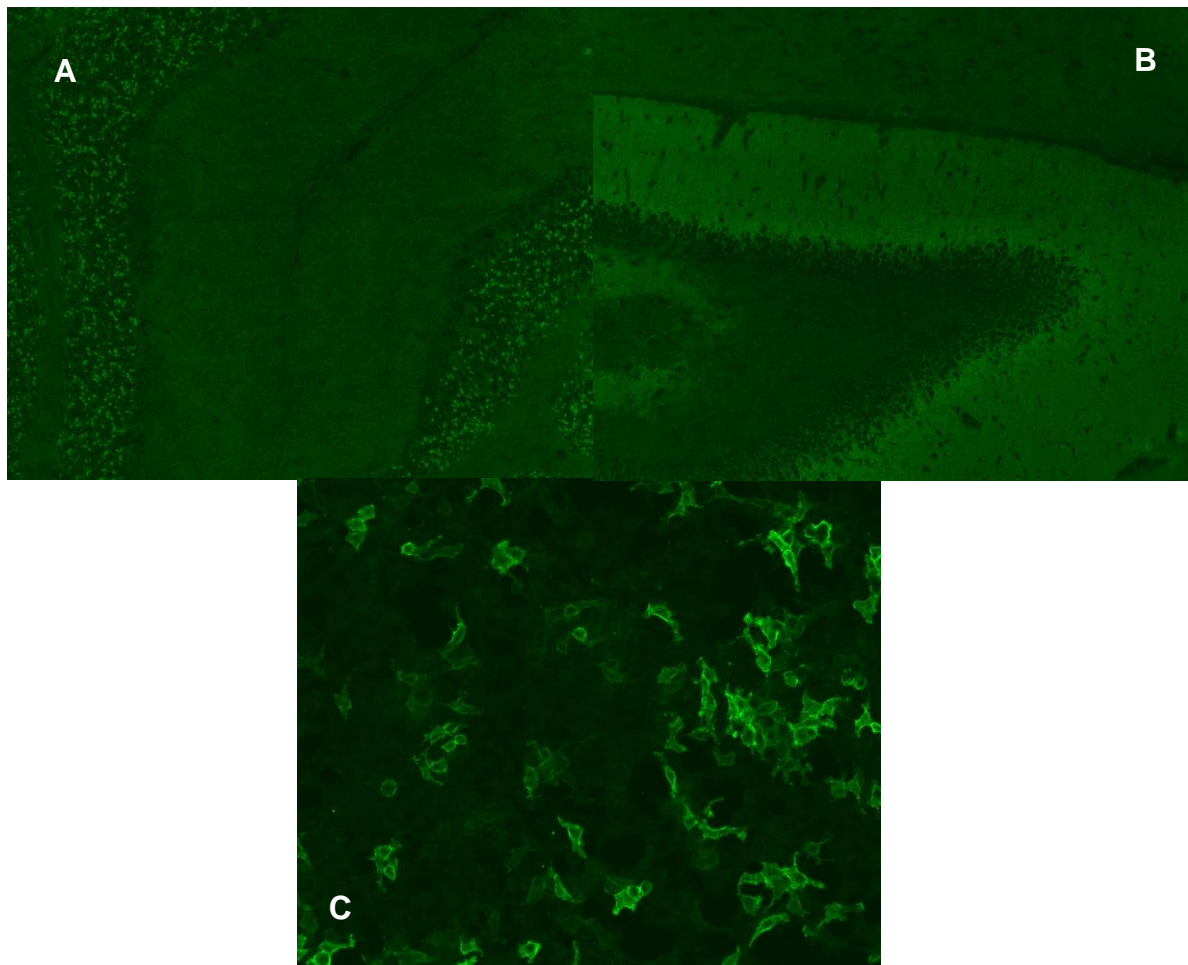
	Et	Co	Tr	GAD65	Zic4	Titin	SOX1	Rec	Hu	Yo	Ri	Ma2/Ta	CV2	Amp
PNS12/ 54-99	o	+++	o	o	o	o	o	o	+++	o	o	o	o	o
Et	-1	192	2	2	1	0	2	1	86	1	1	1	1	0
	o	+++	o	o	o	o	o	o	+++	o	o	o	o	o

**Figure 2 : Exemples de résultats positifs pour des anticorps anti-Hu (AIC)**

(A) Aspect de fluorescence en IFI sur cervelet de singe compatible avec des anticorps anti-Hu.

(B) Immunodot positif aux anticorps anti-Hu à 3+ (signifiant une forte concentration d'anticorps dans la matrice étudiée).

Images fournies par l'équipe du Laboratoire d'Immunologie de LILLE



**Figure 3 : Exemple de résultats positifs pour des anticorps anti-NMDAR (ASM)**

(A) IFI sur cervelet de rat,

(B) IFI sur hippocampe de rat,

(C) IFI sur cellules transfectées.

*Images fournies par l'équipe du Laboratoire d'Immunologie du CHU de LILLE*

Les recommandations de l'étude de Höftberger *et al.* [62] sont de réaliser une IFI en dépistage et de compléter les explorations pour l'identification d'une spécificité antigénique par un immunodot ou IFI sur cellules transfectées. Il est démontré que l'utilisation systématique des deux techniques permet d'obtenir de meilleures capacités diagnostiques [63].

L'utilisation isolée d'un immunodot a montré des capacités diagnostiques variables, notamment en fonction des spécificités antigéniques testées, avec parfois une spécificité très faible rendant cet examen peu fiable sans IFI associée [63].

Ces recommandations sont appliquées au Laboratoire d'Immunologie du CHU de Lille. L'IFI est réalisée en premier pour la recherche d'AIC (sur cervelet de singe) et d'ASM (sur cervelet et hippocampe de rat) en tant que méthode de dépistage. Une méthode de confirmation est réalisée avec un immunodot pour les AIC et une IFI sur cellules transfectées pour les ASM. Dans certaines situations complexes, des prélèvements peuvent être envoyés au Centre de Référence des Maladies Rares (CRM) de LYON pour confirmation, correction du résultat ou aide au diagnostic en cas d'incertitude.

Du fait d'une incidence faible de ces pathologies et d'un spectre clinique large, les recherches d'anticorps anti-neuronaux sont assez fréquemment demandées mais leur rendement diagnostique reste faible, de seulement 2,15% dans l'étude de Gadoth *et al.* [64].

### c. Recherche d'une néoplasie

Lorsqu'un SNP/EAI est suspecté, si aucune néoplasie n'est connue, la recherche de celle-ci doit être exhaustive et initiée dès que possible.

Le SNP est souvent la première manifestation d'un cancer encore inconnu [28], renvoyant au concept de « burn-out tumor ». Cette dernière correspond à une néoplasie de petite taille, difficile à détecter, que le système immunitaire adaptatif a réussi à contenir au prix de la production d'anticorps anti-neuronaux et de la réaction croisée avec le système nerveux [65].

Après un examen clinique exhaustif, il est recommandé de réaliser un examen d'imagerie par scanner thoraco-abdomino-pelvien en première intention. Celui-ci doit être associé à une mammographie pour les femmes et une échographie testiculaire pour les hommes du fait de la faible sensibilité du scanner pour les cancers de ces organes [43]. Quand un tératome ovarien ou une néoplasie gynécologique sont suspectés, il faut réaliser en plus une échographie endovaginale ou une IRM pelvienne [45]. Si aucune néoplasie n'a été dépistée, il est conseillé de réaliser une tomographie par émission de positons corps entier [43]. Si aucune néoplasie n'est identifiée sur ce premier bilan, les recherches complémentaires sont orientées par l'anticorps en cause et peuvent être répétées tous les 4 à 6 mois pendant au moins 2 ans, et parfois même jusqu'à 4 ans en fonction du risque de néoplasie [66] [67]. Dans les syndromes associés aux anticorps à faible risque tumoral, la recherche de néoplasie peut être réalisée une seule fois seulement au moment du diagnostic sans nécessité de renouvellement [12].

#### d. Critères diagnostiques

Du fait de la diversité des présentations cliniques, de la complexité de ces pathologies et de leur diagnostic, certains auteurs ont proposé d'uniformiser les pratiques à l'aide de critères diagnostiques.

C'est l'équipe de Graus *et al.* qui a établi les critères diagnostiques les plus récents de SNP en 2021 [12]. Ces critères reposent sur un triptyque simple :

- Une présentation clinique classique de SNP (Cf 1a),
- La positivité d'un anticorps anti-neuronal à risque néoplasique modéré ou élevé,



- L'existence ou la découverte d'un cancer classiquement associé à la présentation clinique et à l'anticorps, ou ayant fait la preuve d'exprimer l'antigène cible de l'anticorps retrouvé.

En fonction de la présence ou de l'absence de ces critères auxquels sont associés des points, le PNS-score (*Paraneoplastic Neurological Syndrome*) proposé par Graus *et al.* permet de retenir un diagnostic défini, probable, possible ou d'exclure le diagnostic.

Des critères diagnostiques sont aussi proposés pour les encéphalites limbiques [27]. Selon ces critères, le diagnostic requiert :

- L'apparition subaiguë (<3 mois) de troubles mnésiques antérogrades, de crises d'épilepsie ou de symptômes psychiatriques évocateurs d'une atteinte du système limbique,
- L'existence d'hypersignaux T2 bilatéraux des lobes temporaux internes à l'IRM cérébrale en séquence FLAIR,
- La présence d'un des deux critères suivants :
  - Une méningite lymphocytaire à la ponction lombaire
  - Des anomalies lentes ou paroxystiques en région temporale sur l'EEG
- L'exclusion de diagnostics différentiels.

D'autres critères diagnostiques spécifiques sont proposés pour les encéphalites à anticorps anti-NMDAR [27] ou les encéphalites à anticorps anti-Lgi1 [68].

La découverte plus récente d'entités telles que l'encéphalite à anticorps anti-IGLON5, qui présente une cinétique d'évolution des troubles plus lente et plus chronique, rend parfois difficile l'application de ces critères.

## 5. Pronostic et prise en charge

### a. Pronostic

Le pronostic est très variable étant donné le large spectre clinique de ces pathologies et le nombre d'anticorps impliqués, mais il peut être sombre pour deux raisons.

La première est leur association à une néoplasie sous-jacente potentiellement de mauvais pronostic comme par exemple les carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules.

Giometto *et al.* ont montré que 37% des décès de patients atteints de SNP sont dus à l'évolution de la néoplasie. L'évolution du SNP représente quant à elle 27% des décès [69].

La seconde raison est la rapidité d'installation des symptômes qui sont souvent sévères et handicapants, associé à une méconnaissance de ces pathologies rares pouvant aboutir à un retard diagnostique et donc de prise en charge [28] [70].

Il est décrit un pronostic plus sombre des SNP/EAI médiés par des AIC (aboutissant à la mort neuronale) par rapport à ceux médiés par des ASM (atteinte fonctionnelle réversible) [45].

## b. Prise en charge

Du fait de la faible incidence de ces pathologies et de l'absence d'essais cliniques randomisés sur la prise en charge thérapeutique des SNP/EAI (quelques méta-analyses rétrospectives seulement [71,72]), les recommandations de traitements sont avant tout basées sur des avis d'expert.

Au CRMR de LYON, l'équipe du Pr HONNORAT a proposé un algorithme thérapeutique selon le niveau de certitude du diagnostic [22].

Le premier élément et le plus important à la phase initiale est le traitement de la néoplasie causale, s'il y en a une, qui conditionne en grande partie le pronostic du SNP.

Le deuxième élément est l'introduction d'un traitement immunomodulateur par corticoïdes (CTC) en bolus, Immunoglobulines Intraveineuses (IgIV) et/ou Echanges Plasmatiques (EP), à débiter dès que possible en parallèle de la recherche et de la prise en charge néoplasique.

En cas de tableau clinique sévère et après la prise en charge de la néoplasie, il peut être proposé un traitement immunosuppresseur (Cyclophosphamide et/ou Rituximab notamment) pour une durée d'au moins 6 à 12 mois, à réévaluer régulièrement en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

En parallèle, une prise en charge symptomatique avec des traitements non spécifiques (anti-épileptiques, mesures réanimatoires, ...) doit être initiée.

## 6. Centre de Référence et de Compétences

En France, un Centre de Référence des Maladies Rares (CRMR) des SNP et EAI a été créé en 2007 au CHU de LYON. Le CRMR a contribué à de nombreuses avancées dans ce domaine :

- La création d'une base de données nationale des SNP et EAI appelée BRAINDYS à l'origine de nombreux travaux [73] [74] [75],
- La mise en place et la coordination d'essais thérapeutiques visant à objectiver l'efficacité des traitements déjà utilisés (Essai « lasON » en cours, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02343211?cond=Paraneoplastic%20Neurological%20Syndrome&rank=1>),
- Le recueil et la collection de prélèvements de sérum et de LCS pour l'aide au diagnostic et aussi à la recherche [76]. Ces collections sont à l'origine de la découverte régulière de nouveaux anticorps anti-neuronaux (anti-AK5, anti-TRIM9, anti-Arghap5 [77]),
- La coordination de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire nationales ayant pour but d'aider à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des SNP et EAI.

Il existe deux Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR) des SNP et EAI : un à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris, un autre au CHU de Saint-Etienne. Ces CCMR ont pour but de répartir l'expertise diagnostique et thérapeutique des SNP/EAI en France.

Cependant, du fait de la rareté de ces pathologies, de leur complexité et de l'importance de leur prise en charge rapide, cette organisation centralisée en trois centres d'expertise semble insuffisante.

C'est dans cet objectif qu'un dossier de candidature du CHU de LILLE pour devenir CCMR SNP/EAI a été déposé, de façon soutenue et accompagnée par le CRMR de LYON. A noter qu'en parallèle de ce projet, le laboratoire biologique d'immunologie (Pr LABALETTE) du CHU de Lille a reçu récemment le label Laboratoire de Biologie Médicale de Référence (LBMR). Cette labellisation permet de garantir la rapidité et la qualité d'expertise des dosages d'anticorps anti-neuronaux, importantes pour la mise en place d'un CCMR SNP/EAI au CHU de LILLE.

## 7. Objectifs de la thèse

Dans l'objectif final d'améliorer l'accueil et le parcours de soin des patients suspects de SNP et EAI, ce travail a pour but de réaliser le dénombrement des patients pris en charge au CHU de LILLE pour ces pathologies.

Les objectifs secondaires consistent à :

- Décrire la démarche diagnostique des patients du premier symptôme au diagnostic,
- Décrire le parcours de soin des patients à partir du diagnostic.

Le critère de jugement principal est le nombre de patients pour qui un diagnostic de SNP ou EAI a été posé ou pour qui un suivi a été réalisé au CHU de LILLE entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022.

Le diagnostic de SNP était retenu à l'aide des critères de Graus *et al.* de 2021 [12], si le diagnostic était probable ou défini (développé en 4.d.).

Le diagnostic d'EAI était défini par la présence d'un syndrome clinique compatible associé à un anticorps anti-neuronal. En l'absence d'anticorps anti-neuronal, le diagnostic était porté après exclusion des diagnostics différentiels.

De plus, nous retenions comme faisant partie de ce cadre diagnostique tout patient présentant un tableau neurologique bien caractérisé avec un anticorps anti-neuronal habituellement associé à cette présentation clinique (par exemple le Stiff-man syndrome à anticorps anti-GAD65).

Les critères de jugement secondaires sont :

- La description des patients atteints de SNP/EAI pris en charge au CHU de LILLE,
- La description des spécialités médicales accueillant les patients,
- La description des différents tableaux cliniques ainsi que le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic,
- La description de la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que le délai entre les premiers symptômes et l'initiation des traitements,

- La description de l'évolution clinique des patients et de leur état d'autonomie résiduelle à la fin du suivi,
- Les résultats et le rendement des explorations biologiques immunologiques réalisées au laboratoire d'immunologie du CHU de LILLE.

# Matériels et Méthodes

## 1. Population source

La population source correspond à tous les patients pris en charge au CHU de LILLE (consultations, hospitalisations et passages aux urgences) du 1<sup>er</sup> Janvier 2008 au 30 Septembre 2022. Le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 correspond à la date du début du recueil de données informatisées du logiciel INCLUDE<sup>®</sup>, développé plus bas.

## 2. Critères d'inclusion/exclusion

Les patients inclus devaient être majeurs à la date du 30 Septembre 2022.

Ils devaient avoir réalisé au moins une consultation ou hospitalisation au CHU de LILLE entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022.

Un diagnostic de SNP, d'EAI ou d'un autre syndrome neurologique associé à un anticorps anti-neuronal devait avoir été posé lors de la prise en charge médicale (Cf 7. Objectifs).

Les différents syndromes cliniques retenus dans les critères d'inclusion étaient (classés par ordre de fréquence) :

- l'encéphalite limbique auto-immune
- l'encéphalite limbique paranéoplasique
- la cérébellite paranéoplasique
- l'encéphalite à anti-NMDAR
- le Stiff-person syndrome



- la neuropathie sensitive subaiguë
- l'encéphalite épileptique
- l'encéphalite à anti-Lgi1
- la neuropathie sensitivo-motrice axonale
- le syndrome de Lambert-Eaton
- l'opsoclonus-myoclonus
- le PERM syndrome ("Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus")
- l'encéphalomyélite
- l'encéphalite à anti-IGLON5
- la myélite isolée
- la méningo-radiculite
- le Syndrome de Morvan
- le CAR syndrome
- La Névrite Optique Rétro-Bulbaire

Les dossiers avec une discordance clinico-biologique en présence ou en absence d'auto-réactivité étaient discutés de manière collégiale avec le Pr ZEPHIR et le Dr ALBERTO pour évaluer la probabilité clinique du diagnostic. Seuls les diagnostics jugés probables et définis étaient inclus dans l'étude.

Les patients atteints de myasthénie paranéoplasique (par exemple satellite d'un thymome), d'une encéphalite de Bickerstaff, d'une encéphalite de Rasmussen ou d'une encéphalite à anti-MOG ont été exclus de l'étude.

### 3. Dénombrement des patients

Pour constituer de façon précise la population de l'étude, 4 outils ont été utilisés :

- a. Le premier outil est la base de données interne du CHU de LILLE nommée INCLUDE<sup>®</sup>, comprenant tous les documents informatisés des patients ayant été pris en charge au CHU depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 (courriers de consultation, d'hospitalisation, résultats d'examen complémentaire, comptes-rendus de passages aux urgences, ...). Cette base de données a été conçue pour être interrogée de façon innovante dans le cadre d'études cliniques grâce à des mots-clés. Ces mots-clés ont permis de sélectionner les dossiers d'intérêt (Mots-clés détaillés en Annexe, exemple : « encéphalite auto-immune », « syndrome neurologique paranéoplasique », « anti-Hu », ...).

Les dossiers ont ensuite été consultés pour ne garder que ceux dont le diagnostic de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux était considéré possible.

Une seconde relecture plus approfondie des dossiers sélectionnés a permis d'identifier les patients d'intérêt pour lesquels un diagnostic de SNP/EAI était probable ou défini. Cette étape a nécessité une relecture collégiale des dossiers de patients avec le Pr ZEPHIR et le Dr ALBERTO pour statuer sur la probabilité diagnostique des dossiers difficiles et exclure ceux pour lesquels il n'y avait pas assez d'argument.

- b. Le deuxième outil est la base de données interne du laboratoire d'immunologie du CHU de LILLE nommée MOLIS<sup>®</sup>, contenant tous les résultats d'examens biologiques réalisés depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 (date de la dernière mise à jour

du logiciel, les données avant cette date n'étant pas accessibles). De la même façon qu'avec INCLUDE®, cette base de données peut être interrogée avec cette fois-ci des données immunologiques, notamment les recherches d'anticorps anti-neuronaux.

- c. Le troisième outil est la liste des patients pour lesquels une analyse d'anticorps anti-neuronaux a été envoyée au CRMR de Lyon depuis les différents centres hospitaliers des départements du Nord et Pas-de-Calais entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 et le 30 Septembre 2022. Cette liste a été récupérée par le biais de Mme PICARD, attachée de recherche clinique associée au CRMR de LYON. Les dossiers des patients dont la recherche a été positive ou douteuse (par ex : « fluorescence atypique », « positif faible ») ont pu par la suite être consultés et inclus s'ils présentaient une concordance clinico-biologique suffisante.
  
- d. Le quatrième outil correspond à la liste des patients atteints de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux tenue par le Dr ALBERTO, dans le cadre de la constitution du dossier de candidature pour le CCMR au CHU de LILLE.

#### 4. Recueil des données

Le recueil des données cliniques et paracliniques a été réalisé via le logiciel médical SILLAGE® utilisé dans les services d'hospitalisation et de consultation du CHU de LILLE ainsi que le logiciel MOLIS® utilisé au laboratoire d'immunologie du CHU de LILLE.

Les données recueillies sont :

- Les caractéristiques démographiques des patients (date de naissance, sexe, lieu de résidence),

- Les spécialités médicales ayant accueilli les patients.

Si le service demandeur de la première analyse des anti-neuronaux était un service extérieur au CHU de LILLE, le service recueilli pour l'analyse était le premier service ayant pris en charge le patient à son arrivée au CHU,

- La date de début des symptômes et le type de présentation clinique,

- Le statut néoplasique et le type de tumeur,

- La date du diagnostic

- La date d'introduction et le type de traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs utilisés,

- L'évolution clinique des patients et la progression de leurs symptômes regroupées en 6 catégories. Ces catégories ne s'appuient sur aucun score connu du fait de l'absence d'échelle quantitative standardisée proposée dans la littérature. Les 6 catégories s'organisent ainsi :

- « Guérison » lorsque le patient avait entièrement récupéré de ses symptômes initiaux,

- « Amélioration partielle » lorsque le patient avait présenté une amélioration de la symptomatologie mais qu'il persistait des symptômes au dernier suivi (somatiques ou psychiatriques),
  - « Stabilisation » lorsque le patient et le médecin décrivaient une absence de modification des symptômes,
  - « Dégradation » lorsque le patient présentait une aggravation de la symptomatologie par rapport au début de la prise en charge,
  - « Décès » pour les cas où le patient était mort de la maladie neurologique ou oncologique,
- L'état d'autonomie à la fin du suivi du patient. L'échelle de Rankin est parfois utilisée dans les études pour juger de l'autonomie et de la réponse aux traitements après la prise en charge thérapeutique mais semble peu adaptée pour une perte d'autonomie en lien avec des troubles cognitifs. La classification réalisée dans cette étude est arbitraire et les patients ont été rangés dans 5 catégories :
- « Autonome » si le patient n'avait besoin d'aucune aide extérieure pour réaliser la totalité des actes de la vie quotidienne,
  - « Autonomie partielle » si le patient nécessitait une aide extérieure pour certains actes de la vie quotidienne mais restait autonome pour la majorité d'entre eux,
  - « Dépendant » lorsque le patient présentait un état d'autonomie résiduelle nécessitant une aide extérieure pour la majorité des actes de la vie quotidienne,
  - « Décédé » si le patient était décédé à la date du dernier suivi,

- La date de fin de suivi et la date de décès,
  
- La date de prélèvement des anticorps anti-neuronaux et le résultat. Ce dernier était considéré comme :
  - « Positif » en cas de marquage à l'IFI concordant à la spécificité retrouvée sur l'immunodot ou l'IFI sur cellules transfectées, ou en cas de marquage à l'IFI sans spécificité retrouvée (« marquage atypique »),
  - « Négatif » si les deux analyses étaient négatives ou si seul l'immunodot était positif sans immunofluorescence compatible.
  
- La ou les bases de données ayant permis de retrouver le patient.

## 5. Analyses statistiques

Le flow-chart a été réalisé à l'aide du site internet [www.drawnio.com](http://www.drawnio.com).

La carte de répartition des lieux de résidence des patients de l'étude a été réalisée par l'équipe du Dr MAURY Fleur et du Dr THEIS Didier du Département d'Information Médicale du CHU de LILLE grâce aux adresses des patients renseignées dans le logiciel SILLAGE®.

Les calculs des différentes moyennes, écarts-types, médianes et intervalles interquartiles ont été réalisés via le logiciel EXCEL®, de même que les répartitions en pourcentages permettant la réalisation de graphiques en camembert ou « pie-charts ».

Le calcul d'incidences dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais a nécessité les chiffres de recensement de populations publiées par l'Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), soit 4,1 millions d'habitants environ pour les années 2009, 2014 et 2020 dans ces deux départements.

Le calcul du rendement diagnostique des explorations immunologiques a été réalisé en prenant le nombre de patients pris en charge au CHU de LILLE pour qui un diagnostic de SNP/EAI séropositif a été posé, divisé par le nombre de patients pour qui un dosage d'anticorps anti-neuronal a été réalisé émanant du CHU de LILLE.

Pour la présentation de la répartition des traitements utilisés et la réalisation des diagrammes de Venn, nous avons utilisé le site internet

<https://venndiagram.imageonline.co/fr/>.

## 6. Cadre réglementaire

Cette étude a été déclarée à la CNIL par l'intermédiaire du CHU de LILLE le 11 janvier 2023. S'agissant d'un travail observationnel de recueil de données rétrospectives, une lettre d'information a été envoyée à l'ensemble des patients incluables (n=119) avec un formulaire d'opposition à renvoyer en cas de désaccord du patient pour l'utilisation de ses données.

# Résultats

1. Nombre de patients suivis au CHU de LILLE pour un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022

L'interrogation de la base de données INCLUDE<sup>®</sup> a permis de trouver 1514 dossiers. Parmi eux, 1419 ont été exclus du fait de l'absence de données conclusives en rapport avec l'hypothèse diagnostique, ou bien du fait de données insuffisantes. Seuls 95 patients d'intérêt ont été retenus issus d'INCLUDE<sup>®</sup>.

L'interrogation de la base de données MOLIS<sup>®</sup> a été réalisé sur 11872 demandes de recherche d'anticorps anti-neuronaux, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 et le 30 Septembre 2022. Cela correspondait à 6745 patients dont 3829 pris en charge au CHU et 2916 dans des centres hospitaliers périphériques des départements du Nord et du Pas-de-Calais. Sur ces 6745 patients, 117 patients avaient un résultat positif pour la recherche des anticorps anti-neuronaux. Parmi ces 117 patients, 48 ont été retenus comme incluables pour l'étude après exclusion des faux positifs et des patients extérieurs au CHU de LILLE.

L'analyse de la liste du CRMR de LYON contenait 86 patients avec une recherche d'anticorps positive parmi les 1697 demandes d'analyse envoyées entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2010 et le 30 Septembre 2022 depuis les départements du Nord et du Pas-de-Calais (dont 1372 du CHU de Lille). Parmi les 86 résultats positifs, 69 patients étaient pris en charge au CHU de LILLE et 42 ont été inclus, après exclusion des faux positifs et de ceux dont les données étaient insuffisantes.



Enfin, l'analyse de la liste du Dr ALBERTO retrouvait 59 patients d'intérêt dont 43 patients qui ont été inclus.

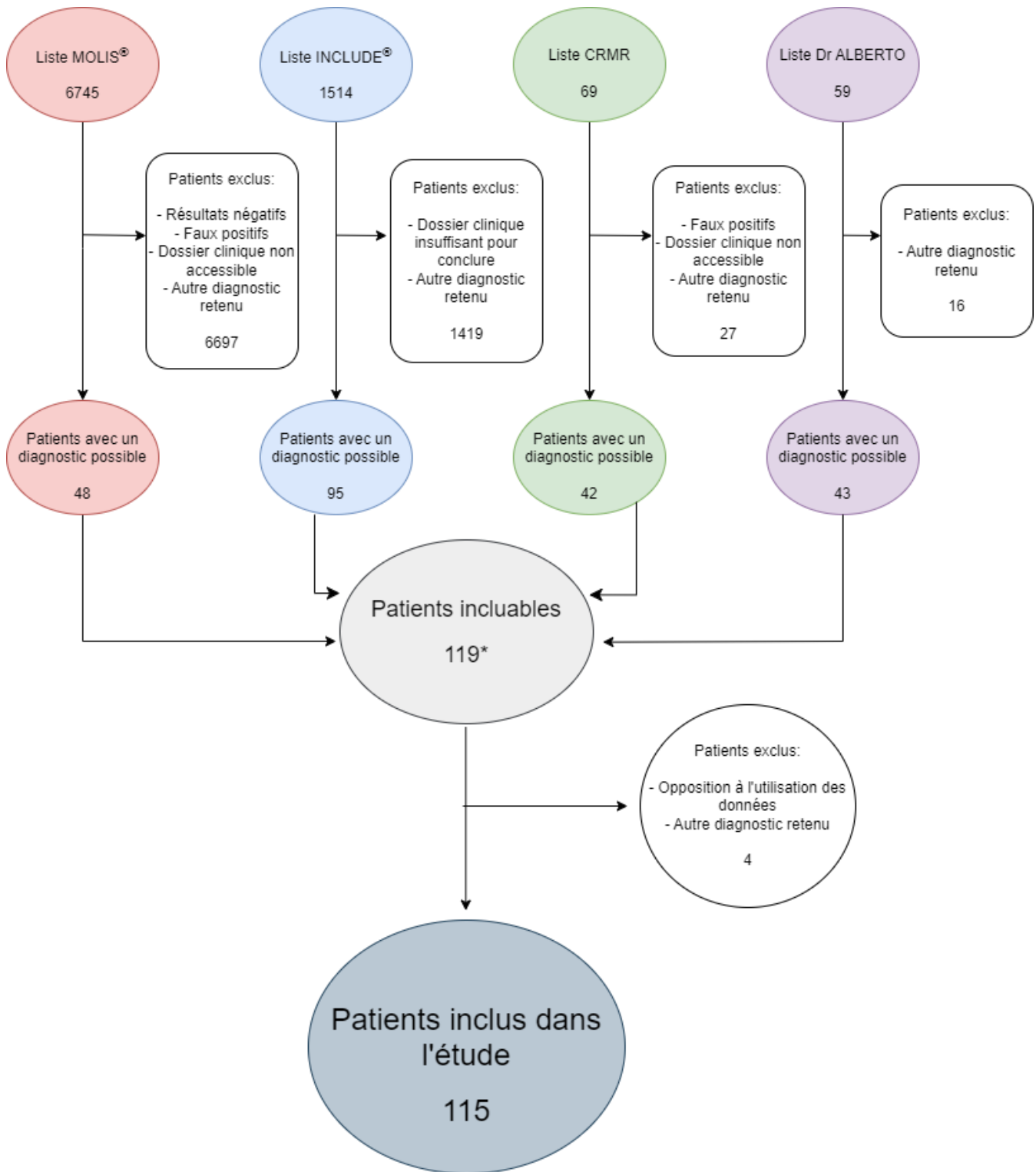
Nous avons reçu une lettre d'opposition d'utilisation des données sur les 119 lettres envoyées.

Du fait de l'utilisation sur une même population de 4 bases de données différentes et indépendantes les unes des autres, le nombre total de patients retenus dans l'étude ne correspond pas à la somme des 4 listes de patients inclus en raison des doublons. Environ la moitié des patients étaient retrouvés en doublons.

Les patients retrouvés grâce à MOLIS<sup>®</sup> étaient quasi-systématiquement retrouvés aussi par INCLUDE<sup>®</sup>. Les patients non retrouvés par INCLUDE<sup>®</sup> ont donc majoritairement été dépistés grâce aux listes du CRMR et du Dr ALBERTO.

INCLUDE<sup>®</sup> a retrouvé 95 patients (83%), MOLIS<sup>®</sup> 48 (41%), la liste du Dr ALBERTO 43 (37%), et celle du CRMR de LYON 42 (36%).

Au final, 115 patients ont eu une prise en charge au CHU de LILLE entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2023 pour un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux (Figure 4). Sur ces 115 patients, 35 avaient une EAI (30%) et 73 avaient un SNP (62%) et 7 avait un syndrome neurologique associé aux anticorps anti-neuronaux non paranéoplasique (8%).

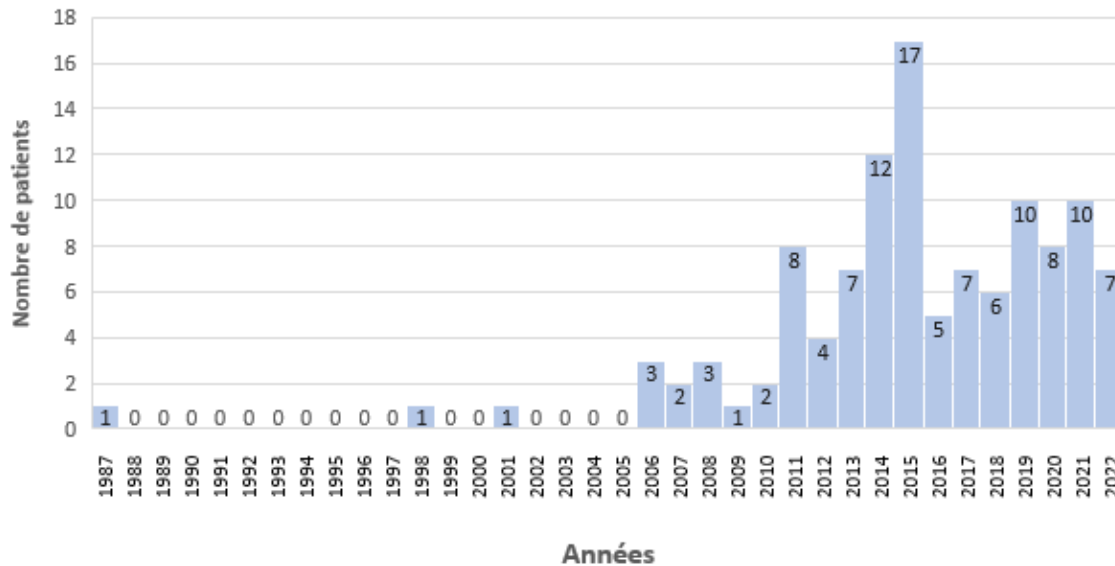


**Figure 4 : Flow chart représentant les 4 bases de données interrogées et le nombre de patients atteints d'un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux suivi au CHU de LILLE entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022.**

\* Le nombre 119 n'est pas l'addition des différents résultats ci-dessus mais le regroupement des 4 bases de données comprenant parfois le même individu sur 2 à 4 des bases de données.

CRMR = Centre de Référence des Maladies Rares

La répartition des diagnostics en fonction des années est représentée dans la Figure 5. On observe que les diagnostics sont rarissimes avant 2006 et en augmentation après cette date avec une relative stabilité depuis 2016-2017.



**Figure 5 : Répartition par années des dates de diagnostic des patients de l'étude**

NB : Les diagnostics de l'année 2022 n'ont pu être inclus qu'avant la date du 30 Septembre, date de fin de recueil des données de cette étude.

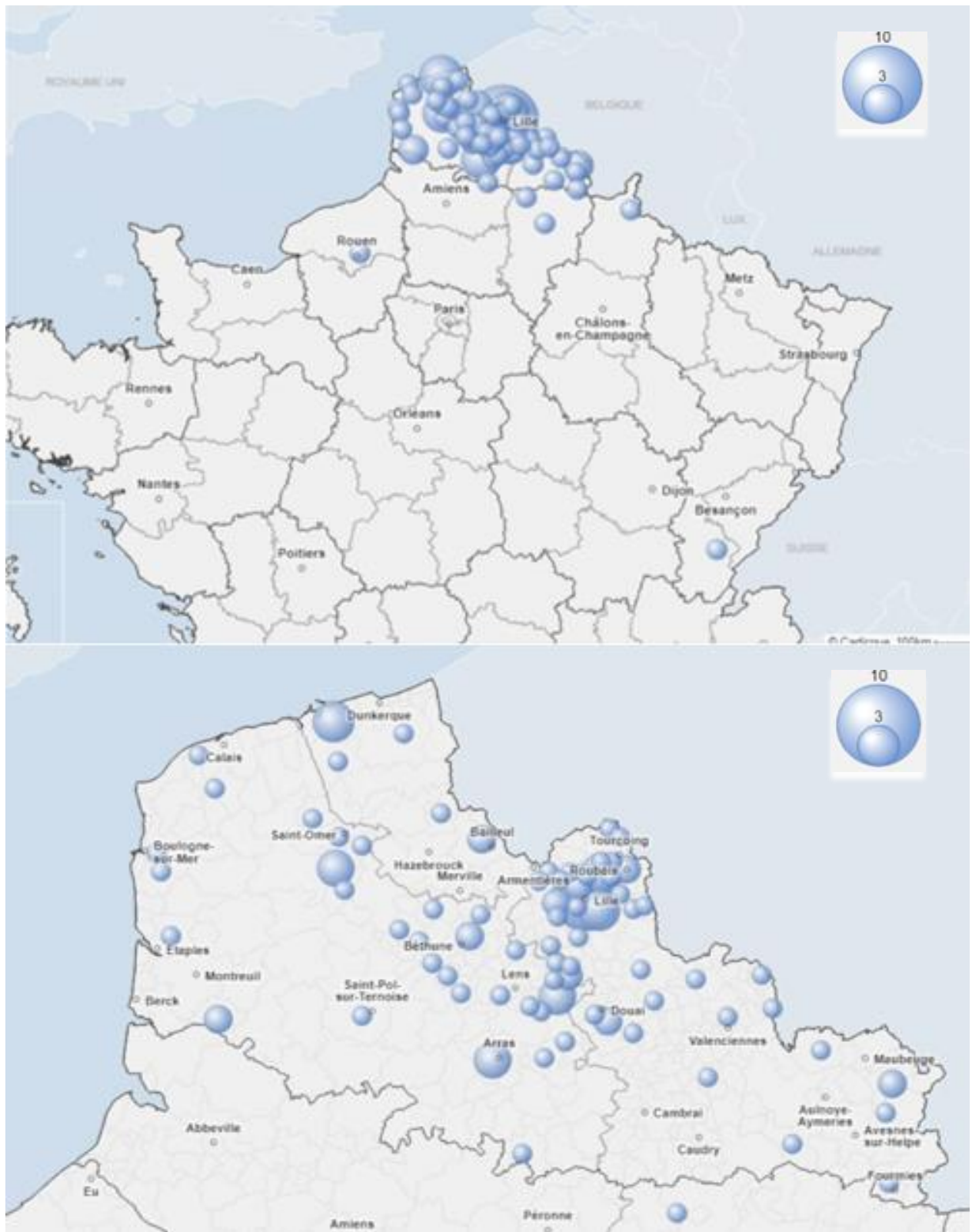
## 2. Parcours de soin des patients

### a. Description des patients

Le sex ratio F/M est de 1,45 pour la population de l'étude. Il est de 1,5 (n= 59) pour les patients avec un AIC et de 1,9 (n=29) pour les patients avec un ASM. Le sex ratio s'inverse pour les patients séronégatifs et est de 1,2 (M/F, n=22).

L'âge moyen (+/- écart-type) des patients au diagnostic est de 55,8 ans (+/- 18,4) pour la population globale, 48 ans (+/- 22) pour les patients avec ASM et 58,7 ans (+/- 16,3) pour les patients avec AIC.

Concernant l'origine géographique des patients, la majorité d'entre eux habitent dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais (n=110, 96%). Deux patients résident dans le département de l'Aisne dans la région Hauts-de-France et 3 résident en dehors de cette région (1 en région Normandie, 1 en région Grand-Est et 1 en région Bourgogne-Franche Comté) (Figure 6).

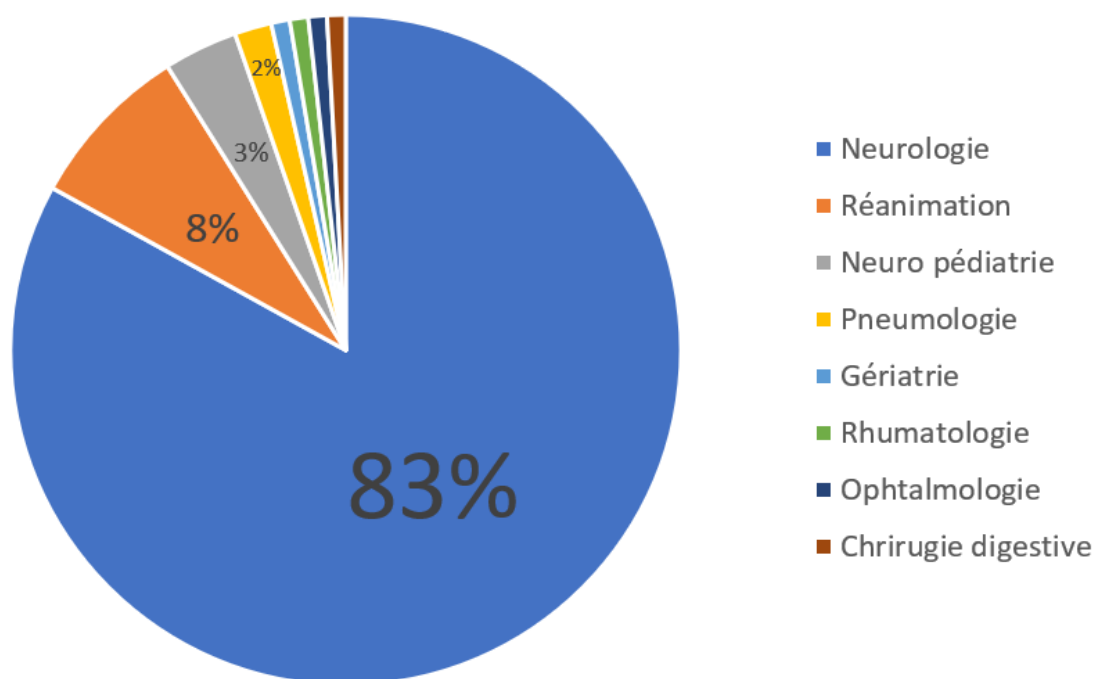


**Figure 6 : Répartition des lieux de résidence des patients de l'étude**

Les lieux de résidence des patients sont représentés par des cercles de taille proportionnelle au nombre de patients résidant la ville concernée. On note que la plupart des patients résident dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais.

### b. Spécialités médicales accueillant les patients

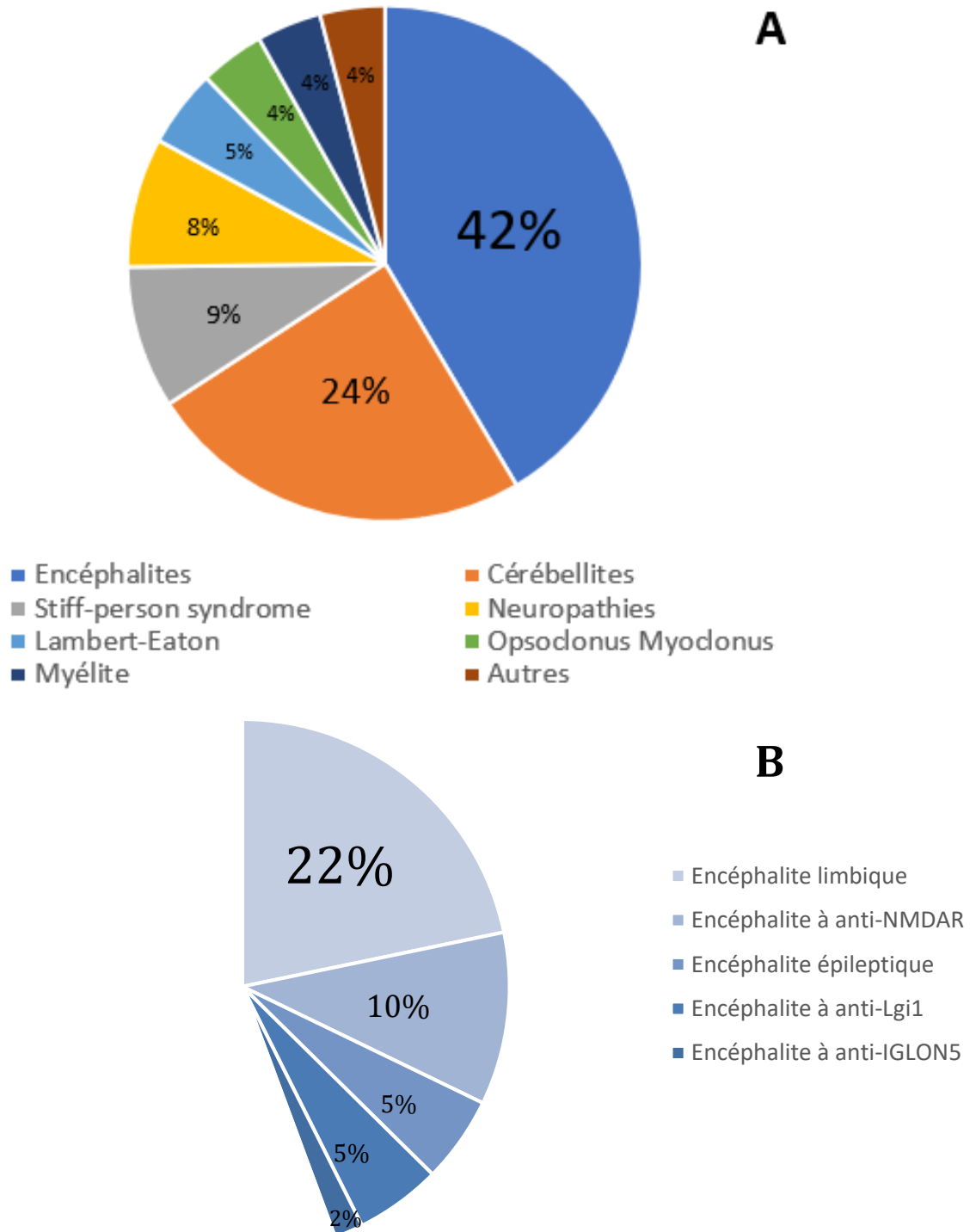
Le service de spécialité médicale accueillant le plus fréquemment les patients est la neurologie avec 83,8% des patients (n=93), puis la réanimation (8,1%, n=9) et la neuropédiatrie (3,6%, n=4) (Figure 7).



**Figure 7 : Répartition des spécialités médicales accueillant les patients de l'étude**

### c. Présentation neurologique des patients

Parmi les 115 patients de l'étude, on retrouve une majorité de patients présentant une encéphalite (44%, n=51) dont la moitié une encéphalite limbique et un quart une encéphalite à anticorps anti-NMDAR. Les présentations cliniques les plus fréquentes après les encéphalites sont la cérébellite (26%, n=30) et le Stiff-person syndrome (9%, n=10) (Figure 8).



**Figure 8 : Répartition des présentations cliniques des patients de l'étude**

(A) Répartition de toutes les présentations cliniques des patients. La catégorie « Autres » regroupe 4 patients (1 patient avec une Névrite Optique Rétro-Bulbaire, 1 patient avec des myoclonies propriospinales, 1 patient avec un syndrome de Morvan et 1 patient avec une rétinopathie).

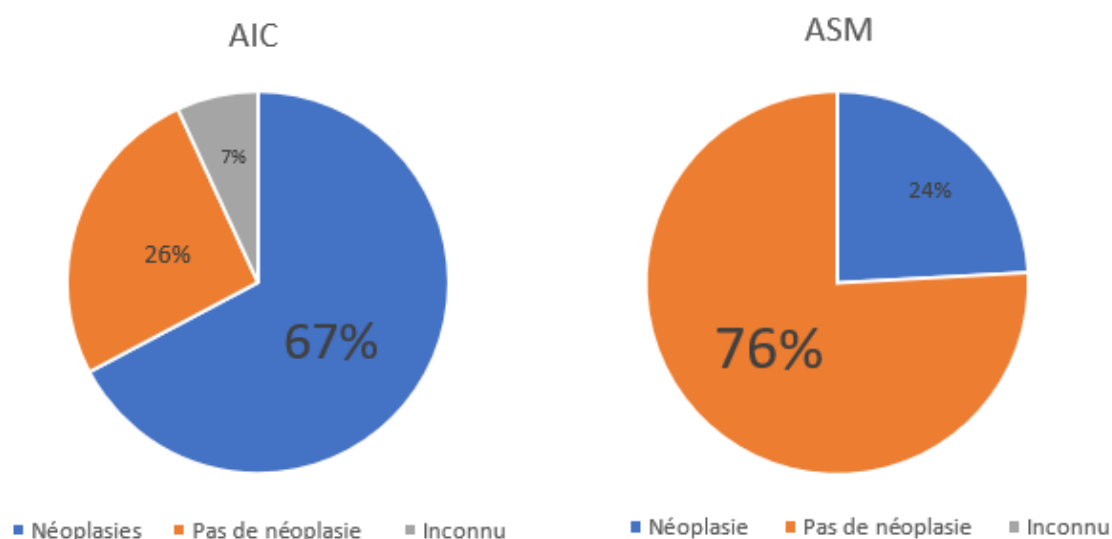
(B) Répartition des différentes encéphalites.

#### d. Statut néoplasique des patients

La moitié des patients (53%, n=61) ont une néoplasie maligne connue ou découverte lors du bilan diagnostique, 42,6% de patients (n=49) sont sans néoplasie. L'information n'a pas été retrouvée pour 5 patients (4,4%).

Une néoplasie a été retrouvée pour 67% des patients avec AIC et pour 24% des patients avec ASM (Figure 9).

Les cancers les plus fréquemment retrouvés sont pulmonaires (35%, n=24) et mammaires (19%, n=12) (Figure 10).



**Figure 9 : Répartition du statut néoplasique des patients de l'étude en fonction du type d'anticorps anti-neuronaux**

*AIC = Anticorps anti-Antigène Intra-Cellulaire ; ASM = Anticorps anti-Antigène de Surface Membranaire*



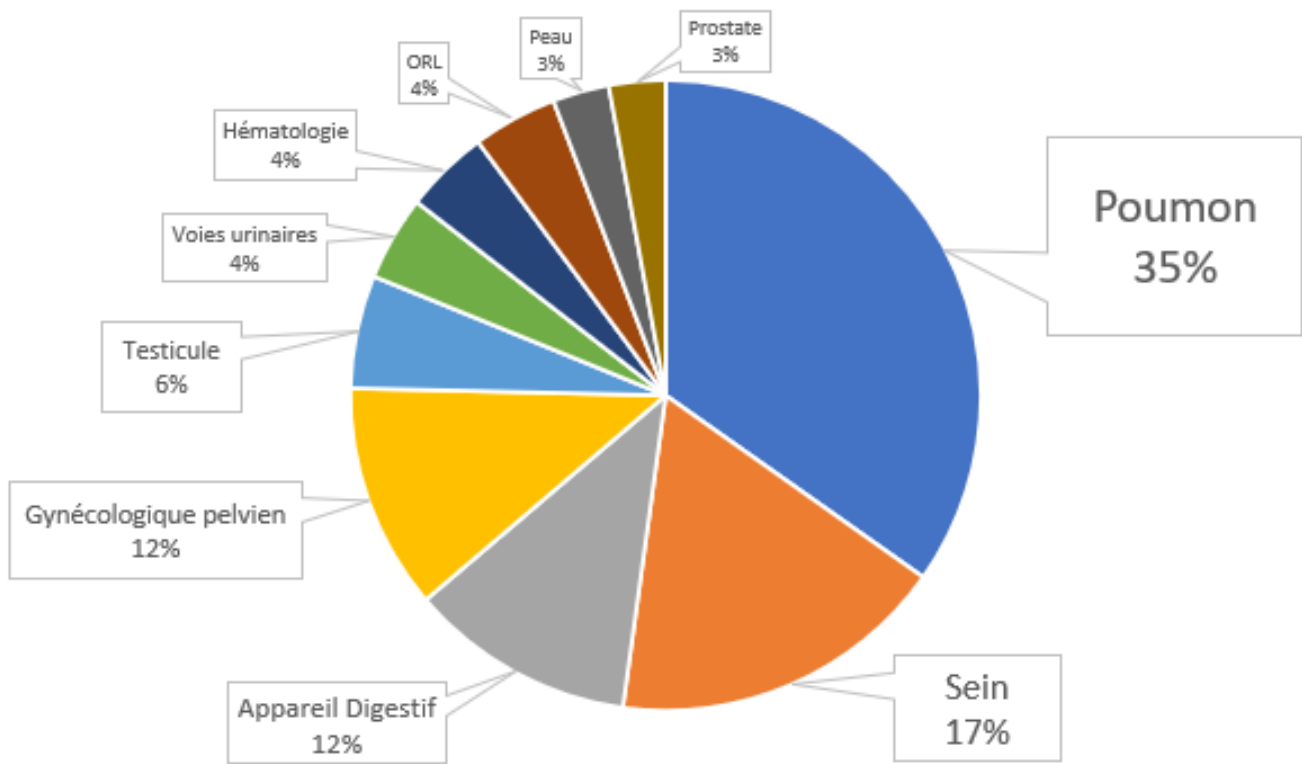
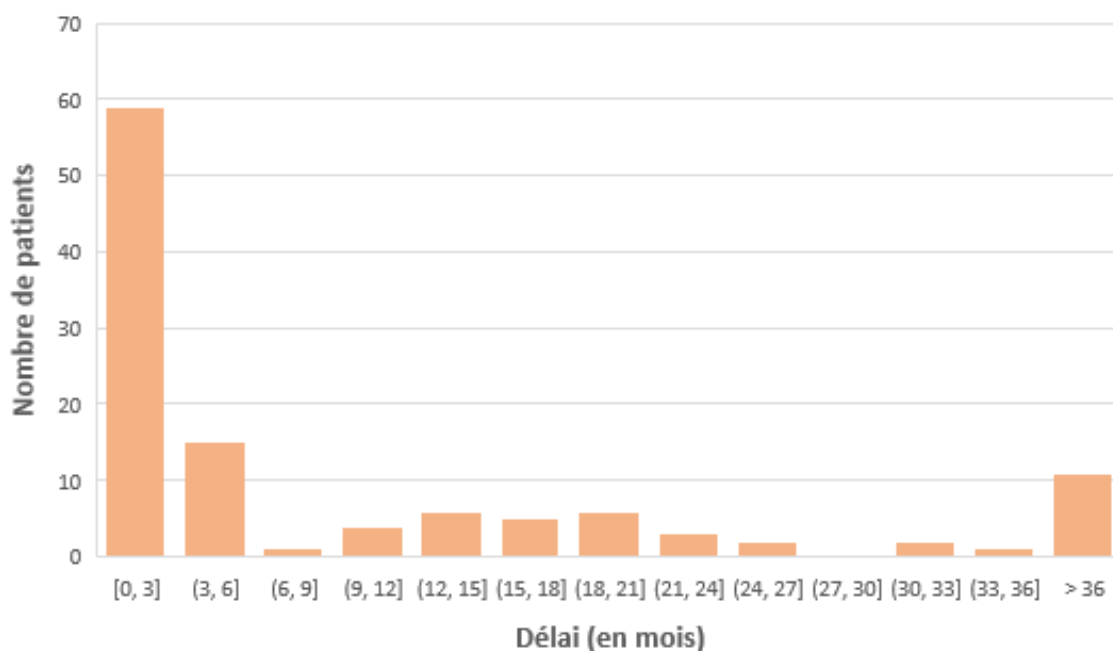


Figure 10 : Répartition des néoplasies des patients de l'étude

### e. Délai diagnostique

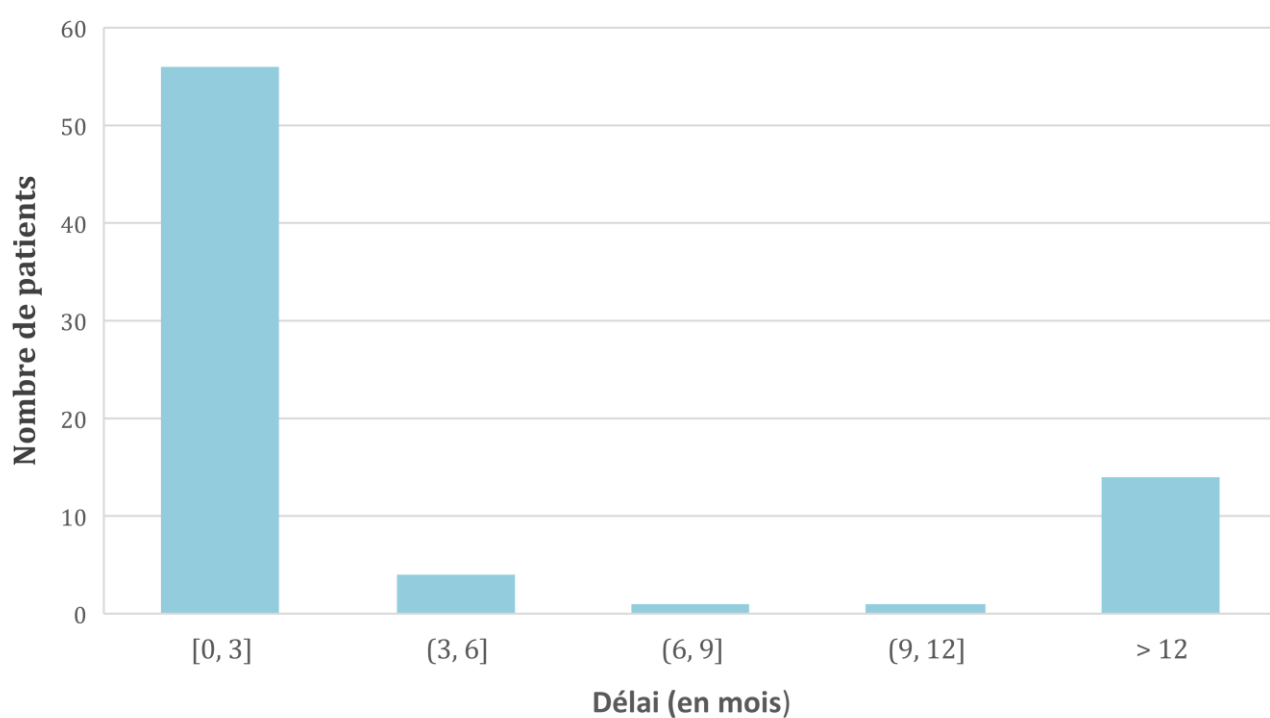
Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est de 3,1 mois [1,3-16,3]. Ce délai est de 6 mois [1,7-19,3] pour les patients avec un AIC et de 2 mois [0,8-4,8] pour les patients avec un ASM. Les patients séronégatifs ont un délai de 2,8 mois [1,1 ;13,7] (Figure 11).



**Figure 11 : Répartition des patients de l'étude selon le délai entre leurs premiers symptômes et leur diagnostic**

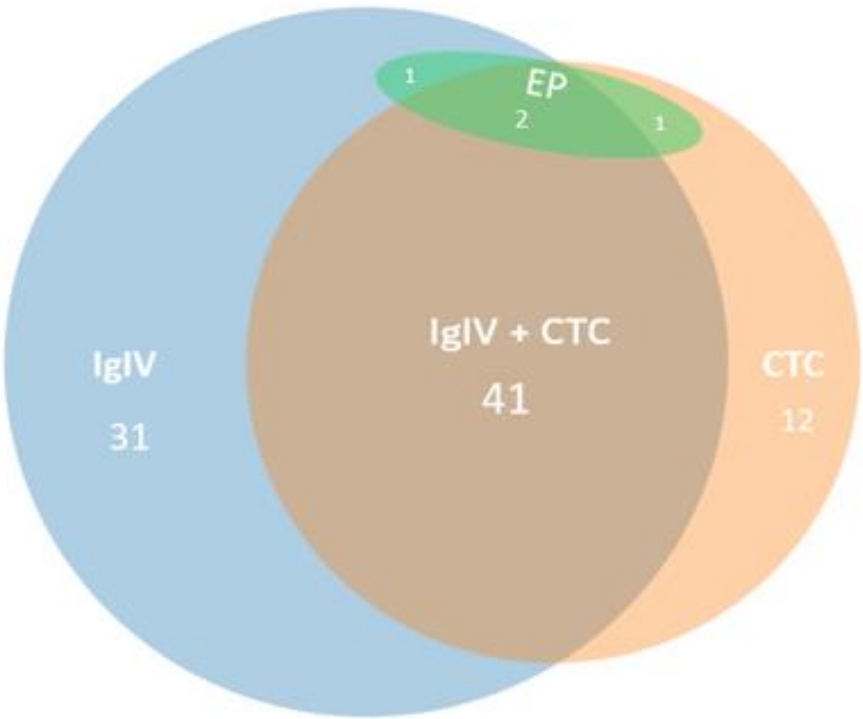
#### f. Prise en charge thérapeutique

Le délai médian entre les 1ers symptômes et la mise en place des traitements immunomodulateurs est de 2,5 mois [1-11,2]. Pour les patients avec un ASM, le délai est de 1,92 mois [1,9-23,6] et il est de 7,52 mois [2,1-27,1] pour les patients avec un AIC. Les patients séronégatifs ont un délai de 1,2 mois [0,9-2,6] (Figure 12).



**Figure 12 : Répartition des patients de l'étude selon le délai entre les premiers symptômes et la mise en place des traitements immunomodulateurs**

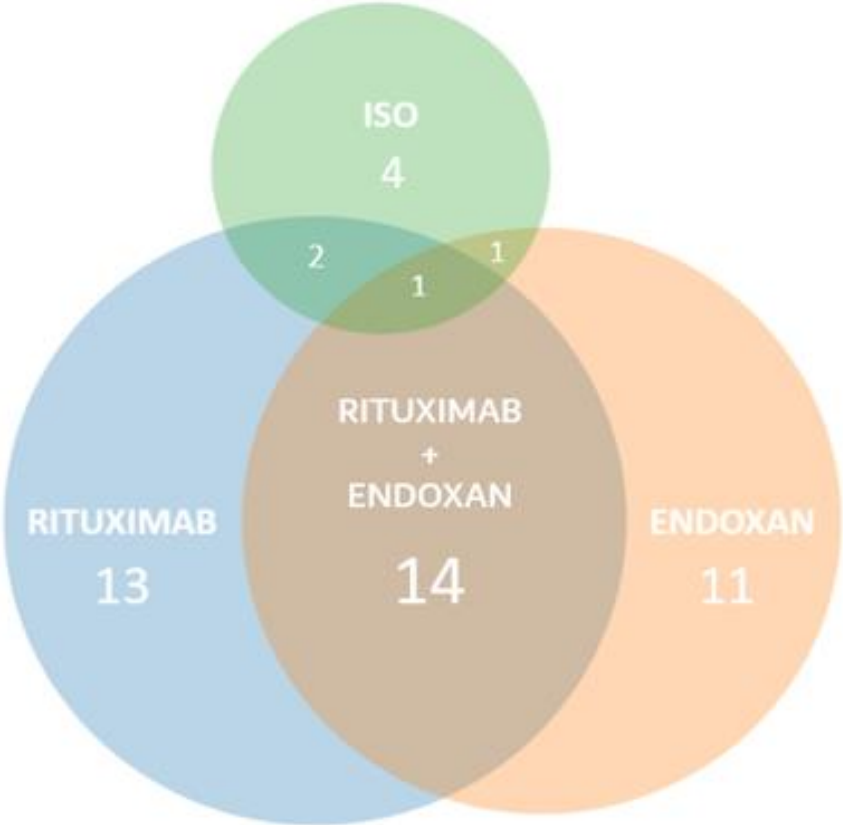
Quatre-vingt-dix patients (78,3%) ont reçu un traitement immunomodulateur dont soixante-quinze des IgG IV (65,2%, délai médian de 2,8 mois [1,1;13,7]) et cinquante-six les corticoïdes (48,7%, délai médian de 2,8 mois [1,1;14,2]). Quatre patients ont eu des échanges plasmatiques (3,5%, délai médian de 2,9 mois [1;13,5]) (Figure 13).



**Figure 13** : Répartition des patients de l'étude en fonction du traitement immunomodulateur reçu

*IgIV = Immunoglobulines Intraveineuses ; CTC = Corticoïdes ; EP = Echanges plasmatiques*

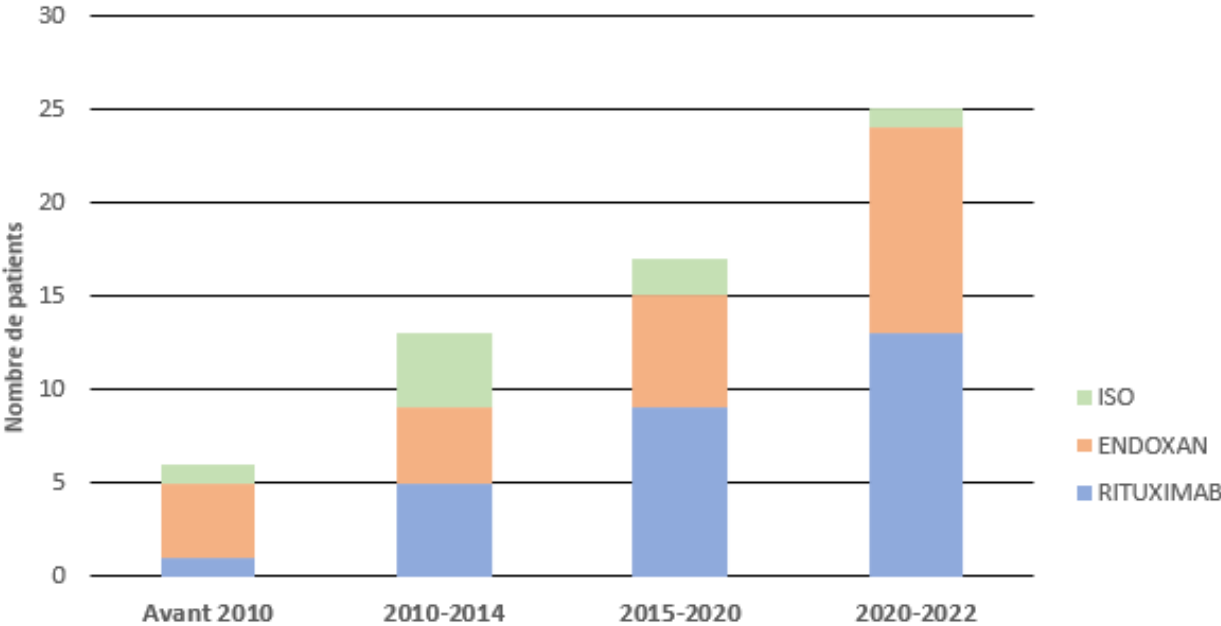
Quarante-trois patients (37%) ont reçu un traitement immunosuppresseur dont vingt-sept ont reçu du rituximab (24%, délai médian de 5,1 mois [2,7;18]) et vingt-cinq du cyclophosphamide (22%, délai médian de 6,5 mois [2,8 ;18,1]). 8 patients ont reçu des immunosuppresseurs oraux (7%, délai médian de 5,1 mois [2,5 ;16,4]) (Figure 14).



**Figure 14** : Répartition des patients de l'étude en fonction du traitement immunosuppresseur reçu

*ISO = Immunosuppresseurs Oraux ; ENDOXAN = Cyclophosphamide*

On note l'utilisation croissante des traitements par rituximab et cyclophosphamide aux dépens des immunosuppresseurs oraux (Figure 15).



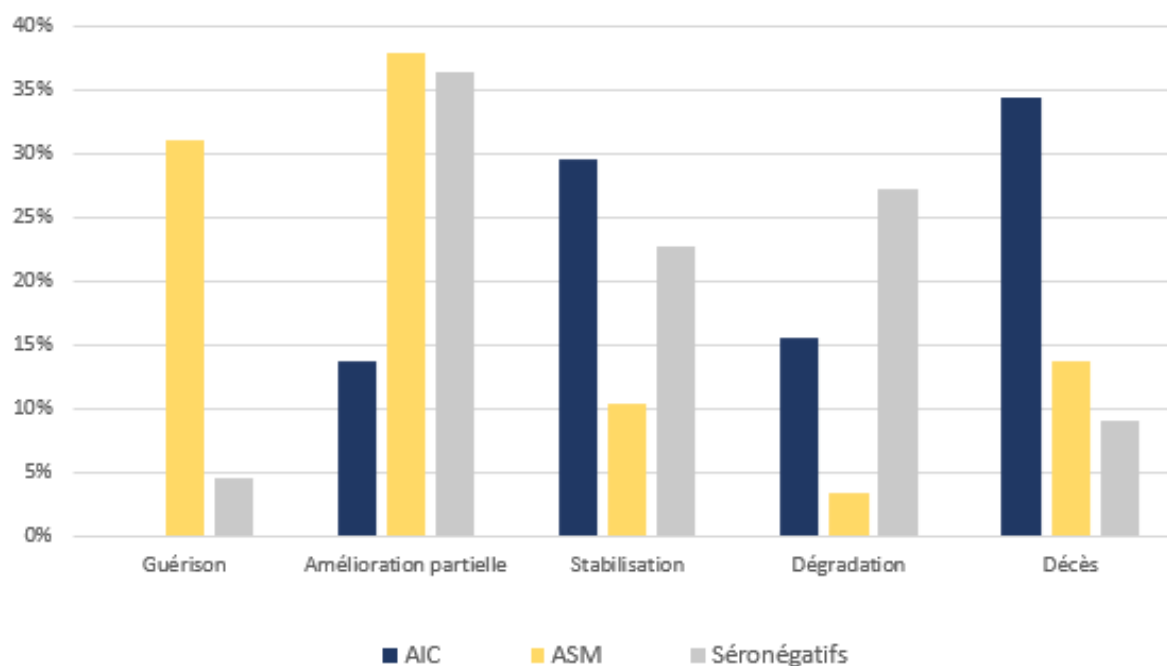
**Figure 15 : Répartition des différents traitements immunosuppresseurs utilisés pour les patients de l'étude et l'évolution de cette répartition dans le temps**

*ISO = ImmunoSuppresseurs Oraux ; ENDOXAN = Cyclophosphamide*

### g. Evolution clinique

La moyenne de durée de suivi des patients est de 46,2 mois (+/-41,3) soit 3,8 ans (+/-3,4).

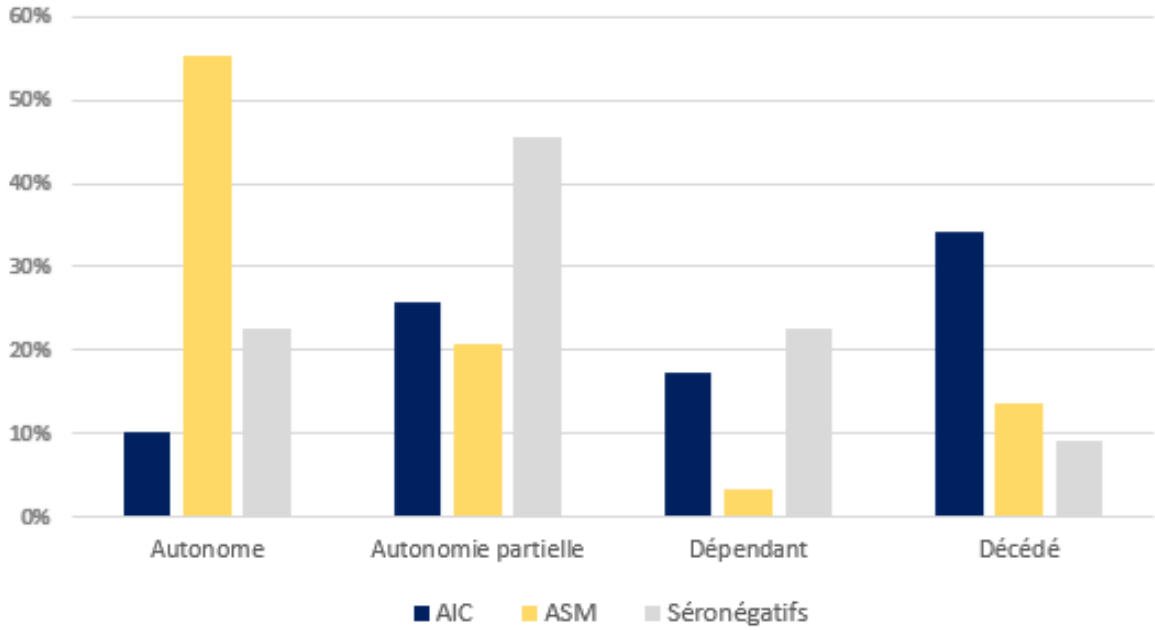
Cent-neuf patients ont été inclus dans l'analyse de l'évolution clinique. On retrouve 11 patients guéris (10,1%), 27 stabilisés (24,8%) et 17 évolutifs (15,6%) (Figure 16).



**Figure 16 : Evolution clinique des patients de l'étude en fonction des résultats de recherche d'anticorps anti-neuronaux**

ASM = Anticorps anti-Antigène de Surface Membranaire ; AIC = Anticorps anti-Antigène Intra-Cellulaire

Cent-cinq patients (91,3%) ont été inclus dans l'analyse de l'autonomie résiduelle à la fin du suivi. On retrouve 30 patients ayant une autonomie complète (28,6%) et 26 patients décédés (24,8%) en fin de suivi (Figure 17).



**Figure 17 : Niveau d'autonomie résiduelle des patients de l'étude en fonction des résultats de recherche d'anticorps anti-neuronaux**

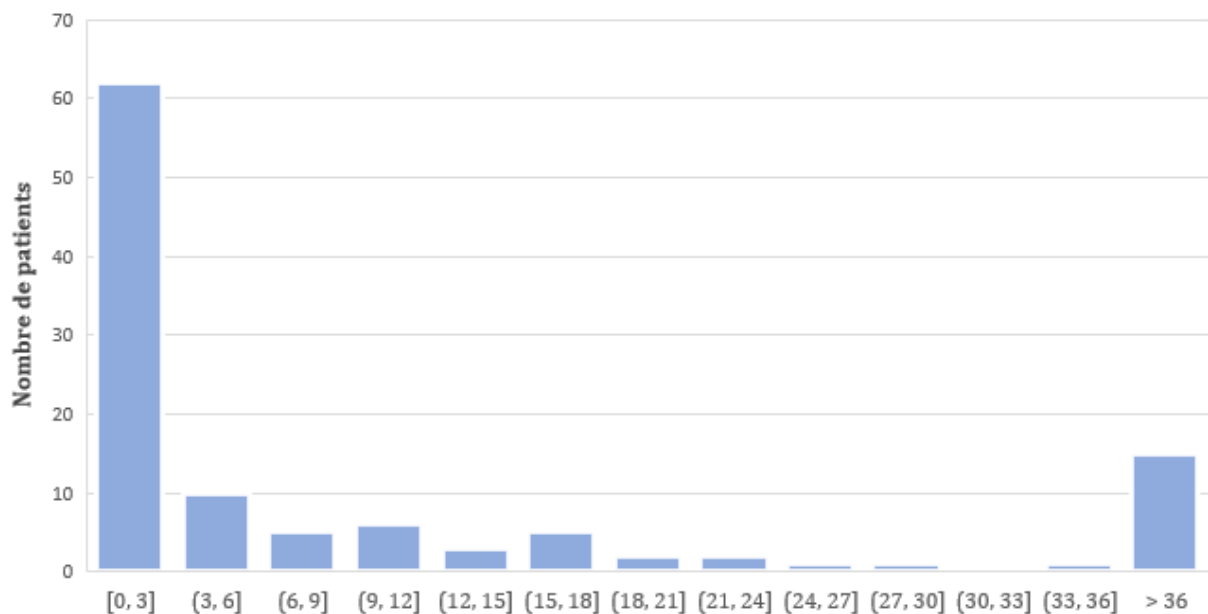
*ASM = Anticorps anti-Antigène de Surface Membranaire ; AIC = Anticorps anti-Antigène Intra-Cellulaire*



### 3. Explorations immunologiques

#### a. Délai des explorations immunologiques

Le délai médian entre le jour d'apparition des premiers symptômes et le dosage des anticorps anti-neuronaux est de 2,7 mois [0,9-13,9] pour la population totale, de 2,6 mois [1-8,8] pour les patients avec AIC et de 2,33 mois [0,9-16,3] pour les patients avec ASM (Figure 18).



**Figure 18 : Répartition des patients de l'étude selon le délai entre les 1ers symptômes et le dosage des anticorps anti-neuronaux**

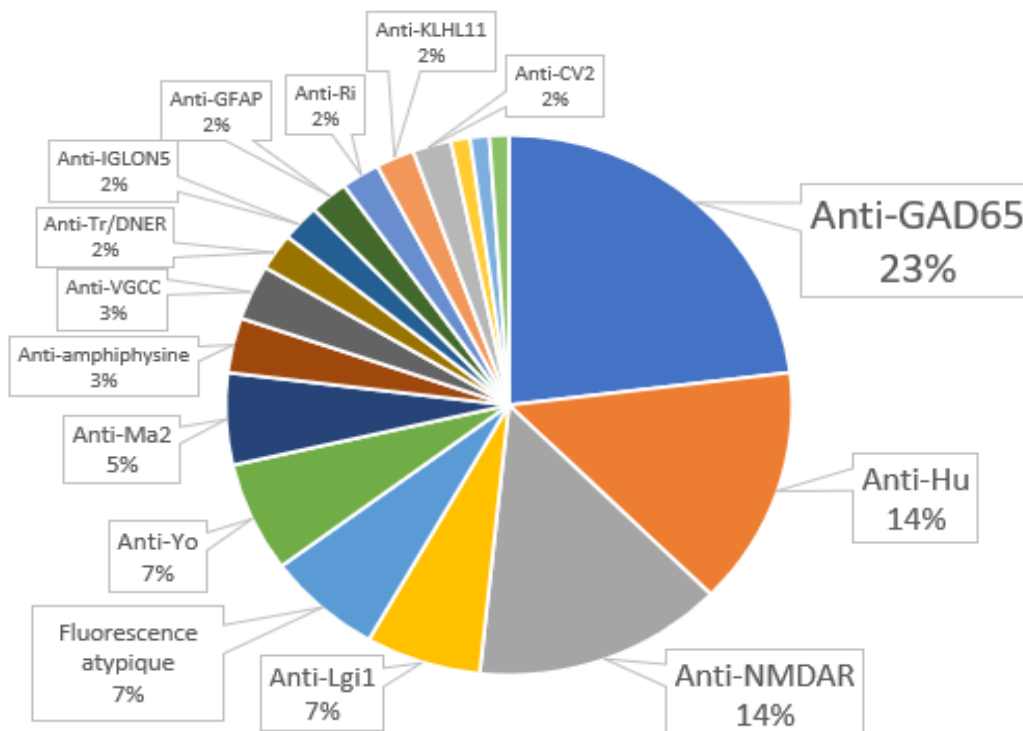
Si on s'intéresse à l'évolution dans le temps de ce délai, on retrouve avant 2016 un délai médian de 3,7 mois [0,9-16,6] (n=62) et de 2,2 mois [0,6-10,6] (n=52) à partir de 2016.

## b. Résultats des recherches d'anticorps et taux de séronégatifs

Une grande majorité des patients ont un dosage positif en anticorps (81%), le taux de patients séronégatifs estimé est de 19%.

Parmi les 92 patients (81%) ayant eu un dosage d'anticorps anti-neuronaux positif, 29 patients ont un ASM (31,5%), 58 patients ont un AIC (63,1%) et 5 patients ont une fluorescence atypique sans spécificité antigénique (5,4%).

La répartition des différents anticorps anti-neuronaux retrouvés est représentée dans la Figure 17. Les plus fréquemment retrouvés sont les anti-GAD (23%), les anti-Hu (14%) et anti-NMDAR (14%). Les anti-Ma2, anti-Yo, anti-Lgi1 sont retrouvés dans 5 à 7% des cas. Les autres anticorps sont plus rares.



**Figure 19 :** Répartition des différents anticorps anti-neuronaux retrouvés chez les 92 patients de l'étude pour la recherche d'anticorps anti-neuronaux était positive

### c. Rendement diagnostique des recherches d'anticorps anti-neuronaux

Parmi les 3829 patients qui ont eu un dosage d'anticorps anti-neuronaux au CHU de Lille du 1<sup>er</sup> Janvier 2011 au 30 Septembre 2022, on retrouve 43 patients pour qui un diagnostic de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux a été posé avec un anticorps identifié.

Le rendement est donc de 1,12% de positivité pour ce dosage.

Ce taux de positivité augmente avec le temps, il est de 0,83% entre 2011 et 2015 et de 1,18% entre 2016 et Septembre 2022.

# Discussion

Cette étude a permis d'identifier 115 patients atteints d'un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux (dont 73 SNP, 35 EAI et 7 syndromes neurologiques associés aux anti-neuronaux non paranéoplasiques) pour lesquels un diagnostic ou un suivi a été réalisé au CHU de LILLE entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022.

En excluant les patients pour lesquels le diagnostic a été retenu avant 2008 (n=8) et ceux résidant en dehors des départements du Nord et du Pas-de-Calais (n=5, tous diagnostiqués après 2008), on obtient 102 patients entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022 dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais.

Sur la base de ces résultats et des chiffres de population de ces départements développés plus haut, l'incidence calculée est de 1,7/million d'habitants/an entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2008 et le 30 Septembre 2022. Si on se concentre sur les années des différents recensements de population, l'incidence calculée est de 0,24/million d'habitants/an en 2009, 3,17/million d'habitants/an en 2014 et 1,95/million d'habitants/an en 2020.

Nous retrouvons par ailleurs un délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic de 3,1 mois [1,3-16,3] avec des patients majoritairement pris en charge dans des services de neurologie à la phase initiale de la maladie (83%). Le délai médian à la mise en place des premiers traitements est de 2,5 mois [1-11,2]. Nous notons enfin un meilleur pronostic pour les patients avec un ASM par rapport à ceux avec un AIC, avec un taux de guérison plus élevé (31% vs 0%), un taux d'autonomie

complète en fin de suivi plus élevé (55% vs 10%) et un taux de décès plus faible (14% vs 34%).

Cette étude présente comme principale force l'exhaustivité de la recherche des patients. Quatre bases de données différentes ont été interrogées pour dépister les patients de l'étude avec moins de 50% de doublons. L'utilisation de logiciels comme INCLUDE® et MOLIS® a permis d'accroître l'étendue des recherches du fait de l'exhaustivité de ces bases de données. La liste des patients fournie par le CRMR de LYON nous a permis de retrouver des patients pour qui le diagnostic et le dosage des anticorps anti-neuronaux avaient été réalisés dans d'autres hôpitaux de la région. La liste du Dr ALBERTO a permis de confirmer certains diagnostics de patients dépistés par les autres bases de données.

La deuxième force de cette étude est l'étendue de la période analysée (environ 14,75 ans). Cela nous a permis d'observer l'évolution de l'incidence des SNP/EAI au cours du temps ainsi que d'objectiver l'évolution de nos pratiques thérapeutiques avec l'utilisation de plus en plus fréquente des traitements immunosuppresseurs.

La principale limite de l'étude est son caractère rétrospectif qui a pu entraîner des biais dans le recueil des données (manque de données, pas de standardisation du recueil). L'étude est limitée à la population adulte et l'incidence décrite n'inclut pas la population pédiatrique.

Une autre limite est l'évaluation subjective et arbitraire de l'évolution clinique et du niveau d'autonomie des patients en fin de suivi du fait de l'absence d'échelles standardisées décrites dans la littérature.

On note par ailleurs que le recueil de données cliniques et donc du diagnostic n'a pu être réalisé que pour les patients ayant été pris en charge au CHU de LILLE. Cela exclut de fait tous les patients ayant été diagnostiqués et pris en charge dans des hôpitaux périphériques des départements du Nord et du Pas-de-Calais. Il est permis de penser que le nombre de patients concernés est non négligeable et que cela a pu entraîner une sous-estimation des incidences calculées.

L'élément marquant de ces résultats est l'incidence d'1,7/million d'habitant/an sur la période de l'étude qui apparaît supérieure à l'incidence retrouvée par Hébert *et al.* pour les départements du Nord et du Pas-de-Calais (estimée à <0,8/million d'habitants/an en 2020 [47]). Il existe cependant deux données à prendre en compte pour comparer ces incidences. Notre étude a inclus les patients avec un syndrome neurologique associé aux anticorps anti-neuronaux non paranéoplasique (n=7), et exclut les patients pédiatriques (n=10), alors que l'étude d'Hébert *et al.* a fait l'inverse. Ces variations de critères d'inclusion font au final assez peu varier notre estimation d'incidence ou la minimise légèrement. On peut donc formuler l'hypothèse que l'incidence plus élevée retrouvée dans notre étude est due au fait que le recueil des données et l'interrogation des bases de données locales a permis de dépister plus de patients que le recueil de prélèvements d'anticorps anti-neuronaux positifs envoyés au CRM de LYON réalisé dans l'étude d'Hébert *et al.*

Cela souligne l'importance de la création d'un CCMR au CHU de LILLE pour mieux répertorier les patients et mieux suivre l'évolution épidémiologique de ces pathologies. La base de données d'INCLUDE<sup>®</sup> interrogée dans cette étude est un bon exemple d'outil qui pourrait être utilisé plus souvent à l'échelle locale.

L'utilisation inédite de la base de données INCLUDE<sup>®</sup> a grandement contribué à l'exhaustivité de la recherche des patients de l'étude. Cette méthodologie a récemment été mise en place au CHU de LILLE et permet d'interroger une volumineuse base de données regroupant tous les documents médicaux informatisés du CHU de LILLE. Cet outil a permis de retrouver 83% des patients de l'étude et a retrouvé plus de deux fois plus de patients que la liste de patients transmise par le CRM de LYON.

On peut toutefois noter que l'utilisation de mots-clés insuffisamment spécifiques (par exemple « anticorps anti-GAD » aussi retrouvé dans le diabète de type 1) a pu compliquer les recherches en dépistant des patients sans intérêt pour cette étude. Ceci a participé au fait que seuls 6,7% des patients dépistés grâce à INCLUDE<sup>®</sup> présentaient réellement un diagnostic de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux.

L'étude italienne de Vogrig *et al.* retrouvait une incidence de SNP/EAI de 8,9/million d'habitant/an entre 2012 et 2014 dans les villes d'Udine, de Pordenone et de Gorizia pour une incidence de cancers de 2225/million d'habitant/an sur la même période [38]. L'incidence des cancers dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais entre 2007 et 2014 est de 3375/million d'habitant/an selon les chiffres de l'Institut National du Cancer. Cette différence d'incidence des cancers contraste avec la différence d'incidences des SNP/EAI retrouvées sur ces mêmes périodes et pose la question d'une sous-estimation de notre incidence ou d'une surestimation de l'incidence des SNP/EAI dans l'étude italienne. Il existe pour cette étude les mêmes différences de critères d'inclusion par rapport à la nôtre que pour l'étude d'Hébert *et al.* développés plus haut.

La répartition des diagnostics au cours du temps souligne le fait que le nombre de diagnostics de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux est en constante augmentation, comme l'a déjà montré l'équipe de Dubey *et al.* avec une incidence d'EAI croissante dans la région d'Olmsted aux Etats-Unis entre 1995 et 2015 [78]. Cette étude a montré une augmentation de l'incidence des EAI par un facteur 3 en 10 ans (4/million d'habitant/an entre 1995 et 2005 et de 12/million d'habitant/an entre 2006 et 2015). Les incidences d'EAI retrouvées dans notre étude sont de 0,17/million d'habitant/an en 2011 et de 1,46/million d'habitant par an en 2021, soit une augmentation d'un facteur 6. Cette augmentation plus importante est à mettre en relation avec la probable sous-estimation de l'incidence de 2011 dans notre étude du fait du faible nombre de patients diagnostiqués cette année-là (n=1).

On remarque que les incidences calculées dans les études de Vogrig *et al.* et de Dubey *et al.* sont supérieures aux incidences retrouvées dans notre étude. Cela fait évoquer la persistance d'une sous-estimation importante des chiffres de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux dans nos départements. On peut aussi formuler l'hypothèse que les populations comparées présentes des caractéristiques démographiques différentes avec des environnements différents (exposition aux cancérigènes, précarité, accès aux soins, ...), des génotypes différents (notamment HLA) et donc des facteurs de risques distincts de développer ces pathologies. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les raisons de ces différences d'incidence et pour mieux appréhender les facteurs de risque immunologiques.



Ainsi, comme décrit en introduction, l'augmentation d'incidence des syndromes neurologiques associés aux anti-neuronaux dans le temps semble être multifactorielle. Elle peut être due à une meilleure connaissance de ces maladies (augmentation du nombre d'anticorps découverts, meilleure caractérisation des phénotypes cliniques), une amélioration des méthodes de recherche des anti-neuronaux ou encore à une augmentation d'incidence des cancers pourvoyeurs de SNP.

La population de notre étude est majoritairement féminine avec 59% de femmes et l'âge moyen est de 56 ans, une population plus jeune et plus féminine que la population de Vogrig *et al.* (52% et 68 ans). On remarque par ailleurs une proportion plus élevée de cancers gynécologiques dans notre population que dans l'étude italienne (17% de cancers du sein et 12% de cancers pelviens dans notre étude contre 16% et 7% respectivement dans l'étude italienne).

D'après les chiffres de l'Institut National du Cancer pour la région Hauts-de-France, l'incidence des cancers mammaires entre 2007 et 2016 est de 1036,5/million d'habitant/an. L'incidence des cancers mammaires en 2020 en Italie était inférieure, autour de 870/million d'habitant/an selon les chiffres de la *World Health Organisation*, ce qui peut expliquer en partie la différence de proportion de patientes entre ces deux études.

Les patients sont majoritairement pris en charge dans des services de neurologie du CHU de LILLE à la phase initiale de la maladie (83%). Ce résultat concorde assez bien avec le fait que le SNP se manifeste le plus souvent avant la découverte de la néoplasie [79]. Nous pouvons toutefois nous étonner de la faible proportion de patients

adressés par un service de psychiatrie notamment pour les encéphalites à anti-NMDAR dont la présentation initiale peut être longtemps uniquement psychiatrique. En effet, de précédentes études sur les encéphalites à anti-NMDAR retrouvaient l'implication d'une expertise psychiatrique au diagnostic pour 77% des patients et 18% d'entre eux consultaient un psychiatre initialement [80].

Ceci peut s'expliquer par un biais dans notre analyse des spécialités médicales accueillant les patients. En effet, seule la spécialité médicale accueillant les patients au CHU de LILLE a pu être recueillie. Les patients ont donc pu être pris en charge par d'autres spécialités dans les hôpitaux périphériques de la région puis être réorientés vers les services de neurologie du CHU après les premiers examens de débrouillage.

La présentation clinique la plus fréquente est l'encéphalite, suivi de la cérébellite paranéoplasique et du Stiff-person syndrome. Cette répartition est concordante avec les études déjà réalisés sur les SNP/EAI [38] [69] en dehors de la sur-représentation du Stiff-person syndrome comptant pour 1% des patients dans ces études alors que nous en avons 9% dans la nôtre. Ceci est dû à l'inclusion dans notre étude des syndromes neurologiques associés aux anti-neuronaux non paranéoplasiques parmi lesquels on retrouve le Stiff-person syndrome comptant pour les 7 patients retenus dans ce cadre diagnostique dans notre étude.

Cinquante-trois pourcent des patients de notre étude avaient un cancer. Dans l'étude française d'Hébert *et al.*, cette proportion était de 38%. Cette différence de proportion peut être expliquée par une incidence de cancers plus importants dans les

départements du Nord et du Pas-de-Calais que dans les départements de l'ex-région Rhône-Alpes (Cf introduction).

Le délai médian au diagnostic était de 3,1 mois [1,3-16,3], un délai plus court que celui retrouvé par l'étude déjà ancienne de Giometto *et al.* en 2010 (4,6 mois) [69]. Cela peut s'expliquer par l'amélioration des connaissances et la sensibilisation des neurologues à ces pathologies.

On note que le délai médian entre les premiers symptômes et la mise en place du traitement de première ligne est de 2,5 mois [1-11,2], un délai possiblement plus court que le délai diagnostique, ce qui indique que les traitements sont souvent débutés avant d'établir le diagnostic définitif. Ce délai thérapeutique peut être considéré comme long car ces pathologies sont par définition d'apparition subaiguë en moins de 3 mois et leur présentation souvent bruyante. Il existe donc une marge d'amélioration à ce niveau qui pourrait passer par la constitution du CCMR des SNP/EAI. Cela permettrait de faciliter les échanges entre les services accueillant les patients et les équipes spécialisées dans la prise en charge de ces pathologies et donc d'accélérer les explorations diagnostiques et la mise en place des traitements.

L'évolution clinique et l'autonomie résiduelle des patients semblent être liées au type d'anticorps anti-neuronaux. Notre étude met en avant un meilleur pronostic pour les patients avec un ASM par rapport aux patients avec un AIC, ce qui concorde avec les données de la littérature [52].

La répartition des différentes spécificités d'anticorps retrouvés montre une prédominance des anticorps anti-GAD65, suivis par les anti-Hu et les anti-NMDAR. Cette répartition est surprenante et inédite par rapport à la littérature avec une sur-représentation ici des anticorps anti-GAD65. Cela concorde cependant avec la sur-représentation des présentations cliniques à type de Stiff-person syndrome qui sont souvent associés aux anticorps anti-GAD65.

Le rendement de la recherche d'anticorps anti-neuronaux est de 1,12% sur 3829 patients testés. Celui-ci est plus faible que le rendement retrouvé dans les autres études, avec un rendement de 2,15% décrit par Gadoth *et al* [64] et 5,25% par Fu *et al.* [81]. La méthode de sélection des patients testés peut expliquer cette variabilité. L'étude de Fu *et al.* a uniquement analysé les résultats des dosages réalisés chez des patients suspects de SNP/EAI. Or le calcul de notre rendement intègre aussi les patients myasthéniques pour qui une recherche des anticorps anti-titine a été demandé, patients non inclus dans l'étude de Fu *et al.*

Ce résultat montre surtout que la recherche d'anti-neuronaux est une analyse que l'on réalise relativement souvent mais qui est rarement contributive. Ces dosages sont donc peut-être trop souvent demandés devant un tableau neurologique atypique associé à un cancer connu ou à une altération de l'état général. En pratique, la recherche d'anticorps anti-neuronaux devrait être réalisée après élimination des diagnostics différentiels plus probables, du fait de la rareté des diagnostics des syndromes neurologiques associés aux anti-neuronaux.

L'analyse des lieux de résidence des patients a permis de mettre en évidence l'étendue du recrutement du CHU de LILLE, qui s'étend sur les départements du Nord et du Pas-de-Calais mais aussi aux départements limitrophes. Cela concerne donc plus de 4,1 millions de personnes et donc plus de 13 nouveaux patients/an si l'on considère l'incidence la plus élevée retrouvée dans cette étude (2014). Etant donné que les patients de notre étude sont suivis en moyenne durant 3,8 ans, on peut imaginer que l'objectif d'avoir plus de 25 patients suivis au CHU chaque année (critère pour la création du CCMR) est accessible.

Les évolutions à travers le temps des différents résultats retrouvés dans cette étude sont en faveur d'une amélioration des capacités diagnostiques du CHU de LILLE pour ces pathologies. Mais nous manquons de recul par rapport aux récentes avancées dans ce domaine (critères diagnostiques de Graus de 2021 trop récents), au projet de création de CCMR au CHU de LILLE en cours depuis 2021 et de labélisation du LBMR en 2022, pour appréhender les effets de ces avancées sur les chiffres d'incidence. De nouvelles études pourront être réalisées dans les années à venir pour confirmer les évolutions positives au regard de ces dernières avancées.

# Conclusion

Cette étude avait pour but de dénombrer et de caractériser la population de patients atteints de syndrome neurologique associé aux anticorps anti-neuronaux pris en charge au CHU de LILLE à l'aide de bases de données locales (notamment la base de données INCLUDE<sup>®</sup> nouvellement mise en place). Elle a permis de montrer que l'incidence de ces pathologies dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais est plus élevée que les précédentes estimations publiées.

Ce travail avait aussi pour but d'aider au projet de création d'un CCMR des SNP/EAI au CHU de LILLE. Celui-ci aura pour but de mieux coordonner le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies dans ces départements et de ce fait permettre une meilleure visibilité de ces maladies et de leur incidence pour renforcer les liens et la communication avec les différents secteurs d'oncologie. Il pourra aussi aider au recrutement de patients dans des protocoles thérapeutiques à l'échelle nationale et internationale pour participer aux avancées de la recherche dans ce domaine. Enfin, il pourra contribuer à la sensibilisation et à la formation des professionnels de santé de la région sur ces pathologies encore insuffisamment connues.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] DeAngelis LM, Posner JB. Neurologic Complications of Cancer. Oxford University Press, USA; 2009.
- [2] Denny-Brown D. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 1948;11:73-87 n.d.
- [3] *Brain* 1965;88:427-434. Erlington GM, Murray NM, Spiro SG, et al. n.d.
- [4] Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 1983;14:609–13. <https://doi.org/10.1002/ana.410140603>.
- [5] Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 1985;35:538–538. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.4.538>.
- [6] Bien CG. Chapter 26 - Limbic encephalitis. In: Miceli G, Bartolomeo P, Navarro V, editors. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 187, Elsevier; 2022, p. 467–87. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00024-9>.
- [7] Coons AH. Immunofluorescence. *Public Health Rep Wash DC* 1896 1960;75:937–43.
- [8] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. Disponible à partir de : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr) et <https://www.ecancer.fr> n.d.
- [9] Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7:3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>.
- [10] Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85:838–54. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0099>.
- [11] Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2020;12:6253–63. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.88>.
- [12] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine J-CG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2021;8:e1014. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001014>.
- [13] Pujol J-L, Di Mercurio J-P, Carlander B. Anticorps anti-Hu : un phénotype immunologique singulier pour des syndromes paranéoplasiques multiples. *Rev Mal Respir* 2013;30:521–3. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.05.006>.

- [14] Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, Yamamoto T, Landolfi JC, Rosenfeld MR, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68:900–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252379.81933.80>.
- [15] Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, Danlos F-X, Kostine M, Brosseau S, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019;7:337. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0821-8>.
- [16] Opsoclonus, Myoclonus, Ataxia, and Encephalopathy in Adults... : *Medicine* n.d. [https://journals-lww-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/md-journal/citation/1988/03000/opsoclonus,\\_myoclonus,\\_ataxia,\\_and\\_encephalopathy.3.aspx](https://journals-lww-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/md-journal/citation/1988/03000/opsoclonus,_myoclonus,_ataxia,_and_encephalopathy.3.aspx) (accessed September 2, 2023).
- [17] Antunes NL, Khakoo Y, Matthay KK, Seeger RC, Stram DO, Gerstner E, et al. Antineuronal Antibodies in Patients With Neuroblastoma and Paraneoplastic Opsoclonus-Myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:315.
- [18] Md KP, Rosenblum MK, Ms HK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration.: I.A clinical analysis of 55 anti - Yo antibody - positive patients. *Neurology* 1992;42:1931–1931. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.10.1931>.
- [19] Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, Poretto V, Boso F, Giometto B. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol* 2021;12:706169. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.706169>.
- [20] Adamus G. Autoantibody Targets and their Cancer Relationship in the Pathogenicity of Paraneoplastic Retinopathy. *Autoimmun Rev* 2009;8:410–4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.01.002>.
- [21] Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 2018;36:379–94. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.008>.
- [22] Tifanie ALBERTO, Jérôme HONNORAT. Alberto T, Honnorat J, Joubert B. Syndromes neurologiques paranéoplasiques. *EMC - Neurologie* 2022;44(1):1-14 [Article 17-162-A-10]. n.d.
- [23] Ramalho AR, Abreu Fernandes J, Magalhães JT, Rocha MJ, Cunha G, Petrova M, et al. Morvan's Syndrome: The Importance of Knowing Different Risk-Associated Phenotypes and Antibodies in Identifying the Correct Underlying Tumor. *Cureus* n.d.;15:e33841. <https://doi.org/10.7759/cureus.33841>.
- [24] Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernandez E, Armangue T, Kruer MC, et al. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol* 2015;72:874–81. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0749>.
- [25] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96–107. <https://doi.org/10.1002/ana.20529>.
- [26] Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1708712>.



- [27] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
- [28] Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G, et al. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database: A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol* 2010;67:330–5. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.341>.
- [29] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2).
- [30] Teng Y, Li T, Yang Z, Su M, Ni J, Wei M, et al. Clinical Features and Therapeutic Effects of Anti-leucine-rich Glioma Inactivated 1 Encephalitis: A Systematic Review. *Front Neurol* 2022;12:791014. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.791014>.
- [31] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1338:94–114. <https://doi.org/10.1111/nyas.12553>.
- [32] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology* 2017;88:1012–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003713>.
- [33] Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicines* 2022;11:44. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010044>.
- [34] Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014;13:195–205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6).
- [35] Dalmau JO, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 1999;56:405–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.4.405>.
- [36] Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A. Cell-surface central nervous system autoantibodies: Clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol* 2014;76:168–84. <https://doi.org/10.1002/ana.24200>.
- [37] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 2017;97:839–87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>.
- [38] Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Corazza E, Marini A, Bernardini A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol* 2020;267:26–35. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09544-1>.
- [39] Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. *Neurology* 2016;87:2471–82. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003414>.

- [40] Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies. *Oncoimmunology* 2013;2:e27384. <https://doi.org/10.4161/onci.27384>.
- [41] Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain J Neurol* 2014;137:2178–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awu142>.
- [42] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1).
- [43] Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682–90. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01266.x>.
- [44] Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and Management of Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:10.1007/s11864-013-0249–1. <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0249-1>.
- [45] Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:1756286420985323. <https://doi.org/10.1177/1756286420985323>.
- [46] Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 2014;76:82–94. <https://doi.org/10.1002/ana.24189>.
- [47] Hébert J, Riche B, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e883. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000883>.
- [48] Les cancers en France et dans les Hauts-de-France 2021. <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/les-cancers-en-france-et-dans-les-hauts-de-france> (accessed September 16, 2023).
- [49] Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques n.d. [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-252138,6669886,1132577,591783&c=indicator&i=inc\\_l\\_k\\_h\\_2007\\_2016.tous\\_est&selcodgeo=59&t=a01&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-252138,6669886,1132577,591783&c=indicator&i=inc_l_k_h_2007_2016.tous_est&selcodgeo=59&t=a01&view=map2) (accessed September 16, 2023).
- [50] Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318829/> (accessed December 28, 2022).
- [51] Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014;123:3230–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-537506>.
- [52] Zekeridou A, Lennon VA. Neurologic Autoimmunity in the Era of Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapy. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1865–78. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.003>.

- [53] Hillary RP, Ollila HM, Lin L, Desestret V, Rogemond V, Picard G, et al. Complex HLA association in paraneoplastic cerebellar ataxia with anti-Yo antibodies. *J Neuroimmunol* 2018;315:28–32. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.12.012>.
- [54] Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *J Autoimmun* 2019;104:102339. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102339>.
- [55] Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur M-E, Couillault C, Picard G, Bost C, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:38. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0693-7>.
- [56] Kim T-J, Lee S-T, Moon J, Sunwoo J-S, Byun J-I, Lim J-A, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol* 2017;81:183–92. <https://doi.org/10.1002/ana.24860>.
- [57] Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017;88:1736–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003887>.
- [58] Zhu B, Sun M, Yang T, Yu H, Wang L. Clinical, imaging features and outcomes of patients with anti-GFAP antibodies: a retrospective study. *Front Immunol* 2023;14:1106490. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1106490>.
- [59] Giri YR, Parrill A, Damodar S, Fogel J, Ayed N, Syed M, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Quantitative Analysis of Reported Cases. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2021;30:236–48.
- [60] Dalakas MC. Stiff-person Syndrome and GAD Antibody-spectrum Disorders: GABAergic Neuronal Excitability, Immunopathogenesis and Update on Antibody Therapies. *Neurotherapeutics* 2022;19:832–47. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01188-w>.
- [61] Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol* 2022;22:19–31. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003073>.
- [62] Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5-2012: Updated guideline for the diagnosis of anti-neuronal antibodies. *Clin Neuropathol* 2012;31:337–41. <https://doi.org/10.5414/NP300545>.
- [63] Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, Saiz A, Dalmau J, Graus F. The Diagnostic Value of Onconeural Antibodies Depends on How They Are Tested. *Front Immunol* 2020;11:1482. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01482>.
- [64] Gadoth A, Segal Y, Paran Y, Aizenstein O, Alcalay Y. The importance of tissue-based assay in the diagnosis of autoimmune encephalitis. *J Neurol* 2022;269:3588–96. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10973-8>.
- [65] Ishikawa H, Kawada N, Taniguchi A, Odachi K, Mizutani A, Asahi M, et al. Paraneoplastic neurological syndrome due to burned-out testicular tumor showing hot cross-bun sign. *Acta Neurol Scand* 2016;133:398–402. <https://doi.org/10.1111/ane.12469>.

- [66] Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x>.
- [67] Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *Contin Minneap Minn* 2012;18:366–83. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000413664.42798.aa>.
- [68] Van Steenhoven RW, de Vries JM, Bruijstens AL, Paunovic M, Nagtzaam MM, Franken SC, et al. Mimics of Autoimmune Encephalitis: Validation of the 2016 Clinical Autoimmune Encephalitis Criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2023;10:e200148. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200148>.
- [69] Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330–5. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.341>.
- [70] Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol* 2022;22:19–31. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003073>.
- [71] Ayzenberg I, Faissner S, Tomaske L, Richter D, Behrendt V, Gold R. General principles and escalation options of immunotherapy in autoantibody-associated disorders of the CNS. *Neurol Res Pract* 2019;1:32. <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0037-x>.
- [72] Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:212–30. <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0066-9>.
- [73] Peter E, Treilleux I, Wucher V, Jouglu E, Vogrig A, Pissaloux D, et al. Immune and Genetic Signatures of Breast Carcinomas Triggering Anti-Yo-Associated Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2022;9:e200015. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200015>.
- [74] Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn M-H, Pinto A-L, Saint-Martin M, Vogrig A, et al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1076–84. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323226>.
- [75] Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, Montagnac C, Joubert B, Benaiteau M, Casez O, et al. Familial autoimmunity in neurological patients with GAD65 antibodies: an interview-based study. *J Neurol* 2021;268:2515–22. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10424-w>.
- [76] Déchelotte B, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Vogrig A, Picard G, Rogemond V, et al. Diagnostic yield of commercial immunodots to diagnose paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;7:e701. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000701>.
- [77] Muñoz-Castrillo S, Hedou JJ, Ambati A, Jones D, Vogrig A, Pinto A-L, et al. Distinctive clinical presentation and pathogenic specificities of anti-AK5 encephalitis. *Brain* 2021;144:2709–21. <https://doi.org/10.1093/brain/awab153>.

- [78] Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon V, et al. Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a comparison to Infectious Encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166–77. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>.
- [79] Graus F, Delattre J, Antoine J, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135–40. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034447>.
- [80] Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol* 2019;18:1045–57. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3).
- [81] Fu P, He L, Tang N, Nie Q, Li Z. A single center retrospective study of paraneoplastic neurological syndromes with positive onconeural antibodies. *J Clin Neurosci* 2021;89:336–42. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.027>.

## **ANNEXE**

Liste des mots-clés utilisés pour interroger la base de données INCLUDE® :

"Encéphalite auto-immune" ; "Syndrome neurologique paranéoplasique",  
"Encéphalite limbique" ; "Opsoclonus-myoclonus" ; "Stiff-man syndrome" ;  
"Neuronopathie paranéoplasique" ; "Syndrome de Morvan" ; "Lambert-Eaton" ; "CAR  
syndrome" ; "Cérébellite paranéoplasique" ; "Anti-neuronaux" ; "Onconeuronaux" ;  
"Anti-onconeuronaux" ; "Neuropiles" ; "Anti-neuropiles" ; "Anti-membranaires" ; "Anti-  
intracellulaires" ; "Anti-Hu" ; "Anti-CV2" ; "Anti-Ri" ; "Anti-Ma2" ; "Anti-Yo" ; "Anti-Tr" ;  
"Anti-Amphiphysine" ; "Anti-SOX1" ; "Anti-Titine" ; "Anti-Recovérine" ; "Anti-ZIC4" ;  
"Anti-KLHL11" ; "Anti-ANNA3" ; "Anti-PCA-1" ; "Anti-PCA-2" ; "Anti-CRMP5" ; "Anti-  
ANNA1" ; "Anti-ANNA2" ; "Anti-PNMA" ; "Anti-DNER" ; "Anti-Ta" ; "Anti-AMPA-R" ;  
"Anti-GABA-BR" ; "Anti-GABA-AR" ; "Anti-mGluR5" ; "Anti-VGKC" ; "Anti-CASPR2" ;  
"Anti-LGI1" ; "Anti-IGLON5" ; "Anti-GAD" ; "Anti-NMDA-R" ; "Anti-GFAP" ; "Anti-  
AK5" ; "Anti-DPPX" ; "Anti-GlyR" ; "Anti-VGCC"

**AUTEUR(E) : Nom : MARTIN-PAWLOWSKI**

**Prénom : Paul**

**Date de soutenance : 27/10/2023**

**Titre de la thèse :** Parcours de soins des patients atteints d'un syndrome neurologique paranéoplasique ou d'une encéphalite auto-immune pris en charge au CHU de LILLE.

**Thèse - Médecine - Lille « Année »**

**Cadre de classement :** *Neurologie*

**DES + FST/option :** *Neurologie*

**Mots-clés :** Syndrome Neurologique Paranéoplasique, Encéphalite Auto-Immune, Epidémiologie

### **Résumé :**

**Contexte :** Les Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques (SNP) et les Encéphalites Auto-Immunes sont des maladies neurologiques inflammatoires à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Pourtant, une grande partie d'entre elles répondent aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs. L'enjeu de ces maladies réside avant tout dans leur reconnaissance et dans la rapidité de prise en charge. Les Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR), en parallèle du Centre de Référence Maladies Rares (CRMR), peuvent apporter une aide précieuse pour mieux dépister et colliger les patients afin de pouvoir mieux comprendre et traiter ces pathologies. Le CHU de LILLE est aujourd'hui candidat pour devenir CCMR SNP/EAI et cette thèse a pour but de réaliser une étude épidémiologie de terrain dans ce cadre et de créer une cohorte de patients.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patients présentant un syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux qui ont été suivis au CHU de LILLE entre le 01/01/2008 et le 30/09/2022. Nous avons utilisé 4 bases de données indépendantes pour dépister les patients (notamment le logiciel INCLUDE<sup>®</sup>) puis nous avons recueillis les différentes données cliniques et paracliniques du suivi des patients.

**Résultats :** Nous avons retrouvé 115 patients sur la période étudiée pour une incidence estimée à 1,7/million d'habitant/an de syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux. Cette incidence augmente au fil du temps avec 0,24/million d'habitant/an en 2009 contre 1,95/million d'habitant/an en 2020. On retrouve 59% de femmes, un âge moyen à 55,8 ans (+/-18,4), la présentation clinique la plus fréquente est l'encéphalite (42%) suivie de la cérébellite (24%). Le délai médian au diagnostic est de 3,1 mois [1,3-16,3] et le délai médian à l'introduction des traitements est de 2,5 mois [1-11,2].

**Conclusion :** Cette étude a permis de dénombrer les patients atteints syndrome neurologique associé aux anti-neuronaux pris en charge au CHU de LILLE et de calculer de manière plus précise l'incidence de ces cas dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais. Cette incidence est plus élevée que les estimations précédentes mais reste probablement sous-estimée. La création d'un CCMR au CHU de LILLE pourrait permettre de mieux dépister les patients atteints et de proposer une expertise et une filière de soin mieux coordonnées pour aboutir à une meilleure prise en charge de ces patients.

### **Composition du Jury :**

**Président : Madame la Professeure Hélène ZEPHIR**

**Asseseurs : Madame la Docteure Stéphanie ROGEAU**

**Monsieur le Docteur Didier THEIS**

**Monsieur le Professeur Bastien JOUBERT**

**Directrices de thèse : Madame la Docteure Tifanie ALBERTO**

**Madame la Professeure Hélène ZEPHIR**