



Université de Montpellier
FACULTÉ
de
MÉDECINE
Montpellier-Nîmes



Étiologies des atteintes combinées auto-immunes du système nerveux central et périphérique

Thèse soutenue le 13 décembre 2019 à Montpellier sous la direction du Dr Guillaume TAIEB

Inclusion terminée en juillet 2020

Atteinte neurologique combinée

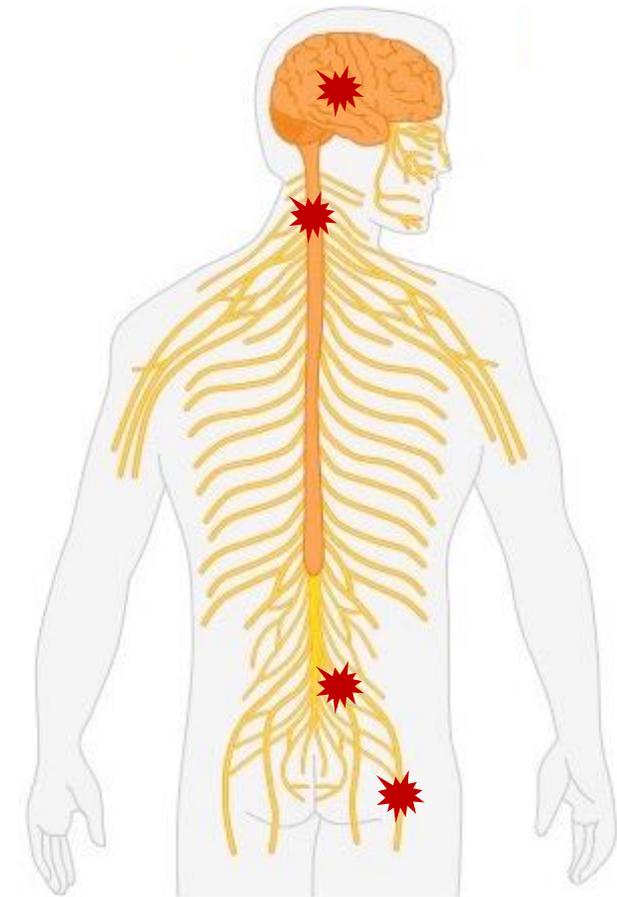
= coexistence d'une atteinte du SNC et du SNP

Les **CCPD** = Combined Central and Peripheral Demyelination

Le **syndrome des anti Gq1b** : overlap entre Bickerstaff, Guillain Barré et Miller Fisher

Autres étiologies avec atteinte centrale ou périphérique

Étiologies des atteintes combinées ?



Objectif : recenser les pathologies auto-immunes donnant des atteintes combinées du SNC et du SNP.

Etude rétrospective, multicentrique, conduite entre janvier 2007 et juin 2020.

Accord de la commission IRB (*numéro 2019_IRB-MTP_03-32*).

Critères d'inclusion : atteinte combinée du SNC et du SNP, concomitante ou non (\leq ou $>$ 2 mois), attribuable à une même cause dysimmune.

Critères d'exclusion : causes non dysimmunes

6 catégories d'atteinte du SNP :

- **Neuronopathie sensitive**
- **Neuronopathie motrice** : lésionnelle / hyperexcitabilité du nerf périphérique
- **Polyradiculonévrite** : PRNA ou PRNC
- **Mononeuropathie multiple**
- **Méningoradiculonévrite**
- **Polyneuropathie axonale**

5 catégories d'atteinte du SNC :

- **Inflammatoire** : critères radiologiques
- **Encéphalitique** : limbique, extra-limbique, Bickerstaff, PERM
- **Vasculaire** : vascularite du SNC et/ou AVC
- **Méningée** : leptoméningite et/ou pachyméningite
- **Lésions PCGE** = Punctate and Curvilinear Gadolinium Enhancing lesions

46 patients avec atteinte combinée → **30 patients inclus**

Sexe ratio **20:10**

Age médian des premiers symptômes : **51 ans** (39 - 58)

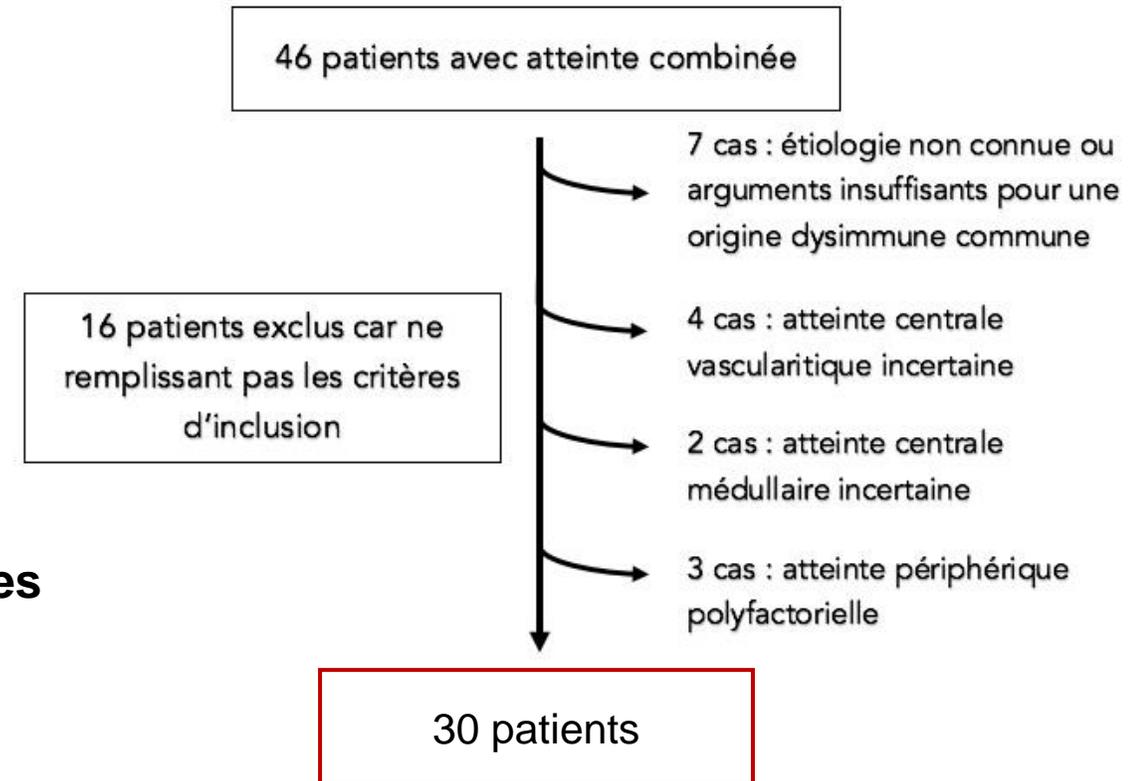
Toutes les atteintes du SNC et du SNP sont **symptomatiques**

Atteinte **concomitante n=17, 55%**

séquentielle n=13, 45%

6 débute par SNC, délai médian de 10 ans

7 débute par SNP, délai médian de 8 ans



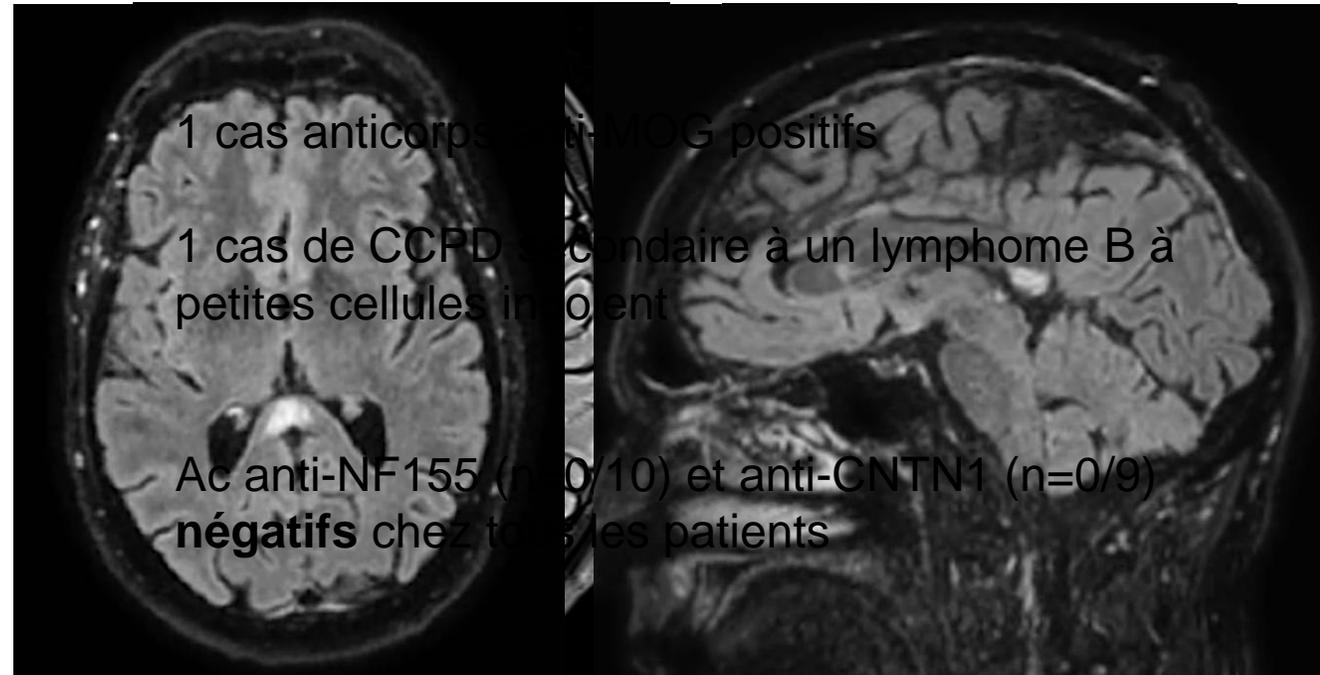
Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



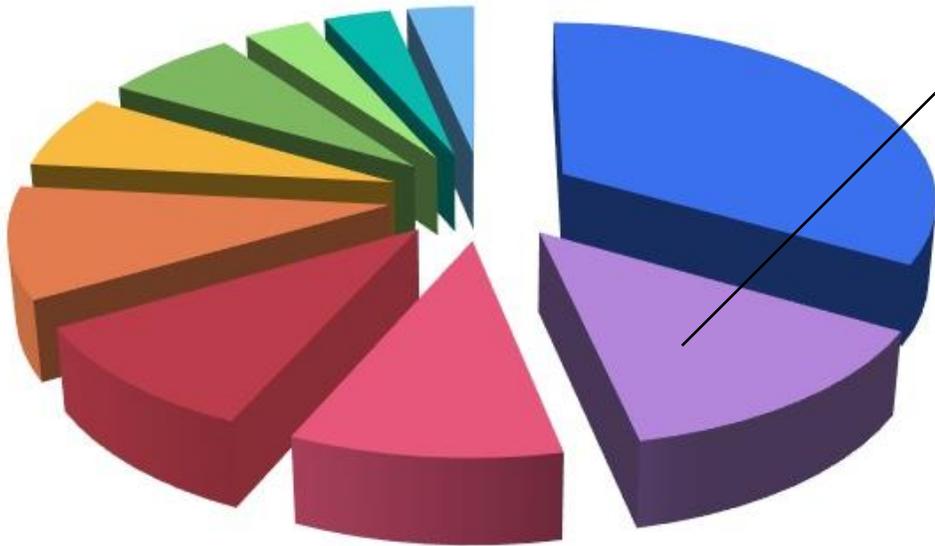
CCPD, n=10

PRNC

+ atteinte inflammatoire du SNC



Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



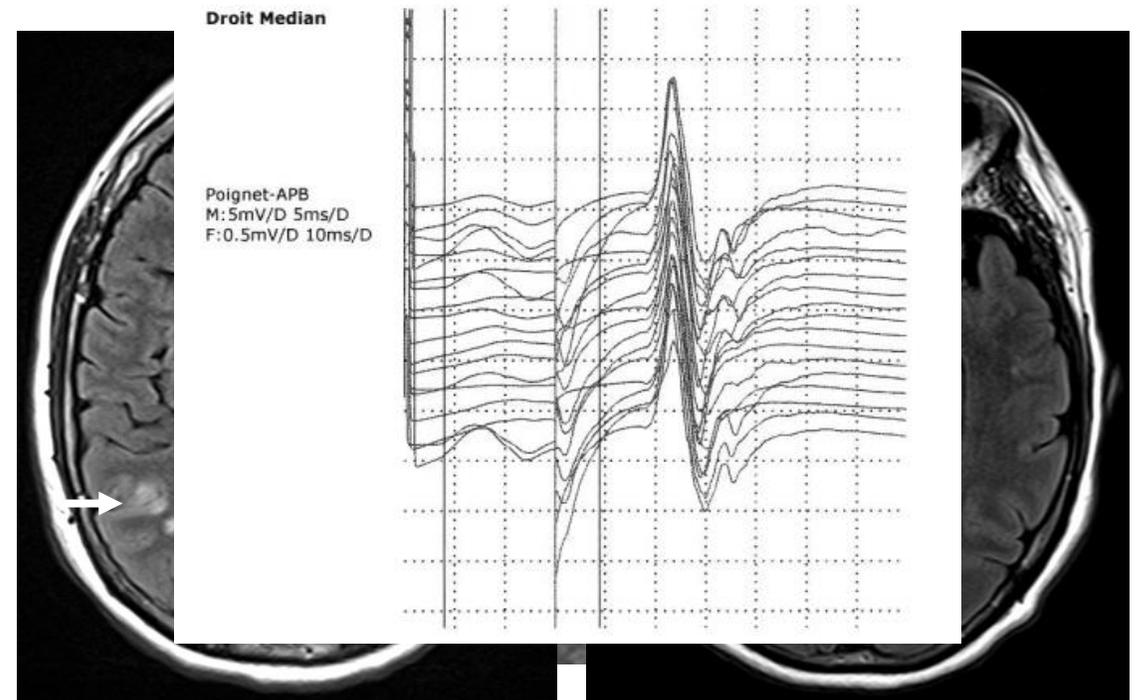
Onconeuronaux, n=4 : 2 anti-CASPR2, 1 anti-GlyR, 1 anti-Hu

SNP :

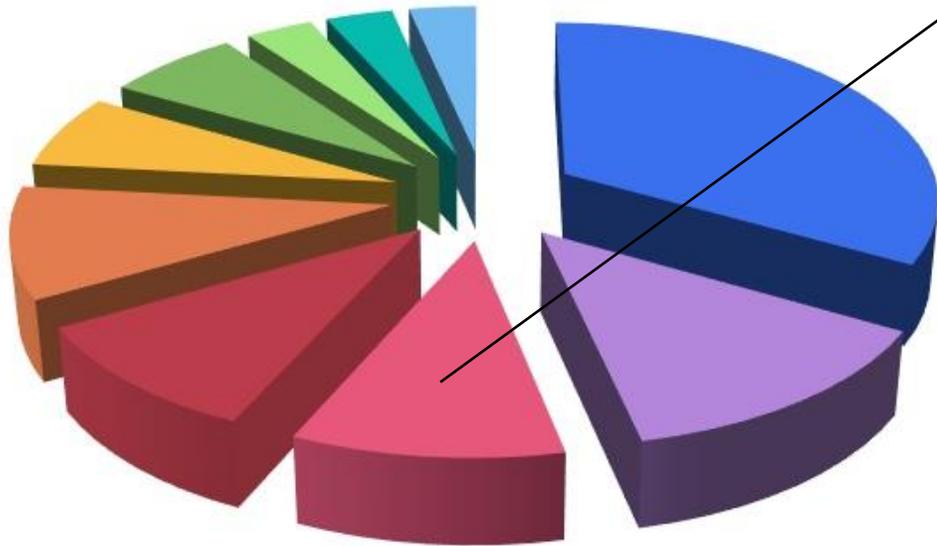
- 2 syndromes neuromyotoniques d'Isaac
- 1 syndrome d'hyperexcitabilité motoneuronale
- 1 ganglionopathie

SNC : TOUS encéphalite

3 encéphalite limbique ; 1 PERM



Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



Connectivites, n=3 : 2 Gougerot et 1 lupus

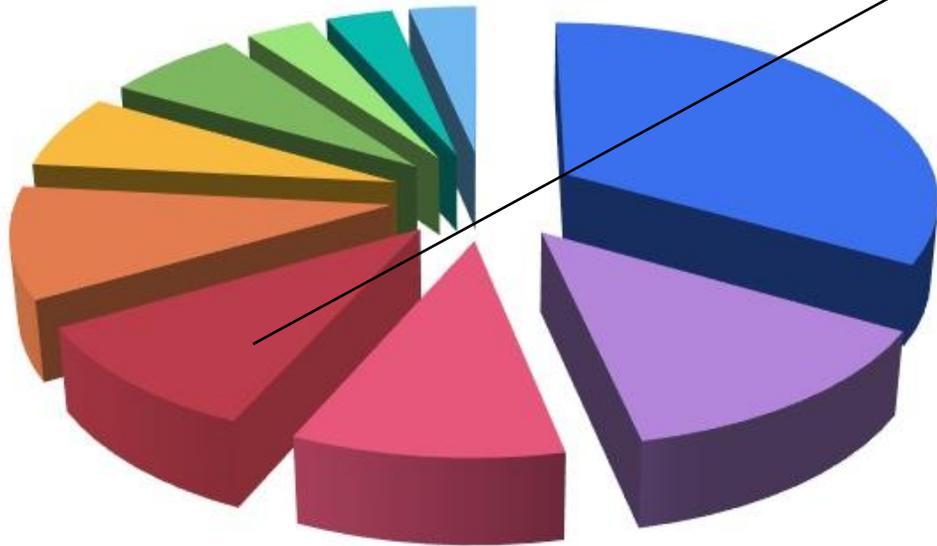
SNP : 2 ganglionopathies, 1 méningoradiculonévrite

SNC : 2 atteintes inflammatoires du SNC, 1 encéphalite



MRN
+ myélite extensive
AqP4 +

Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



Vascularites systémiques, n=3 :

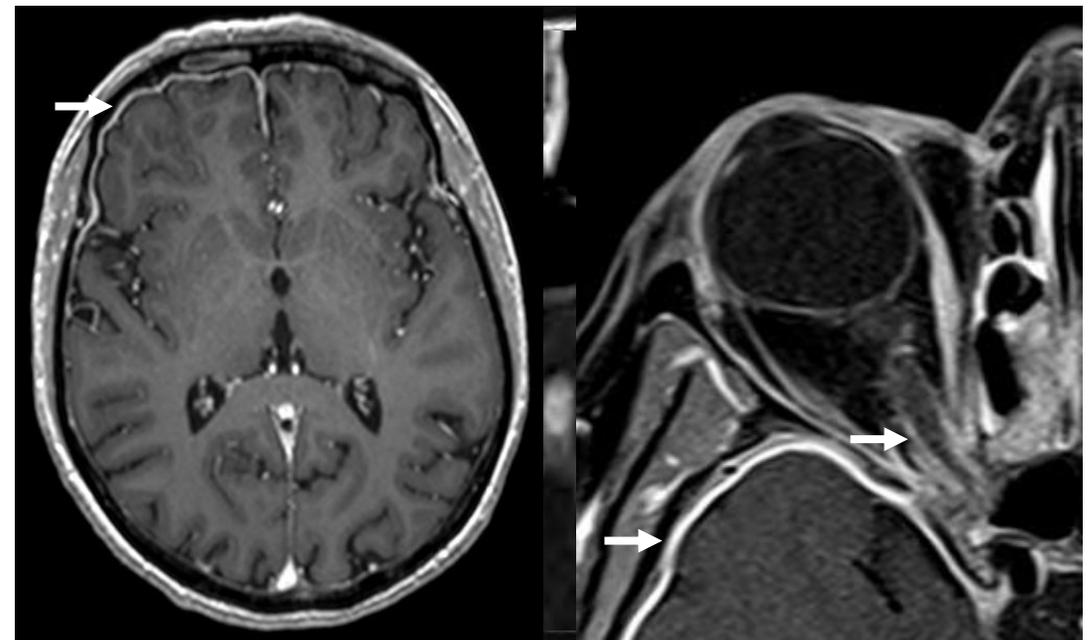
Primaire : 1 Horton, 1 GPA (ex Wegener)

Secondaire : 1 syndrome myélodysplasique ASLX1

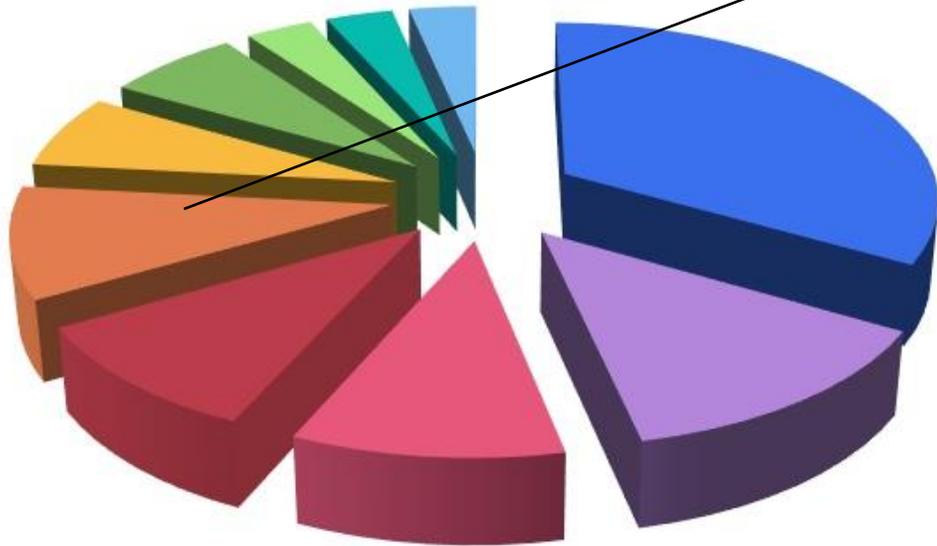
SNP : mononeuropathies multiples

SNC : 1 atteinte inflammatoire du SNC,

1 vascularite, 1 pachyméningite



Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



Inhibiteur du checkpoint, n=3 :

- 2 cas anti-PD1 seul (*Nivolumab et Pembrolizumab*)
- 1 cas anti-PD1 + anti-CTLA4 (*Nivolumab + Ipilimumab*)

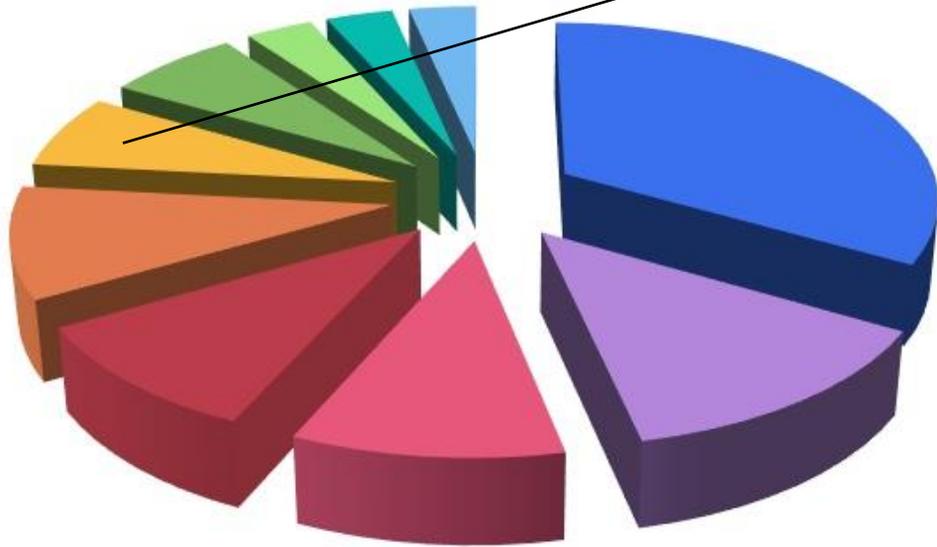
SNP : 1 MRN, 2 PRNA

SNC : 3 encéphalites

Atteintes concomitantes

Délai variable : de J11 et S3 du traitement

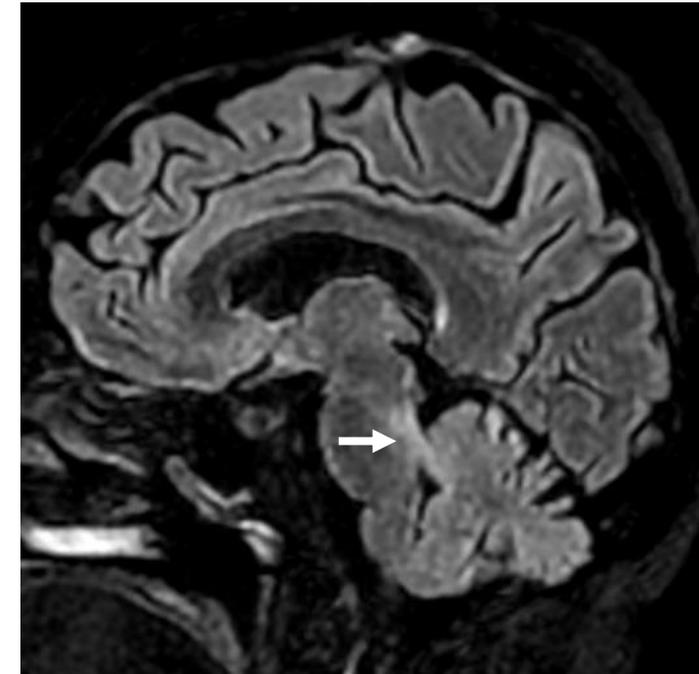
Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



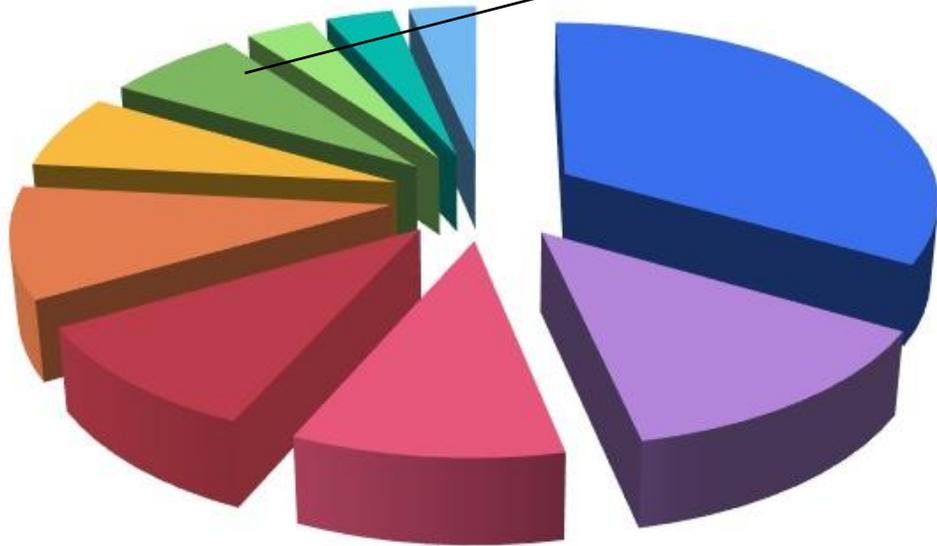
Syndrome des antiGq1b, n=2

PRNA
+ encéphalite de Bickerstaff

Atteintes concomitantes

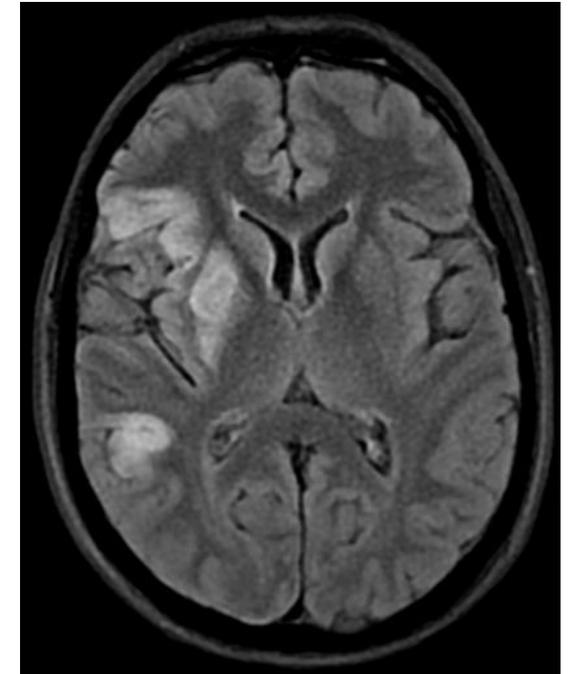
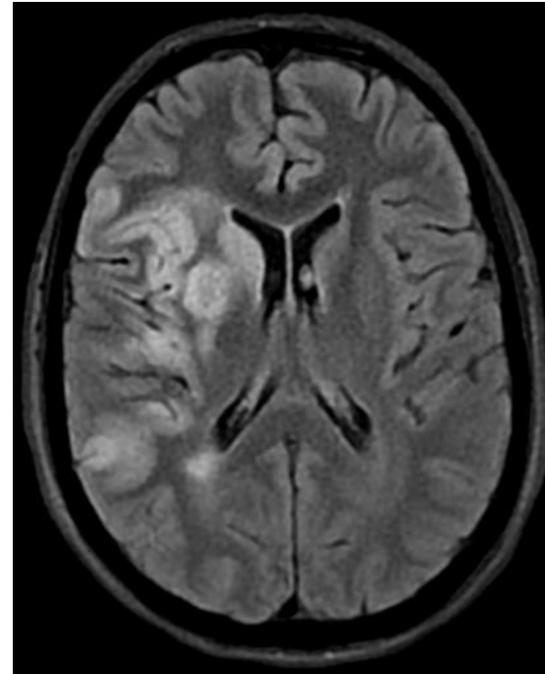


Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**

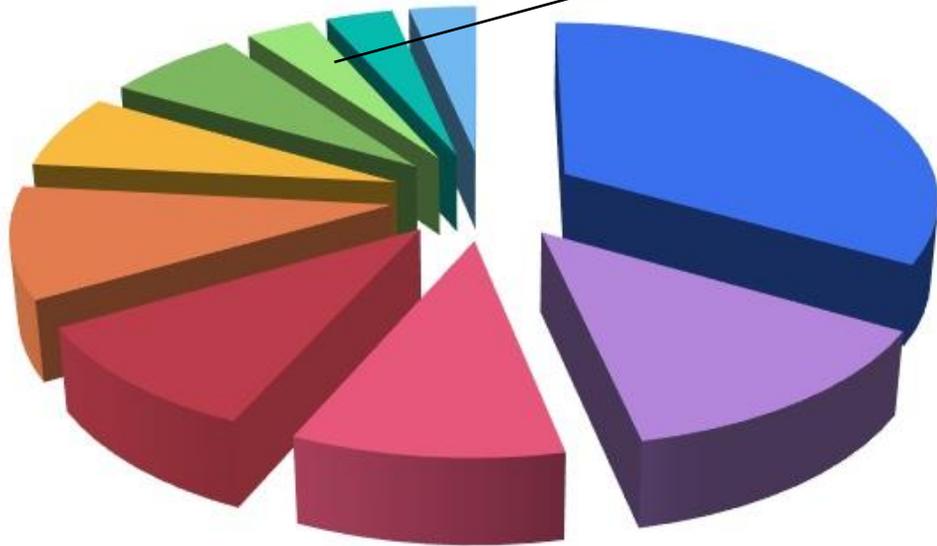


POEMS, n=2 (critères Dispenzieri 2015)

PRN rapidement évolutive
+ AVC



Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**

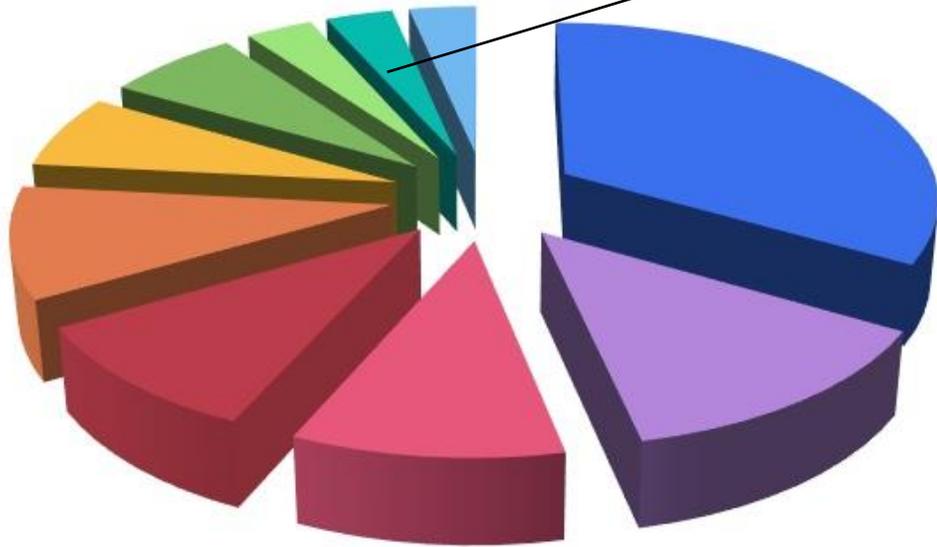


SAPL, n=1

Anticorps anti-annexine V et anti-PE

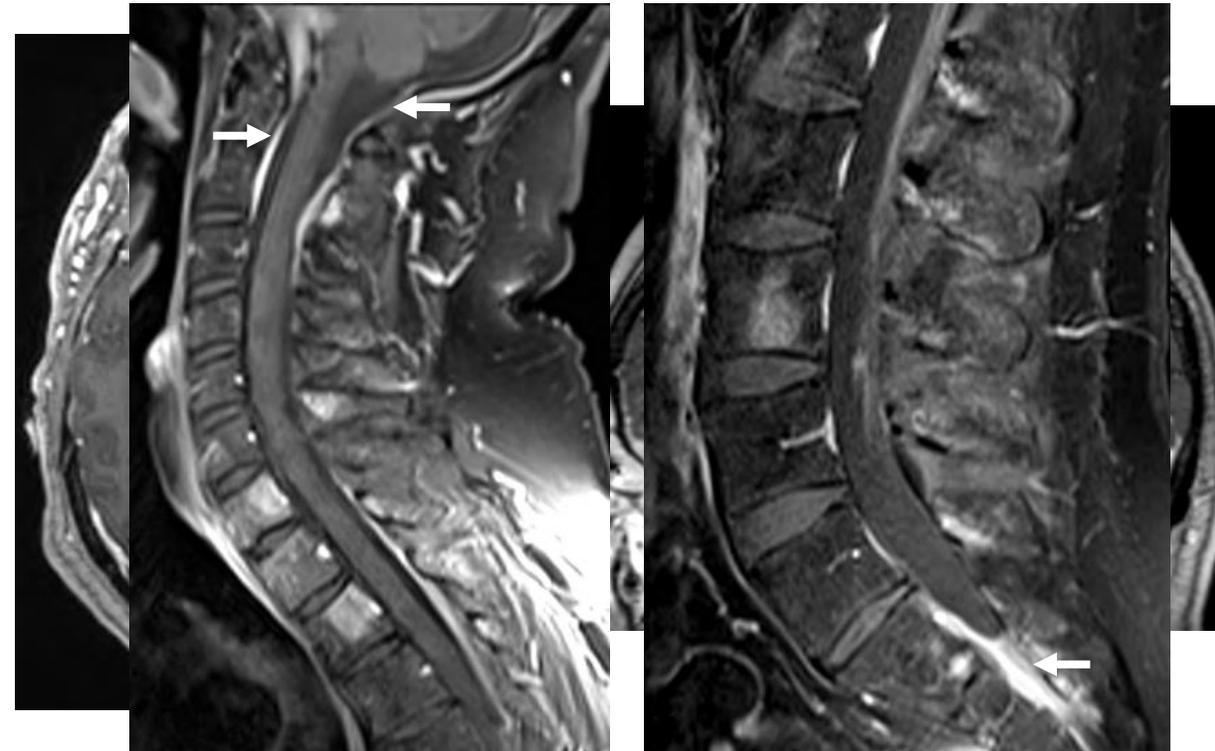
Mononeuropathie multiple
+ AVC multiterritoriels

Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**

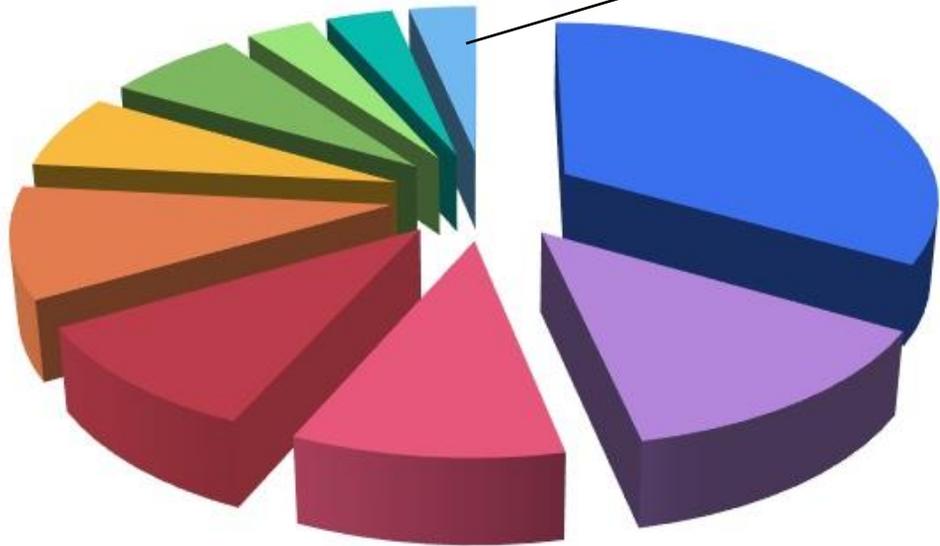


Histiocytose, n=1 : maladie de Rosai-Dorfman

MRN avec atteinte plexique
+ pachyméningite



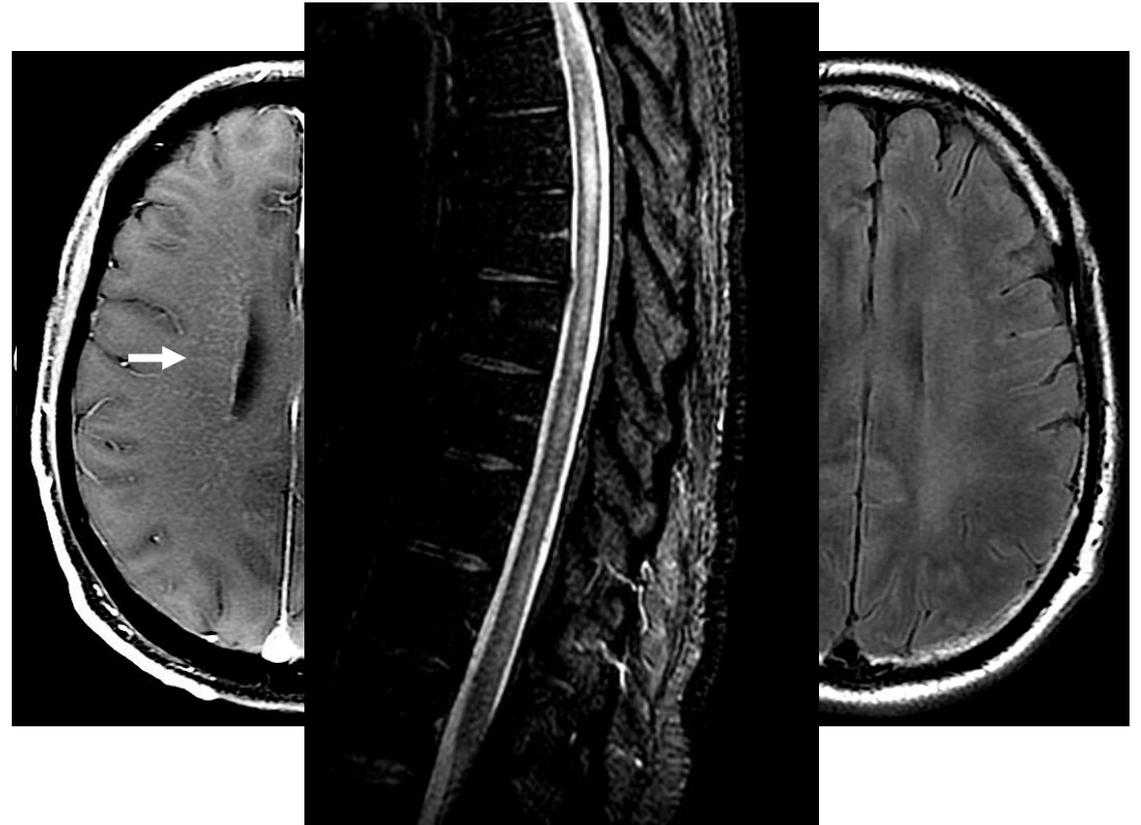
Etiologies : **10 pathologies auto-immunes**



Gliopathie à anti-GFAP, n=1

PNP axonale

+ méningo-encéphalo-myélite avec lésions PCGE



D'après notre cohorte et revue de la littérature : **4 catégories d'atteintes combinées auto-immunes**

1) Associations d'atteintes stéréotypées

CCPD

PRN + atteinte inflammatoire du SNC

D'après notre cohorte et revue de la littérature : **4 catégories d'atteintes combinées auto-immunes**

1) Associations d'atteintes stéréotypées

CCPD	PRN + atteinte inflammatoire du SNC
Syndrome Gq1b	PRNA + encéphalite de Bickerstaff
POEMS	PRN sévère + AVC
SAPL	Mononeuropathie multiple + AVC
Rosai-Dorfman	Méningoradiculonévrite + pachyméningite

D'après notre cohorte et revue de la littérature : **4 catégories d'atteintes combinées auto-immunes**

1) Associations d'atteintes stéréotypées

CCPD	PRN + atteinte inflammatoire du SNC
Syndrome Gq1b	PRNA + encéphalite de Bickerstaff
POEMS	PRN sévère + AVC
SAPL	Mononeuropathie multiple + AVC
Rosai-Dorfman	Méningoradiculonévrite + pachyméningite

2) **Orientation selon l'atteinte périphérique**

Vascularites systémiques	Mononeuropathie multiple
	SNC : vascularite, pachyméningite, atteinte inflammatoire
	+/- atteinte du nerf optique : NOIAA, PNO

D'après notre cohorte et revue de la littérature : **4 catégories d'atteintes combinées auto-immunes**

1) Associations d'atteintes stéréotypées

CCPD	PRN + atteinte inflammatoire du SNC
Syndrome Gq1b	PRNA + encéphalite de Bickerstaff
POEMS	PRN sévère + AVC
SAPL	Mononeuropathie multiple + AVC
Rosai-Dorfman	Méningoradiculonévrite + pachyméningite

2) Orientation selon l'atteinte périphérique

Vascularites systémiques	Mononeuropathie multiple
--------------------------	--------------------------

3) Orientation selon l'atteinte centrale

Onconeuronaux	Encéphalite
Gliopathie anti-GFAP	Lésions PCGE

D'après notre cohorte et revue de la littérature : **4 catégories d'atteintes combinées auto-immunes**

1) Associations d'atteintes stéréotypées

CCPD	PRN + atteinte inflammatoire du SNC
Syndrome Gq1b	PRNA + encéphalite de Bickerstaff
POEMS	PRN sévère + AVC
SAPL	Mononeuropathie multiple + AVC
Rosai-Dorfman	Méningoradiculonévrite + pachyméningite

2) Orientation selon l'atteinte périphérique

Vascularites systémiques	Mononeuropathie multiple
--------------------------	--------------------------

3) Orientation selon l'atteinte centrale

Onconeuronaux	Encéphalite
Gliopathie anti-GFAP	Lésions PCGE

4) Atteintes hétérogènes

Connectivites
Sarcoïdose
Inhibiteurs du checkpoint

D'après notre cohorte et revue de la littérature : **4 catégories d'atteintes combinées auto-immunes**

1) Associations d'atteintes stéréotypées

CCPD	PRN + atteinte inflammatoire du SNC
Syndrome Gq1b	PRNA + encéphalite de Bickerstaff
POEMS	PRN sévère + AVC
SAPL	Mononeuropathie multiple + AVC
Rosai-Dorfman	Méningoradiculonévrite + pachyméningite

2) Orientation selon l'atteinte périphérique

Vascularites systémiques	Mononeuropathie multiple
--------------------------	--------------------------

3) Orientation selon l'atteinte centrale

Onconeuronaux	Encéphalite
Gliopathie anti-GFAP	Lésions PCGE

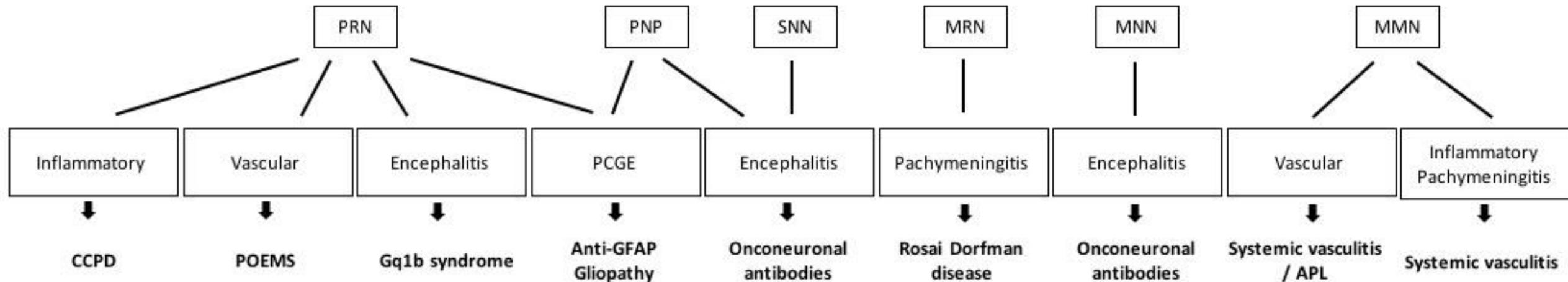
4) Atteintes hétérogènes

Connectivites (LES, GJ)
Sarcoïdose
Inhibiteurs du checkpoint

Éliminer une atteinte non dysimmune : mécanique, infectieuse, néoplasique, métabolique, toxique, iatrogène, génétique, prion...

Rechercher un traitement par **inhibiteurs du checkpoint**

=> orientation selon l'atteinte combinée

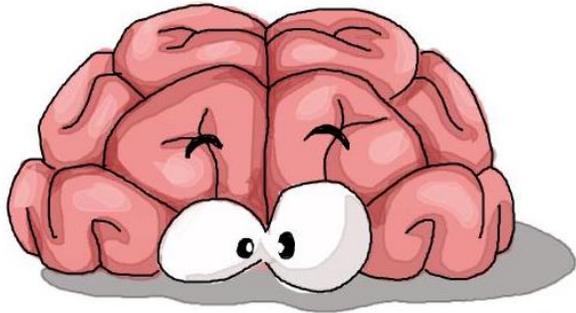


+ connectivite / sarcoïdose quelle que soit l'atteinte

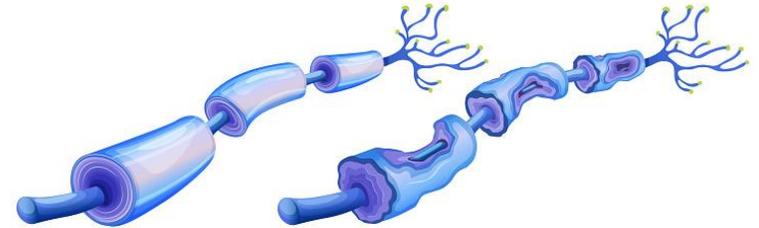
Bilan étiologique : bilan biologique orienté, BGSA, PL, TEP TDM

	NNM	NNS	PRNA / PRNC	MRN	MNM	PNP
ENCEPHALITE	Onconeuronaux : <i>Hu</i> (NNM), <i>CASPR2</i> (HNP)	Onconeuronaux : <i>Hu</i> +/- <i>CV2</i> , <i>amphiphysine</i> Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	Gangliosides : <i>anti-Gq1b</i> Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> Inhibiteur checkpoint	Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> Inhibiteur checkpoint	Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	Onconeuronaux : <i>CV2</i> , <i>Hu</i> Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> Inhibiteur checkpoint
INFLAMMATOIRE		Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	CCPD Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> Inhibiteur checkpoint	Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> Inhibiteur checkpoint	Vascularites <i>Ir / IIr</i> Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	Vascularites <i>Ir / IIr</i> Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> Inhibiteur checkpoint
VASCULAIRE		Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	POEMS Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>	Vascularites <i>Ir / IIr</i> Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i> SAPL	Vascularites <i>Ir / IIr</i> Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i> , <i>GS</i>
PACHYMENINGITE			Sarcoïdose	Histiocytose : <i>RDD</i> Sarcoïdose	Vascularites <i>Ir (GPA, PAM) / IIr</i> Sarcoïdose	Vascularites <i>Ir (GPA, PAM) / IIr</i> Sarcoïdose
PCGE		Connectivites : <i>LES</i>	Gliopathie GFAP Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i>	Gliopathie GFAP Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i>	Connectivites : <i>LES</i>	Gliopathie GFAP Sarcoïdose Connectivites : <i>LES</i>

Étiologies des atteintes combinées auto-immunes du système nerveux central et périphérique



+



Merci de votre attention !

Contact : a-leboyan@chu-montpellier.fr

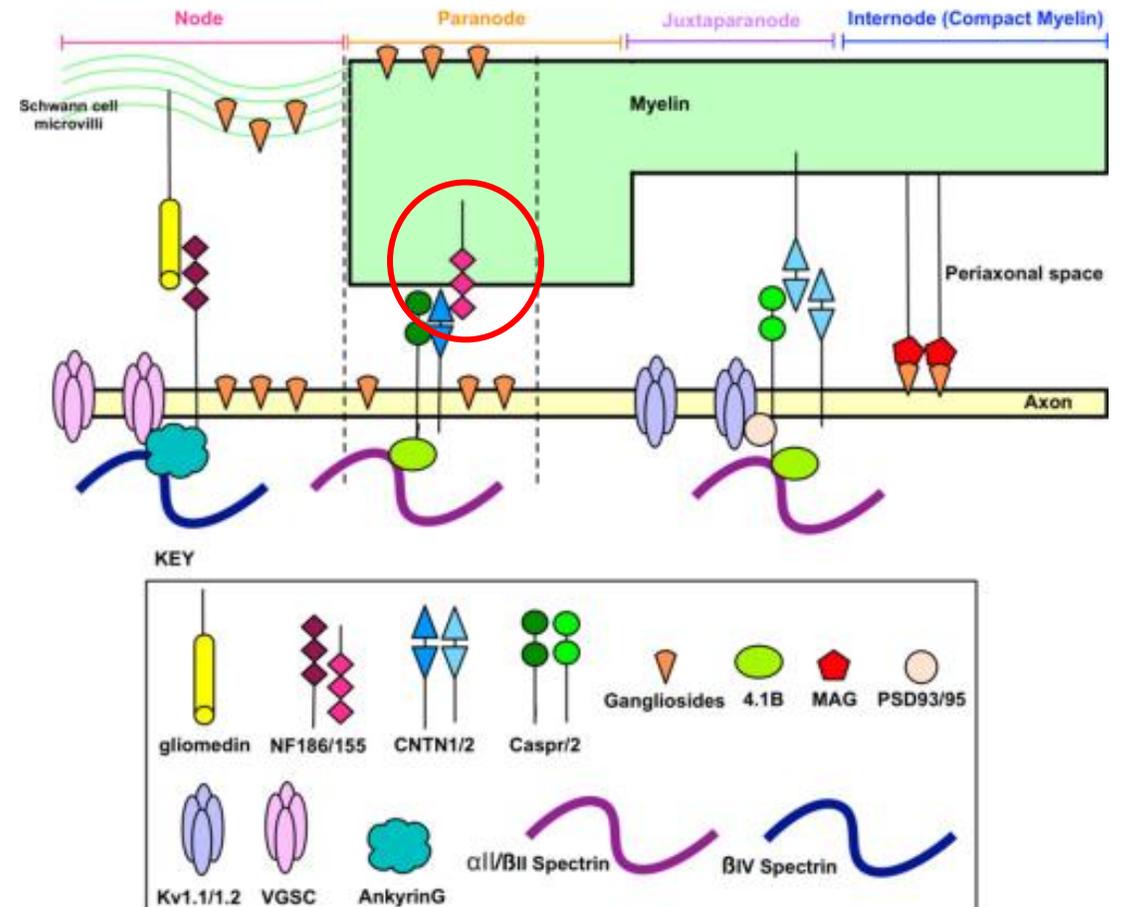
CCPD

Paranodopathie ?
NF-155

Phénomène de barrière ?

Atteinte de la zone transitionnelle radriculaire ?

Autre cible antigénique ?



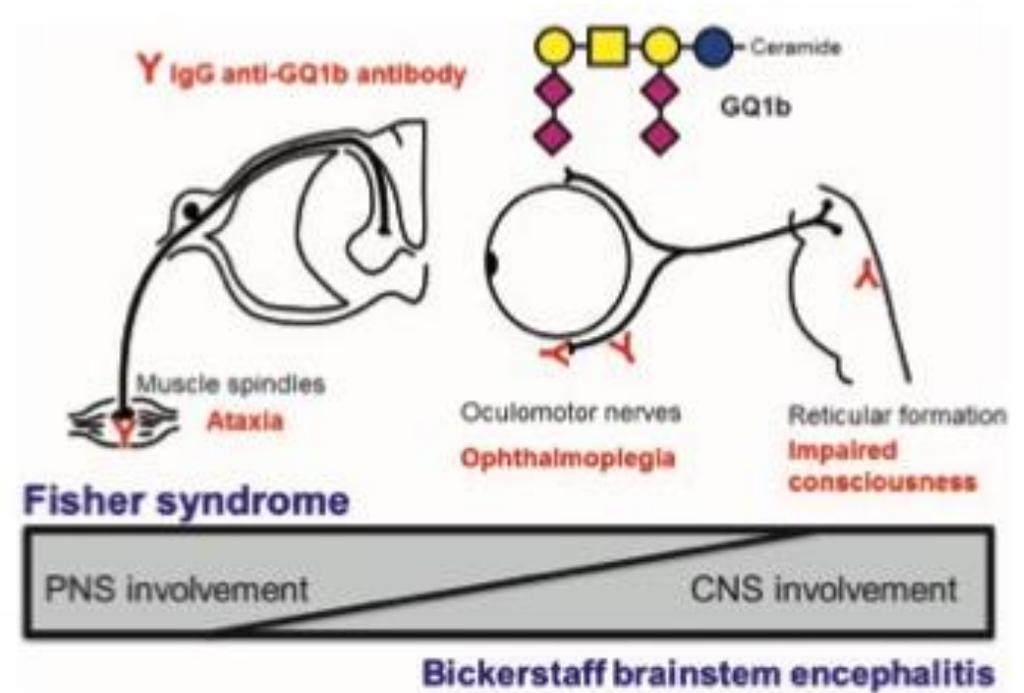
D'après Fehmi et al.

Syndrome des anti Gq1b

Présence des Gq1b sur :

- Les fibres nerveuses la
- Les ganglions rachidiens postérieurs
- Les nerfs crâniens
- La formation réticulée du TC

Phénomène de barrière



D'après Shahrizaila et Yuki

POEMS**Association directe entre POEMS et AVC**

FRCV identiques dans les groupes POEMS + AVC
et POEMS sans AVC

Pas de nouvel évènement ischémique après
traitement spécifique du POEMS

Dupont et al. 2009

Hypercoagulabilité :
thrombocytose,
polyglobulie,
hyperfibrinogénémie,
élévation du taux circulant de cytokines (IL6,
VEGF...)

Risque cardio-embolique

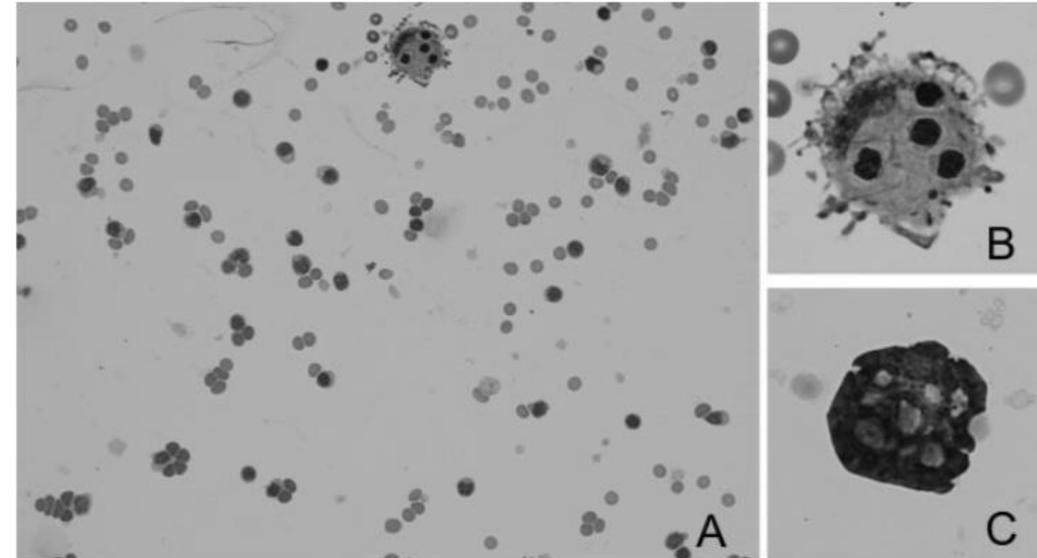
Anomalies structurelles des vaisseaux

Rosai Dorfman

Atteinte périphérique par extension de la granulomatose méningée aux racines nerveuses

LCR : recherche **empéripolèse**

Répéter les biopsies : 1 à 6 biopsies nécessaires au diagnostic ! (Goyal et al. 2009)



D'après Kraeft et al.

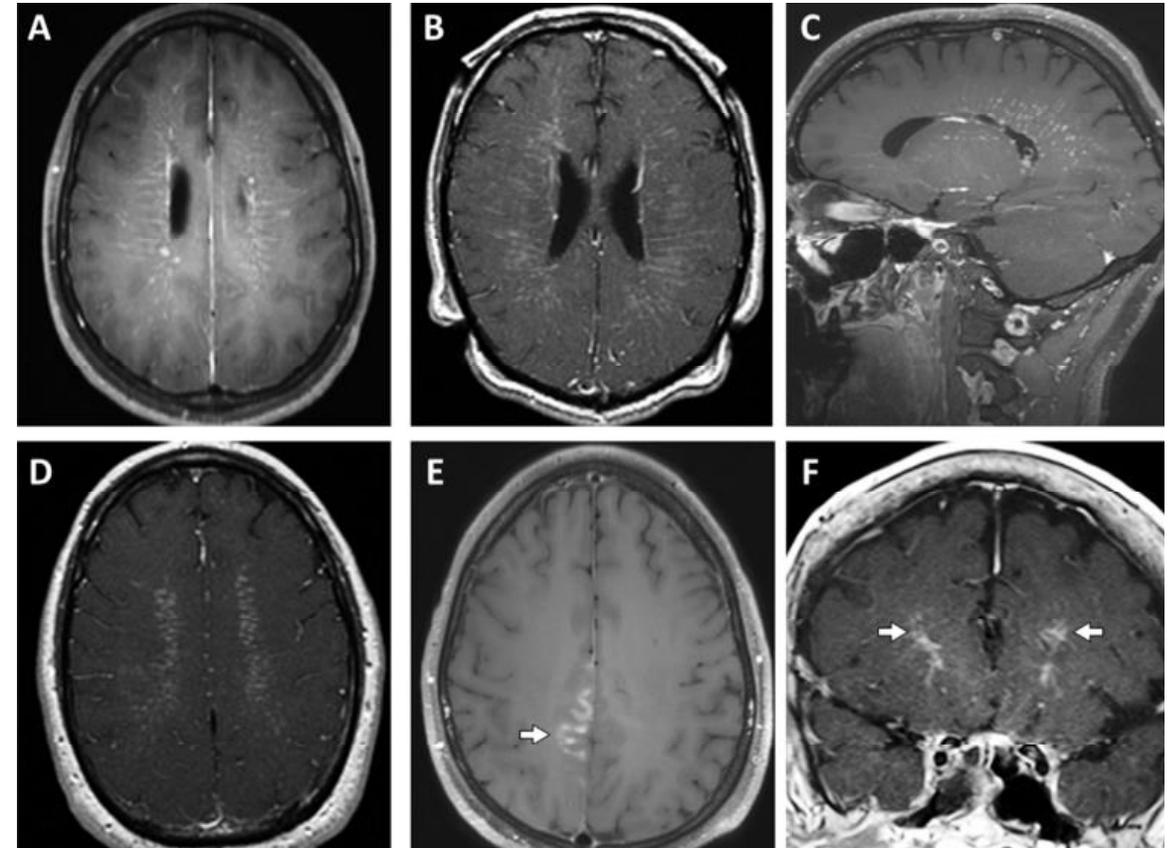
Gliopathie à anticorps anti-GFAP

SNC : tableau d'**encéphalo-méningo-myélite** avec des **lésions PCGE** à l'IRM

SNP : non caractéristique (PRN, MRN, PNP)

Dosage des anti-GFAP sur LCR

Rechercher une néoplasie associée (35% cas, tératomes ovariens)



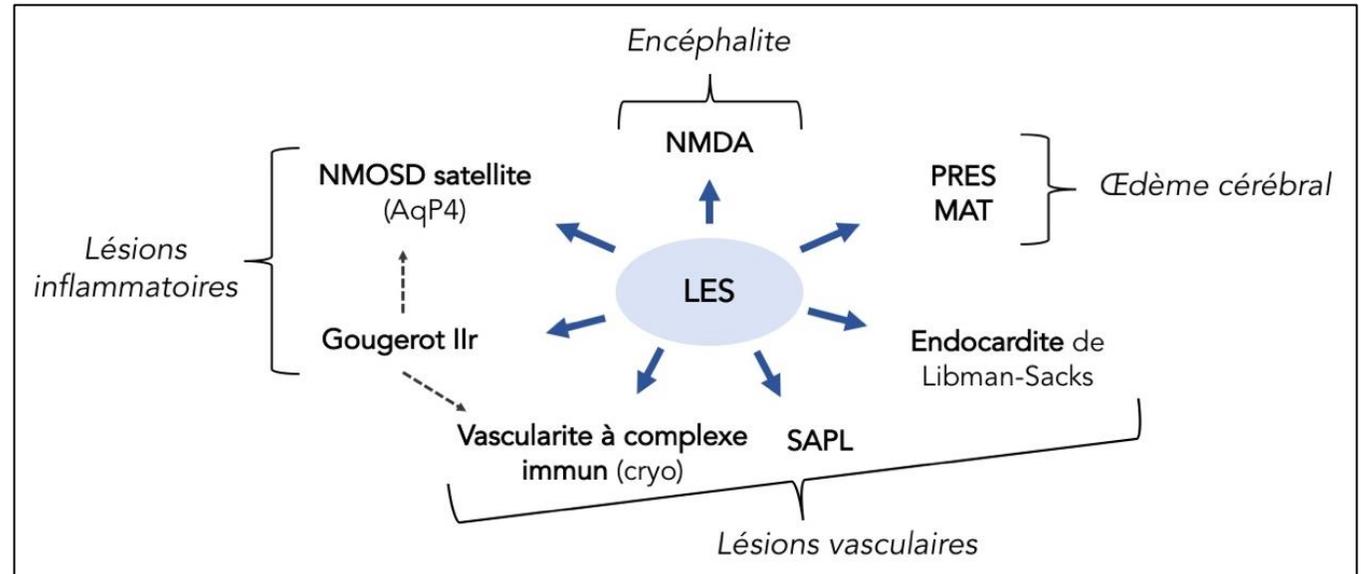
D'après Flanagan et al.

Connectivites

➤ Connectivites : lupus et Gougerot

SNP : TOUT sauf NNM

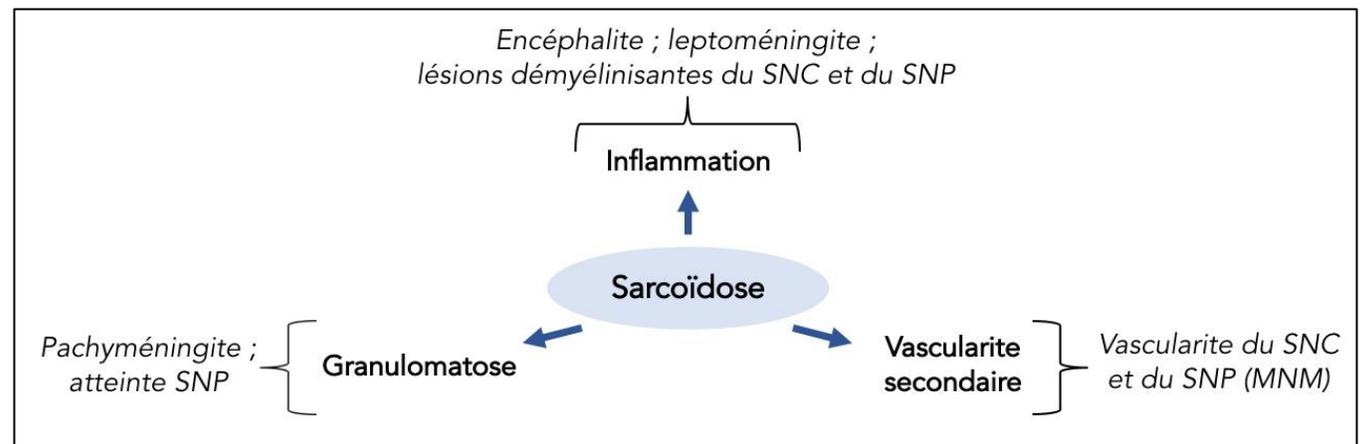
SNC : TOUT sauf pachyméningite +/- PCGE



➤ Sarcoïdose

SNP : TOUT sauf NNS et NNM

SNC : TOUT



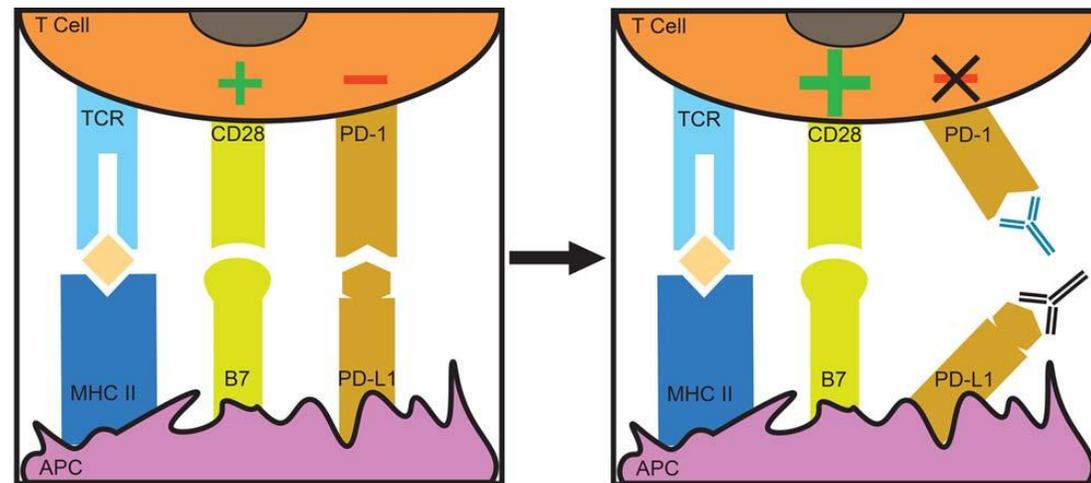
Inhibiteurs du checkpoint



SNP : PRNA / PRNC, MRN, PNP

SNC : encéphalitique, leptoméningée,
inflammatoire

"Unleashes the body's natural immune system to fight cancer"



D'après Kolb et al.

Limites de cette étude

Rétrospectif

Formulaire de recueil standardisé

Relecture des IRM par un observateur commun neuroradiologue / des ENMG par un observateur commun neurologue

Faible nombre de patients

Diagnostic étiologique et imputabilité des atteintes difficile

Nécessité des critères (*ex : CCPD*) et de marqueurs spécifiques (*ex : lupus*) !

Atteintes asymptomatiques ?

Possible sous estimation de la fréquence des atteintes combinées

Physiopathologie peu connue