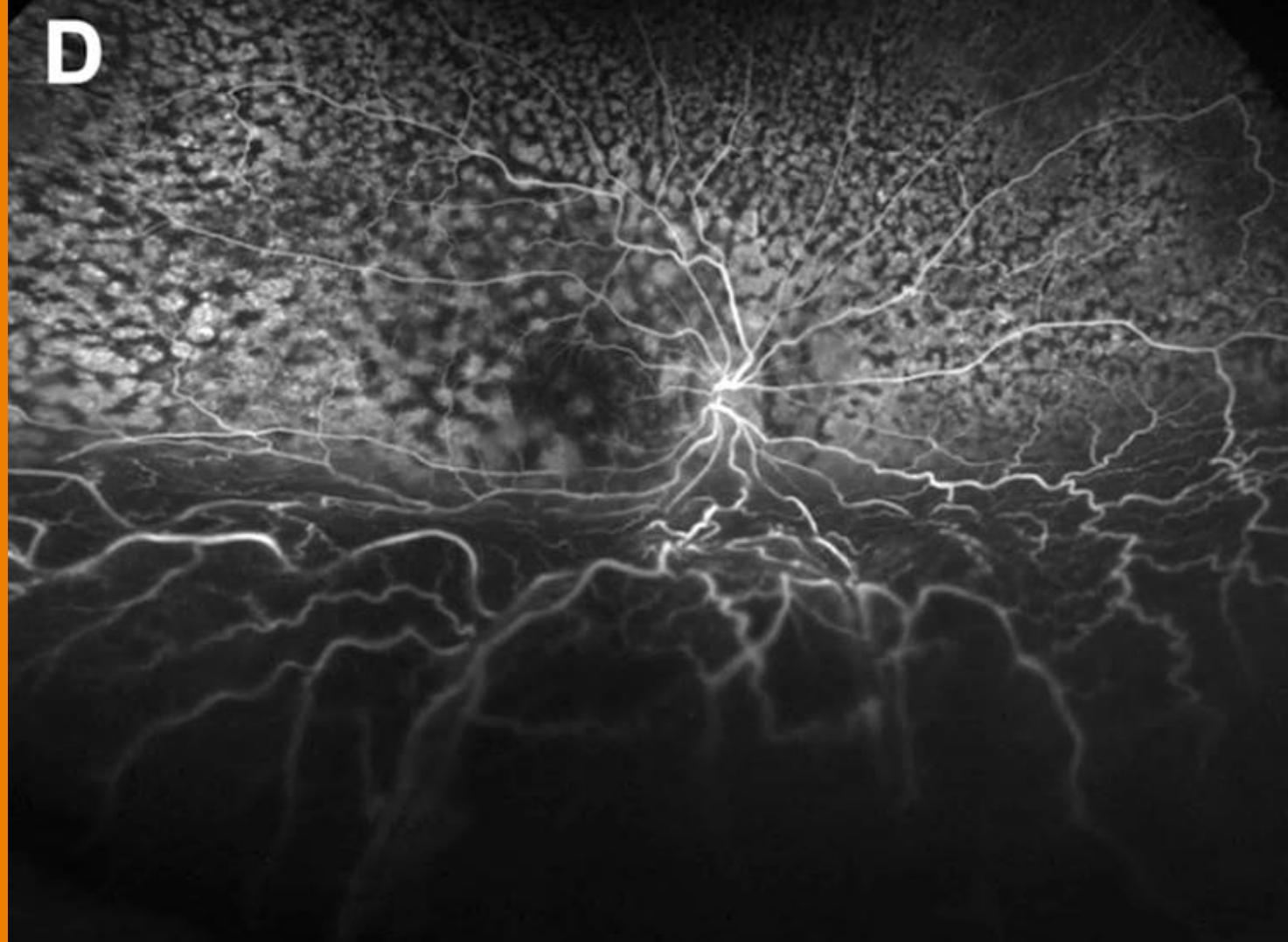


Dr Denis MALAISE

Service d'oncologie oculaire
Institut Curie, Paris

13 septembre 2025

Les syndromes paranéoplasiques oculaires



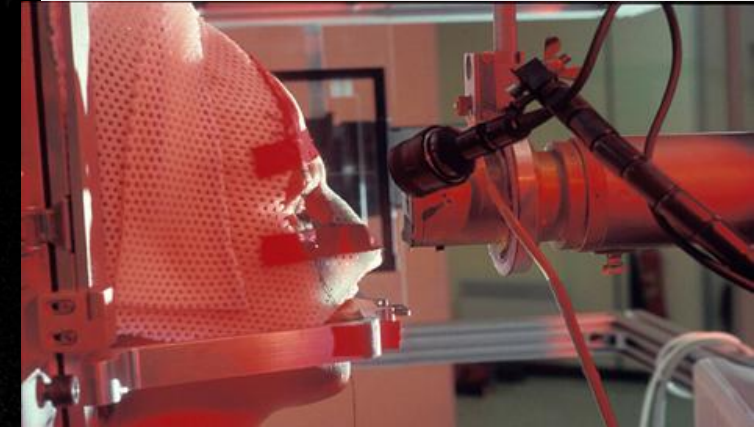
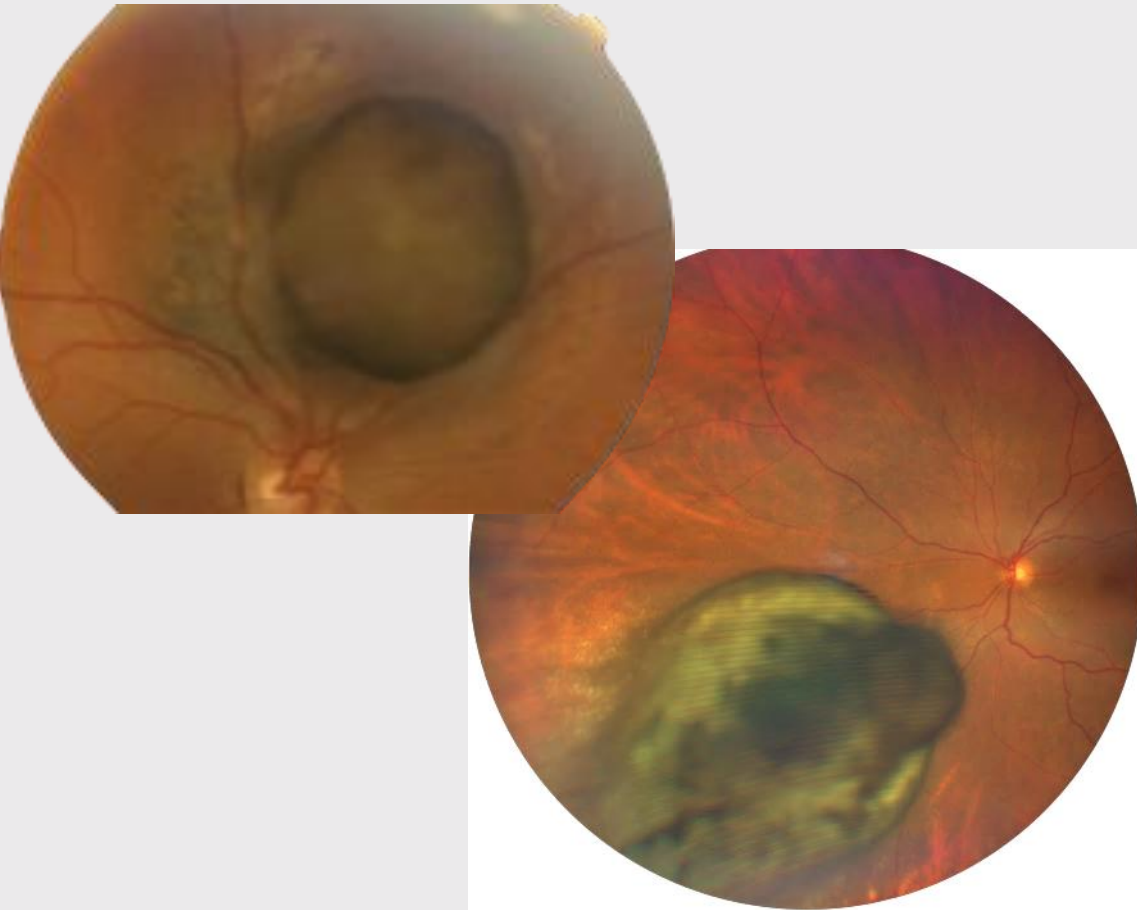
ENSEMBLE, PRENONS
LE CANCER DE VITESSE

Introduction

- Cancer et œil : tumeur primitive, métastase, syndrome paranéoplasique (SPN)

Tumeur primitive

- Mélanome uvéal



Tumeur primitive

- Lésion choroïdienne suspecte / naevus

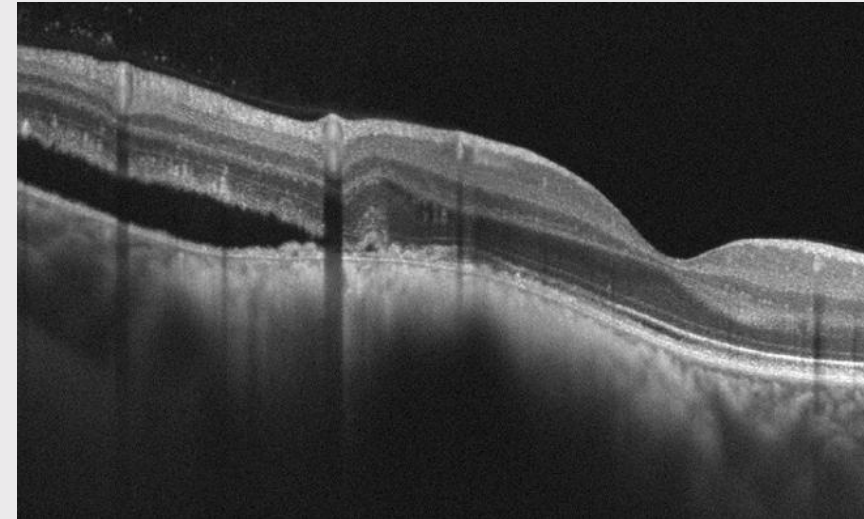


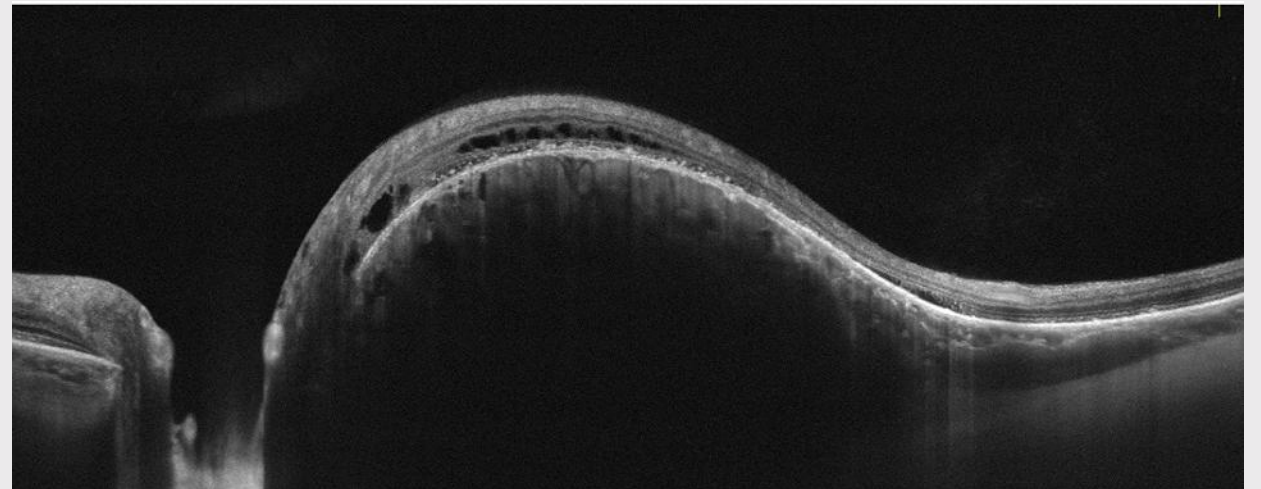
Table 8. Choroidal Nevus Transformation Into Melanoma Using Multimodal Imaging in 2,355 Cases of 2,211 Eyes of 2,075 Patients: Kaplan–Meier 5-Year Estimates For Nevus Transformation Into Melanoma Using Multivariate Risk Factors

Variable	Representing	Multimodal Imaging Modality	Total (n = 90/2,355)			
			No. With Growth/ No. With Feature(s) (%)	No. With Growth/ No. Without Feature(s) (%)	Kaplan–Meier 5-Year Growth, %	HR For Growth at 5 Years (95% CI)
0 features				8/1,035 (0.8)	1%	0.08 (0.03–0.19)
1 feature				8/1,221 (0.7)	11%	3.09 (1.05–9.04)
T	Thickness >2 mm	US	59/401 (15)	31/1,955 (2)	26%	7.76 (4.32–13.9)
F	Fluid subretinal	OCT	37/199 (19)	51/1,992 (3)	27%	2.67 (1.58–4.52)
S	Symptoms VA ≤20/50	Snellen chart	15/201 (7)	75/2,155 (3)	9%	2.12 (1.10–4.05)
O	Orange pigment	AF	16/76 (21)	73/2,210 (3)	37%	3.16 (1.71–5.86)
M	Melanoma hollow	US	37/219 (17)	52/1,964 (3)	23%	2.06 (1.24–3.42)
DIM	DiaMeter >5 mm	Photography	66/844 (8)	24/1,512 (2)	12%	NS
2 features				20/1,841 (1)	22%	10.6 (4.97–22.7)
3 features				39/2,139 (2)	34%	15.1 (9.29–24.5)
4 features				69/2,296 (3)	51%	15.2 (8.99–25.7)
5 features				84/2,343 (4)	55%	26.4 (10.6–66.0)
6 features				90/2,355 (4)	NE	NE

NE, not estimable; NS, not significant.

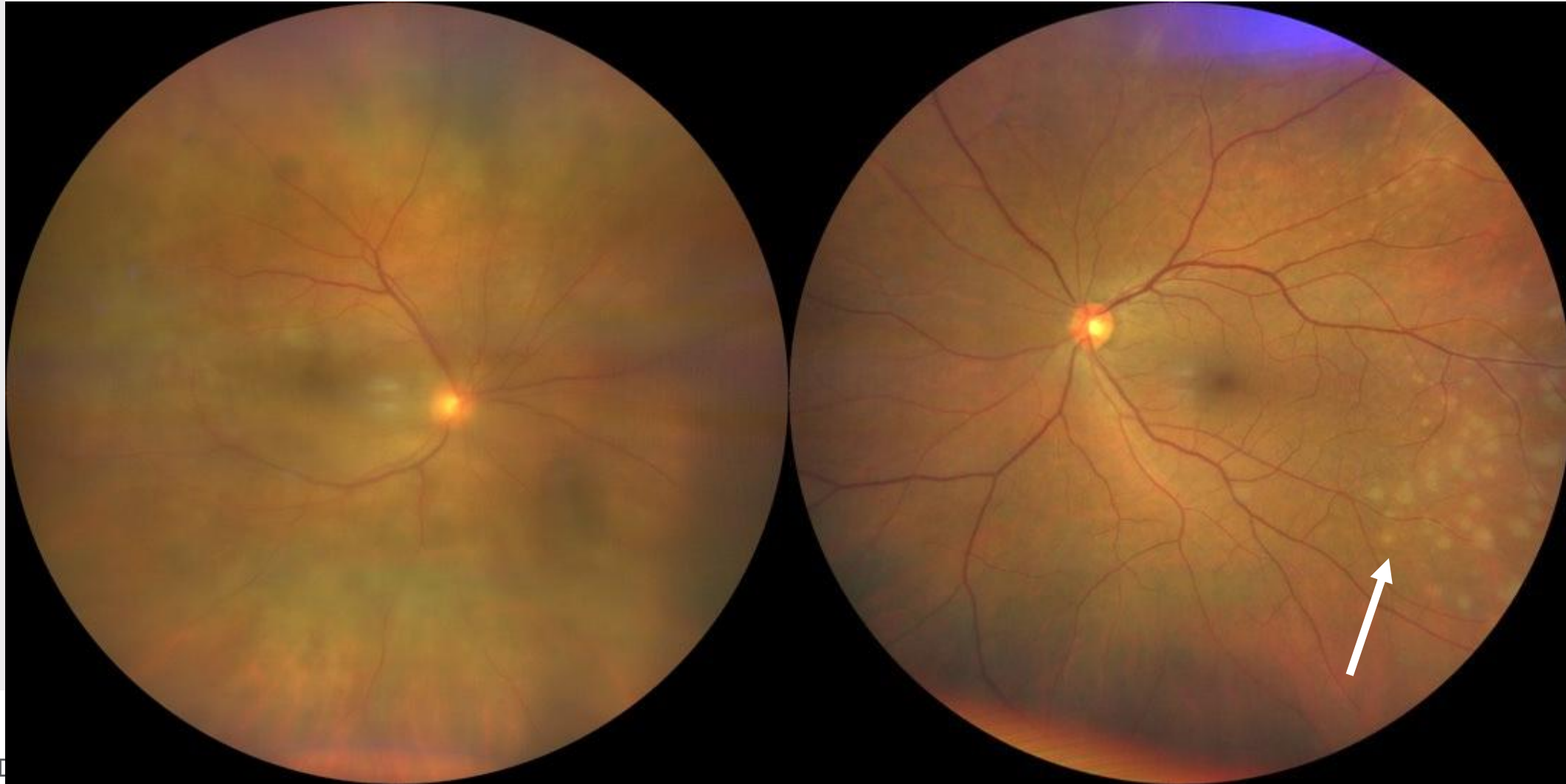
Tumeur primitive

- Hémangiome choroidien



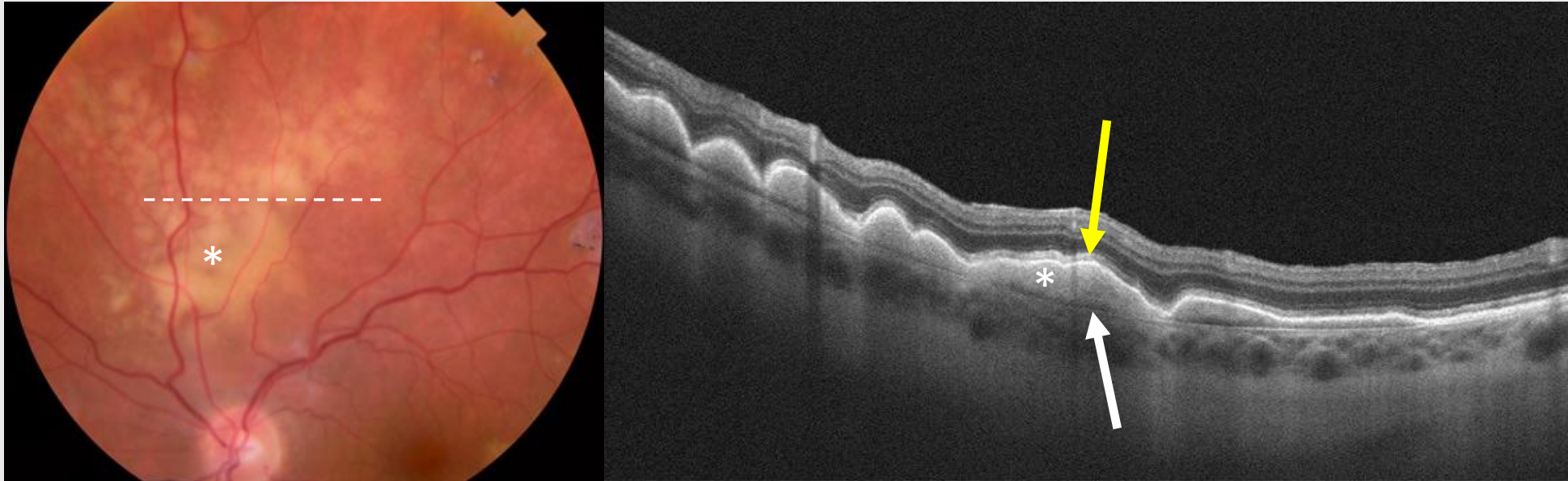
Lymphome oculaire

- Lymphome vitréo-rétinien de haut grade



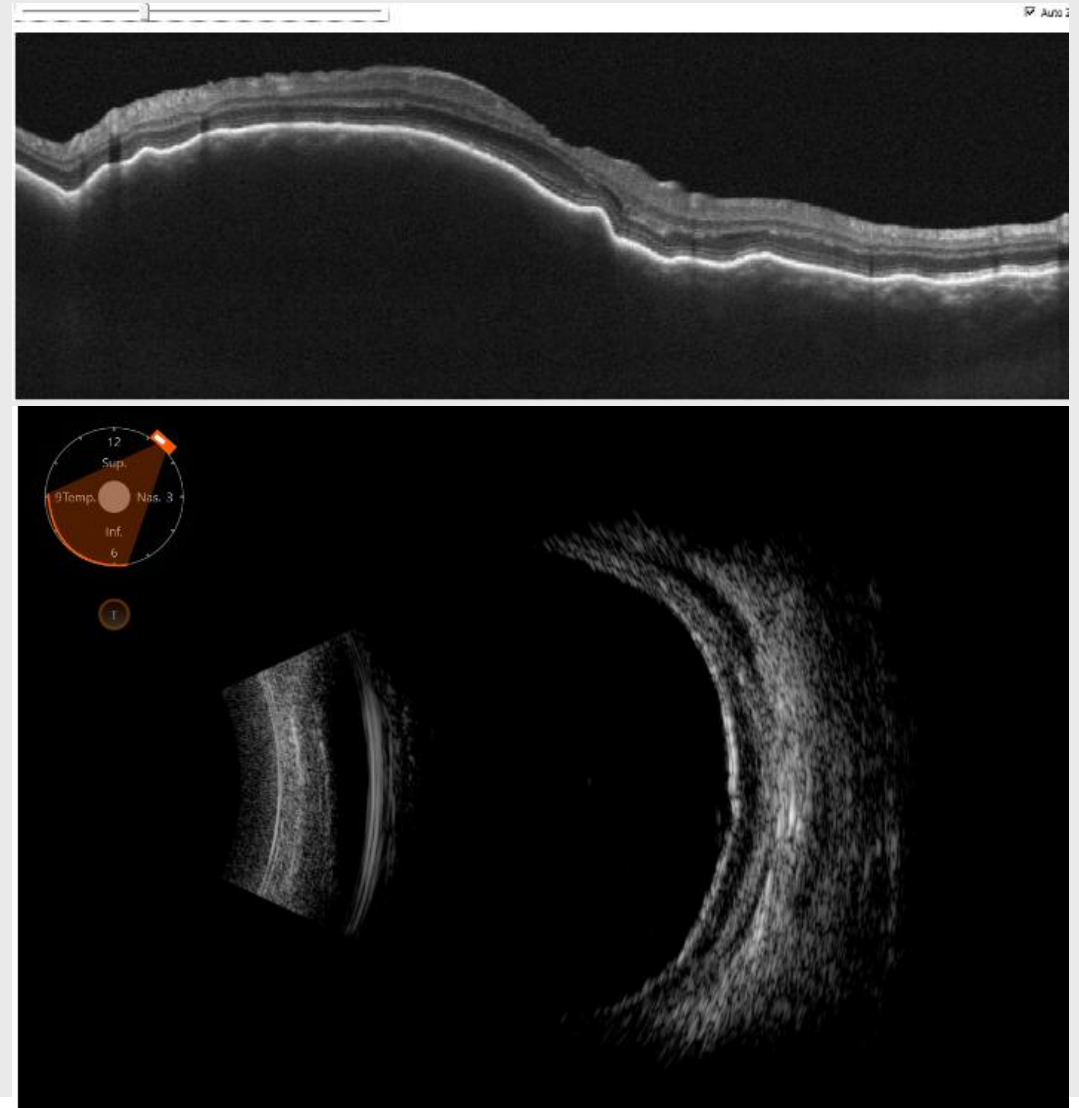
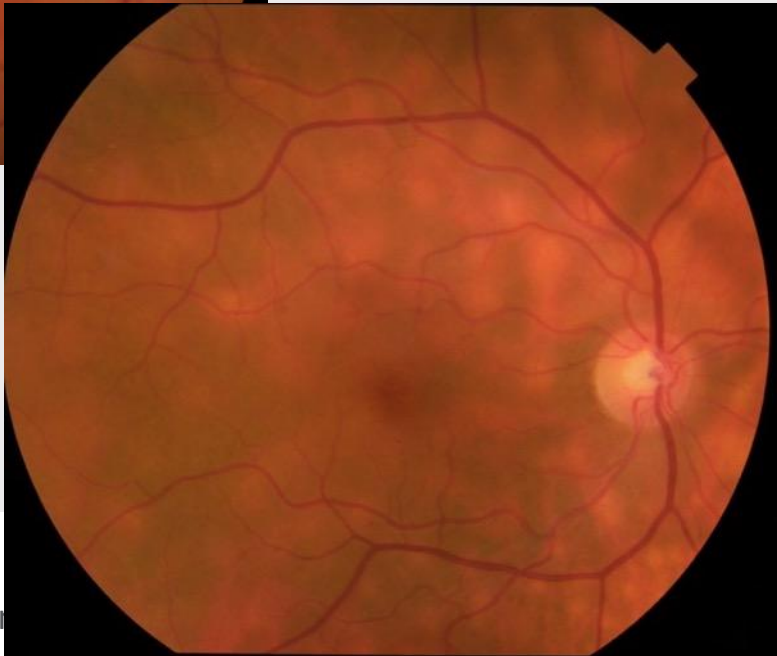
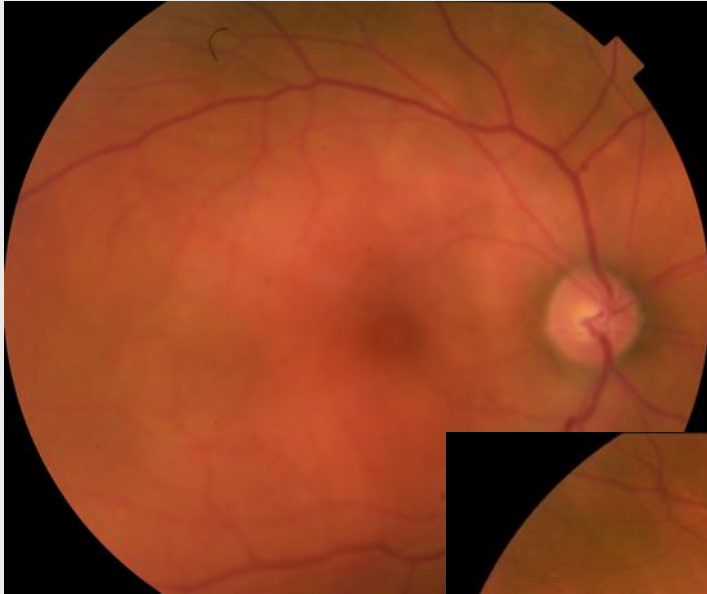
Lymphome oculaire

- Lymphome vitréo-rétinien de haut grade

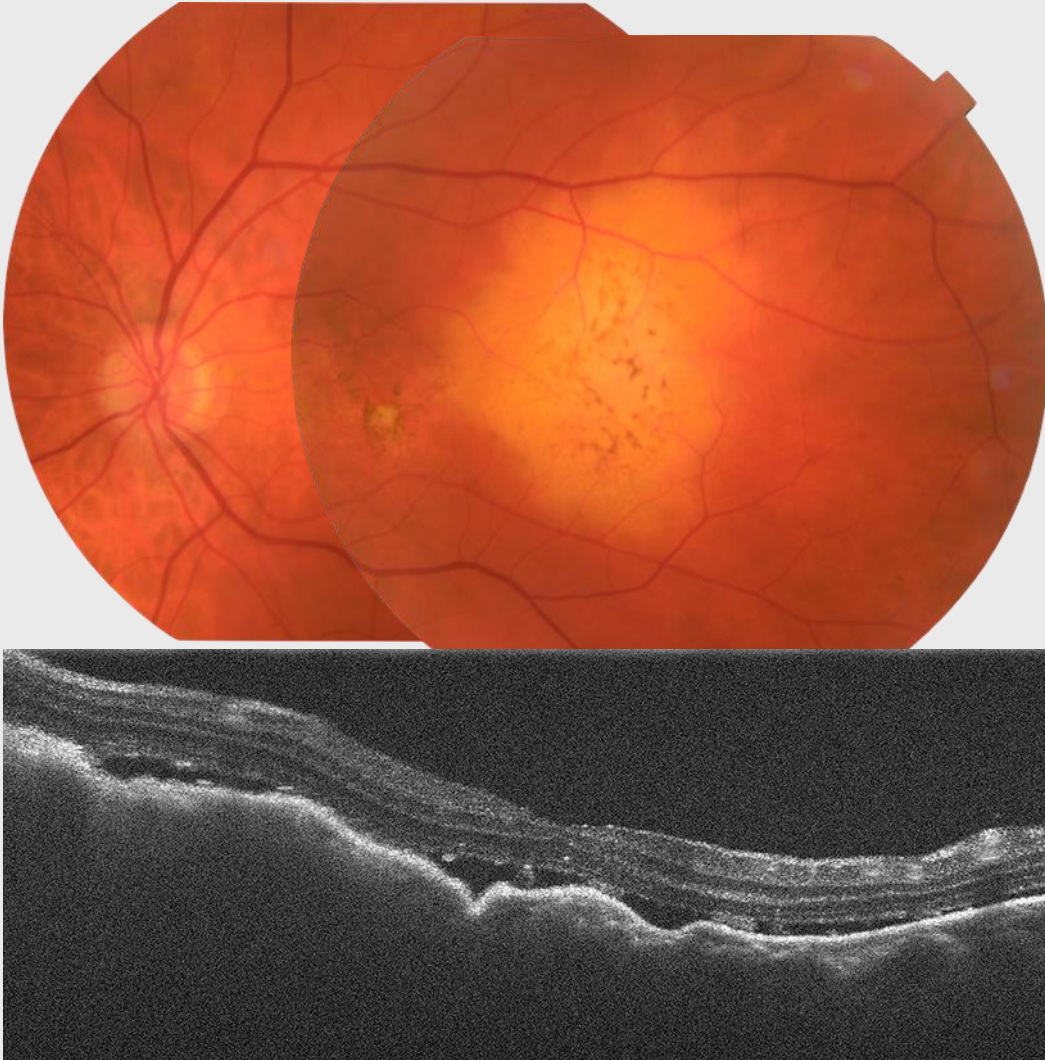


Lymphome oculaire

- Lymphome choroïdien de MALT



Métastase choroïdienne



Syndrome paranéoplasique

- = manifestation biologique dans un tissu, déclenchée par un cancer à distance mais sans être liée à la présence de cellules tumorales dans ce tissu
- ≠ métastase

Syndrome paranéoplasique

- = manifestation biologique dans un tissu, déclenchée par un cancer à distance mais sans être liée à la présence de cellules tumorales dans ce tissu
- ≠ métastase

1) Réaction immunitaire croisée

- = le système immunitaire produit des anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux présentant une homologie avec des protéines/Ag de tissus sains
- C'est la réaction immunitaire croisée Ac anti Ag tumoraux *versus* Ag de tissus sains qui provoquera les lésions paranéoplasiques

Syndrome paranéoplasique

- = manifestation biologique dans un tissu, déclenchée par un cancer à distance mais sans être liée à la présence de cellules tumorales dans ce tissu
- ≠ métastase

2) Peptides sécrétés par la tumeur

- C'est la fixation de ce peptide sur les tissus sains qui provoquera les lésions paranéoplasiques

Syndrome paranéoplasique

- = manifestation biologique dans un tissu, déclenchée par un cancer à distance mais sans être liée à la présence de cellules tumorales dans ce tissu
- ≠ métastase
- Réaction immunitaire croisée ou peptides sécrétés par la tumeur
- **Temporalité variable du SPN par rapport au diagnostic du cancer**
- = le SPN peut survenir AVANT la connaissance d'un cancer
- ! Important à reconnaître

Syndrome paranéoplasique oculaire

- Rétine, uvée (choroïde, corps ciliaires, iris), système nerveux notamment
- Variable selon le type de cancer
- **Symptômes** initiaux variables
 - Baisse rapide de la vision
 - Bilatéral, mais parfois asymétrique
 - Altération du champ de vision
 - Photopsies
 - Troubles de la vision nocturne
- Beaucoup d'autres causes (fréquentes ou rares) à ces symptômes...

Syndrome paranéoplasique oculaire

- **Clinique**

- Examen clinique (très) complet
- Neuro-ophtalmo
- FO en vraies couleurs
- Examen du champ visuel
- Imagerie multimodale : OCT, angiofluo/ICG, autofluo
- Electrophysiologie

Syndrome paranéoplasique oculaire

- ! Examen clinique parfois « normal ou presque » au début malgré les symptômes
- Si suspecté, **bilan d'extension complet** (TEP-CT FDG, scan TAP, IRMc, ...)
- Validation du diagnostic : clinique/électrophysiologie + **autoAc** sanguins

Syndrome paranéoplasique oculaire

- **Traitement**
 - Traitement du cancer
 - Immunomodulateurs, plasmaphérèses...
- Pronostic visuel sombre

Syndrome paranéoplasique oculaire

- **Rétine**
 - CAR : *Carcinoma Associated Retinopathy*
 - MAR : *Melanoma Associated Retinopathy*
 - Maculopathie vitteliforme paranéoplasique (PVM)
- **Uvée**
 - BDUMP : *Bilateral Diffuse Uveal Melaocytic Proliferation*

Syndrome paranéoplasique oculaire

- **Nerf optique**
 - Neuropathie optique paranéoplasique (PON)
 - POEMS (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes*)
- **Paralysie oculomotrice**
 - Syndrome de Lambert-Eaton
 - Neuropathies auto-immunes (anti-Hu, anti-CRMP5)

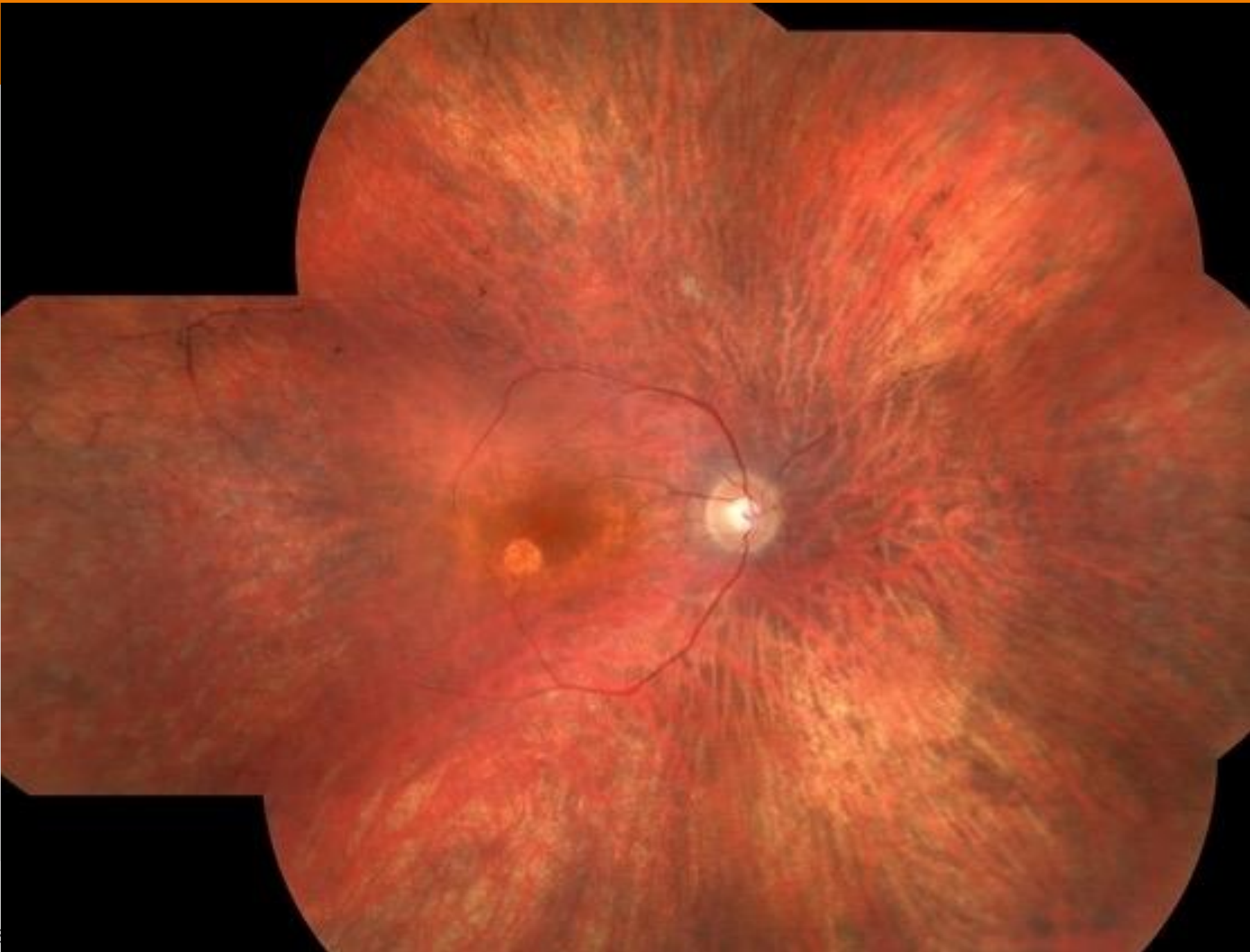
Table 1. Pathophysiology of ophthalmic paraneoplastic syndrome.

Autoimmune	Ectopic peptide
Cancer associated retinopathy (CAR)	Bilateral diffuse uveal melanocytes proliferation (BDUMP)
Melanoma associated retinopathy (MAR)	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes syndrome (POEMS)
Paraneoplastic vitelliform maculopathy (PVM)	
Paraneoplastic optic neuropathy (PON)	
Paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome (EMS)	
Thymoma associated myasthenia gravis	

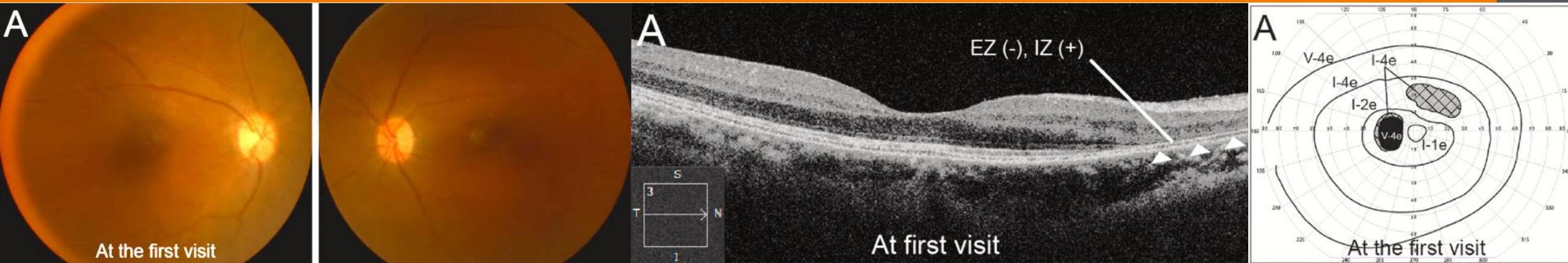
- *Carcinoma Associated Retinopathy*
- Le SPN le + fréquent
- Réaction immunitaire croisée
- Précède souvent la découverte du cancer ! (jusqu'à 50%)
- Cancer pulmonaire à petites cellules +++ , cancers gynécologiques... et tous les autres

- *Dysfonction des cônes et des bâtonnets*
- Symptômes
 - BAV non douloureuse
 - BAV bilatérale mais peut être asymétrique
 - BAV de vitesse variable, possiblement très rapide !
- Photopsie, photophobie
- Scotomes, réduction annulaire du champ visuel
- Trouble de la vision des couleurs
- Héméralopie

- *Dysfonction des cônes et des bâtonnets*
- Clinique
 - « *Fond d'œil normal malgré les symptômes* »
 - Apparition progressive des anomalies mais évolution + rapide que les maladies dégénératives
 - Peu ou pas d'inflammation en CA
 - Remaniements de l'EP, migration de pigments (DD dystrophie C/B, RP = + marqué)
 - NO pâle
 - Vaisseaux grêles
 - Kystes maculaires



- *Dysfonction des cônes et des bâtonnets*
- Clinique
 - « *Fond d'œil normal malgré les symptômes* »
 - Champ visuel : déficit marqué, de localisation variable ((para)central, arciforme, diffus, ...)
 - Angiographie : peu spécifique (quelques zones de diffusion)
 - Autofluorescence : peu spécifique (quelques zones h-FAF, H-FAF dans les zones d'altération de la rétine externe de progression rapide)
 - En OCT : perte de la zone ellipsoïde (jonction segment externe – segment interne)

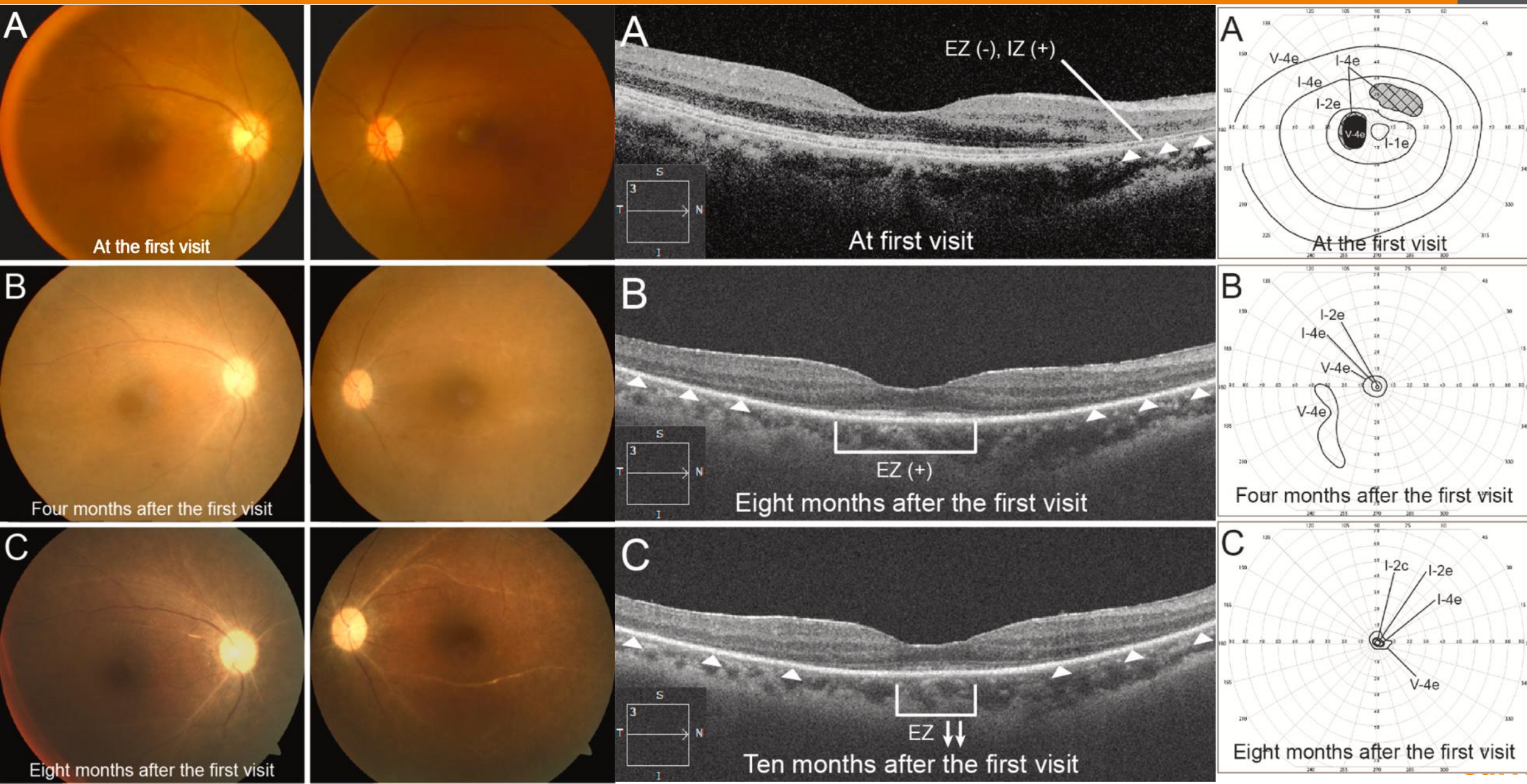


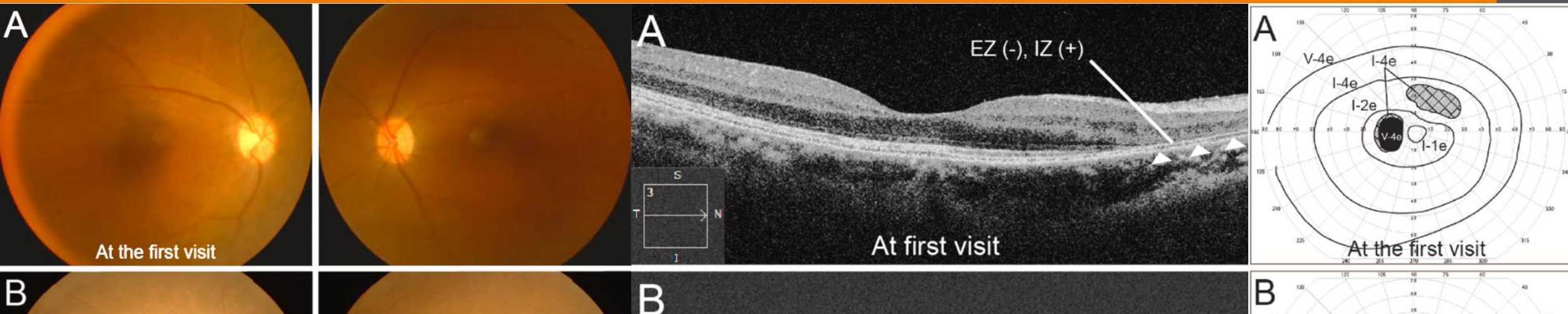
Femme 67 ans

Atcd de cancer de l'endomètre (chirurgie puis chimiothérapie adjuvante)

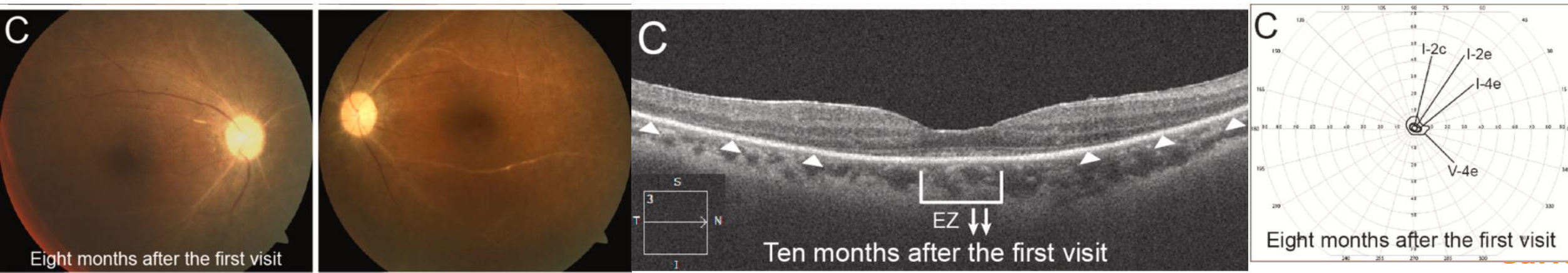
BAV rapide, restriction concentrique du CV

AV OD 4/10 OG 10/10





Diagnostic tardif. A 10 mois, AV = PL + aux 2 yeux
Après traitement et 5 mois plus tard, AV OD 2/10 OG 7/10



- *Dysfonction des cônes et des bâtonnets*
- Full field ERG
- Une des premières anomalies décelables
- ERG plat (scotopique / photopique) ou altération des PR (photopique)
 - Anomalie de l'onde a + b

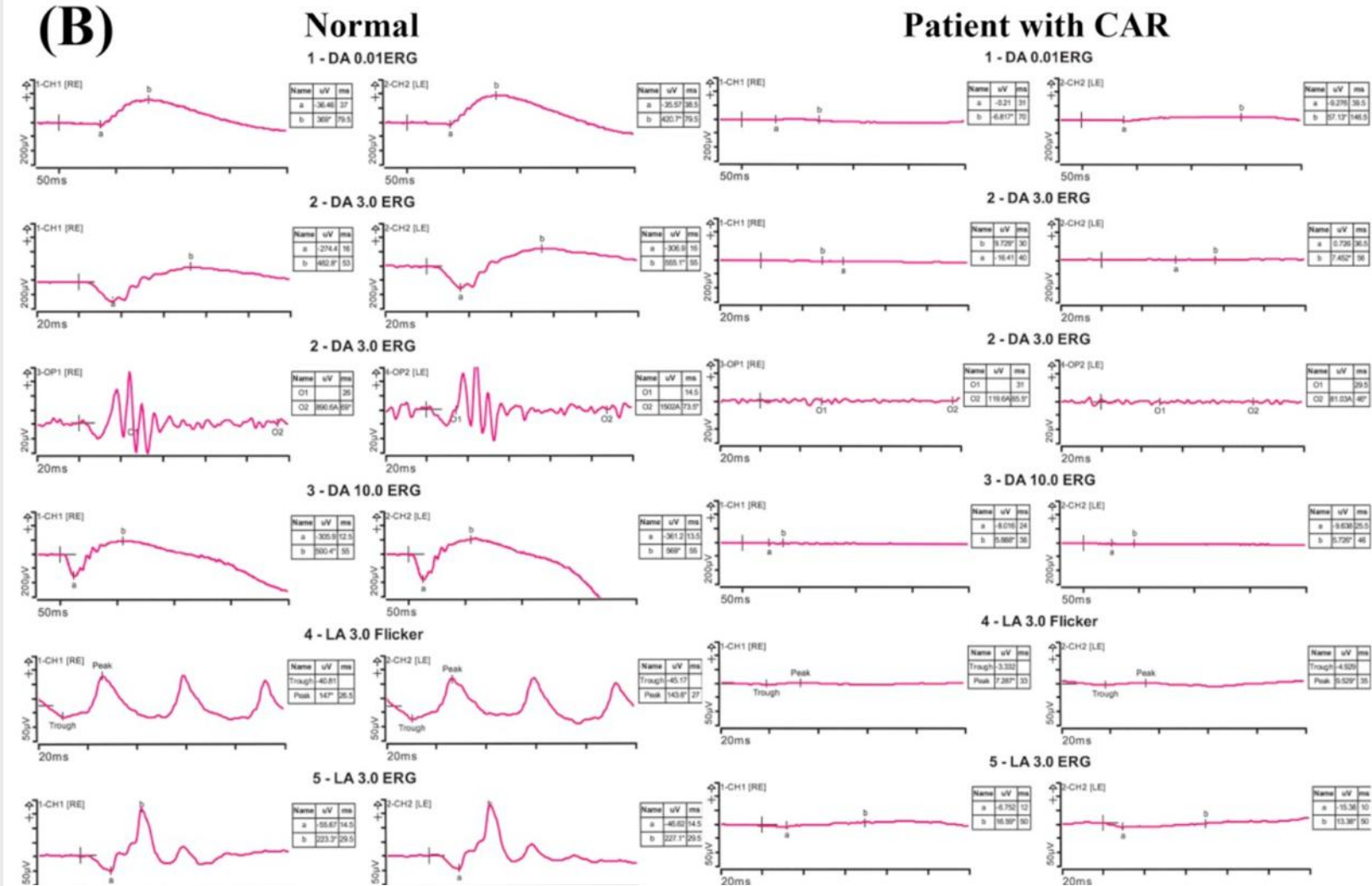


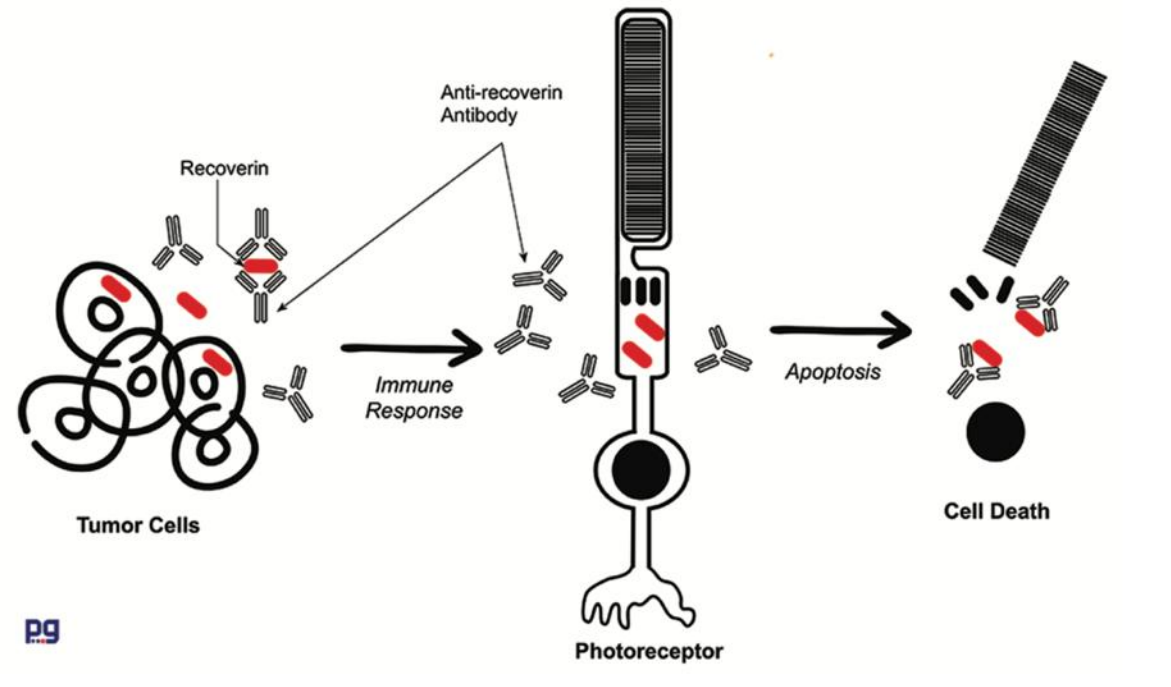
Fig. 9. Case of a 74-year old male patient with a history of metastatic colorectal carcinoma and subsequent cancer associated retinopathy. The patient was referred to the electrophysiology clinic after 6-months of rapidly progressive decreased vision, shimmering lights, visualisation of colored bright circles and other photopsias. He complained of night blindness and severe photophobia with difficult fundus examination. Visual acuity was reduced to counting fingers in both eyes. Fundus examination revealed optic disc pallor, mildly narrowed retinal vessels and very subtle RPE mottling with no pigment migration (data not shown). A - Infrared reflectance revealed no major abnormalities; B- Spectral domain-OCT revealed profound alteration of the outer retina with no visible outer retinal bands and a very thinned outer nuclear layer. C - Full field-ERG revealed no detectable response from background noise (left panel). Plasmapheresis in this patient, subjectively improved his visual symptoms but the ff-ERG remained unchanged.

- Dosage d'auto-AC
 - Recoverine +++
 - Alpha-enolase ++
 - Transducine ++
 - Alpha-transducine, arrestine, tubby-like protein 1, IRBP, phosphodiesterase 6, NR2E3, carbonic anhydrase II, HSP70
- Atteinte variable selon l'Ag ?

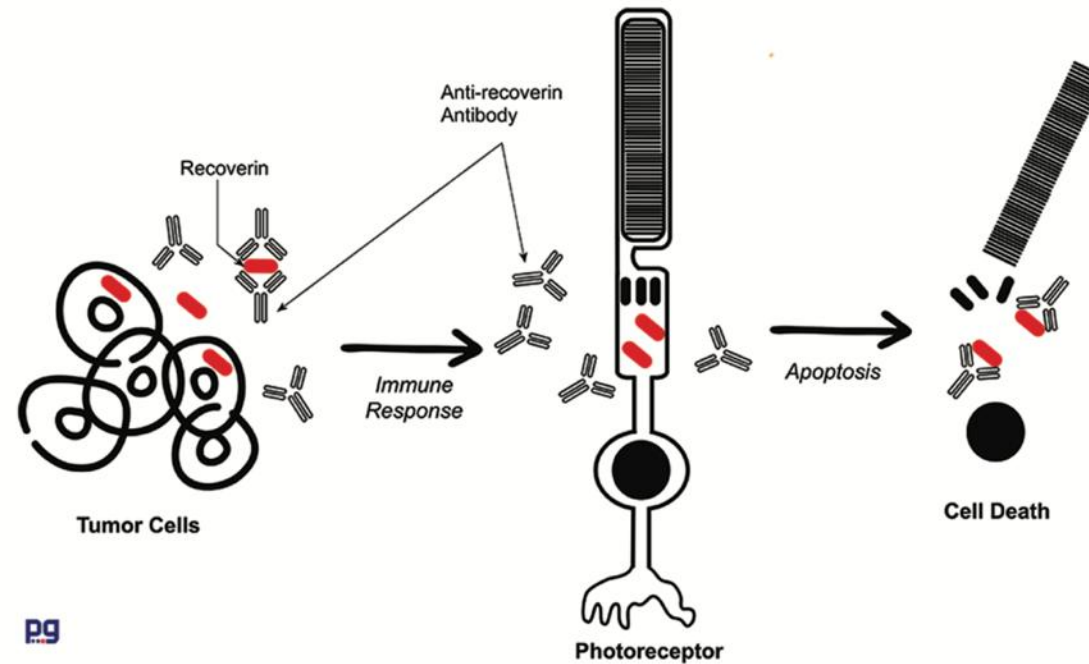
- **Recoverine**
 - = protéine calcium-dépendante
 - Régule la phosphorylation de la rhodopsine durant la transduction du signal dans les PR
 - Le gène *recoverine* est sur le chromosome 17... à côté du gène *TP53*.
 - *TP53* = oncogène. P53 : protéine suppresseur de tumeur

- *TP53* fréquemment muté dans les carcinomes





- Hypothèse : délétion / translocation TP53 : transformation tumorale des cellules + expression ectopique de recoverine = les cellules tumorales sécrètent de la recoverine
- → réaction immunitaire contre la recoverine sécrétée



- AutoAc anti-recoverine vont se fixer sur les photorécepteurs
 - bloque la fonction de recoverine
 - dérégulation de la phosphorylation de la rhodopsine
 - augmentation du calcium intracellulaire
 - apoptose / mort cellulaire du photorécepteur

- Traitement
- → Traitement du cancer primitif : oui, mais ne va pas améliorer le pronostic visuel
- → Régulation immunitaire
 - Corticoïdes systémiques et immunomodulateurs
 - Plasmaphérèse / échanges plasmatiques ou IVIg (immunoglobulines IV)
 - Injection locale de corticoïdes
- Récupération visuelle incertaine, pronostic visuel plutôt sombre (meilleure vision subjective, ERG reste plat)

- *Melanoma Associated Retinopathy*
- Réaction immunitaire croisée, lié à l'origine embryonnaire neuroectodermique des mélanocytes et des cellules de la rétine
- + rare que les CAR
- Prédominance masculine
- Souvent concomitant au diagnostic ou après le diagnostic (stade métastatique) ≠ CAR (avant)
- Tous les types de mélanome : cutané, muqueux, uvéal

- Symptômes + souvent asymétriques
 - Photopsies
 - Anomalie du CV, scotome annulaire
 - Héméralopie, cécité nocturne
- BAV non douloureuse, rapidement évolutive

- Clinique
 - « *Fond d'œil normal ++ malgré les symptômes* »
 - Apparition progressive mais assez tardive des anomalies
 - $\simeq$ CAR, mais + faible
- ERG
 - Atténuation marquée de l'onde b (dysfonction des cellules bipolaires ON ou de la transmission synaptique entre les PR et les cellules bipolaires)
 - Pas d'anomalie des PR, onde a normale (ERG électronégatif)

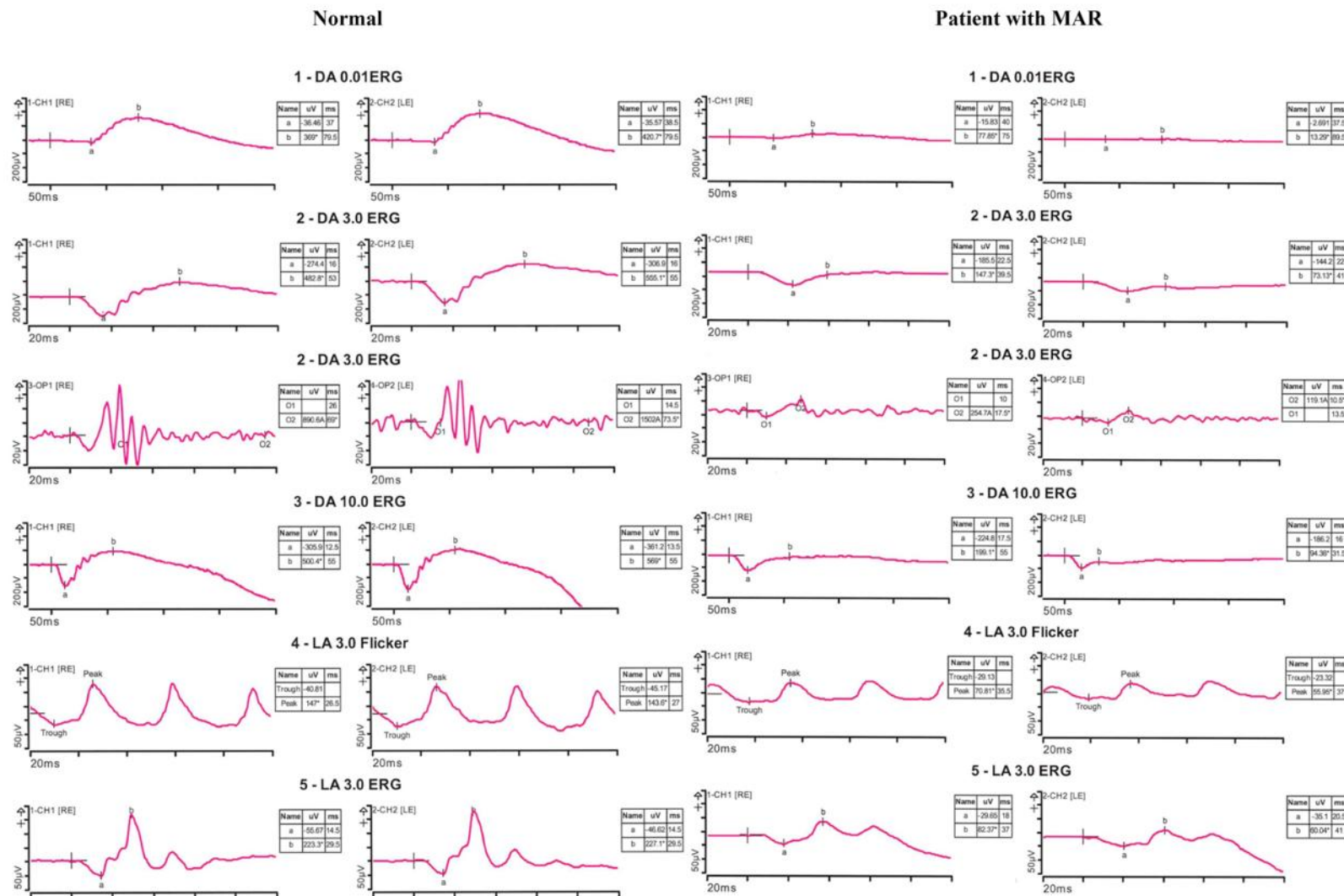
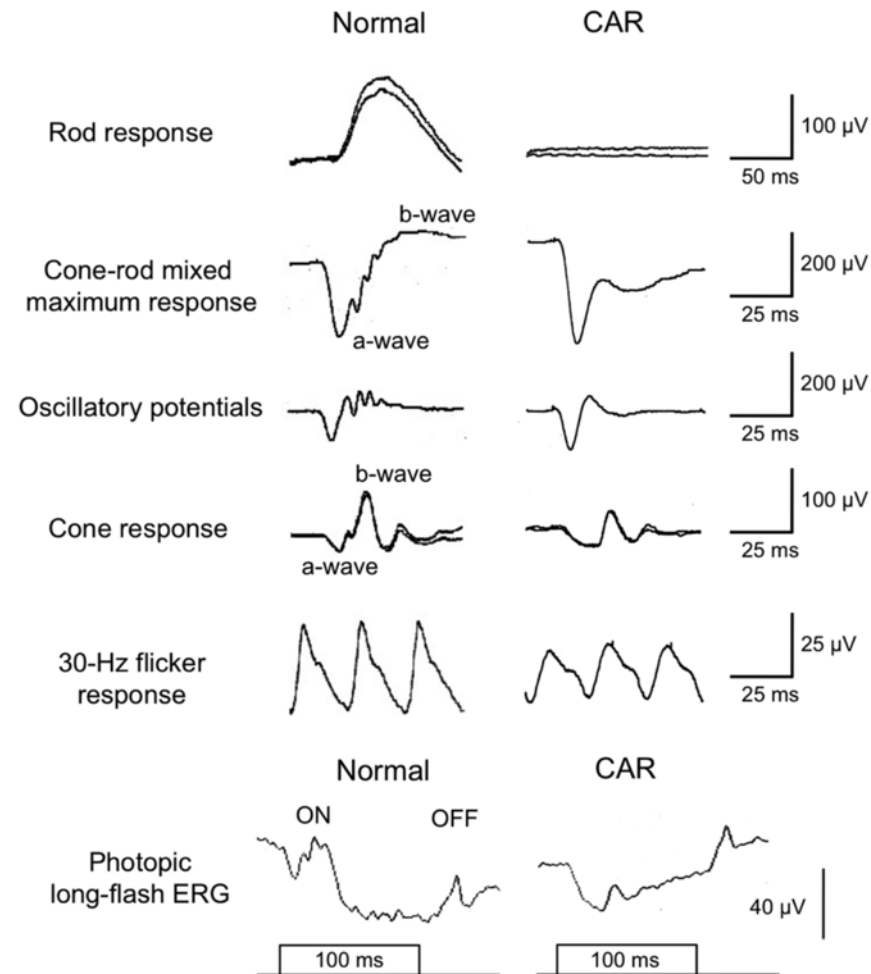
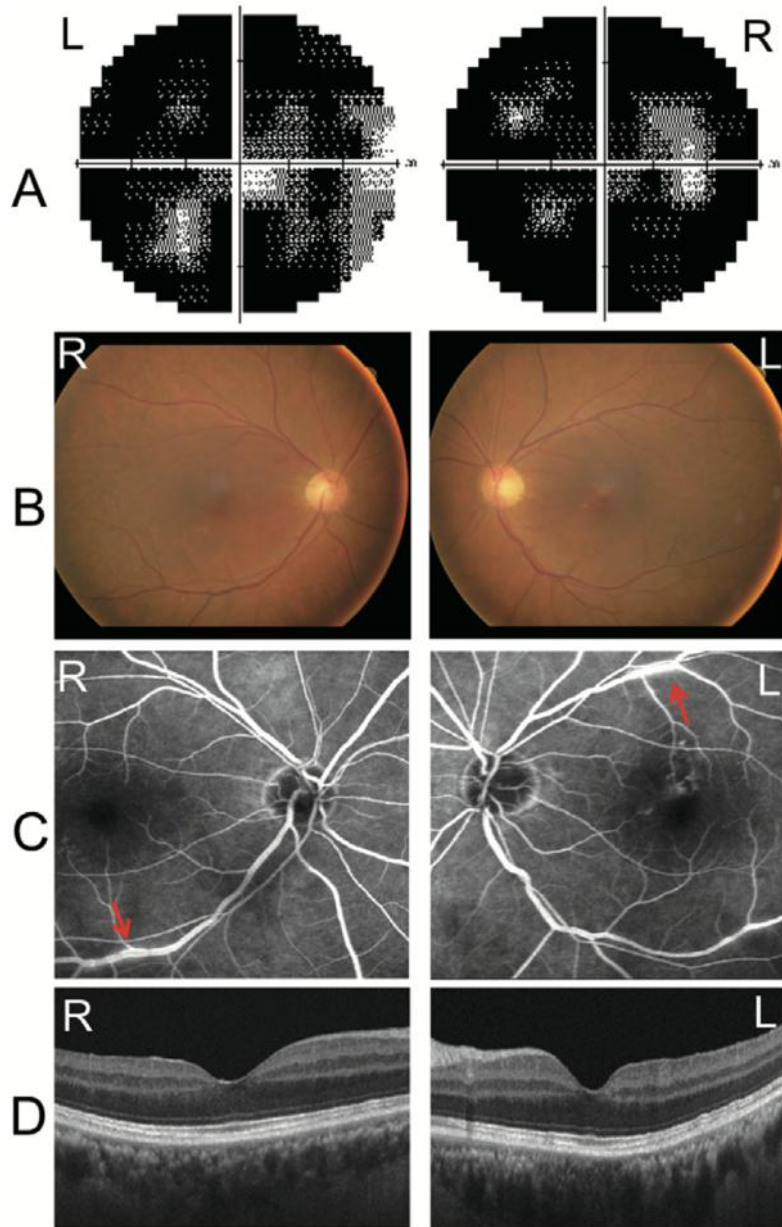


Fig. 10. Case of a 66-year old female with a history of cutaneous melanoma of the palpebral conjunctiva and subsequent melanoma associated retinopathy. She was referred to the electrophysiology clinic after a decrease in her visual acuity for 3 months. She complained of various photopsias including flickering lights and circles. Visual acuity was reduced to 20/160 in the right eye and 20/100 in the left eye. Fundus examination, autofluorescence and SD-OCT were normal. Full field-ERG showed typical signs of ON-bipolar defects: there was a severely reduced b-wave to a dim flash under dark adaptation (0.001 cd s/m², DA). The responses to flash of 3.0 and 10.0 cd s/m² (DA 3.0 and DA 10.0 ERG) under dark adaptation showed an a-wave within normal amplitudes but a delayed and severely reduced b-wave leading to an electronegative ERG response (b/a < 1) in keeping with rod-ON bipolar cell dysfunction. Photopic responses were also abnormal: the response to a standard flash in light adapted conditions (LA 3.0) showed a square shape a-wave with a sharply arising b-wave and a reduced b/a ratio typical of cone-ON bipolar defect. Similarly, the flicker ERG response was reduced, delayed, with a dark trough.



Homme de 69 ans

Vision floue, cécité nocturne

AV OD 9/10 OG 6/10

- Etiologie ?
- TRPM1 = un canal ionique membranaire, nécessaire à la dépolarisation des cellules bipolaires ON lors de la transduction du signal visuel dans les PR
- TRPM1 = melastatine = exprimé dans les mélanocytes et impliqué dans la synthèse de la mélanine
- Dans les tumeurs mélanocytaires, anomalie dans l'épissage de l'ARNm de TRPM1 : apparition de peptides anormaux, responsables de la réaction immunitaire ?

- Dosage d'Ac anti-rétine
 - Large panel
 - Ciblé sur les cellules bipolaires, dont TRPM1 (melastatine) et autres

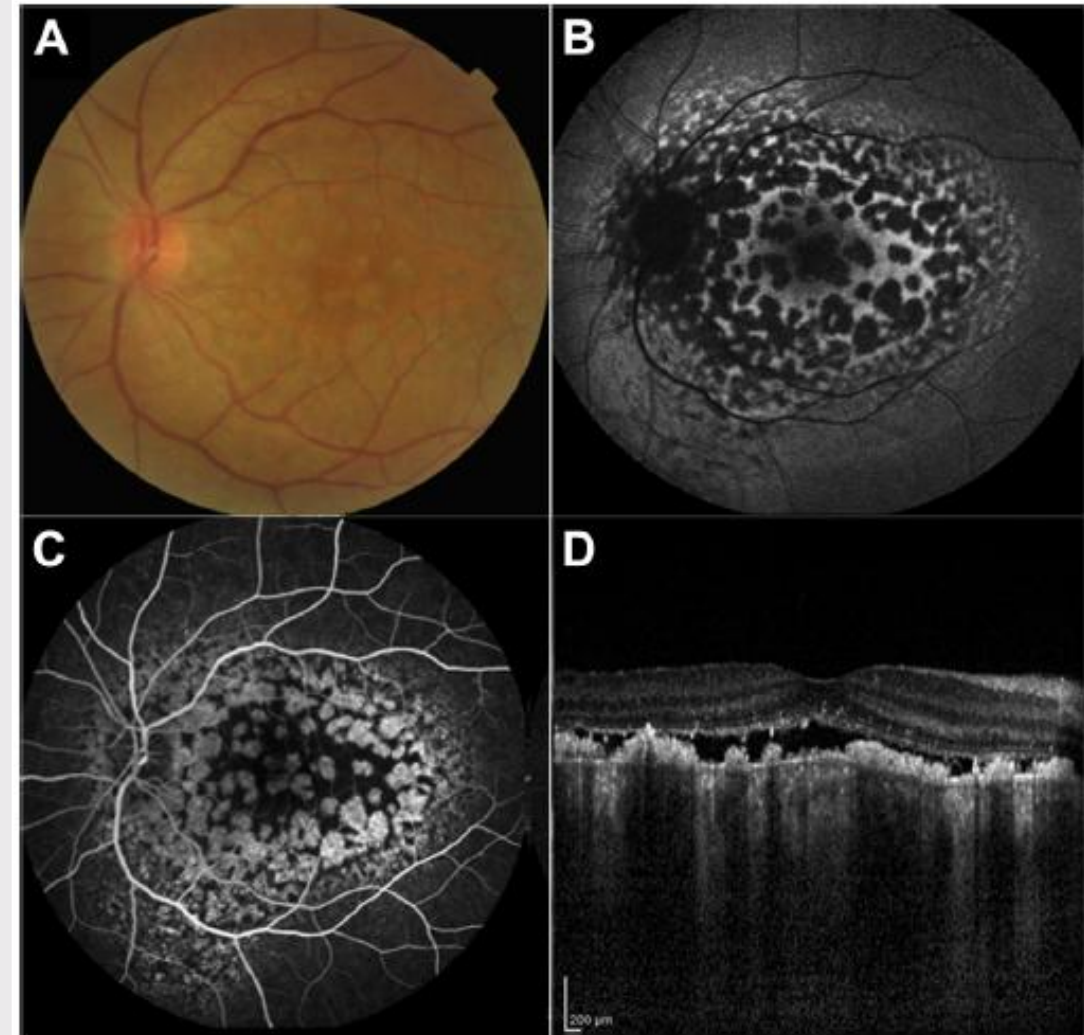
- Traitements identiques aux CAR
- Pronostic visuel réservé
- ! Une réaction immunitaire contre les cellules tumorales de mélanomes est un élément positif pour la survie
 - Le MAR (ou CAR) n'est que le témoin
 - Pronostic meilleur ?
 - ! Et prudence dans l'utilisation des traitements immunosuppresseurs...

- *Bilateral Diffuse Uveal Melanocytic Proliferation*
- Précède souvent la découverte du cancer !
- ♀ > ♂
- Cancer solide
- ♀ : cancer gynécologique ++
- ♂ : cancer pulmonaire, pancréas, colon

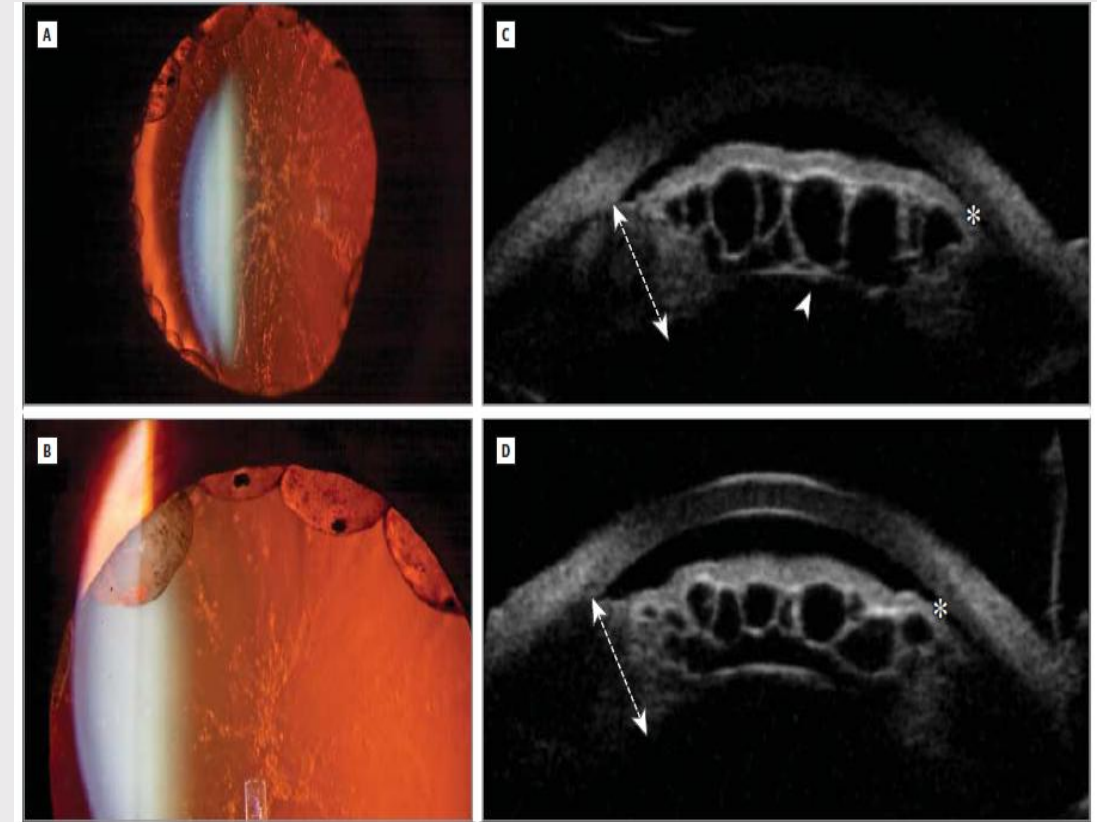
- Etiologie incertaine
- Sécrétion d'un médiateur soluble qui provoque la prolifération bénigne de mélanocyte dans l'uvée
- Histologie : prolifération mélanocytaire bénigne

- Symptômes
 - BAV non douloureuse
 - BAV d'apparition rapide

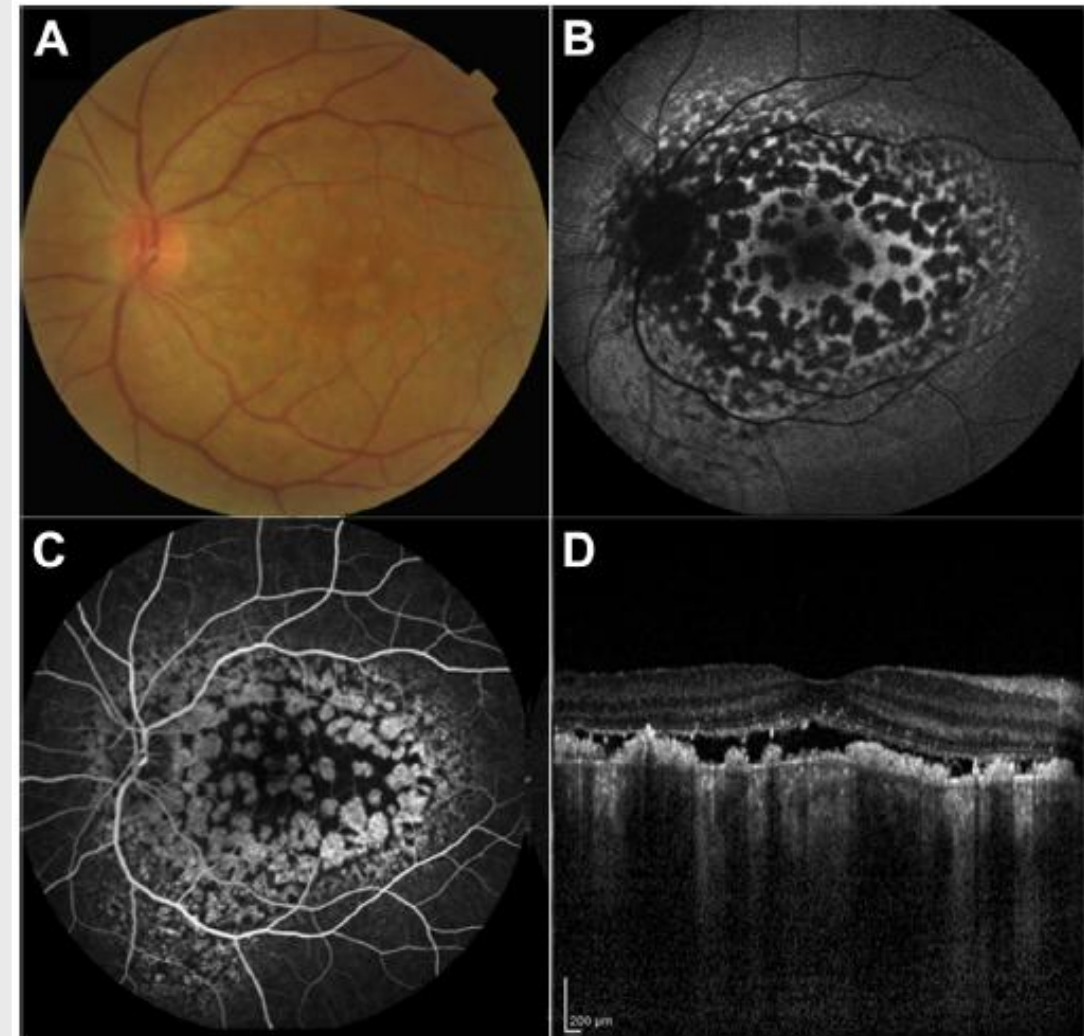
- Clinique
 - « *Fond d'œil **anormal*** »
 - Cataracte d'évolution rapide
 - Taches oranges / rouges sous-rétiniennes, rondes, multifocales ; taches iriennes
 - Alternance avec des zones de REP
 - Epaissement uvéal diffus en patch, évoquant des petites masses « tumorales » (non)pigmentées dans la choroïde



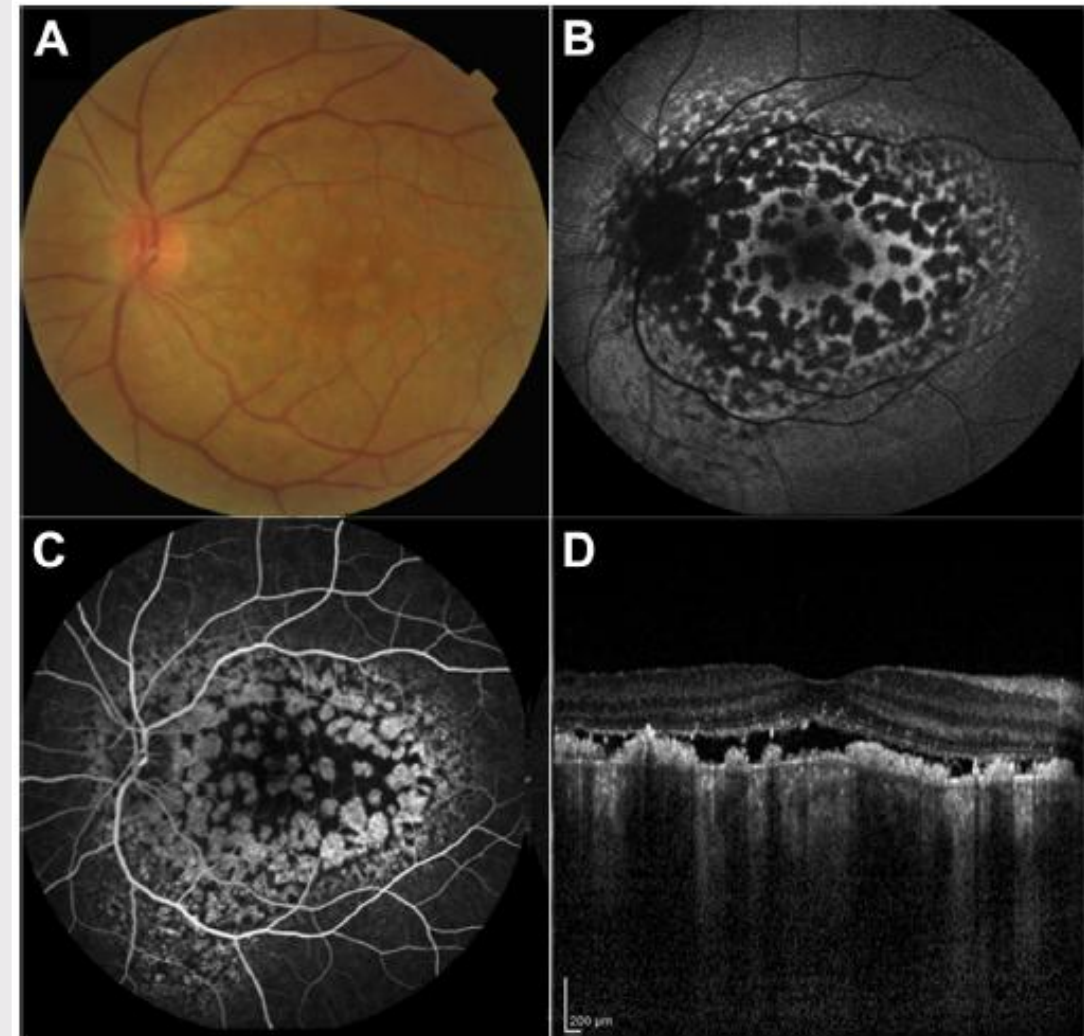
- Clinique
 - « *Fond d'œil **anormal*** »
 - DR exsudatif
 - Hypermétropisation
 - Hypertonie oculaire / fermeture de l'angle (atteinte irienne / ciliaire kystique)



- Clinique
 - « *Fond d'œil **anormal*** »
 - Angiographie :
 - ICG : spots hypofluo (effet masque des zones pigmentées)
 - Fluo : spots Hyperfluo, en patch dès les temps précoces (effet fenêtré de zones d'atrophie d'apparition précoce dans ce syndrome) / spots hypo
 - Autofluorescence : alternances de zones hypo / Hyper
- > aspect en peau de girafe



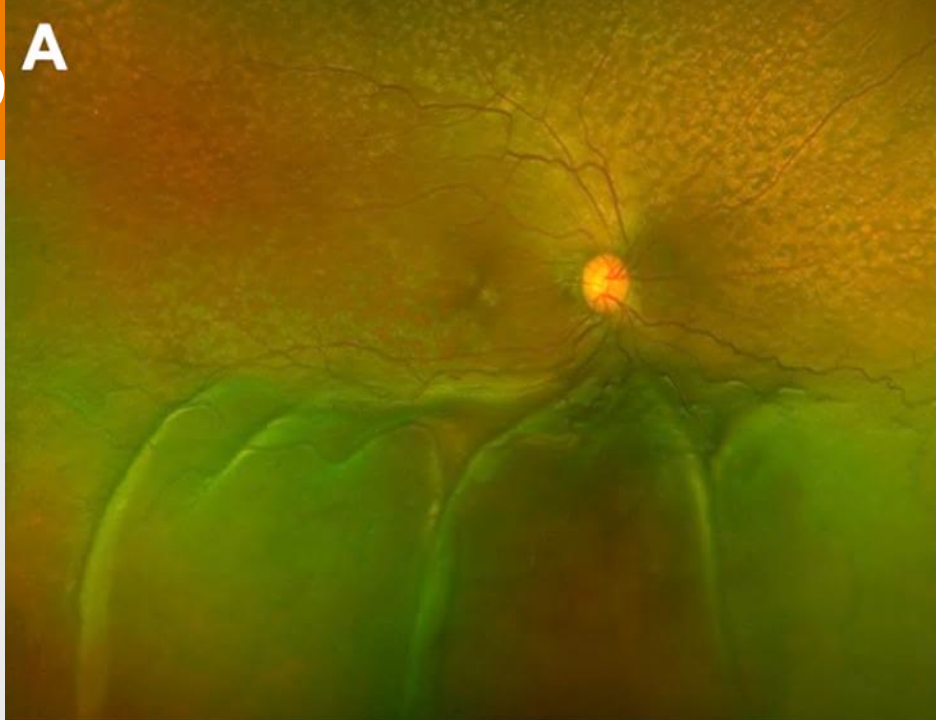
- Clinique
 - « *Fond d'œil **anormal*** »
- OCT :
 - altération de l'EP, irrégulier, épaissi
 - irrégularité / mottes de tissus dans l'ellipsoïde
 - épaississement choroïdien



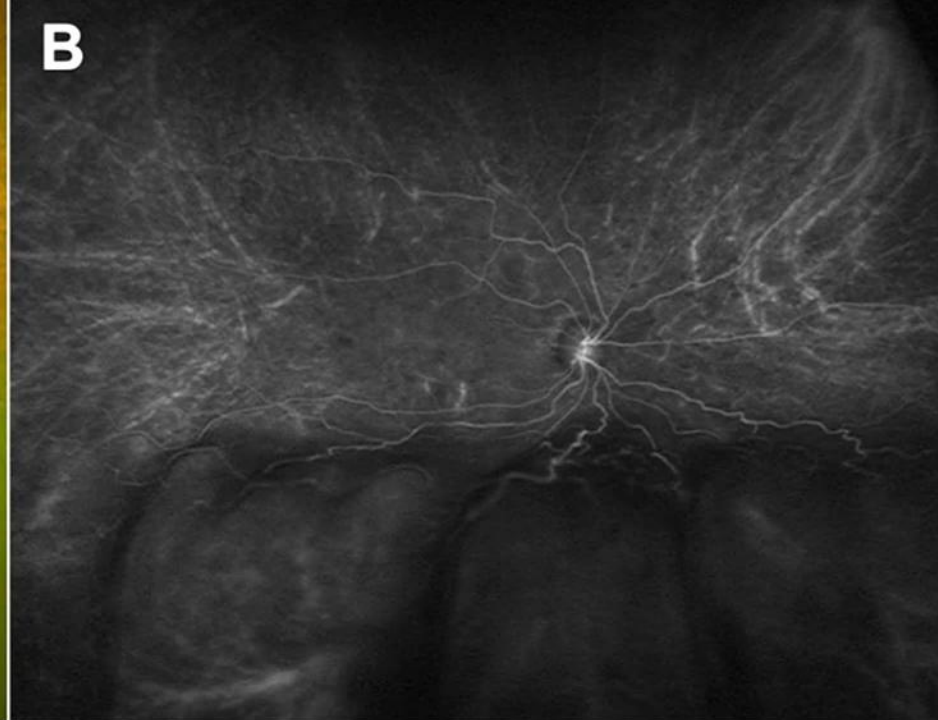
- Clinique
 - « *Fond d'œil **anormal*** »
 - Echo B : épaissement diffus de la choroïde
 - ERG : variable, jusqu'à l'ERG plat

BD

A



B

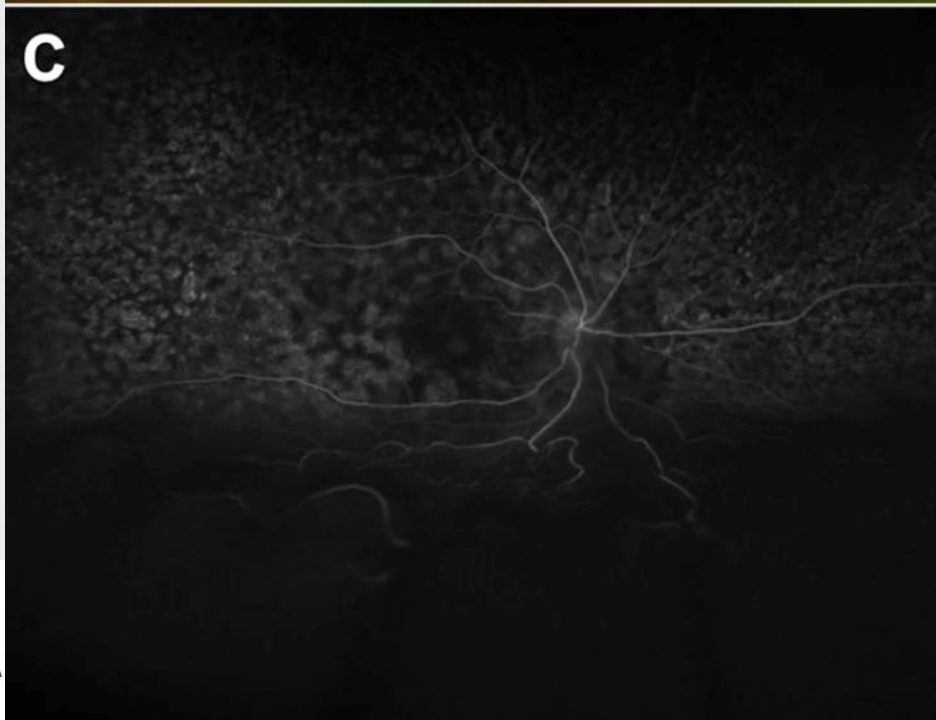


Femme de 33 ans

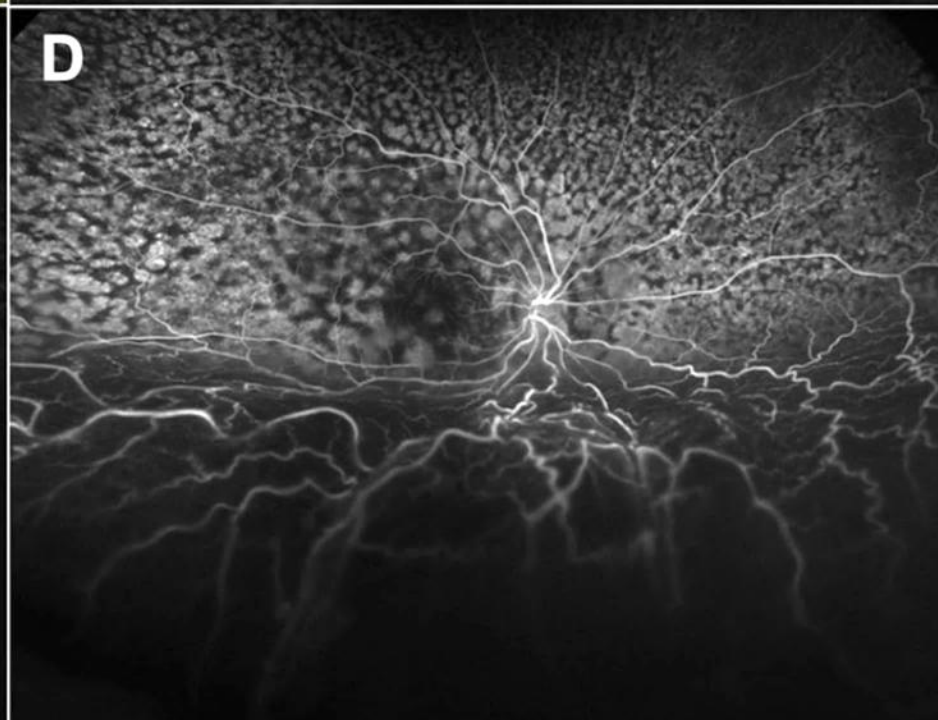
BAV rapide bilatérale

Diagnostic ultérieur
de cancer de l'ovaire

C

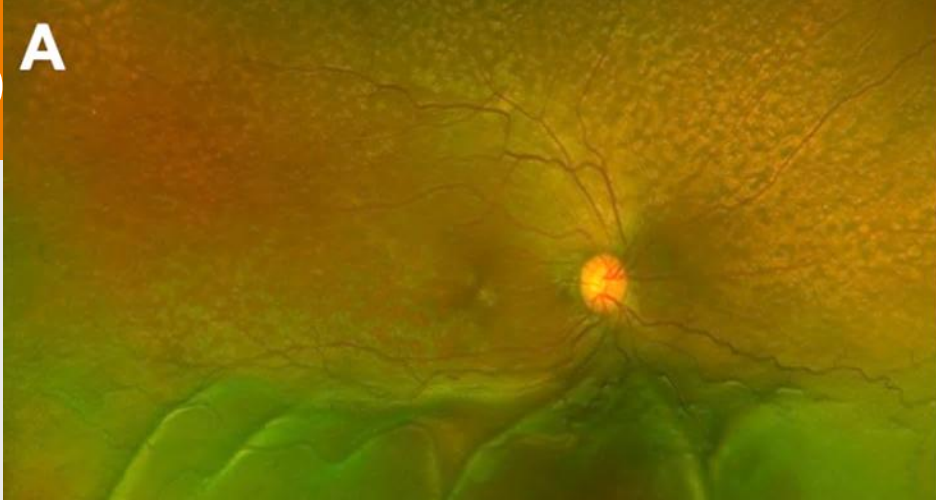


D

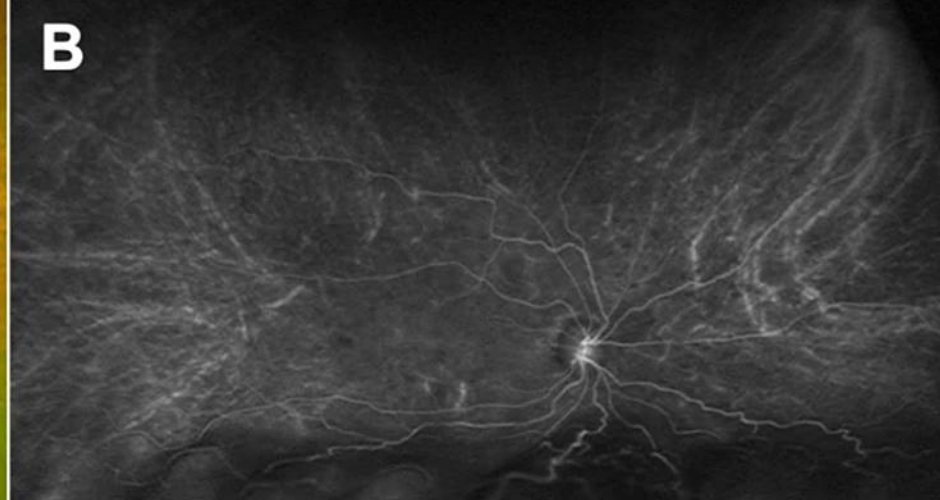


BD

A



B

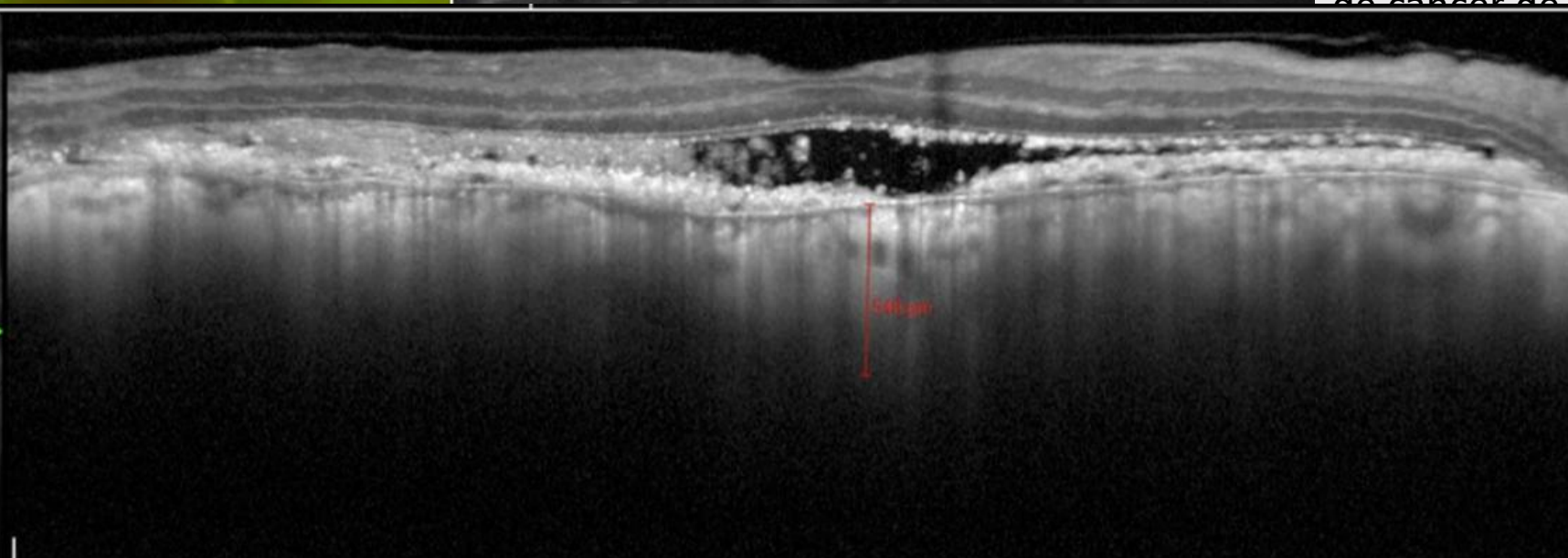
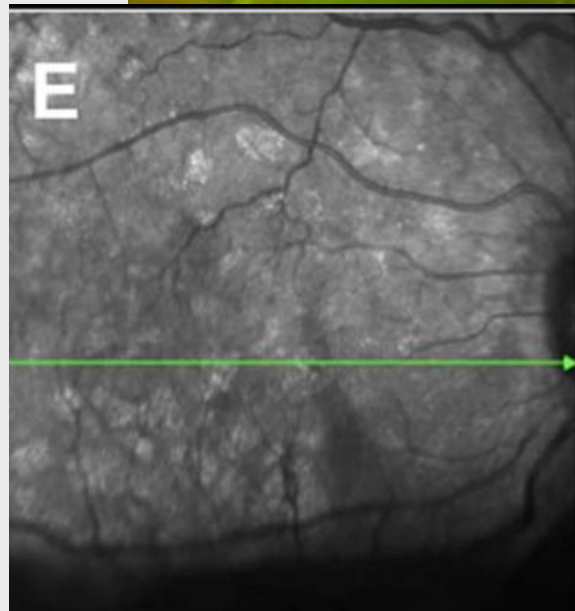


Femme de 33 ans

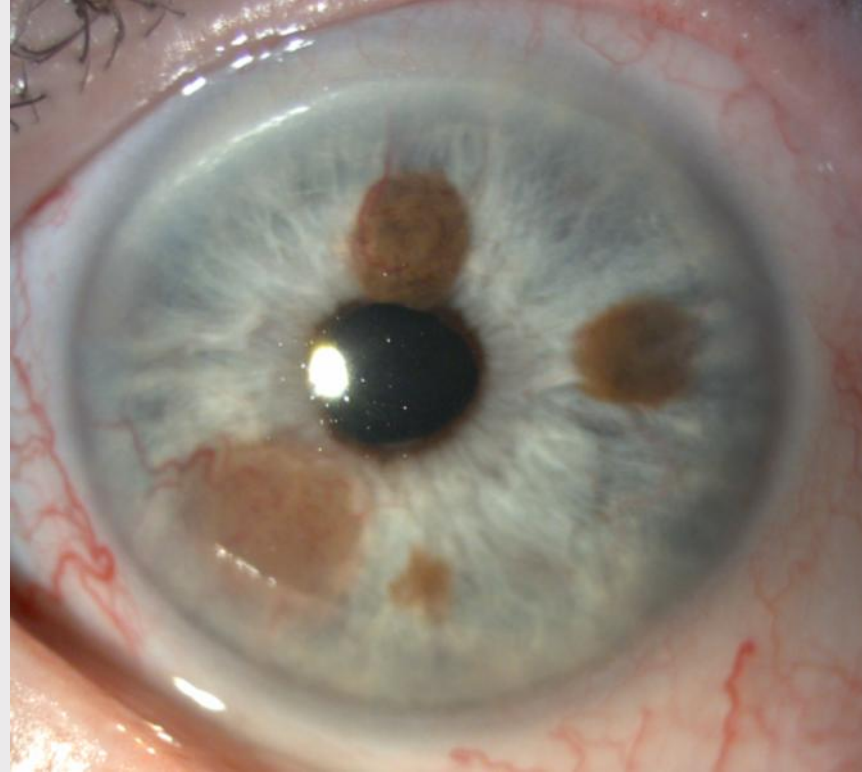
BAV rapide bilatérale

Diagnostic ultérieur
de cancer de l'ovaire

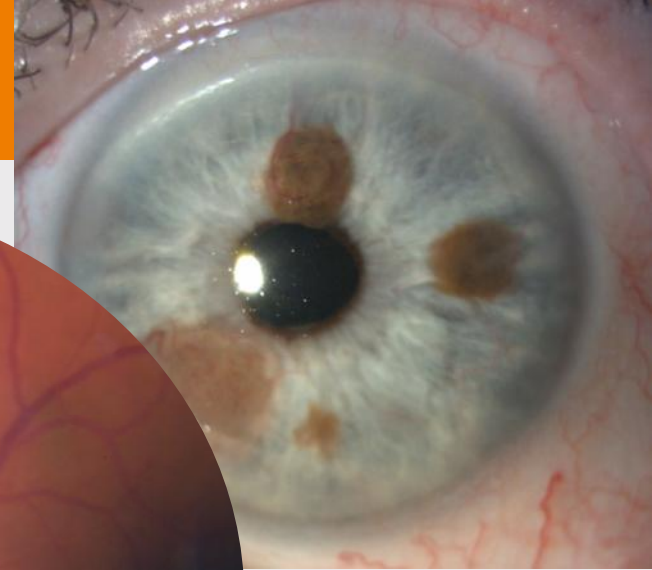
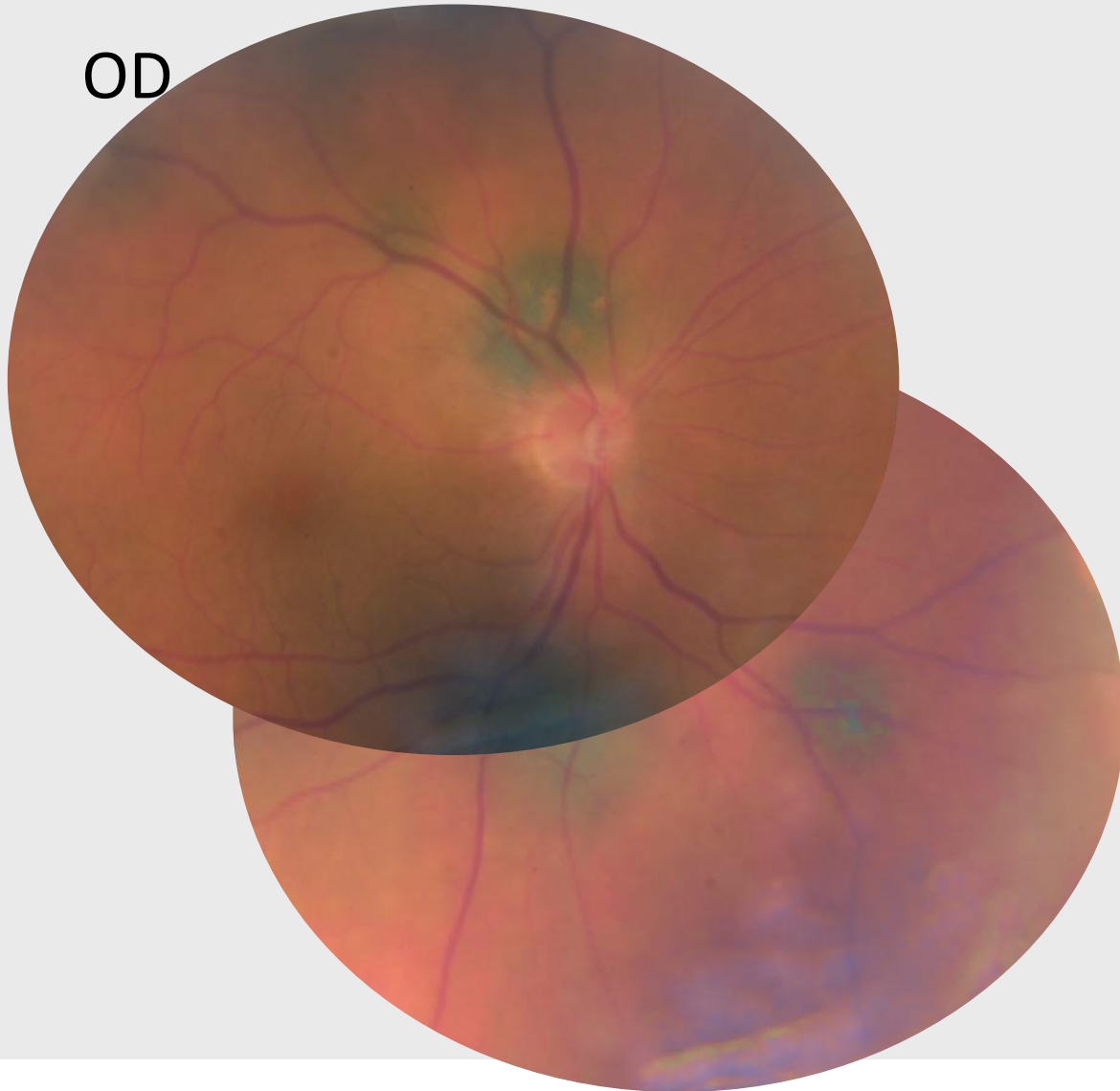
E



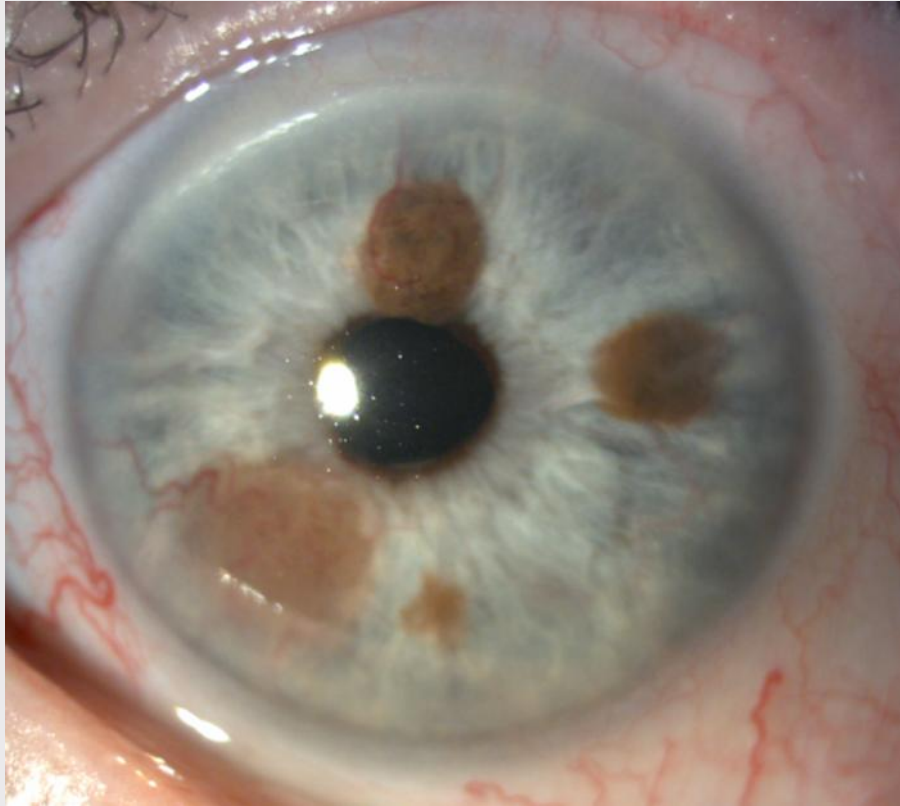
BDUMP



OD

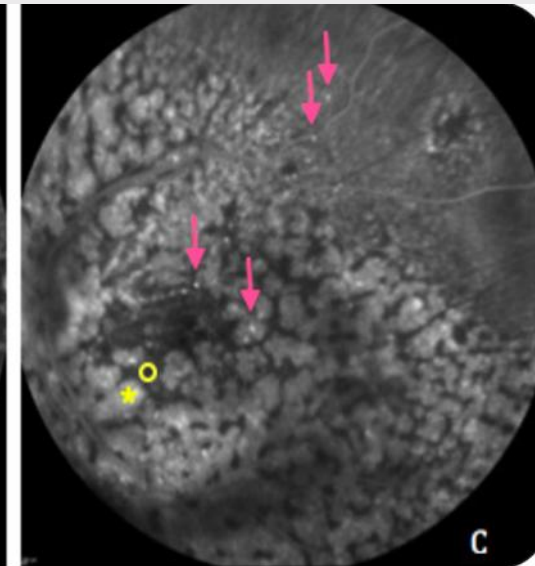
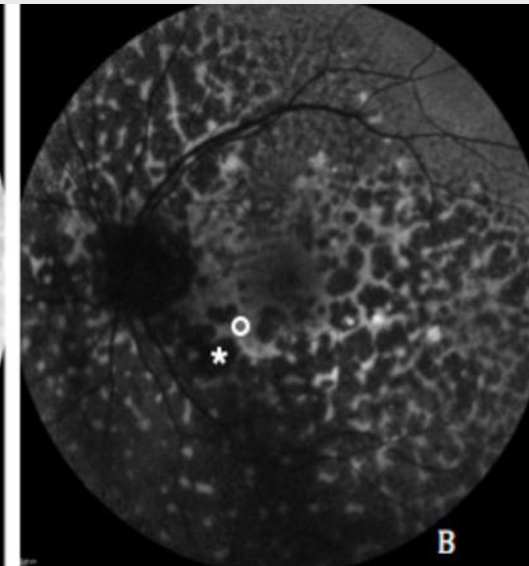
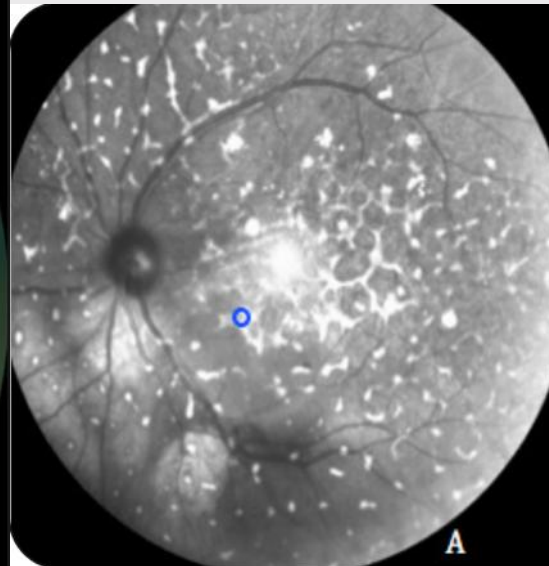
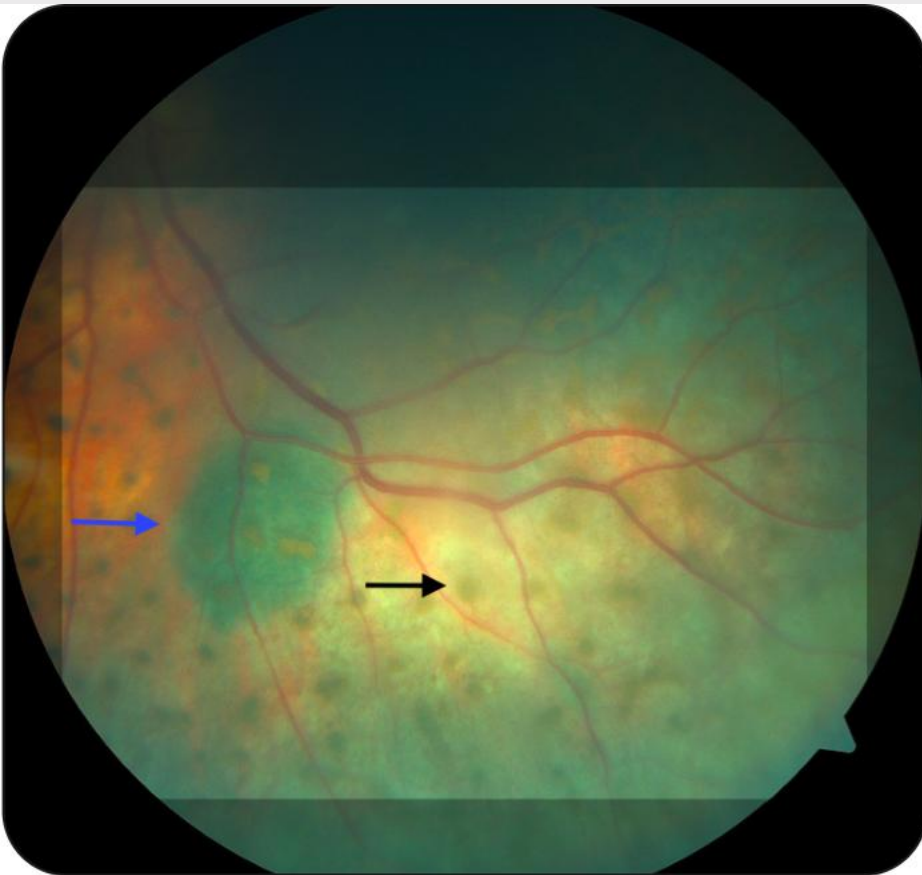


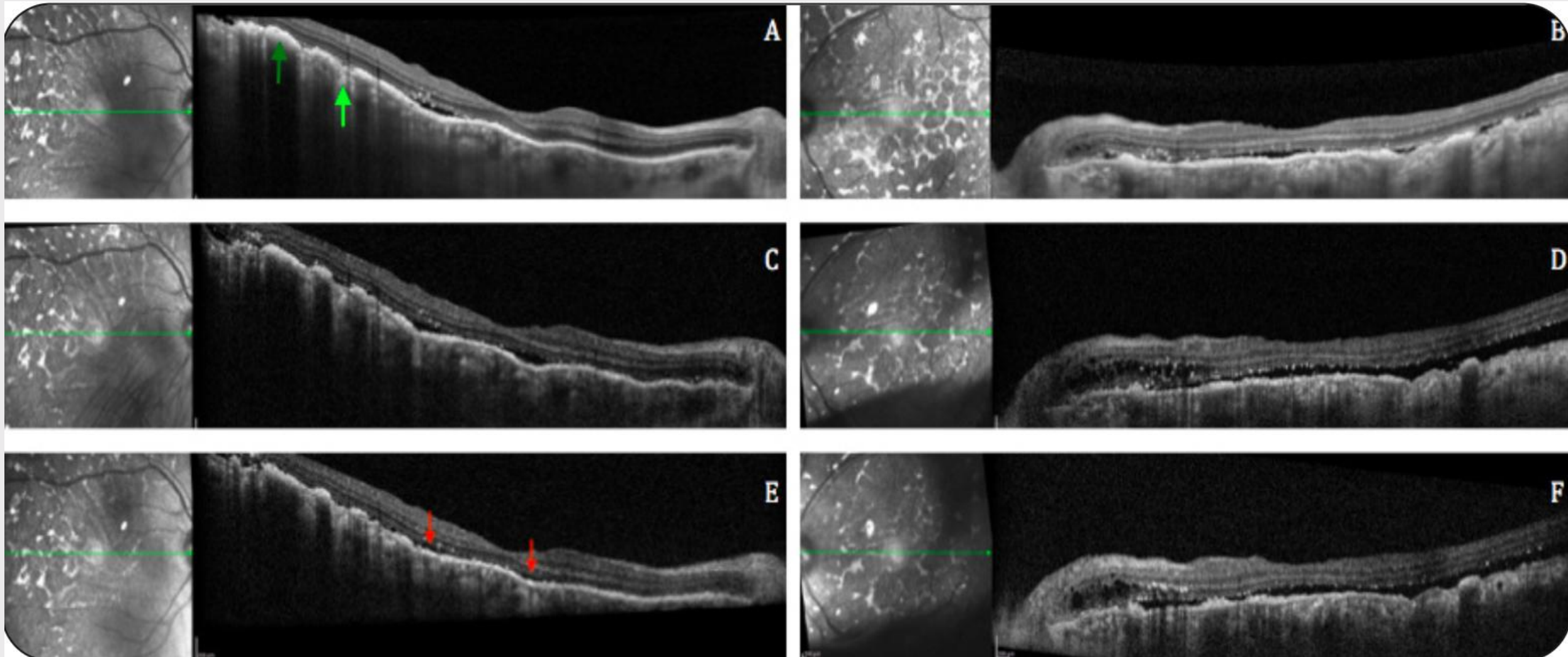
2019



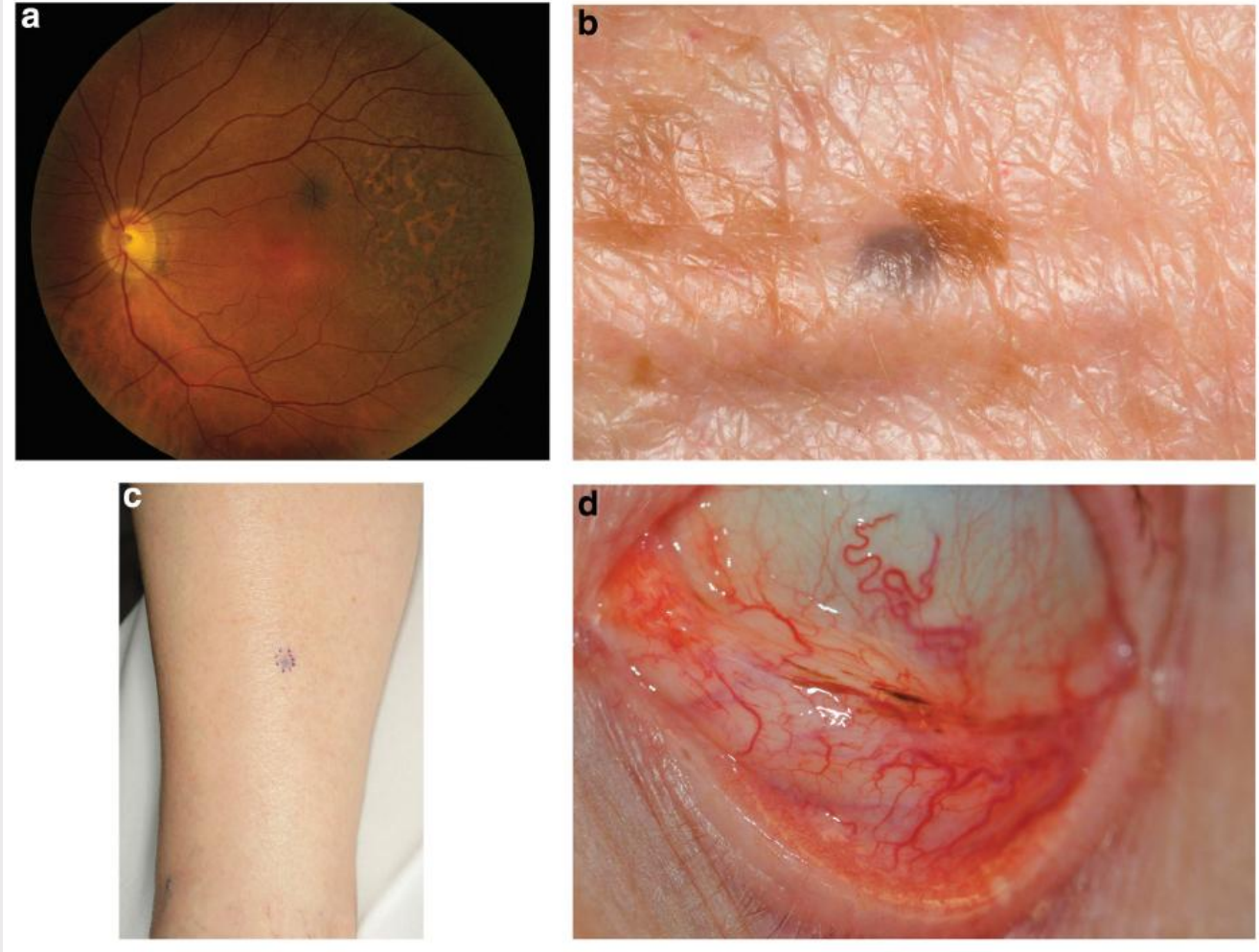
2020







- Clinique
 - Lésions pigmentées extra-oculaires



- Souvent confondu avec d'autres syndromes inflammatoires, infectieux, ...
 - Choréïdite multifocale
 - APMPE, VKH, sclérite postérieure
 - Lésion mélanocytaire maligne
 - Effusion uvéale

- Traitement
- Traitement +++ du cancer

Chez ces patients, nous faisons en moyenne 10 séances d'EP à raison de 2 EP par semaines X 3 ensuite 1 EP / semaine X 4.

- Plasmaphérèse et échanges plasmatiques : élimination du peptide circulant
- Corticoïdes (?)
- Pronostic vital sombre

Maculopathie vittelliforme paranéoplasique (PVM)

- Rare ++
- Mélanomes et autres cancers
- Parfois appelée « idiopathique » dans la littérature...
- Clinique proche des dystrophies pseudovitelliforme, dystrophie vitelliforme de Best
- ≠
 - Caractère aigu de l'atteinte, clinique variable dans le temps
 - Pseud-hypopion
 - + exsudatif ?
 - EOG moins sévèrement atteint

Maculopathie vitteliforme paranéoplasique (PVM)

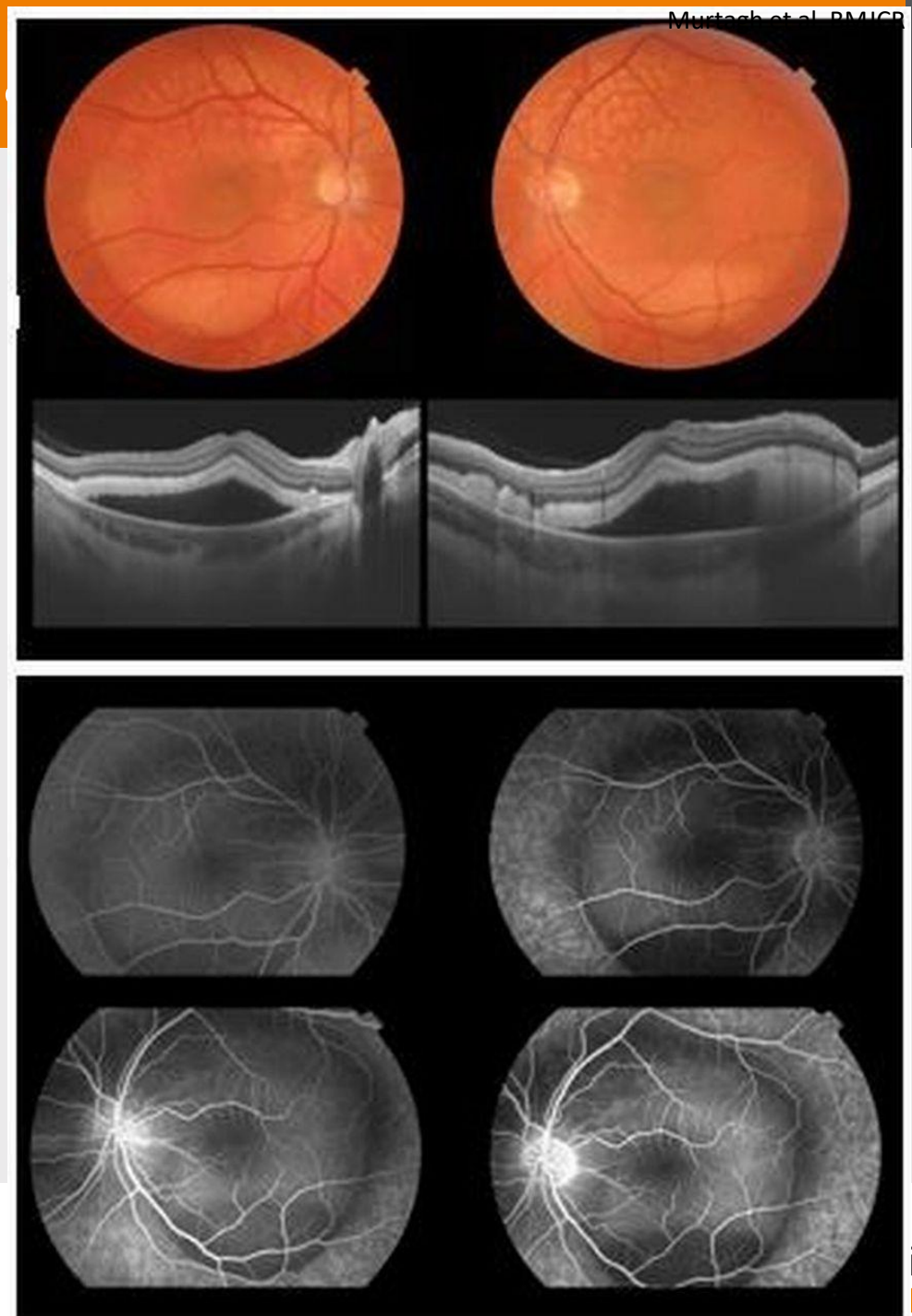
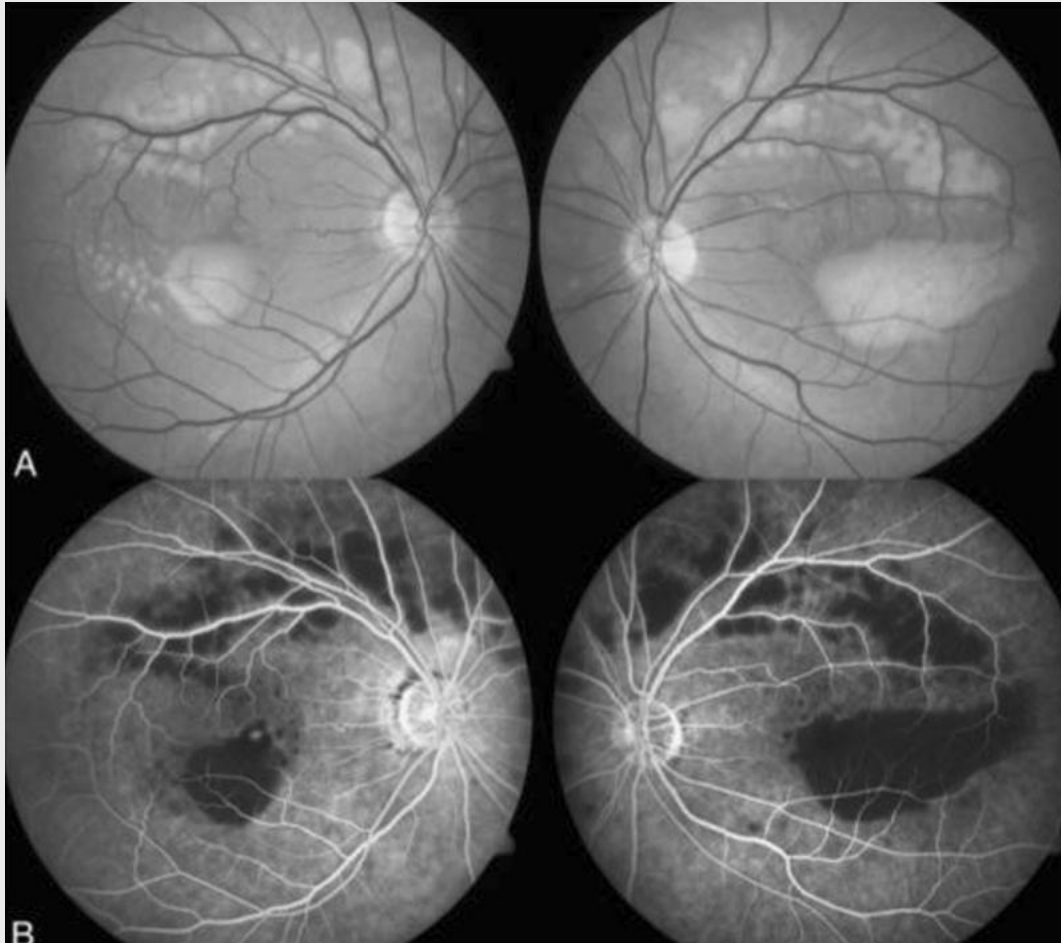
- Rare ++
- Mélanomes et autres cancers
- Réaction immunitaire croisée avec les PR et l'EP
- Parfois appelée « idiopathique » dans la littérature...

Maculopathie vittelliforme paranéoplasique (PVM)

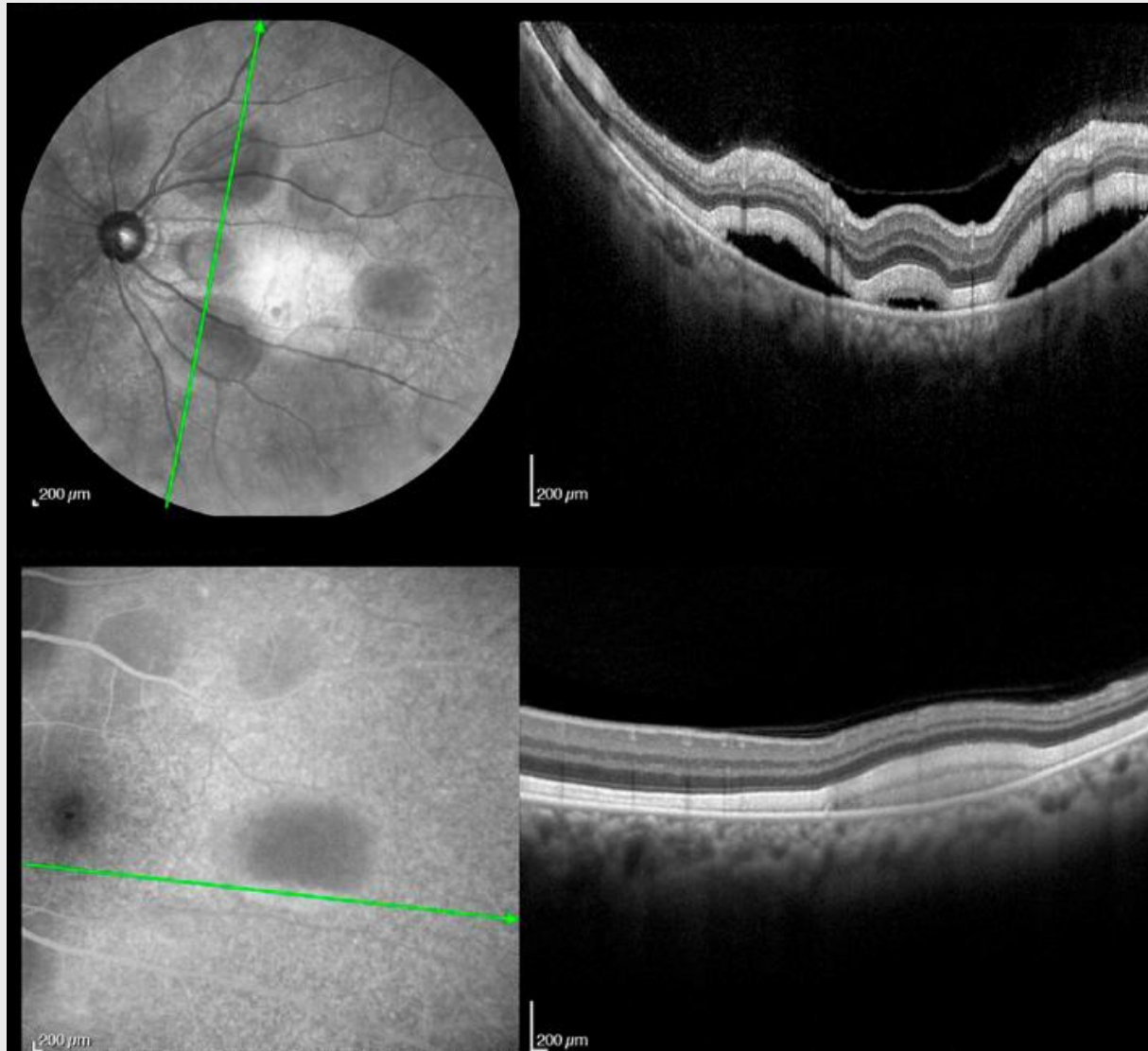
- Clinique proche des dystrophies pseudovitelliforme, dystrophie vitelliforme de Best
- Accumulation de débris de PR et de lipofuscine
- ≠
 - Caractère aigu de l'atteinte, clinique variable dans le temps
 - Pseud-hypopion
 - + exsudatif ?
 - EOG moins sévèrement atteint

Maculopathie vitteliforme paranéoplas

Murtagh et al. BMJCR 2018

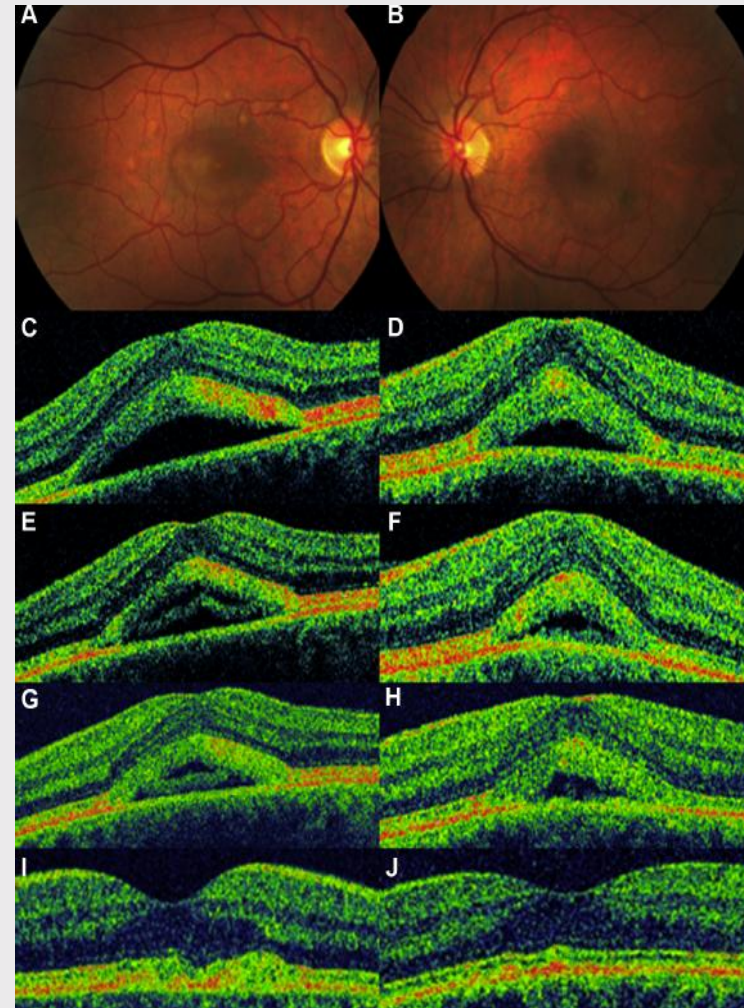
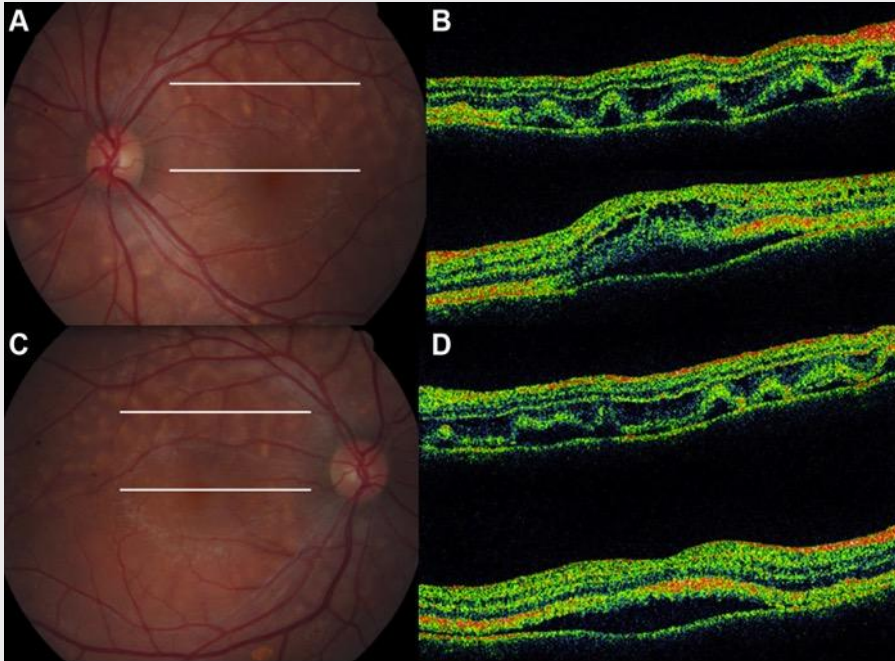


Maculopathie vitteliforme paranéoplasique (PVM)



Maculopathie vitteliforme paranéoplasique (PVM)

Barbazetto I et al., Ophthalmology 2018



Neuropathie optique paranéoplasique

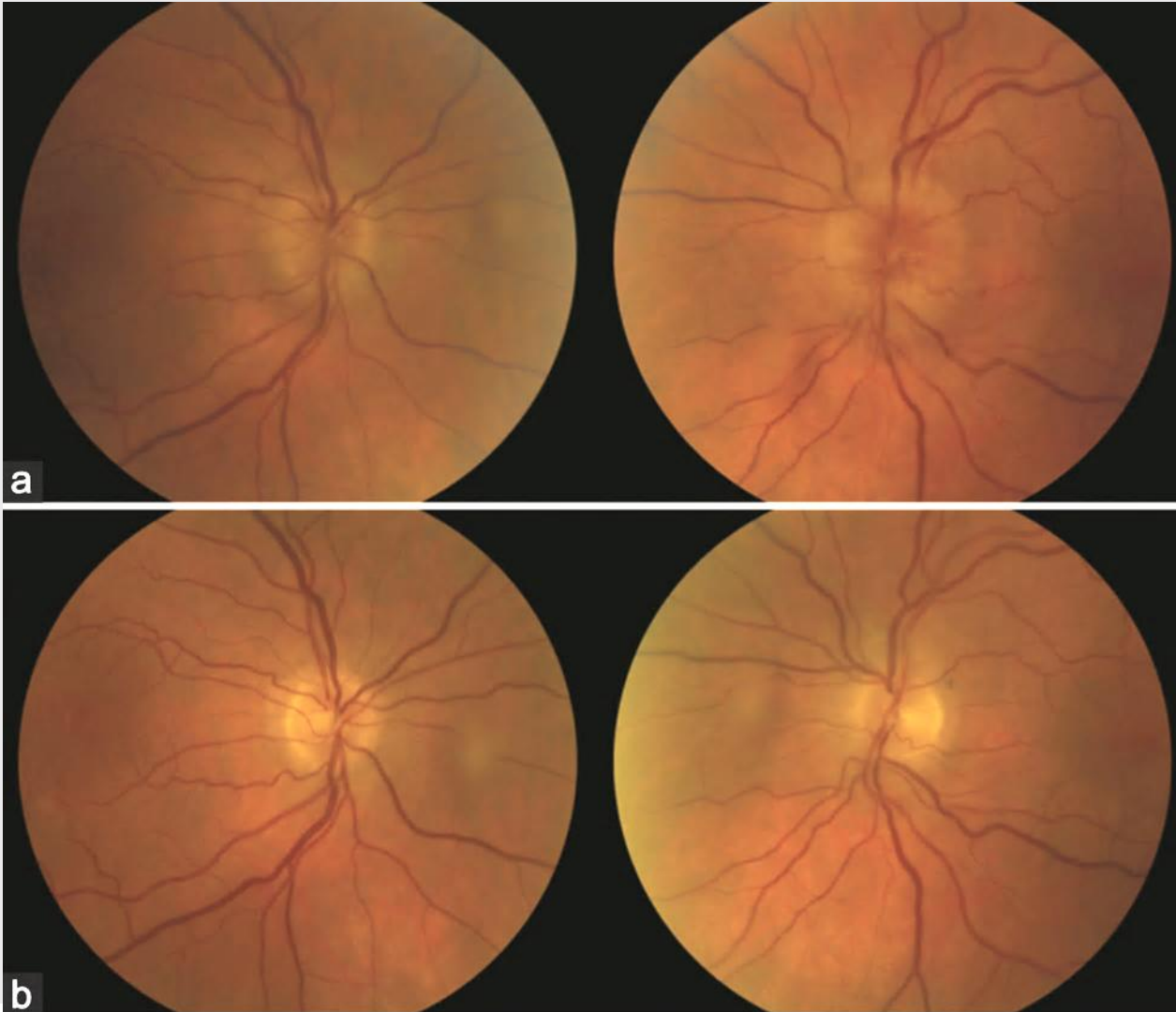
- Rare
- Atteinte ophtalmologique + neurologique
- Réaction immunitaire croisée contre *Collapsin Response-Mediator Protein-5* (CRMP-5)
 - Protéine exprimée dans les neurones, la rétine et le nerf optique
- Carcinome pulmonaire à petites cellules, autres

Neuropathie optique paranéoplasique

- Symptômes
 - Baisse de la vision progressive, non douloureuse, bilatérale
 - Scotomes + / -
 - Rétrécissement concentrique du CV
 - ! Signes neurologiques associés ++ (ataxie, syndrome parkinsonien, ...)
- Clinique
 - Œdème papillaire, hémorragies, + rarement atrophie (apparition ultérieure)
 - Hyalite cellulaire

Neuropathie optique paranéoplasique

Hickman, AIAN 2022



Homme de 82 ans

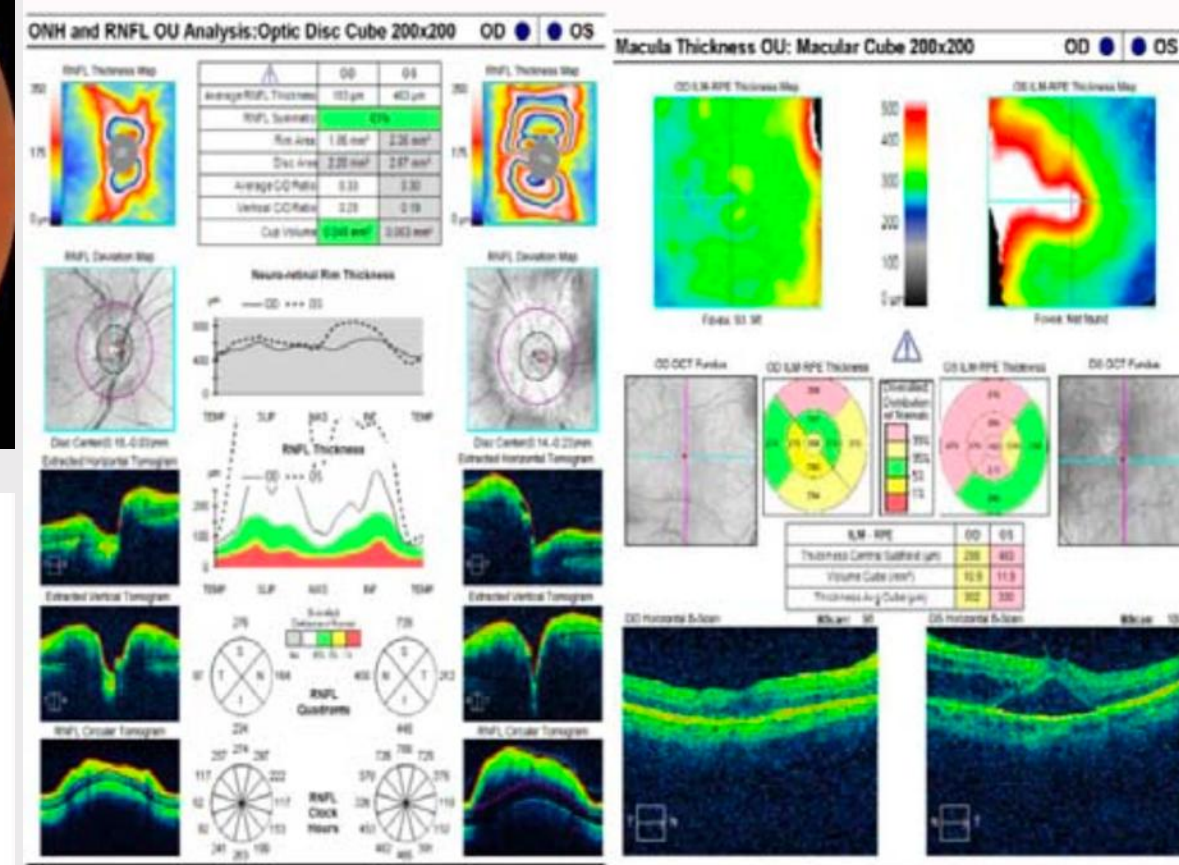
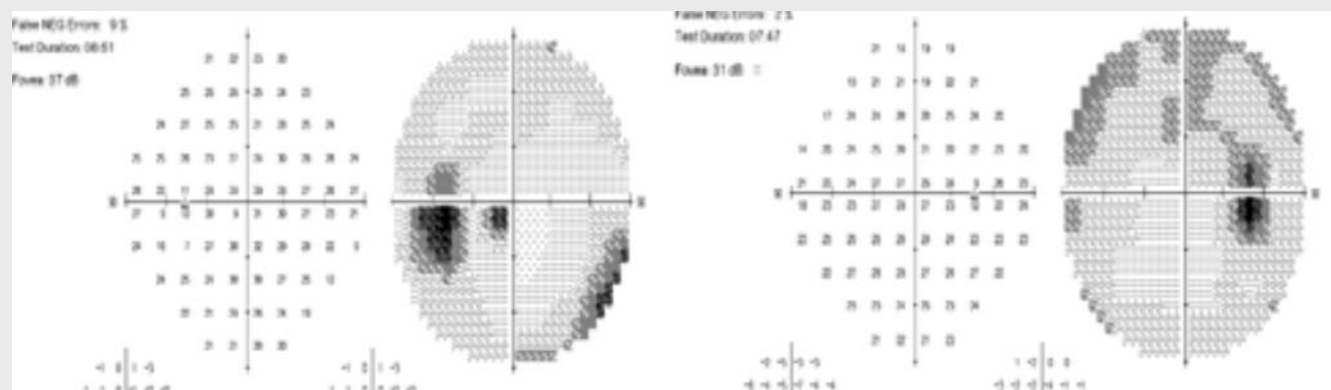
Vision trouble bilatérale depuis plus d'un an

Diagnostic ultérieur d'un carcinoma du colon

Aspect avant et après exérèse tumorale

Neuropathie optique paranéoplasique

Sorrentino et al, Clinics in Oncology 2019

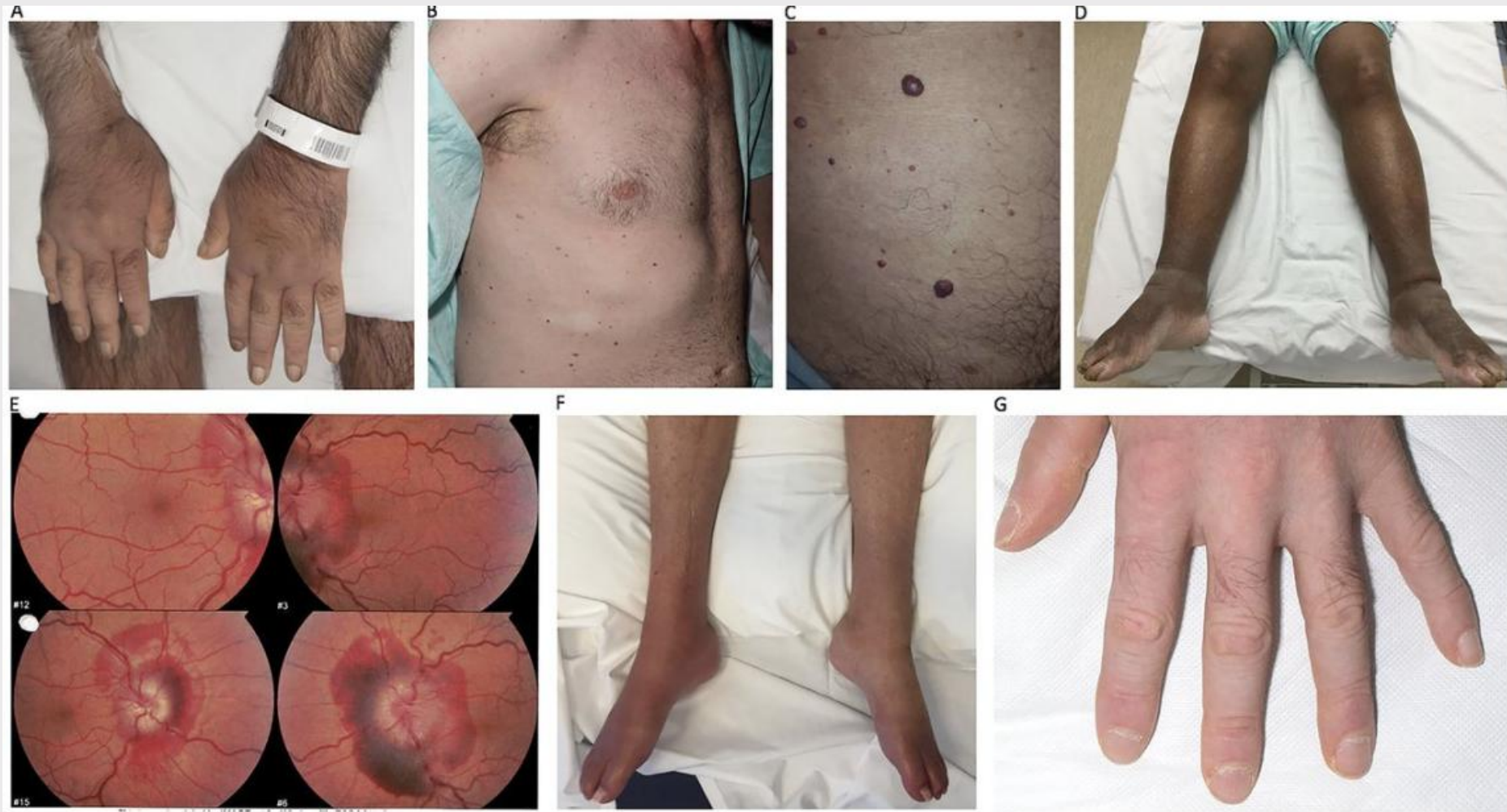


Homme de 72 ans, BAV en 2 mois. Perte de poids depuis 6 mois et difficulté respiratoire. Diagnostic ultérieur d'un cancer pulmonaire à petites cellules. Récupération partielle de la vision après chimiothérapie et CCS

Neuropathie optique paranéoplasique

- Diagnostic
 - Ac antiCRMP-5 sanguin + dans le LCR

- Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes
- Rare ++
- Physiopathologie mal connue
- Thrombocytose, dysglobulinémie monoclonale, ...
- Taux élevé de cytokines, dont **VEGF** : organomégalie, œdème, lésions cutanées
- VEGF : augmentation de la perméabilité vasculaire
- Manifestations ophtalmologiques : œdème papillaire, œdème maculaire, DSR, ...



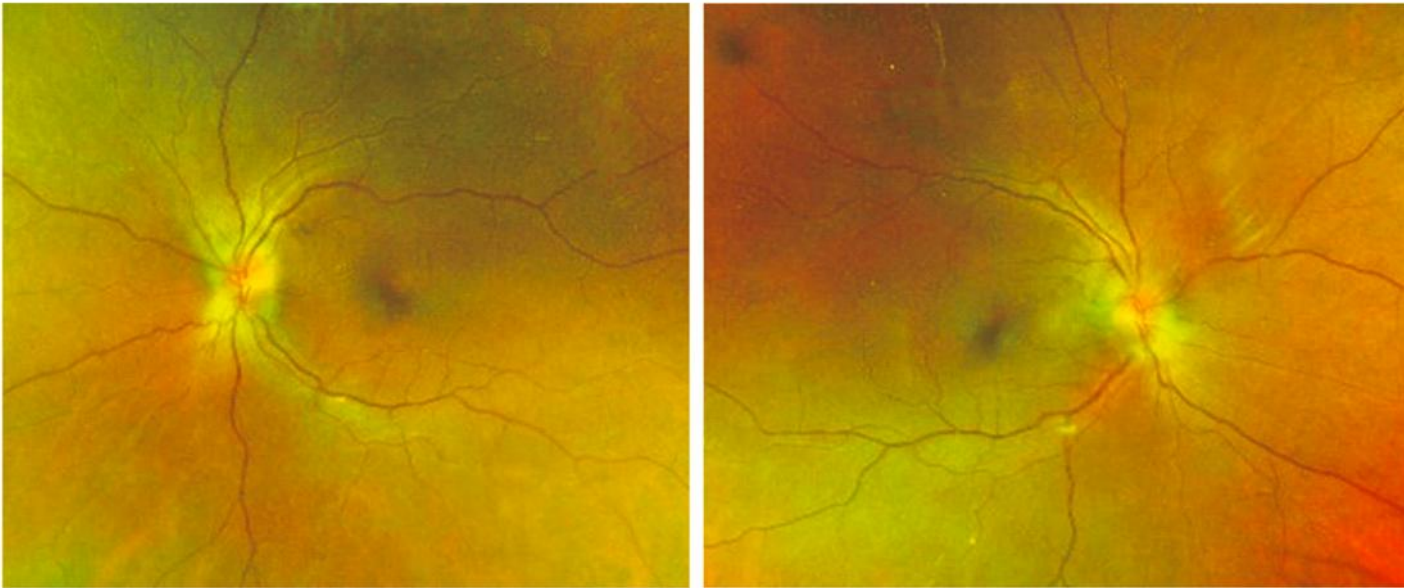


Fig. 1 Bilateral optos pseudo-color fundus photography showing disc edema

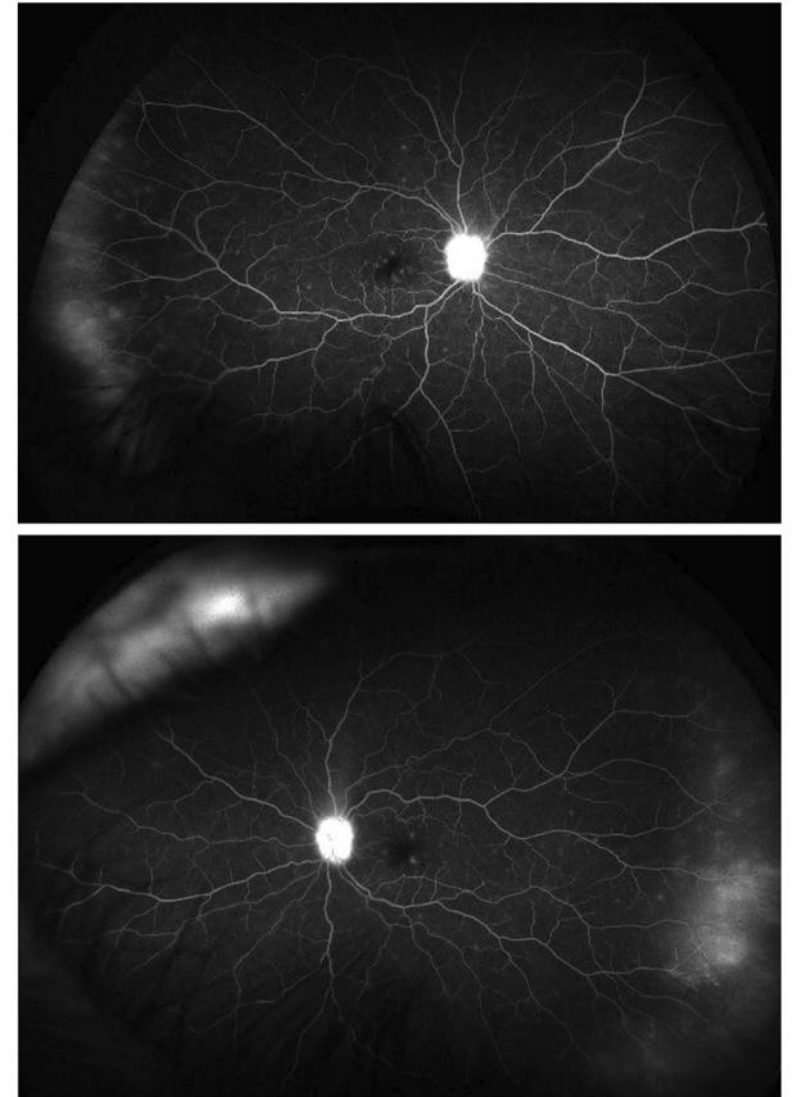


Fig. 2 Bilateral optos fluorescein angiography: bilateral disc staining and leakage, multifocal retinal trace leakage, temporal peripheral vascular leakage

En résumé

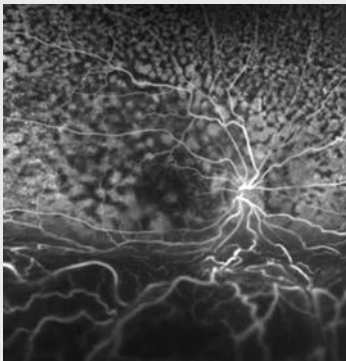
- SPN : manifestations cliniques à distance d'un cancer, sans cellule tumorale directement impliquée
- Réaction immunitaire croisée (CAR, MAR) / sécrétion tumorale d'un peptide (BDUMP, POEMS)
- SPN oculaire : atteinte rétinienne / uvéale >> neuro-ophtalmo, paralysie oculomotrice
- !! Peut précéder la découverte du cancer

En résumé

- BAV $\pm$ rapide, bilatérale, non douloureuse
- Photopsie, héméralopie, altération du CV
- ! FO peut être normal malgré les plaintes (CAR, MAR)
- Ou anomalies ++ au FO (BDUMP)
- Electrophysiologie
 - Altération onde a et B dans les CAR (C/B des PR)
 - Altération de l'onde B dans les MAR (cellules bipolaires ON)
- Recherche d'AutoAc

En résumé

- Traitement du cancer
 - Peu efficace pour la remontée visuelle dans les CAR/MAR
- Corticoïdes, immunomodulateurs, échanges plasmatiques, plasmaphérèse, IVIg
- Pronostic vital meilleur (CAR / MAR) *versus* plus sombre (BDUMP)
- Pronostic visuel sombre



Merci de votre attention

denis.malaise@curie.fr