



Anticorps antineuronaux : un domaine en plein développement

Les anticorps antineuronaux sont liés à des syndromes neurologiques avec ou sans néoplasie sous-jacente. Selon l'antigène cible (qui peut être nucléaire, cytoplasmique ou membranaire), la présentation clinique est différente. Dans le cas des syndromes neurologiques associés aux anticorps spécifiques pour des antigènes intracellulaires, l'immunité de type cellulaire (lymphocytes T) joue un rôle pathogénique prépondérant et la réponse au traitement immunomodulateur est généralement médiocre. En revanche, dans le cas des syndromes neurologiques associés à des anticorps spécifiques pour des antigènes membranaires, ces anticorps sont pathogéniques et la réponse à un traitement immunomodulateur, associé ou non à un traitement antitumoral, est souvent bonne. Cet article présente une revue de ces anticorps avec les tableaux cliniques associés.

INTRODUCTION

Historiquement, les anticorps antineuronaux ont été identifiés dans le contexte de syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP). Un groupe de travail, constitué en 2002, a décrit les

anticorps onconeuronaux « bien caractérisés » et « partiellement caractérisés » sur la base de critères stricts concernant l'identification des anticorps, la prévalence des cancers et des syndromes neurologiques associés.¹

Depuis ce consensus, plusieurs nouveaux anticorps antineuronaux ont été décrits avec différents tableaux cliniques, associés ou non à un cancer. Une liste avec les SNP selon leur localisation et les anticorps associés est mentionnée dans le **tableau 1**. Actuellement, selon la proposition de Lancaster et Dalmau, on classe les anticorps antineuronaux et les syndromes neurologiques associés selon la localisation de l'antigène cible et de la réponse immunitaire induite.²

- Type 1 : antigènes intracellulaires
 - 1a : les anticorps sont dirigés contre des antigènes intranucléaires ou cytoplasmiques (par exemple, anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, etc.). Ces anticorps ne sont, pour la plupart, pas directement pathogènes. Ce sont, dans ce cas, les lymphocytes T qui sont les effecteurs pathogéniques.
 - 1b : les anticorps sont dirigés contre des protéines synaptiques intracellulaires (GAD65 et amphiphysine). Les réponses immunitaires humorale et cellulaire sont impliquées dans la pathogenèse de ces maladies, mais leur importance relative n'a pas encore été déterminée.
- Type 2 : antigènes membranaires

Les anticorps sont dirigés contre des cibles extracellulaires membranaires. Cette catégorie inclut les anticorps *anti-NMDA-R* (N-méthyl-D-aspartate receptor), *anti-AMPA-R* (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid receptor), *anti-GABA_B-R* (γ -aminobutyric acid receptor-B), ainsi que les anticorps dirigés contre les canaux potassiques (anciennement *anti-VGKC*), actuellement mieux caractérisés comme *anti-LGII* (leucine-rich glioma-inactivated protein 1) ou *anti-Caspr2* (contactin-associated protein-like 2). Dans cette catégorie sont également inclus les *anti-Gly-R* (glycine receptor) et *anti-mGluR5* (metabotropic glutamate

Rev Med Suisse 2013; 9: 909-14

A. Zekeridou
A. O. Rossetti
A. F. Hottinger
R. A. Du Pasquier

Anti-neuronal antibodies: a rapidly developing field

Anti-neuronal antibodies are implicated in various neurological syndromes that are sometimes associated with tumors. Depending on the antigenic target (nuclear, cytoplasmic or extracellular cell-surface or synaptic) the clinical presentation is different. In neurological syndromes associated with antibodies specific for intracellular antigens, the T-cell mediated immunological response predominates as pathogenic effector and the response to treatment is typically poor. In contrast, in syndromes related to antibodies against extracellular targets, the role of the antibodies is pathogenic and the neurological syndrome often responds better to immunomodulatory treatment, associated or not with an anti-tumoral treatment. We review the spectrum of anti-neuronal antibodies and their corresponding clinical and therapeutic characteristics.



Tableau 1. Syndromes neurologiques paranéoplasiques par localisation et exemples d'anticorps associés les plus fréquents

Syndromes cliniques	Anticorps associés
Système nerveux central	
Encéphalomyélite	Anti-Ri, -Hu, -CV2/CRMP5, -Ma2, -amphiphysine
Encéphalite limbique	Anti-Hu, -Ma1/Ma2, -Ma2,-Ri, -CV2/CRMP5, -GAD, -NMDAR, -LG11, -Caspr2, -AMPA, -GABA(B), -mGluR5, -DPPX
Dégénérescence cérébelleuse	Anti-Yo, -Hu, -CV2/CRMP5, -Ri, -Zic4, -GAD, -amphiphysine, -Tr (DNER), -VGCC, -mGluR1, Ma1/Ma2, -Ma2
Opsoclonus-myooclonus syndrome	Anti-Ri, -Hu, -Yo, -CV2/CRMP5, -amphiphysine...
Maladie du motoneurone	Anti-Hu...
Rhombencéphalite	Anti-Ma1/Ma2, -Ri, -amphiphysine, -CV2/CRMP5
Névrite optique	Anti-CV2/CRMP5, -NMO...
Rétinopathie paranéoplasique	Anti-recoverine, -énolase, -TULIP1, -CV2/CRMP5...
Syndrome de l'homme raide	Anti-GAD, -amphiphysine, -GlyR
Myélopathie	Anti-NMO, -CV2/CRMP5,-Hu, -Ma2, -amphiphysine, -Ri, -NMDA
Système nerveux périphérique	
Neuropathie sensitive subaiguë	Anti-Hu, -CV2/CRMP5, -amphiphysine...
Neuropathie sensitivomotrice aiguë et subaiguë	Anti-Hu, -CV2/CRMP5, -ganglioside...
Mononeuropathie multiple	Anti-Hu, -CV2/CRMP5, -ganglioside...
Neuropathie associée aux paraprotéïnémies	Anti-ganglioside, -MAG...
Neuropathies dysautonomiques (pseudo-obstruction gastro-intestinale chronique, pandysautonomie aiguë)	Anti-CV2/CRMP5, -Hu, -rACh ganglionnaires...
Muscle et jonction neuromusculaire	
Myasthénie grave (MG)	Anti-rACh, -muscle strié, -MUSK
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS)	Anti-VGCC, -SOX1
Syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse – neuromyotonie	Anti-Caspr2
Dermatomyosite	Anticorps antinucléaires
Myopathie nécrosante	Anticorps antinucléaires, autres dans les formes inflammatoires

receptor); et le «dernier né», l'*anti-DPPX* (dipeptidyl-peptidase-like protein-6).³

Ces anticorps-ci sont directement impliqués dans la pathogenèse du syndrome neurologique. Ils sont moins souvent associés aux cancers que les anticorps du type 1. La réponse au traitement immunomodulateur est généralement bonne, toutefois, il existe des exceptions notables. Par exemple, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) et la dégénérescence cérébelleuse, associés aux anticorps contre les canaux calciques (*anti-VGCC*), répondent mal au traitement lorsqu'ils surviennent dans un contexte de cancer pulmonaire à petites cellules. La même chose est vraie pour le syndrome cérébelleux lié aux anticorps *anti-mGluR1* qui sont fréquemment associés aux lymphomes.²

Cet article passe en revue les anticorps antineuronaux, à l'exclusion des anticorps antineuronaux associés aux gammopathies monoclonales et à la myasthénie (discutées ailleurs dans ce numéro). Un intérêt particulier est porté sur les anticorps du deuxième type et les dernières avancées les concernant.

TYPE IA. ANTICORPS ANTINEURONAUX DIRIGÉS CONTRE LES ANTIGÈNES INTRACELLULAIRES (NUCLÉAIRES ET CYTOPLASMIQUES)

Ces anticorps sont souvent nommés anticorps onconeuronaux ou paranéoplasiques, étant donné leur fréquente association (> 70%) avec un cancer⁴ (tableau 2).

Il est important de souligner que le diagnostic d'un SNP est basé sur la positivité d'un anticorps et la présence d'une affection neurologique compatible.¹² En effet, certains patients peuvent présenter un cancer, comme par exemple, un carcinome pulmonaire à petites cellules associé à la détection de divers anticorps paranéoplasiques (anti-Hu, -CRMP5, -Ma2, ou encore -Yo), sans pour autant présenter de déficit neurologique.¹³

Pour comprendre ce phénomène, il faut rappeler qu'une tumeur produit des néo-antigènes et que ceux-ci sont reconnus comme étrangers (non-self) aussi bien par les anticorps (immunité humorale) que par les lymphocytes T (immunité cellulaire) de l'hôte. Par un phénomène de mimique moléculaire, ces acteurs de l'immunité peuvent se retourner



Tableau 2. Anticorps antineuronaux

Anticorps	Syndromes neurologiques	Associations tumorales
1a) Intracellulaires nucléaires ou cytoplasmiques		
Anti-Hu ^{1,2}	EM, EL, DC, NSS, neuropathie dysautonomique, SOM	SCLC
Anti-Yo ^{1,2}	DC	Adénocarcinome mammaire, autres cancers gynécologiques
Anti-Tr ^{1,2,5}	DC	Maladie de Hodgkin
Anti-Ma1/Ma2 ^{1,2}	EL, RE, DC, neuropathie	Cancer pulmonaire, rénal, dermique, gastro-intestinal
Anti-Ma2 ^{1,2,6,7}	EL, RE, DC, SOM, neuropathie	Germinome testiculaire, adénocarcinome gastrique ⁷
Anti-CV2 (CRMP5) ^{1,2,8,9}	NSS, neuropathies sensitivomotrices et dysautonomiques, EM, chorée, DC, EL	SCLC, thymome
Anti-Ri (Nova1 et Nova2) ^{1,2,8,10,11}	RE, DC, SOM, myélite, uvéite, EL	Adénocarcinome mammaire, SCLC
Anti-ZIC4 (Zinc finger protein) ^{1,10}	DC	SCLC
Anti-SOX1 (AGNA) ^{8,10}	LEMS	SCLC
PCA2 ⁸	DC, encéphalopathie, neuropathie motrice et dysautonomique	SCLC
1b) Intracellulaires synaptiques		
Anti-amphiphysine ^{3,17,19}	SHR, neuropathie, EM, DC, myélopathie	Carcinome mammaire, SCLC
Anti-GAD65 ^{3,18}	SHR, DC, EL	Rarement tumeur neuroendocrine
2. Membranaires ou synaptiques		
Anti-NMDA-R ^{20,21,30}	Caractéristique (cf. texte)	Tératome ovarien
Anti-VGCC ²⁶	LEMS, DC	SCLC
Anti-LGII ^{29,30,31}	EL, hyponatrémie, crises facio-brachiales dystoniques	Carcinomes pulmonaire, thymique, autres
Anti-Caspr ^{2,30,31}	Encéphalite avec syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse	Thymome
Anti-DPPX ³	EL, troubles psychiatriques, mouvements anormaux	Pas de données
Anti-AMPA-R ^{2,32}	EL	Carcinomes pulmonaire, mammaire, thymique
Anti-GABA _B -R ^{2,33}	EL avec prédominance de crises épileptiques	SCLC
Anti-Gly-R ^{2,34}	Plusieurs (cf. texte)	Rarement associé à des tumeurs
Anti-mGluR1 ^{2,35}	Dégénérescence cérébelleuse	Maladie de Hodgkin
Anti-mGluR5 ^{2,36}	Syndrome d'Ophelia (cf. texte)	Maladie de Hodgkin

EM: encéphalomyélite; EL: encéphalite limbique; DC: dégénérescence cérébelleuse; NSS: neuropathie sensitive subaiguë; SOM: syndrome Opsoclonus Myoclonus; RE: rhomboencéphalite; LEMS: syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; SHR: syndrome de l'homme raide; SCLC: cancer pulmonaire à petites cellules.

contre des cellules du système nerveux central (SNC) qui présentent des molécules ressemblant aux néo-antigènes tumoraux. Dans le type 1a, les antigènes du SNC étant intracellulaires, les anticorps ne peuvent pas les atteindre et ne sont donc pas pathogéniques, tandis que les lymphocytes T, eux, vont éliminer les cellules du SNC abritant ces molécules, les confondant avec des cellules tumorales.

Ces considérations permettent de comprendre que, dans le type 1a, la priorité est de traiter la tumeur sous-jacente. De fait, les critères de meilleur pronostic sont l'administration d'un traitement antitumoral, le jeune âge et l'absence de déficit neurologique majeur.¹⁴ A ce propos, il faut souligner le fait que le SNP lui-même, et non pas la tumeur primaire, peut parfois entraîner le décès, par exemple dans les cas d'atteinte dysautonomique.¹⁴ Le traitement immunomodulateur, moins efficace que le traitement antitumoral dans le type 1a, associera à choix corticostéroïdes, plasmaphèreses, immunoglobulines polyclonales intraveineuses et autres traitements

immunomodulateurs.^{14,15} Le pronostic varie en fonction des anticorps présents, la tumeur et le syndrome neurologique, mais reste globalement sombre. Par exemple, la médiane de survie chez les patients avec une dégénérescence cérébelleuse associée aux anticorps anti-Hu est de sept mois et de treize mois lorsqu'elle est associée aux anti-Yo.¹⁶

Enfin, rappelons que le SNP peut être le signe avant-coureur d'une tumeur, pouvant se manifester des années avant l'apparition de cette dernière. C'est pourquoi, devant un syndrome paranéoplasique, une tumeur doit être très activement recherchée et cette recherche doit être répétée à intervalles réguliers.

TYPE 1B. ANTICORPS ANTINEURONAUX DIRIGÉS CONTRE LES ANTIGÈNES INTRACELLULAIRES SYNAPTIQUES

Dans cette catégorie, on retrouve les anticorps anti-



GAD65 et antiampiphysine. Au contraire des antigènes du type 1a, ceux du type 1b, bien qu'intracellulaires, peuvent se retrouver en contact direct avec des anticorps au moment de la transmission synaptique.² Dès lors, on assiste à des réactions immunitaires cellulaires aussi bien qu'humorales, sans que l'on sache encore laquelle est prépondérante (tableau 2).^{2,17-19}

TYPE 2. ANTICORPS ANTINEURONAUX DIRIGÉS CONTRE LES ANTIGÈNES MEMBRANAIRES ET SYNAPTIQUES

Il s'agit d'anticorps dirigés contre des antigènes localisés sur la membrane cellulaire, souvent dans des sites pré ou postsynaptiques. Ils sont associés à des syndromes neurologiques spécifiques à chaque anticorps (tableau 2). La réponse aux traitements immunomodulateurs et des essais in vitro suggèrent qu'ici, les anticorps sont directement responsables du syndrome neurologique.⁴

Anticorps antirécepteurs au NMDA

Depuis la découverte de ces anticorps en 2007 par Dalmau et coll.,²⁰ plusieurs séries ont été décrites, tant chez les femmes, les hommes que chez les enfants.^{21,22}

Le tableau clinique caractéristique est celui d'une encéphalite limbique. Environ 70% de patients présentent un prodrome (fièvre, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, pharyngite) et par la suite une prédominance de troubles psychiatriques (anxiété, agitation, troubles du sommeil, hallucinations, etc.) avec stéréotypies comportementales. Les troubles de la mémoire à court terme sont présents ainsi que des troubles du langage qui peuvent varier d'un simple manque de mots au mutisme. Chez les enfants, les premières manifestations sont souvent des crises d'épilepsie ou des troubles du langage. Par la suite, les patients peuvent présenter des troubles de la vigilance, avec des dyskinésies bucco-linguo-faciales, une catatonie alternant avec une grande agitation, des crises d'épilepsie parfois très prolongées et une dysautonomie sévère. Ce tableau dramatique explique pourquoi ces patients doivent en général être admis aux soins intensifs.

Cette étiologie d'encéphalites est reconnue de plus en plus fréquemment, à tel point que, dans une étude californienne, chez les jeunes (< 30 ans), les anticorps antirécepteurs à NMDA sont une cause plus fréquente d'encéphalite que tous les virus confondus.²³

La tumeur spécifiquement associée à ce syndrome est le tératome ovarien.²⁴ L'IRM cérébrale est normale dans 50% des cas, sinon elle montre des hypersignaux FLAIR ou T2 aspécifiques, elle est donc peu contributive. Le liquide céphalorachidien (LCR) est souvent inflammatoire. L'EEG révèle un ralentissement global à prédominance antérieure marquée (*extreme delta brushes*).²⁵

Même si la clinique peut être très impressionnante et entraîner des comas prolongés, le pronostic est bon chez la majorité des patients, justifiant un traitement immunomodulateur agressif et prolongé (première ligne: corticostéroïdes, plasmaphérèses et immunoglobulines polyclonales intraveineuses; deuxième ligne: rituximab et cyclophosphamide). De même, une tumeur, en particulier un

tératome ovarien, doit être formellement écartée et le cas échéant traitée.²²

Anticorps anti-VGCC

Ici, les anticorps sont dirigés contre les canaux calciques de type P/Q et sont retrouvés chez 85% des patients avec un LEMS.⁸ Environ 50-60% des patients avec un LEMS ont un carcinome pulmonaire à petites cellules.²⁶ Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition d'une faiblesse proximale avec hyporéflexie et des symptômes dysautonomiques. De manière surprenante, la vivacité des réflexes myotatiques augmente à l'exercice, phénomène dit de «facilitation», très caractéristique du LEMS. L'étude électrophysiologique témoigne d'une atteinte neuromusculaire présynaptique (facilitation de la réponse électrique après effort ou stimulation répétitive à haute fréquence).²⁶ Le traitement se base sur la prise en charge du cancer (s'il existe), sur une approche immunomodulatrice, et finalement un traitement symptomatique (3-4 diaminopyridine, parfois pyridostigmine). Même si elle n'a pas été trouvée au moment du diagnostic de LEMS, une tumeur doit être recherchée activement pendant au moins les deux ans suivants.²⁶

Les anticorps anti-VGCC peuvent également être associés à une dégénérescence cérébelleuse avec ou sans LEMS. Ainsi, ils sont détectables chez 40% des patients présentant un carcinome pulmonaire à petites cellules et une dégénérescence cérébelleuse.²⁷

Anticorps relatifs aux anti-VGKC (anti-LGII et anti-Caspr2)

Les anticorps se liant au complexe de VGKC ont été décrits en association avec le syndrome d'hyperexcitabilité des nerfs (neuromyotonie), l'encéphalite limbique, le syndrome de Morvan et plusieurs autres pathologies.²⁸ Récemment, il a été démontré que les antigènes cibles sont en fait les LGII et les Caspr2.²⁹

Pour les anticorps anti-LGII, le tableau clinique est celui d'une encéphalite limbique avec des troubles de la mémoire rapidement progressifs, associés à une hyponatrémie (60%) et des épisodes de crises dystoniques facio-brachiales (60%).³⁰ Ces anticorps sont associés aux cancers dans 10% des cas,²⁹ et sous traitement l'évolution est souvent favorable.

En ce qui concerne les anticorps anti-Caspr2, on assiste à un tableau alliant encéphalite avec hyperexcitabilité nerveuse (crampes, fasciculations), troubles du sommeil et dysautonomie.^{30,31} Le taux d'association à des cancers (en général, des thymomes) est inférieur à 20%. Le pronostic est meilleur chez les personnes sans cancer associé, qui répondent en général bien à un traitement immunomodulateur.

Dans les deux pathologies susmentionnées, le LCR et l'IRM peuvent être anormaux, notamment avec des signes inflammatoires dans le LCR et une atteinte temporale, voire plus étendue à l'IRM.

Dernièrement, un nouvel anticorps a été décrit chez quatre patients. Il est dirigé contre le DPPX, une sous-unité auxiliaire des canaux potassiques Kv4.2. Le tableau est celui de troubles neuropsychiatriques, mouvements anormaux (tremor, myoclonies) et déclin cognitif rapide précipité par des diarrhées.³



Anticorps antirécepteurs AMPA

Les anticorps antirécepteurs à AMPA sont responsables d'un tableau clinique associant une encéphalite limbique et des troubles psychiatriques. Cette entité rare affecte les femmes neuf fois sur dix.³² Dans 70% des cas, il y a une tumeur associée (pulmonaire, mammaire, thymus).³⁰ Le syndrome neurologique peut répondre aux traitements immunomodulateurs, mais il y a une tendance à la rechute.³² Le LCR est généralement anormal (synthèse intrathécale d'immunoglobulines) et l'IRM montre des hypersignaux FLAIR au niveau mésio-temporal.

Anticorps antirécepteurs GABA_B

Ces anticorps sont aussi associés à un tableau clinique d'encéphalite limbique avec une prédilection pour les crises d'épilepsie, voire les états de mal épileptiques.^{30,33} Environ un tiers de ces patients présentent un carcinome pulmonaire à petites cellules et d'autres autoanticorps (VGCC, SOX1, etc.) sont volontiers retrouvés dans le sérum de ces patients. L'IRM peut montrer des hypersignaux FLAIR au niveau mésio-temporal (66% des cas) et le LCR est inflammatoire chez neuf patients sur dix.³⁰ La moitié des patients répond à un traitement immunomodulateur.³³

Anticorps anti-Gly-R

Peu de patients sont décrits avec ce type d'anticorps, associés à un tableau d'encéphalomyélite progressive, une rigidité, un syndrome de l'homme raide, des myoclonies, une ataxie, une diplopie, et des sursauts exagérés aux stimuli (*startle response*). Généralement, il existe une réponse positive aux traitements immunomodulateurs.^{2,34}

Anti-mGluR1 et anti-mGluR5

Les anticorps dirigés contre mGluR1 ont été décrits chez des patients avec une dégénérescence cérébelleuse et la présence ou non d'une maladie de Hodgkin. Le syndrome

cérébelleux ne répond pas de manière efficace aux traitements immunomodulateurs.^{2,35}

Les anticorps dirigés contre mGluR5 ont été associés à un tableau d'encéphalite limbique avec des traits psychiatriques dans le cadre d'une maladie de Hodgkin (Ophelia syndrome). Le syndrome neurologique est réversible après traitement, et peut se manifester avant l'apparition du lymphome.^{2,36}

CONCLUSION

Ce chapitre de maladies neuro-immunologiques avance à grands pas et des découvertes de nouveaux anticorps sont régulièrement rapportées. Des nombreuses questions restent en suspens pour cette catégorie de syndromes neurologiques (déclencheur immunologique, rôle de l'environnement, traitements les plus adaptés, etc.). Néanmoins, la meilleure description de ces syndromes améliore la prise en charge quotidienne des patients. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Adresse

Dr Renaud A. Du Pasquier
Unité de neuro-immunologie et sclérose en plaques
Drs Anastasia Zekeridou, Andrea O. Rossetti
et Andreas F. Hottinger
Service de neurologie
Département des neurosciences cliniques
CHUV, 1011 Lausanne
renaud.du-pasquier@chuv.ch
anastasia.zek@gmail.com
andrea.rossetti@chuv.ch
andreas.hottinger@chuv.ch

Implications pratiques

- Ces dernières années, plusieurs anticorps ont été décrits avec des syndromes cliniques associés ou non à des tumeurs. Il est important de reconnaître les syndromes neurologiques en relation avec ces anticorps pour les raisons suivantes:
1. Ces syndromes peuvent se manifester avant que la néoplasie ne se déclare. Dès lors, une recherche active de cette dernière est indiquée car un traitement précoce peut parfois considérablement améliorer le pronostic. Le lecteur intéressé se référera aux recommandations de l'European Federation of Neurological Societies qui indiquent quels sont les examens à pratiquer pour rechercher une néoplasie en fonction des anticorps détectés.³⁷
 2. Plusieurs de ces syndromes se manifestent par des troubles psychiatriques. Il convient donc dorénavant d'inclure

la recherche d'anticorps antineuronaux dans les examens pratiqués à la recherche d'une cause organique d'un syndrome psychiatrique inaugural. On pense en particulier au nombre croissant de jeunes patientes avec des troubles psychotiques chez lesquelles on découvre la présence d'anticorps antirécepteurs au N-méthyl-d-aspartate. Cette recherche est importante puisque le pronostic est bon si un traitement immunosuppresseur est instauré rapidement.

- De manière générale, les syndromes neurologiques du type 2 (associés aux anticorps contre des antigènes membranaires) ont une bonne réponse, voire souvent une rémission complète suite à l'instauration du traitement immunomodulateur

Bibliographie

- 1 * Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1135-41.
- 2 ** Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-

- pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature reviews. Neurology* 2012;8:380-90.
- 3 Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein'6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann*

Neurol 2013;73:120-8.

- 4 ** Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr Opin Neurol* 2012;25:795-801.
- 5 De Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-re-



- lated receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012;71:815-24.
- 6** Biotti D, Viacoz A, Olivier N, et al. Opsoclonus, limbic encephalitis, anti-Ma2 antibodies and gastric adenocarcinoma. *Eur J Neurol* 2012;19:144-5.
- 7** Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40.
- 8** Iorio R, Lennon V. Neural antigen-specific autoimmune disorders. *Immuol Rev* 2012;248:104-21.
- 9** Camdessanche J, Ferraud K, Boutahar N, et al. The Collapsin response mediator protein 5 onconeural protein is expressed in Schwann cells under axonal signals and regulates axon Schwann cell interactions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:298-311.
- 10** Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, et al. Adult-onset Opsoclonus-Myoclonus syndrome. *Arch Neurol* 2012;69:1598-607.
- 11** Novy J, Carota A, Eggimann P, et al. Encephalitis with herpes simplex-2 in the cerebrospinal fluid and anti-Ri (ANNA-2) antibodies: An infectious or a paraneoplastic syndrome? *BMJ Case Rep* 2009; epub ahead of print.
- 12** * Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;257:509-17.
- 13** Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, et al. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:1795-800.
- 14** * Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol* 2010;7:330-5.
- 15** Vernino S, O'Neil BP, Marks RS, et al. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro Oncol* 2004;6:55-62.
- 16** Shams'ili S, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-neuronal antibodies: Analysis of 50 patients. *Brain* 2003;126:1409-18.
- 17** Pittock SJ, Lucchinetti CF, Benarroch EE, et al. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
- 18** Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: Diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-63.
- 19** Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: Passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005;365:1406-11.
- 20** Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 21** * Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.
- 22** * Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65.
- 23** Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California encephalitis project. *Clin Infect Dis* 2012;54:899-904.
- 24** Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009;18:737-43.
- 25** Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013;79:1094-100.
- 26** ** Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011;10:1098-107.
- 27** Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q-type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002;59:764-6.
- 28** Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883-90.
- 29** * Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: A case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-85.
- 30** ** Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-89.
- 31** * Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuro-myotonia. *Brain* 2010;133:2734-48.
- 32** Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.
- 33** Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2011;9:67-76.
- 34** Mas N, Saiz A, Leiti MI, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1399-1401.
- 35** Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000;342:21-7.
- 36** Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011;77:1698-701.
- 37** ** Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;8:19-e3.

* à lire

** à lire absolument