

Syndromes neurologiques paranéoplasiques: mise à jour

Drs ANASTASIA ZEKERIDOU^a, RUXANDRA IANCU FERFOGLIA^b, Prs RENAUD DU PASQUIER^{c,d} et PATRICE H. LALIVE^{b,e}

Rev Med Suisse 2016; 12: 832-9

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) constituent un groupe de syndromes cliniques neurologiques secondaires à une néoplasie sous-jacente. Les anticorps associés peuvent être classés selon la localisation cellulaire de l'antigène cible. La présence d'anticorps onconeuronaux (antigènes cibles intracellulaires) est fortement associée à une tumeur sous-jacente et la réponse à l'immunothérapie est souvent décevante. Cependant, l'immunomodulation concernant les syndromes associés à des anticorps spécifiques pour des antigènes de membranes cellulaires (moins susceptibles d'être associées à une tumeur sous-jacente), peut offrir une issue favorable. Une reconnaissance rapide de ces troubles à travers la triade «syndrome clinique neurologique – autoanticorps spécifiques – recherche de tumeur» est importante afin de proposer au patient des options thérapeutiques adaptées.

Paraneoplastic neurological syndromes: an update

Paraneoplastic neurological syndromes are a group of neurological syndromes secondary to an underlying malignancy. Associated autoantibodies can be classified according to the cellular localization of the antigen target. Onconeural autoantibodies (targeting intracellular antigens) strongly associate with cancer and the response to immunotherapy is often disappointing. Identifying and treating the underlying malignancy is a high priority. However, immunomodulation can provide a favourable outcome for neurological symptoms associated with autoantibodies specific for cell membrane antigens. An early recognition of these disorders following the triad «clinical neurological syndrome – specific autoantibodies – tumour research» is important so that patients can benefit from appropriate targeted treatments.

INTRODUCTION

Le domaine des syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) est en plein développement. Nous classons les différents syndromes sur la base de l'hypothèse immunopathologique qui varie selon la localisation de l'antigène cible de l'autoanticorps associé.

^aNeuroimmunology laboratory, Department of laboratory medicine and pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, Etats-Unis, ^bUnité de neuro-immunologie et sclérose en plaques, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, ^cLaboratoire de neuro-immunologie, Centre de recherche en neurosciences cliniques, ^dService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, CHUV, 1011 Lausanne, ^eDépartement de médecine génétique et de laboratoire, Service de médecine de laboratoire, HUG, 1211 Genève 14 patrice.lalive@hcuge.ch

AUTOANTICORPS ONCONEURONAUX SPÉCIFIQUES POUR LES ANTIGÈNES INTRACELLULAIRES (NUCLÉAIRES ET CYTOPLASMIQUES)

Les protéines intracellulaires ne sont pas accessibles aux anticorps dans les cellules vivantes. Les autoanticorps spécifiques pour les antigènes intracellulaires ne sont pas pathogéniques mais constituent un marqueur de l'auto-immunité, dirigée par les lymphocytes T qui sont les effecteurs pathogéniques (tableau 1). Les tumeurs associées aux SNP peuvent exprimer les protéines neurales intracellulaires qui sont présentées par les cellules cancéreuses via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité type I (MHC I) aux lymphocytes T CD8+. Les lymphocytes T-spécifiques, eux, vont éliminer les cellules du SNC qui présentent les mêmes protéines sur leurs MHC I, les confondant avec des cellules tumorales.¹

Le profil sérologique des autoanticorps est prédictif de la tumeur sous-jacente.² Dans ce type d'auto-immunité paranéoplasique associée aux autoanticorps spécifiques pour les antigènes intracellulaires, la priorité est de traiter la tumeur sous-jacente; le traitement immunomodulateur, qui est moins efficace dans ces conditions, associera à choix corticostéroïdes, immunoglobulines polyclonales intraveineuses et/ou autres traitements immunosuppresseurs.³ De ce fait, les critères de meilleur pronostic sont l'administration d'un traitement antitumoral, le jeune âge et l'absence de déficit neurologique majeur.⁴ Les anticorps les plus fréquents sont décrits ci-dessous.

Autoanticorps spécifiques pour des antigènes nucléaires

Hu (ANNA-1)

L'autoanticorps est spécifique pour la famille de protéines Hu qui sont des protéines de liaison d'ARN.⁵ Cet autoanticorps est fortement associé au cancer pulmonaire à petites cellules chez l'adulte. Les autres cancers associés plus rarement sont les thymomes et les neuroblastomes chez l'enfant avec opso-clonus-myoclonus.^{1,3,6} Les manifestations neurologiques cliniques sont diverses et incluent souvent l'encéphalite limbique, la neuronopathie sensitive subaiguë et des troubles dysautonomiques avec dysmotilité gastro-intestinale.^{1,3}

Ri (ANNA-2)

L'anticorps est spécifique pour la famille de protéines NOVA qui sont des protéines de liaison d'ARN. Cet autoanticorps rare est associé aux adénocarcinomes mammaires, gynécologiques autres et au cancer pulmonaire à petites cellules.^{1,7} Les syndromes cliniques souvent associés incluent des manifestations du tronc cérébral comme l'opso-clonus-myoclonus, la dystonie de la mâchoire, le laryngospasme et autres.⁷⁻⁹

ANNA-3

Cet anticorps, dont l'antigène est inconnu, a été rapporté chez onze patients atteints de cancer pulmonaire à petites cellules avec des présentations cliniques multifocales (encéphalite, myélite, polyneuropathie).¹⁰

Ma1/Ma2

La protéine Ma2, dont la fonction exacte n'est encore pas complètement élucidée (rôle sur la transcription d'ARN et l'apoptose), a été décrite comme antigène cible, seule ou accompagnée d'un autre antigène cible de la même famille, Ma1.¹¹ Les patients avec des autoanticorps spécifiques seulement pour Ma2 sont pour la plupart des hommes avec des tumeurs de la lignée germinale testiculaire.¹² Ils se présentent le plus souvent avec une encéphalite du tronc cérébral ou une encéphalite limbique et peuvent s'améliorer après traitement de la néoplasie sous-jacente.^{11,12} La coexistence d'un autoanticorps spécifique pour Ma1 est associée à d'autres tumeurs mammaires, digestives, ovariennes, pulmonaires et avec un spectre plus large de manifestations cliniques, y compris la dégénérescence cérébelleuse.^{1,13}

Autoanticorps spécifiques pour des antigènes cytoplasmiques

Yo (PCA-1)

Cet autoanticorps est spécifique pour les protéines CDR1 et

CDR2 qui se trouvent, parmi d'autres localisations, dans les cellules de Purkinje.^{3,14,15} CDR2 est l'un des premiers antigènes cibles associé aux SNP découverts et pour lequel le rôle des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques dérivant de la tumeur associée a été le mieux compris.¹⁶ Les patients avec cet autoanticorps sont presque toujours des femmes (rares cas rapportés d'hommes avec des adénocarcinomes divers)¹⁷ avec un cancer mammaire ou de la sphère gynécologique.^{3,18} La dégénérescence cérébelleuse est la manifestation clinique la plus fréquente. Etant donné l'expression de cet antigène dans d'autres cellules du système nerveux central et périphérique, il n'est pas surprenant que l'on retrouve des patients avec des atteintes de la corne antérieure, des voies pyramidales et du tronc cérébral.¹⁸

CRMP5 (Anti-CV2)

Les autoanticorps spécifiques pour CRMP5 (*Collapsin-Response Mediator Protein 5*), une protéine impliquée dans la neurogenèse et la régulation du développement neural, ont été décrits en association avec des cancers pulmonaires à petites cellules et des thymomes.^{19,20} Les syndromes cliniques varient (**tableau 1**). Les manifestations classiques incluent myélopathies, névrites optiques et rétinites; les études pathologiques ont montré une infiltration de lymphocytes T cytotoxiques dans les nerfs optiques et la moelle épinière d'un patient avec une atteinte paranéoplasique liée à cet anticorps.²⁰ En plus, un syndrome clinique bien caractérisé est l'atteinte des noyaux de la base, se manifestant par une chorée uni ou bilatérale et des hyper-

TABLEAU 1**Anticorps antineuronaux intracellulaires nucléaires ou cytoplasmiques**

EM: encéphalomyélite; EL: encéphalite limbique; DC: dégénérescence cérébelleuse; NSS: neuropathie sensitive subaiguë; SOM: syndrome opoclonus-myooclonus; RE: rhomboencéphalite; LEMS: syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; SHR: syndrome de la personne (ou homme) raide; PNP: polyneuropathie; SCLC: cancer pulmonaire à petites cellules.

Spécificités	Syndrome neurologique	Associations oncologiques fréquentes	Commentaires
Hu (ANNA-1)	EM, EL, DC, NSS, neuropathie dysautonomique, SOM	Carcinome pulmonaire à petites cellules (SCLC)	Mauvaise réponse thérapeutique
Ri (ANNA-2)	SOM, dystonie de la mâchoire et laryngospasme, RE, DC, myélite, uvéite, EL	Adénocarcinomes mammaire et gynécologiques autres, SCLC	Réponse thérapeutique variable
ANNA-3	EM, myélite, EL, PNP	SCLC	Information limitée
SOX1 (AGNA)	LEMS	SCLC	Patients avec LEMS, toujours paranéoplasique
Ma1/Ma2	EL, RE, DC, PNP	Cancer pulmonaire, rénal, dermique, gastro-intestinal	Mauvaise réponse thérapeutique chez les patients âgés
Ma2	EL, RE, DC, SOM, PNP	Germinome testiculaire, adénocarcinome gastrique	Un tiers des patients jeunes s'améliorent avec un traitement oncologique et immunomodulateur
ZIC4 (Zinc Finger Protein 4)	DC	SCLC	Information limitée
Yo (PCA-1)	DC	Adénocarcinome mammaire, autres cancers gynécologiques	Mauvaise réponse thérapeutique. Très rares cas rapportés chez les hommes
PCA-2	DC, encéphalopathie, neuropathie motrice et dysautonomique	SCLC	Information limitée
CRMP5 (CV2)	Névrite optique et autres névrites crâniennes, myélite, chorée, NSS, neuropathies sensitivomotrices et dysautonomiques, DC, EL	SCLC, thymome	Mauvaise réponse thérapeutique
Amphiphysine	SHR, myélopathie, neuropathie, EM, DC	Carcinome mammaire, SCLC	Mauvaise réponse thérapeutique, médiane de survie 33 mois
GAD65	SHR, DC, EL	Rare thymome, pulmonaire	Les patients paranéoplasiques sont plus âgés. La réponse thérapeutique varie

intensités des noyaux de la base à l'IRM.²¹

Amphiphysine

L'amphiphysine est une protéine des terminaisons nerveuses importante pour le recyclage des vésicules synaptiques. Cette protéine est potentiellement accessible aux autoanticorps pendant la fusion vésiculaire. Des preuves contradictoires existent sur le rôle pathogénique des autoanticorps spécifiques pour l'amphiphysine.²² Environ 70% des patients ont une néoplasie.²² Les premières patientes décrites étaient des femmes avec des carcinomes mammaires et un syndrome de la personne raide (*stiff-person syndrome*). Le spectre de la maladie est plus large, incluant des cancers pulmonaires et mélanomes, et des atteintes encéphaliques, cérébelleuses, des nerfs périphériques et de la moelle épinière.^{22,23}

GAD65

GAD65 (*Glutamic Acid Decarboxylase*) est une protéine intracytoplasmique située dans les vésicules des terminaisons nerveuses, proche de la synapse. Le rôle pathogénique des autoanticorps GAD65 est controversé et les preuves récentes in vitro et aux modèles animaux parlent contre un rôle pathogénique.^{24,25} Les autoanticorps spécifiques pour GAD65 sont rarement paranéoplasiques; quand un cancer est retrouvé, il est souvent d'origine pulmonaire ou thymique.²⁵ Les patients avec une tumeur sont plus fréquemment des hommes, plus âgés que les cas non paranéoplasiques, et présentant d'autres autoanticorps synaptiques, la plupart spécifiques pour les récepteurs GABA.²⁵ Les manifestations cliniques associées sont, parmi d'autres, le syndrome de la personne raide (*stiff-person syndrome*), la dégénérescence cérébelleuse et les encéphalopathies avec des crises d'épilepsie pharmacorésistantes.^{26,27}

AUTOANTICORPS SPÉCIFIQUES POUR DES ANTIGÈNES MEMBRANAIRES DES SYNAPSES NEURONALES

Il s'agit d'autoanticorps spécifiques pour des antigènes localisés sur la membrane cellulaire, souvent dans des sites pré- ou post-synaptiques. L'antigène étant accessible aux anticorps à la surface cellulaire, les autoanticorps sont présumés pathogéniques.³ Les effecteurs majeurs de l'auto-immunité sont les autoanticorps de type IgG.¹ Quand ces autoanticorps sont liés avec une haute affinité à l'antigène cible (canaux, récepteurs de neurotransmetteurs), ils peuvent diminuer leur fonction de manière directe ou indirecte (inhibition de la liaison du neurotransmetteur, endocytose du récepteur avec dégradation secondaire, etc.).¹ Ces autoanticorps sont moins souvent associés aux tumeurs et répondent mieux aux traitements immunomodulateurs.³ Dans ces cas, les traitements ciblés sur la réduction des autoanticorps (échanges plasmatiques ou immunoglobulines polyclonales intraveineuses) ou la déplétion lymphocytaire B (rituximab) peuvent être efficaces. Une des maladies prototypiques de cette catégorie est l'encéphalite à autoanticorps antirécepteur NMDAR (*N-methyl-D-aspartate*). La myasthénie grave (antigène cible: récepteur à l'acétylcholine, forme musculaire), la pandysautonomie auto-immune (antigène cible: récepteur à l'acétylcholine, forme ganglionnaire) et la neuromyélie optique (antigène cible: aquaporine-4) peuvent faire partie de ce sous-groupe de SNP (tableau 2) mais ne seront pas décrits ici.

PCA-Tr (DNER: *Delta/Notch-like Epidermal Growth Factor-Related Receptor*)

Cet autoanticorps faisait partie des autoanticorps intracellulaires jusqu'à la caractérisation de l'antigène cible (DNER) qui est présent chez la majorité des patients positifs pour PCA-Tr par immunomarquage.^{28,29} Il y a une forte association oncologique avec le lymphome hodgkinien, mais des lymphomes non-hodgkiniens ont aussi été décrits.³⁰ Les patients se présentent avec une dégénérescence cérébelleuse répondant parfois au traitement oncologique et immunomodulateur. D'autres syndromes cliniques ont aussi été décrits (encéphalite, polyneuropathie).²⁸

Canaux calciques, type P-Q et N (VGCC: *Voltage-Gated Calcium Channels*)

Ces anticorps sont spécifiques pour les canaux calciques de type P/Q ou N entraînant une diminution de l'exocytose de l'acétylcholine par la terminaison présynaptique de la jonction neuromusculaire.¹ Ces autoanticorps sont associés au cancer pulmonaire à petites cellules et sont retrouvés chez 85% des patients avec un syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS).^{1,31} Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition d'une faiblesse proximale avec hyporéflexie et des symptômes dysautonomiques. Il existe une «facilitation» des réflexes myotatiques et de la réponse électrique à l'électroneuromyographie (ENMG) après un effort.³¹ Le traitement combine une approche immunomodulatrice et symptomatique (3-4 diaminopyridine, parfois pyridostigmine).³¹

Les autoanticorps VGCC peuvent également être associés à une dégénérescence cérébelleuse (détectables chez 40% des patients présentant un carcinome pulmonaire à petites cellules et une dégénérescence cérébelleuse) avec ou sans LEMS ainsi que d'autres manifestations neurologiques.³²

Complexe des canaux potassiques (VGKC-complex: *Voltage-Gated Potassium Channels, Kv1*)

Les anticorps se liant au complexe de VGKC (canaux Kv1) et aux protéines associées ont été décrits en association avec le syndrome d'hyperexcitabilité des nerfs (neuromyotonie), l'encéphalite limbique, le syndrome de Morvan et plusieurs autres pathologies.³³ Comme le complexe se forme par plusieurs protéines, les antigènes cibles reconnus sont en fait les LGI1 (*leucine-rich, glioma inactivated 1 protein*) et Caspr2 (*contactin-associated protein-2*).³⁴ Des associations oncologiques sont retrouvées chez 14% des patients et incluent thymomes, carcinomes pulmonaires à petites cellules, adénocarcinomes (mammaires, prostatiques, pulmonaires) et des néoplasies hématologiques.^{33,35}

Le tableau clinique caractéristique des autoanticorps LGI1 est celui d'une encéphalite limbique avec des troubles de la mémoire rapidement progressifs, associés à une hyponatrémie (60%) et des épisodes de crises facio-brachiales dystoniques (60%).^{34,35} La signature radiologique des crises facio-brachiales dystoniques est une hyperintensité des noyaux de la base aux séquences T1 à l'IRM.³⁶

L'encéphalite avec hyperexcitabilité nerveuse (crampes, fasci-

TABLEAU 2 Anticorps antineuronaux membranaires synaptiques

EM: encéphalomyélite; EL: encéphalite limbique; DC: dégénérescence cérébelleuse; NSS: neuropathie sensitive subaiguë; SOM: syndrome opsoclonus myoclonus; RE: rhomboencéphalite; LEMS: syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; MG: myasthénie grave; NMO: neuromyélite optique; SHR: syndrome de la personne (ou homme) raide; PNP: polyneuropathie; PERM: encéphalopathie progressive avec rigidité et myoclonies; SCLC: cancer pulmonaire à petites cellules.

Spécificités	Syndrome neurologique	Associations oncologiques fréquentes	Commentaires
mAChR (récepteur à l'acétylcholine, forme musculaire)	MG	Thymome, rare: SCLC	Bonne réponse thérapeutique
gAChR (récepteur à l'acétylcholine, forme ganglionnaire)	Dysautonomie, myélite	Rare: SCLC, autres adénocarcinomes	Bonne réponse thérapeutique
AQP4 (aquaporine-4)	NMO, myélite, névrite optique, nausées, vomissements, hoquet, myopathie	Rare: thymome, adénocarcinome mammaire, carcinoïde...	Bonne réponse thérapeutique
DNER (PCA-Tr)	DC	Lymphome de Hodgkin	Réponse thérapeutique variable
VGCC (P/Q & N type)	LEMS, DC	SCLC	Bonne réponse thérapeutique pour LEMS
LGI1	EL, hyponatrémie, crises facio-brachiales dystoniques	Rare: carcinomes pulmonaire, thymique, autre	Bonne réponse thérapeutique
Caspr2	Encéphalite avec syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse	Thymome	Bonne réponse thérapeutique
DPPX	EL, troubles psychiatriques, mouvements anormaux	Lymphome B, leucémie	Bonne réponse thérapeutique dans 60% des cas
NMDAR	Caractéristique (cf. texte)	Tératome ovarien	Bonne réponse thérapeutique
AMPA	EL, encéphalite corticale	Thymome, adénocarcinome mammaire, pulmonaire	Bonne réponse thérapeutique; pronostic plus mauvais quand associé aux autoanticorps onconeuronaux et aux formes paranéoplasiques
mGluR1	DC	Lymphome de Hodgkin	Information limitée
mGluR5	EL avec traits psychiatriques	Lymphome de Hodgkin	Information limitée
GABA _A R	EL avec prédominance de crises	Thymome, lymphome	Information limitée; souvent en association avec autres autoanticorps
GABA _B R	EL avec prédominance de crises épileptiques	Carcinome pulmonaire à petites cellules, thymome	Bonne réponse thérapeutique pour la moitié des patients
GlyR	PERM, névrite optique	Rare: thymome	Bonne réponse thérapeutique; risque de rechutes
IgLON5	Parasomnie REM et non REM	Pas connus	Mauvaise réponse thérapeutique, tauopathie

culations), troubles du sommeil et dysautonomie (syndrome de Morvan) est associée le plus souvent aux autoanticorps spécifiques pour Caspr2.³⁴

DPPX (*Dipeptidyl-peptidase-like protein-6*, canal potassique Kv4.2)

Cet autoanticorps est spécifique pour la protéine DPPX, une sous-unité auxiliaire des canaux potassiques Kv4.2.³⁷ Les résultats in vitro parlent en faveur d'un rôle pathogénique de cet autoanticorps, qui augmente l'excitabilité nerveuse des neurones entériques et diminue l'expression de DPPX à la surface des neurones hippocampiques.³⁸ On retrouve une association avec les cancers hématologiques.^{37,39} Le tableau clinique est complexe. Ces patients présentent souvent une dysautonomie avec une hypermotilité gastro-intestinale (diarrhées) et perte pondérale. Les manifestations neurologiques centrales sont diffuses avec des traits neuropsychiatriques, limbiques (mémoire), corticales (activité épileptique), du tronc cérébral et du cervelet (troubles respiratoires, ataxie, troubles oculomoteurs). De plus, les patients présentent typiquement une hyperexcitabilité centrale avec myoclonies,

rigidité, hyperréflexie et un sursaut exagéré aux stimuli (*startle*).^{37,39} Le traitement immunomodulateur est efficace chez 60% des patients.³⁹

Récepteurs NMDA (NMDAR: *N-methyl-D-aspartate*)

Les récepteurs au NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) sont des récepteurs au glutamate impliqués en partie dans la mémoire et la plasticité neuronale.⁴⁰ Les autoanticorps sont spécifiques pour l'unité NR1 du récepteur et sont de type IgG. Les autoanticorps spécifiques pour l'unité NR2 du récepteur ne sont pas spécifiques et peuvent être mis en évidence dans diverses pathologies.⁴¹ En plus, les autoanticorps de type IgA, lorsqu'ils coexistent avec les IgG, peuvent être prédictifs d'un téréatome ovarien. Leur rôle sans la coexistence des IgG n'est pas clair et ne doit pas être pris comme preuve d'auto-immunité.⁴² La pathogénicité des autoanticorps NMDAR est démontrée in vitro et sur des modèles animaux.^{43,44}

Ces autoanticorps sont fortement associés aux téréatomes ovariens chez la femme.^{40,45} Néanmoins, depuis leur découverte en 2007, plusieurs séries ont été décrites, tant chez les

femmes, que chez les hommes et les enfants.^{40,46-48} La maladie se manifeste souvent par des prodromes sous forme de fièvre, céphalées, nausées, vomissements, suivis d'un syndrome neuropsychiatrique (anxiété, agitation, troubles du sommeil, hallucinations, etc.) avec stéréotypies comportementales.^{40,45} Les troubles de la mémoire à court terme sont présents ainsi que des troubles du langage qui peuvent varier d'un simple manque de mot au mutisme.^{40,45} 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.^{40,45} Chez les enfants, les premières manifestations sont souvent sous forme de crises d'épilepsie ou de troubles du langage et la fréquence des mouvements anormaux durant la maladie est plus grande que chez l'adulte.^{40,48} En plus, chez les hommes, les premières présentations cliniques sont des crises d'épilepsie et non un syndrome neuropsychiatrique comme chez les femmes.^{40,47} Plusieurs cas ont été rapportés suite à une encéphalite herpétique, que l'on considérait auparavant comme des rechutes de l'encéphalite virale qui répondent aux corticostéroïdes.⁴⁹ L'IRM est peu contributive et le LCR est souvent inflammatoire.⁴⁰ L'EEG révèle souvent un ralentissement global à prédominance antérieure marquée, caractéristique de cette maladie (*extreme delta brush*).⁵⁰ Cette maladie peut être associée aux maladies de la substance blanche et leurs autoanticorps associés, comme par exemple l'autoanticorps spécifique pour l'AQP4 (aquaporine-4) ou MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*).⁵¹

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) associé au traitement de la tumeur sous-jacente si elle est présente.⁴⁰

Récepteurs AMPA (AMPA: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid)

Ces autoanticorps sont spécifiques pour le récepteur post-synaptique principal au glutamate, AMPA. Les anticorps sont présumés pathogéniques et le récepteur est internalisé in vitro dans les cellules vivantes quand l'autoanticorps spécifique est lié.⁵² On retrouve des tumeurs chez 64% des patients; les thymomes et les tumeurs pulmonaires (à petites cellules ou non) sont les plus fréquemment retrouvés, suivis des carcinomes mammaires.⁵³ Le tableau clinique associe une encéphalite limbique à une encéphalopathie plus diffuse avec des signes multifocaux et des troubles psychiatriques.⁵³ Cette entité rare affecte plus souvent les femmes et le syndrome neurologique peut répondre aux traitements immunomodulateurs, mais il y a une tendance à la rechute.^{52,53} La coexistence d'autres autoanticorps onconeuronaux et la présence d'une tumeur sont prédictives d'un pronostic plus sombre.⁵³

Récepteurs métabotropes au glutamate 1 et 5 (mGluR1 et mGluR5)

Les autoanticorps spécifiques pour mGluR1 et mGluR5 sont rares. Les autoanticorps spécifiques pour les récepteurs mGluR1, qui sont pathogéniques in vitro et in vivo chez les modèles animaux de transfert passif, ont été décrits chez des patients

avec une dégénérescence cérébelleuse et la présence ou non d'un lymphome de Hodgkin.^{54,55}

Les autoanticorps spécifiques pour mGluR5 ont été associés à un tableau d'encéphalite limbique avec des traits psychiatriques dans le cadre d'un lymphome hodgkinien («Ophelia» syndrome).^{56,57}

Dans les quatre cas décrits, le syndrome neurologique est réversible après traitement de la néoplasie sous-jacente.^{56,57}

Récepteurs GABA_A et GABA_B

Les récepteurs GABA sont des antigènes cibles pour les autoanticorps associés aux SNP. Leur rôle pathogénique est soutenu par des études in vitro.^{58,59}

Les autoanticorps spécifiques pour GABA_B ont été associés à des cancers dans la moitié des cas, notamment pulmonaires à petites cellules.^{58,60} D'autres néoplasies associées incluent les thymomes, les mélanomes et le myélome multiple.^{61,62} Cet anticorps est aussi associé à un tableau clinique d'encéphalite limbique avec une préférence pour les crises d'épilepsie, voire les états de mal épileptiques.^{58,60-62} Les autres associations cliniques sont la dégénérescence cérébelleuse et le syndrome d'opsoclonus-myooclonus.⁶² D'autres autoanticorps (VGCC, SOX1, GAD65, etc.) sont volontiers retrouvés dans le sérum de patients avec un autoanticorps spécifique pour le récepteur GABA_B. La moitié des patients répond à un traitement immunomodulateur.⁵⁸

Les autoanticorps spécifiques pour GABA_A ont récemment été décrits chez les patients présentant une encéphalite avec crises d'épilepsie pharmacorésistantes.^{59,63} Les deux tumeurs qui ont été retrouvées en association sont un thymome et un lymphome.^{59,63} L'autoanticorps spécifique pour GAD65 est souvent associé.^{59,63}

Récepteurs à la glycine

Les autoanticorps pour le récepteur à la glycine sont présumés pathogéniques in vitro.⁶⁴ Ils sont le plus souvent associés avec des thymomes; des lymphomes et des tumeurs pulmonaires sont aussi décrits.⁶⁴ Le phénotype clinique est celui d'une encéphalomyélite progressive avec rigidité, myoclonies et sursauts exagérés aux stimuli (*startle response*) (PERM). De plus, d'autres associations cliniques incluent la névrite optique, le syndrome de la personne raide, l'ataxie, les manifestations du tronc cérébral avec diplopie et les crises d'épilepsie.^{64,65} Généralement, il existe une réponse positive aux traitements immunomodulateurs.^{64,65}

QUE FAIRE EN PRATIQUE?

Quand suspecter un syndrome neurologique paranéoplasique?

La présence d'un syndrome neurologique évocateur doit faire suspecter au clinicien un syndrome neurologique paranéoplasique. Le début de la symptomatologie est subaigu ou insidieux et le patient peut présenter des symptômes généraux accompagnateurs comme une perte pondérale. Les syndro-

mes cliniques neurologiques évocateurs typiques sont: l'encéphalite limbique, la dégénérescence cérébelleuse, l'opsoclonus-myoclonus, le LEMS et la neuronopathie sensitive subaiguë.^{66,67}

L'encéphalite limbique, avec des troubles de la mémoire de court terme, troubles comportementaux et crises d'épilepsie, peut être accompagnée d'autoanticorps intracellulaires ou synaptiques (spécifiques pour Hu, CRMP5, LGI1, AMPA...). La présence d'hyponatrémie avec les crises facio-brachiales dystoniques fait suspecter l'auto-immunité liée à LGI1, et l'hyperexcitabilité nerveuse à Caspr2.^{1,3,67} Le syndrome neurologique associée à l'auto-immunité NMDA est aussi très caractéristique (cf. ci-dessus).⁴⁰

La dégénérescence cérébelleuse commence avec une ataxie tronculaire, appendiculaire uni ou bilatérale et peut être accompagnée de dysarthrie et de troubles oculomoteurs. La progression peut être rapide sur quelques semaines.⁶⁷ Si elle est associée à une faiblesse musculaire proximale, un LEMS avec des autoanticorps spécifiques pour VGCC doit être suspecté.^{1,67} Les manifestations cliniques sont rarement améliorées avec le traitement et dans 40% des cas on ne va pas trouver d'autoanticorps.⁶⁷ Les cancers pulmonaires à petites cellules et les néoplasies hématologiques sont les tumeurs les plus fréquentes.^{1,3}

L'opsoclonus-myoclonus est un syndrome classique chez les femmes avec des carcinomes mammaires et des autoanticorps spécifiques pour Ri. Le même syndrome chez les enfants est évocateur d'un neuroblastome, rarement accompagné d'autoanticorps (rares cas avec Hu).^{1,3}

Enfin, la neuronopathie sensitive subaiguë peut être rapidement progressive, être accompagnée d'une atteinte de nerfs crâniens et la réponse thérapeutique est limitée. Les autoanticorps associés sont le plus souvent spécifiques pour Hu ou CRMP5 et sont indicateurs d'un carcinome pulmonaire à petites cellules.^{1,3}

Comment rechercher les autoanticorps?

La recherche de ces autoanticorps est auxiliaire au diagnostic mais ne permet pas de l'exclure si elle est négative. De nouveaux autoanticorps sont identifiés chaque année.⁶⁸⁻⁷⁰ La recherche doit être faite dans le sérum et dans le LCR par un laboratoire expérimenté, étant donné notamment les faux positifs des autoanticorps NMDA sériques.⁷¹ Si les résultats ne corroborent pas la clinique, un avis spécialisé est recommandé.

Comment rechercher la tumeur?

Rappelons que le SNP peut être le signe avant-coureur d'une tumeur, pouvant se manifester des années avant la détection

de cette dernière. C'est pourquoi, devant un SNP, une tumeur doit être très activement recherchée et cette recherche doit être répétée à intervalles réguliers jusqu'à quatre ans après la découverte du SNP.⁷² Le PET-CT est une mesure complémentaire à la recherche de tumeurs, avec une augmentation de 20% du seuil de détection tumorale.⁷³ Le profil sérologique et la combinaison des autoanticorps sont utiles pour prévoir quel type de tumeur peut être associé (par exemple, la coexistence de CRMP5 et mAChR peut indiquer un thymome mais la coexistence de CRMP5, anti-Hu et PCA2 un cancer pulmonaire à petites cellules).²

CONCLUSION

Le chapitre des maladies neurologiques auto-immunes paraneoplasiques avance à grands pas et des nouveaux anticorps sont régulièrement rapportés. On reconnaît mieux les associations cliniques-sérologiques ainsi que le pronostic de ces syndromes relativement rares, ce qui permet d'améliorer la prise en charge individuelle des patients. De nombreuses questions restent néanmoins en suspens, notamment le déclencheur immunologique de ces pathologies ainsi que la prise en charge thérapeutique la plus adaptée, d'où la nécessité d'études cliniques prospectives.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La reconnaissance précoce d'une symptomatologie clinique évocatrice d'un syndrome neurologique paraneoplasique peut parfois considérablement améliorer le pronostic
- Les syndromes neurologiques évocateurs typiques incluent l'encéphalite limbique, la dégénérescence cérébelleuse, l'opsoclonus-myoclonus, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) et la neuronopathie sensitive subaiguë
- La symptomatologie clinique neurologique peut se manifester avant que la néoplasie ne se déclare. Dès lors, une recherche active de cette dernière est indiquée à intervalles réguliers
- La présence d'un autoanticorps spécifique pour des antigènes neuronaux est utile afin de prévoir quel type de tumeur peut être associé à un syndrome neurologique et confirmer l'origine auto-immune paraneoplasique
- L'absence d'un autoanticorps spécifique pour des antigènes neuronaux n'exclut pas une origine auto-immune paraneoplasique neurologique, surtout chez des patients avec des syndromes cliniques classiques
- Des nouveaux autoanticorps sont découverts régulièrement et le dosage dans un laboratoire expérimenté peut améliorer le seuil de diagnostic sérologique

1 * Lennon VA, Iorio R. Neural antigen-specific autoimmune disorders. *Immunol Rev* 2012;248:104-21.

2 Horta ES, Lennon VA, Lachance DH, et al. Neural autoantibody clusters aid diagnosis of cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:3862-9.

3 ** Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-90.

4 Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch*

Neurol 2010;67:330-5.

5 Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB. Hu antigens: Reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 1995;38:102-10.

6 Vernino S, Eggenberger ER, Rogers LR,

Lennon VA. Paraneoplastic neurological autoimmunity associated with ANNA-1 autoantibody and thymoma. *Neurology* 2002;59:929-32.

7 Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: An antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast

- cancer. *Ann Neurol* 1991;29:241-51.
- 8 Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol* 2010; 67:1109-15.
- 9 Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003;53:580-7.
- 10 Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: Marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;50:301-11.
- 11 Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44.
- 12 Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 1999;122:27-39.
- 13 Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50:339-48.
- 14 Furneaux HM, Dropcho EJ, Barbut D, et al. Characterization of a cDNA encoding a 34-kDa Purkinje neuron protein recognized by sera from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2873-7.
- 15 O'Donovan KJ, Diedler J, Couture GC, Fak JJ, Darnell RB. The onconeural antigen cdr2 is a novel APC/C target that acts in mitosis to regulate C-Myc target genes in mammalian tumor cells. *PLoS One* 2010;5:e10045.
- 16 Albert ML, Darnell JC, Bender A, et al. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med* 1998; 4:1321-4.
- 17 Matschke J, Kromminga A, Erbersdobler A, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies in a man with prostatic adenocarcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:774-5.
- 18 McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ, et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments. The cerebellum and beyond. *Arch Neurol* 2011;68:1282-9.
- 19 Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: Marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-54.
- 20 Cross S, Salomao D, Parisi J, et al. Paraneoplastic autoimmune optic neuritis with retinitis defined by CRMP-5-IgG. *Ann Neurol* 2003;54:38-50.
- 21 Vernino S, Tuite P, Adler C, et al. Paraneoplastic Chorea associated with crmp-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002;51:625-30.
- 22 Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: Paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005; 58:96-107.
- 23 Moon J, Lee S-T, Shin J-W, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: Clinical manifestations and outcome after immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2014;274: 209-14.
- 24 Burton AR, Baquet Z, Eisenbarth GS, et al. Central nervous system destruction mediated by glutamic acid decarboxylase-specific CD4+ T Cells. *J Immunol* 2010;184: 4863-70.
- 25 Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA Neurol* 2015;72:874-81.
- 26 Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, et al. Cerebellar Ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: Immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol* 2014;71:1009-18.
- 27 Pittock SJ, Yoshikawa H, Ahlskog JE, et al. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1207-14.
- 28 Greene M, Lai Y, Baella N, Dalmau J, Lancaster E. Antibodies to delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr paraneoplastic cerebellar degeneration, and hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol* 2014;71:1003-8.
- 29 Graaff E De, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012;71: 815-24.
- 30 * Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2014; 123:3230-8.
- 31 * Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011;10: 1098-107.
- 32 Zalewski N, Lennon VA, Lachance DH, et al. P/Q- & N-Type calcium channel antibodies: Oncological, neurological & serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016; epub ahead of print.
- 33 Meng Tan K, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883-90.
- 34 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 Sarosh. *Brain* 2010;133:2734-48.
- 35 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.
- 36 Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e161.
- 37 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.
- 38 Piepgras J, Hölte M, Michel K, et al. Anti-DPPX encephalitis: Pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurol* 2015;85:890-7.
- 39 Tobin WO, Lennon V, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 2014; 83:1-7.
- 40 * 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.
- 41 Graus F, Dalmau J. Neuronal antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease - reply. *JAMA Neurol* 2014;71:514-5.
- 42 Desestret V, Chefdeville A, Viacoz A, et al. CSF IgA NMDAR antibodies are potential biomarkers for teratomas in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2015;2:1-8.
- 43 Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDAR encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30:5866-75.
- 44 Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* 2015;138:94-109.
- 45 Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-8.
- 46 Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 47 Viacoz A, Desestret V, Ducray F, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology* 2014;82:556-63.
- 48 Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015;262: 1859-66.
- 49 Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014;75:317-23.
- 50 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.
- 51 Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75:411-28.
- 52 Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-34.
- 53 Höftberger R, Van Sinderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies. Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 2015;84:2403-12.
- 54 Silveis Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000;342:1729-32.
- 55 Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: A primary autoimmune disease? *Arch Neurol* 2010;67:627-30.
- 56 Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011;77:1698-701.
- 57 Pruss H, Rothkirch M, Kopp U, et al. Limbic encephalitis with mGluR5 antibodies and immunotherapy-responsive prosopagnosia. *Neurology* 2014;83:1384-7.
- 58 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* 2010;9:67-76.
- 59 Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA A receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13:14-6.
- 60 Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroimmunol* 2013;256:94-6.
- 61 Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, et al. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology* 2013;81:882-7.
- 62 Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013;81: 1500-6.
- 63 Simabukuro MM, Petit-Pedrol M, Castro LH, et al. GABAA receptor and LGI1 antibody encephalitis in a patient with thymoma. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e73.
- 64 Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: Characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014;137(Pt 8):2178-92.
- 65 McKeon A, Martinez-hernandez E, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmunity spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2013;70:44-50.
- 66 Graus F, Delattre JY, Antoine J-C, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 1135-41.
- 67 ** Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2015;27:489-95.
- 68 * Jarius S, Wildemann B. «Medusa-head ataxia»: The expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. *J Neuroinflammation* 2015; 12:168.
- 69 * Jarius S, Wildemann B. «Medusa-head ataxia»: The expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 2: Anti-PKC-gamma, anti-GluR-delta2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC. *J Neuroinflammation* 2015;12: 167.
- 70 * Jarius S, Wildemann B. «Medusa-head ataxia»: The expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. *J Neuroinflammation* 2015;12:166.
- 71 Armangue T, Santamaria J, Dalmau J. When serum test overrides the clinical assessment. *Neurology* 2015;84:10-2.
- 72 * Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3.
- 73 McKeon A, Apiwattanakul M, Lachance DH, et al. Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders systematic analysis and review. *Arch Neurol* 2010;67:322-9.

* à lire

** à lire absolument