

Nouvelles MAI neurologiques

Quelles différences entre les syndromes neurologiques paranéoplasiques et les encéphalites auto-immunes ?

Focus on paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis

B. Joubert*, J. Honnorat*, **



Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) et les encéphalites auto-immunes (EA) représentent 2 groupes de syndromes neurologiques auto-immuns rares, caractérisés par la présence d'autoanticorps dirigés contre des protéines neuronales (1). Ces 2 groupes de syndromes se manifestent généralement par une atteinte neurologique aiguë ou subaiguë, concernant une ou plusieurs structures du système nerveux, sans atteinte extraneurologique. Les SNP ont été initialement décrits par l'association d'un syndrome neurologique et d'un cancer systémique en l'absence de métastases ou d'invasion du système nerveux par la tumeur (2), tandis que les EA ont initialement été décrites chez des patients qui n'avaient pas de cancer (1). Néanmoins, avec la description d'un nombre plus important de cas, il est apparu qu'un certain nombre d'EA pouvaient être paranéoplasiques, et que des recouvrements syndromiques importants existent entre les SNP et les EA. De plus, les syndromes cliniques, la fréquence des cancers éventuellement associés et leurs sous-types varient essentiellement en fonction de l'autoanticorps développé par le patient (tableau 1, p. 205). La séparation entre ces 2 entités est donc certainement vouée à disparaître dans les années à venir. La différence majeure qui persiste entre les 2 groupes concerne en fait essentiellement le type d'antigène ciblé par les autoanticorps des patients. Dans le groupe actuellement appelé SNP, les anticorps en cause sont dits "anti-onconeuroaux" (AON) et ciblent des protéines intracellu-

lares (3). Ces autoanticorps n'ont probablement pas de rôle pathogène et les symptômes sont liés à la destruction des neurones ciblés par des lymphocytes T autoactivés (4). À l'inverse, dans le groupe actuellement appelé EA, les autoanticorps sont dirigés contre des protéines exprimées à la surface des neurones et impliquées dans la transmission synaptique. La fixation des autoanticorps sur leur cible perturberait le fonctionnement de celle-ci, ce qui entraînerait une altération de la transmission synaptique responsable des symptômes (1). La symptomatologie clinique est donc susceptible de complètement disparaître lorsque les autoanticorps ne sont plus produits. Actuellement, il semble donc beaucoup plus pertinent de séparer ces entités cliniques en fonction du type d'autoanticorps associé, plutôt que de la seule symptomatologie clinique ou de l'association à un cancer. Néanmoins, pour l'instant, la description des EA n'étant pas finalisée et le nombre de cas décrits dans la littérature restant faible en dehors des encéphalites à anti-NMDA-R, il convient de garder la nomenclature séparant SNP et EA pour plus de clarté.

Syndromes neurologiques paranéoplasiques

Les SNP, qui sont associés dans la majorité des cas à un AON, représentent une complication rare des tumeurs, touchant moins de 0,01 % des

* Service de neuro-oncologie, hospices civils de Lyon, hôpital neurologique, Bron, et université Claude-Bernard Lyon-1, université de Lyon.

** Inserm U1217/CNRS UMR 5310, Institut NeuroMyoGène (INMG), Lyon, et centre de référence maladies rares "syndromes neurologiques paranéoplasiques", hospices civils de Lyon, hôpital neurologique, Bron.

Mots-clés

Syndrome neurologique paranéoplasique
Encéphalite limbique
Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique
Anticorps anti-onconeuronaux
Anticorps anti-NMDA-R

Points forts⁺⁺

- » Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont associés dans la majorité des cas à un anticorps onconeuronale ciblant une protéine intracellulaire.
- » Les encéphalites auto-immunes (EA) sont plus rarement associées à des cancers et sont de meilleur pronostic fonctionnel que les SNP associés aux anticorps onconeuronaux.
- » La réaction auto-immune au cours des SNP entraîne une mort neuronale qui explique que leur pronostic neurologique soit plutôt défavorable.
- » Vingt pour cent des SNP ne s'accompagnent d'aucun autoanticorps identifiable.
- » Des données cliniques et expérimentales suggèrent que les anticorps associés aux EA, qui sont dirigés contre des protéines synaptiques, sont directement pathogènes et altèrent de façon réversible la transmission synaptique.

Highlights

- » *The diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome (PNS) has to be made only after cautious exclusion of alternative diagnoses, such as metastatic, infectious, metabolic or iatrogenous causes.*
- » *The most frequently encountered PNS are paraneoplastic cerebellar degeneration, subacute sensory neuronopathy, and limbic encephalitis.*
- » *Early treatment of the underlying malignancy is mandatory. Patients' antibodies guide the search for the causative cancer.*
- » *Auto-immune encephalitis can affect both limbic and extra-limbic structures, depending on the antibody involved.*

Keywords

Paraneoplastic neurological syndrome
Limbic encephalitis
Paraneoplastic cerebellar degeneration
Antionconeural antibodies
Anti-NMDAR antibodies

patients souffrant d'un cancer (2). Les AON ciblent le plus souvent une protéine neuronale intracellulaire (**tableau I**) [5]. Les SNP sont caractérisés par une destruction neuronale diffuse, ce qui explique la récupération en général médiocre des patients après la stabilisation de l'évolution. Les atteintes cliniques sont variées et généralement d'installation subaiguë. Huit syndromes neurologiques sont plus fréquemment observés et sont considérés comme classiques (**tableau II, p. 206**), mais toutes les structures du système nerveux peuvent être impliquées (2). Les 2 atteintes les plus caractéristiques et les plus fréquentes sont les neuronopathies sensitives subaiguës – généralement associées à des anticorps anti-Hu – et les ataxies cérébelleuses – généralement associées à des anticorps anti-Yo –, mais de nombreux autres tableaux cliniques sont également observés (**tableau II, p. 206**) [5]. Chez 10 % des patients, 2 ou plusieurs types d'atteintes s'associent (5). À chaque type d'AON correspond un spectre de syndromes neurologiques qui lui est propre (**tableau I**), mais la plupart d'entre eux ne permettent pas à eux seuls de déterminer un groupe de patients homogène. De plus, aucun anticorps n'est identifié chez près de 20 % des patients avec un authentique SNP (5). Le diagnostic doit être évoqué devant tout tableau neurologique aigu ou subaigu inhabituel, a fortiori lorsqu'il s'agit d'un SNP dit "classique", qu'il existe des signes d'inflammation à la ponction lombaire ou qu'un cancer est retrouvé. F. Graus et al. (2) ont proposé des critères diagnostiques pour améliorer l'identification des SNP (**figure 1, p. 207**). En l'absence d'AON, qui seuls permettent d'affirmer le diagnostic, les SNP doivent rester un diagnostic d'élimination. En présence d'un cancer, il faut évoquer en premier lieu un envahissement tumoral et, notamment, une méningite carcinomateuse, toujours très difficile à diagnostiquer, et éliminer une cause iatrogène (chimiothérapie et radiothérapie en particulier), métabolique ou carencielle.

Encéphalites auto-immunes

Les EA sont des entités de description plus récente qui se caractérisent par la présence d'anticorps

dirigés contre des protéines exprimées à la surface des neurones et impliquées dans la transmission synaptique (**tableau I**) [1]. La grande majorité des patients développe un tableau d'encéphalite aiguë incluant des symptômes limbiques, auxquels des signes extralimbiques variés peuvent s'associer (**tableau I**). L'IRM cérébrale peut mettre en évidence des hypersignaux temporo-mésiaux, mais ces anomalies ne sont pas systématiques et leur fréquence varie en fonction des autoanticorps associés (**tableau I**). L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) peut révéler des signes d'inflammation, comme une pléiocytose, ou la présence de bandes oligoclonales (ces dernières doivent être systématiquement recherchées car elles sont souvent le seul témoin de l'inflammation du LCR). Mais, dans certains cas, le LCR peut être normal. La normalité de l'IRM et du LCR n'écarte pas le diagnostic d'EA, qui peut se faire sur la seule positivité des autoanticorps. Les diagnostics différentiels doivent être soigneusement éliminés, en particulier les encéphalites infectieuses, la maladie de Creutzfeldt-Jakob ainsi que les autres encéphalites inflammatoires, comme l'encéphalomyélite aiguë disséminée, l'encéphalite de Bickerstaff ou de Hashimoto, ou le syndrome de Susac (6). Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence dans le LCR d'autoanticorps spécifiques dirigés contre des protéines impliquées dans la transmission synaptique (**tableau I et figure 2, p. 207**). Les anticorps retrouvés chez les patients permettent, selon leur cible, de distinguer des groupes homogènes ayant des caractéristiques cliniques, évolutives et pronostiques propres (**tableau I**). Certaines manifestations cliniques peuvent faire évoquer d'emblée la présence d'un anticorps spécifique. Ainsi, la survenue de troubles psychiatriques, de mouvements anormaux et de crises d'épilepsie temporale chez une femme jeune évoquent la présence d'anticorps anti-NMDA-R, la survenue de crises dystoniques brachiofaciales, une encéphalite à anticorps anti-LGI1, tandis que des troubles de la mémoire antérograde subaiguë en l'absence de crises convulsives avec des hypersignaux temporo-mésiaux intenses suggèrent une encéphalite à anticorps anti-AK5 (7, 8). Les cancers sont généralement moins fréquents en présence d'un anticorps dirigé contre une protéine synaptique, mais cette fréquence est variable

Tableau I. Principaux anticorps antineuronaux, syndromes associés et prévalence des cancers (en bleu, les syndromes cliniques les plus fréquemment associés).

Anticorps anti-onconeuronaux				
Anticorps	Syndromes neurologiques associés	Tumeurs les plus fréquentes	Fréquence d'association au cancer (%)	Nombre moyen de cas par an en France
Anti-Hu	Neuronopathie sensitive, encéphalite limbique, dégénérescence cérébelleuse, neuropathie dysautonomique	CPPC	80-85	30
Anti-Ri	Rhombencéphalite, cérébellite, <i>opsoclonus myoclonus</i>	CPPC, carcinome mammaire	86	3
Anti-Ma2	Encéphalite limbique, syndrome parkinsonien, atteinte oculomotrice, narcolepsie-cataplexie	Tumeur germinale testiculaire CPPC	90	3
Anti-Yo	Ataxie cérébelleuse	Utérus, ovaire, sein	91	8
Anti-Tr/DNER	Ataxie cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin	90	1
Anti-CV2/CRMP5	Neuropathie mixte sensorimotrice des membres inférieurs, encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse, chorée, rétinite, uvéite, syndrome de Lambert-Eaton	CPPC, thymome	87	5
Anti-amphiphysine	Encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse Syndrome de la personne raide, dysautonomie, neuropathie sensitive	CPPC, sein	80	2
Anticorps dirigés contre une protéine synaptique				
Anticorps	Syndromes neurologiques associés	Tumeurs les plus fréquentes	Fréquence d'association au cancer (%)	Nombre moyen de cas par an en France
Anti-NMDA-R	Troubles psychiatriques, mouvements anormaux, dysautonomie, mutisme, troubles de la vigilance, crises temporales, chez une femme jeune dans 80 % des cas	Tératome de l'ovaire	60	30
Anti-AMPA-R	Troubles mnésiques, crises temporales, troubles du comportement Formes fulminantes possibles	Thymome, sein, poumon	65	1
Anti-LGI1	Syndrome frontal, crises temporales, troubles mnésiques, crises dystoniques brachiofaciales, troubles du comportement du sommeil paradoxal	Poumon, thyroïde, tératome, thymome	15	9
Anti-Caspr2 : LCR	Troubles mnésiques, crises temporales, syndrome cérébelleux	Thyroïde, prostate	15	4
Anti-Caspr2 : sérum	Neuromyotonie, syndrome de Morvan	Thymome	60	3
Anti-GABA _B R	Encéphalite limbique, <i>opsoclonus myoclonus</i>	CPPC	50	2
Anti-GABA _A R	Encéphalite limbique, <i>opsoclonus myoclonus</i> , épilepsie Syndrome de la personne raide	Thymome malin	40	< 1
Anti-glycine récepteur	Encéphalite limbique, rhombencéphalite PERM, syndrome de la personne raide	Thymome, lymphome	9	< 1
Anti-VGCC	Ataxie cérébelleuse Syndrome de Lambert-Eaton	CPPC	60	Non fait en France
Anti-GAD65	Encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse, épilepsie Syndrome de la personne raide, PERM	Thymome, CPPC	6,5	6
Anti-AK5	Amnésie antérograde massive sans épilepsie, prosopagnosie, anxiété ictale	Aucune	0	1
Anti-DPPX	Troubles du comportement, épilepsie, ataxie cérébelleuse, raideur diffuse, hyperekplexie, diarrhée motrice	Aucune	0	< 1

CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ; PERM : encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonus.

DOSSIER

Auto-immunité et maladies neurologiques

Quelles différences entre les syndromes neurologiques paranéoplasiques et les encéphalites auto-immunes ?

Tableau II. Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques.

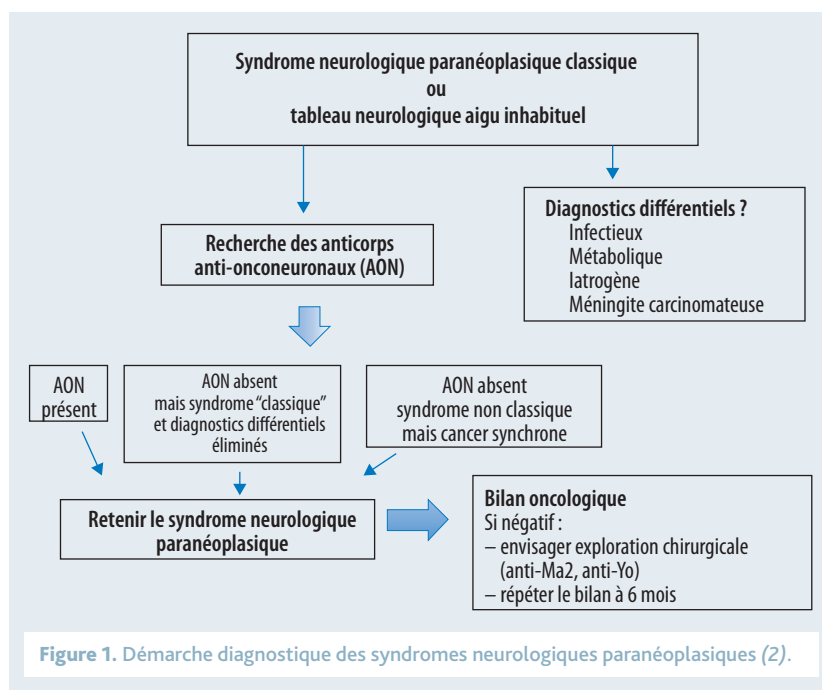
Syndrome	Description clinique	Anticorps associés les plus fréquents	Fréquence du cancer (%)	Cancer le plus fréquemment associé
Ataxie cérébelleuse subaiguë	Syndrome cérébelleux subaigu, statique et cinétique, aux 4 membres	Yo Hu CV2/CRMP5 Tr Ri VGCC SOX1, Zic4	90 80 86 89 80 Majorité des patients 100	Ovaire, sein CPPC CPPC, thymome Lymphome de Hodgkin CPPC, sein CPPC CPPC
Neuronopathie sensitive subaiguë	Atteinte sensitive des 4 membres prédominant sur les grosses fibres, asymétrique, distale, douloureuse et ataxiante	Hu	30	CPPC
Encéphalite limbique	Amnésie antérograde, épilepsie temporale interne, troubles psychiatriques ou du comportement	Hu, CV2/CRMP5, amphiphysine Ma2 NMDA-R LG11 Caspr2 GABABR AMPAR AK5 DPPX	85 90 47 11-30 15 50 65 0 0	CPPC Testicule, poumon Tératome de l'ovaire Thymome Prostate, thyroïde CPPC Thymome, poumon, sein Aucun Aucun
Encéphalomyélonévrite (EM)	Atteinte simultanée de plusieurs systèmes (structures limbiques, cervelet, tronc cérébral, ganglion rachidien postérieur) sans prédominance d'une atteinte sur les autres	Hu, CV2/CRMP5, amphiphysine Ma2	85 90	CPPC Testicule, poumon
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE)	Déficit moteur proximal débutant aux membres inférieurs Aréflexie avec potentialisation à l'effort Fatigabilité Dysautonomie : sécheresse buccale, dysfonction érectile ENMG : décrémentation à basse fréquence, incrément à haute fréquence	VGCC CV2/CRMP5	50-60	CPPC
Opsoclonus myoclonus				
	Oscillopsie, myoclonies segmentaires ± syndrome cérébelleux	Hu	50	Neuroblastome
		Ri	20	Poumon, sein
Rétinopathie auto-immune	Atteinte subaiguë des cônes et des bâtonnets entraînant héméralopie, dyschromatopsie, baisse de l'acuité visuelle Début unilatéral	α-énolase (30 %) Transducine α (17 %) CA II (14 %) Recovérine (10 %) CV2 Hsp60	50 NC NC 100 NC NC	CPPC, sein, mélanomes, cancers gynécologiques, hémopathies
Dermatomyosite	Myopathie proximale douloureuse subaiguë Érythro-cedème héliotrope Papules de Gottron	TIF1-γ NXP-2	42-100 24	Poumon, ovaire, sein, thyroïde, cancers digestifs, cancers hématologiques
Neuropathie dysautonomique	Hypotension, troubles du rythme cardiaque Syndrome pseudo-occlusif	Hu	NC	CPPC

et dépend de la cible antigénique (*tableau 1*) [1]. Le pronostic fonctionnel de ces syndromes est généralement bon sous traitement immunosuppresseur. Cette récupération est en général lente et progressive, nombre de patients devant rester hospitalisés pendant plusieurs mois (7).

Prise en charge

En cas de néoplasie sous-jacente, la détection et la mise en rémission complète du cancer sont indispensables pour supprimer la stimulation antigénique que représente la tumeur, et stabiliser l'évolution (3, 7). La recherche du cancer doit être exhaustive et orientée par le type d'anticorps associé (*figure 1 et tableau 1*) [2, 6]. Cette recherche doit être particulièrement poussée en présence d'un AON, puisque dans 65 % des cas de SNP, le syndrome neurologique fait découvrir le cancer ou le précède, parfois de plusieurs mois ou années, et que les tumeurs en cause sont souvent de petite taille et difficiles à mettre en évidence (5). Une exploration chirurgicale peut s'avérer nécessaire dans certaines situations (9). En présence d'un AON, lorsque aucun cancer ne peut être mis en évidence, le bilan doit être répété tous les 6 mois pendant au moins 2 ans. En revanche, les cancers étant moins fréquemment associés aux anticorps dirigés contre une protéine synaptique, on considère qu'en présence de tels anticorps il n'est pas nécessaire de répéter les investigations à distance si un premier bilan oncologique exhaustif est négatif et que l'évolution est favorable.

Un traitement immunosuppresseur – comme des corticoïdes, des immunoglobulines intraveineuses ou du cyclophosphamide – doit être proposé pour contrôler la maladie, mais il n'existe à ce jour aucun consensus thérapeutique clair. L'absence de stabilisation clinique après le traitement d'un éventuel cancer et une première ligne de traitement immunosuppresseur doivent faire rechercher une localisation tumorale occulte et intensifier le traitement immunosuppresseur (*figure 3, p. 208*). Dans le cas des EA associées à un anticorps dirigé contre une protéine synaptique, le pronostic fonctionnel est globalement favorable sur le long terme. Toutes les mesures symptomatiques nécessaires, y compris la prise en charge en réanimation, doivent donc être mises en place en attendant que l'amélioration clinique ne s'amorce. Un traitement immunosuppresseur doit être rapidement instauré et, en l'absence d'amélioration rapide, l'escalade thérapeutique est de mise (*figure 3, p. 208*). En cas de



1 Recherche d'un cancer sous-jacent Traitement de la tumeur le cas échéant

2 Traitement immunomodulateur d'attaque

1^{re} intention

Corticothérapie 1 mg/kg – décroissance selon l'évolution clinique
Ig i.v. 2 mg/kg sur 5 jours mensuels, 6 à 12 cures

2^e intention – en cas d'absence de réponse ou de sévérité clinique importante

Immunosuppresseurs :

- cyclophosphamide i.v. : 1 g mensuel, 6 à 12 cures
- rituximab 375 mg/m², 4 bolus hebdomadaires

Si aggravation malgré le traitement : rechercher une localisation tumorale occulte

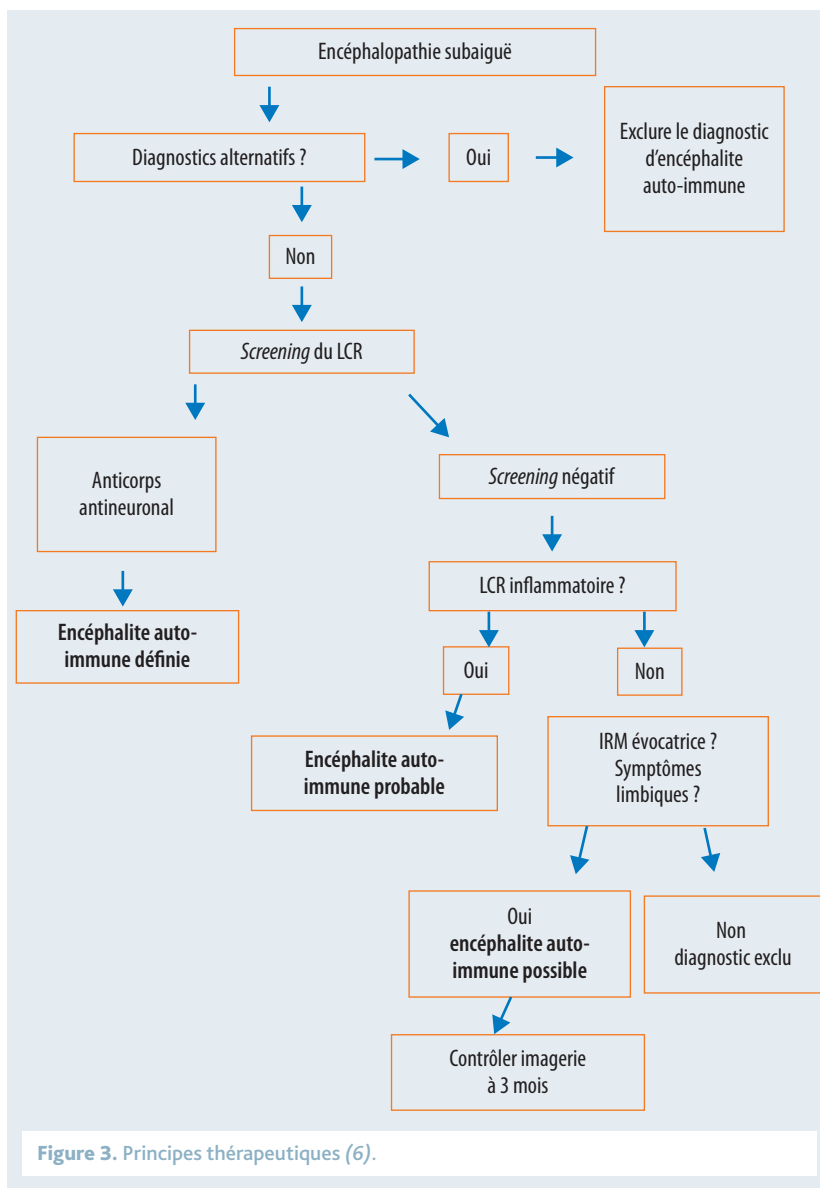
- répéter le bilan oncologique
- TEP scan

3 Traitement d'entretien

Mycophénolate mofétil : 2 g/j
Azathioprine : 1 à 2,5 mg/kg/j

Figure 2. Démarche diagnostique des encéphalites auto-immunes.

sévérité clinique importante ou d'évolution défavorable, un transfert dans un centre de référence doit être envisagé. Les rechutes sont relativement fréquentes et rendent nécessaire le suivi prolongé de ces patients (7). Après la récupération, un traitement immunosuppresseur d'entretien peut se justifier pour prévenir ces rechutes (*figure 3, p. 208*).



non identifié (1). Les AON en eux-mêmes ne jouent probablement aucun rôle pathogène direct car ni leur transfert passif ni l'immunisation active chez l'animal ne permettent de reproduire la maladie (10). En revanche, les syndromes qui s'y associent sont sous-tendus par une destruction neuronale diffuse, vraisemblablement liée à l'autoactivation des lymphocytes T cytotoxiques retrouvés au sein d'infiltrats inflammatoires dans le cerveau des patients (4). À l'inverse, le rôle pathogène direct des autoanticorps dirigés contre des protéines synaptiques est suggéré par des données cliniques et expérimentales. Par exemple, l'application des anticorps anti-NMDA-R sur des cultures de neurones entraîne une perte de la rétention synaptique et une augmentation de l'internalisation du NMDA-R (7, 11). Cette diminution de l'expression synaptique du NMDA-R entraîne in vitro une réduction des courants NMDA-dépendants et une altération des mécanismes de plasticité synaptique. Des biopsies cérébrales de patients ont montré un infiltrat de lymphocytes B et des dépôts d'immunoglobuline, sans signe d'activation du complément ni des lymphocytes T cytotoxiques, ce qui suggère bien que les autoanticorps pourraient jouer un rôle direct (7). Enfin, l'effet in vivo des anticorps anti-NMDA-R est attesté par l'altération réversible du comportement mnésique de souris chez qui ont été injectés par voie intracérébrale du LCR de patients avec encéphalites anti-NMDA-R (12). L'internalisation du récepteur ciblé a également été démontrée in vitro avec les anticorps anti-AMPA, anti-GABA_AR et antirécepteur à la glycine. D'autres mécanismes fonctionnels induits par les autoanticorps des patients ont été suggérés, tels que l'altération de la signalisation transsynaptique induite par les autoanticorps anti-LG11 (13).

Tous ces éléments suggèrent que la fixation des autoanticorps sur leur cible perturbe le fonctionnement de celle-ci, entraînant une altération de la transmission synaptique à l'origine des symptômes (1). Néanmoins, un tel mécanisme ne suffit pas à expliquer, chez certains patients, le développement rapide d'une atrophie hippocampique ou, dans certains cas, une atteinte cérébrale plus diffuse (14). En outre, la mise en évidence lors de la biopsie cérébrale de patients avec une encéphalite à anti-LG11 ou anti-Caspr2 de dépôts sur leurs neurones de complexes d'attaque membranaire et de granzyme B suggère l'implication chez certains patients de mécanismes cytotoxiques, et non une altération fonctionnelle de la transmission synaptique isolée (15). Ainsi, si un effet fonctionnel des

Physiopathologie

Dans les formes associées à un cancer, les antigènes neuronaux ciblés sont exprimés par les cellules tumorales, ce qui suggère que la réaction immune adaptée contre un cancer exprimant des antigènes neuronaux aboutit à une rupture de la tolérance immune contre ces autoantigènes (3). Toutefois, les mécanismes à l'origine de cette rupture de tolérance restent largement incompris. Dans les formes non paranéoplasiques, la fréquence des prodromes évoquant une infection virale une dizaine de jours avant le déclenchement des signes neurologiques a fait envisager le rôle d'un facteur déclenchant infectieux

anticorps dirigés contre des protéines synaptiques est supporté par des données cliniques et expérimentales, d'autres mécanismes physiopathologiques sont vraisemblablement impliqués et devront être éclaircis dans les années à venir.

Centre de référence national

Le Centre de référence national a été créé en 2007 pour favoriser le diagnostic de ces syndromes et améliorer la prise en charge des patients. Il regroupe 3 sites régionaux basés à Lyon (Pr Jérôme Honnorat), Saint-Étienne (Pr Jean-Christophe Antoine) et Paris (Pr Jean-Yves Delattre). Une web-réunion de concertation pluridisciplinaire nationale a lieu 1 fois par mois et est ouverte à tous les cliniciens souhaitant discuter du cas d'un patient. Des avis ponctuels peuvent aussi être sollicités auprès des médecins des différents sites (Pr Jérôme Honnorat, Drs Laure Thomas et Bastien Joubert à Lyon, Prs Jean-Christophe Antoine et Jean-Philippe Camdessanché à Saint-Étienne, Pr Jean-Yves Delattre et Dr Dimitri Psimaras à Paris).

Comme les patients sont rares, il est très important de signaler les observations cliniques au centre de référence pour faire progresser la connaissance

sémiologique de ces maladies. Des essais thérapeutiques sont régulièrement développés et les patients signalés peuvent éventuellement en bénéficier. Enfin, le rôle du centre de référence est également de collecter des échantillons biologiques pour permettre, en lien avec différentes équipes de recherche Inserm, de faire progresser la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies et d'identifier de nouvelles entités cliniques.

Conclusion

Les SNP et les EA représentent 2 groupes de maladies neurologiques auto-immunes qui se distinguent par la fréquence de l'association à des cancers, par leur pronostic et par le type de cible protéique reconnu par les autoanticorps retrouvés chez les patients qui en sont atteints. Les mécanismes physiopathologiques de ces syndromes rares ne sont que partiellement élucidés. La recherche d'un éventuel cancer sous-jacent doit être débutée sans délai et guidée par la nature de l'autoanticorps retrouvé. En outre, un traitement immunosuppresseur doit être instauré rapidement et adapté à la sévérité clinique et à l'évolution.

B. Joubert déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

J. Honnorat n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann NY Acad Sci* 2015;1338:94-114.
2. Graus F, Delattre J, Antoine J et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-40.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349(16):1543-54.
4. Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T et al. Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 1999;163(2):159-62.
5. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67(3):330-5.
6. Graus F, Titulaer MJ, Balu R et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391-404.
7. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63-74.
8. Irani SR, Michell AW, Lang B et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69(5):892-900.
9. Mathew RM, Vandenbergh R, Garcia-Merino A et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007;68(12):900-5.
10. Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S et al. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody: 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to paraneoplastic cerebellar degeneration lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97(1):101-5.
11. Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain J Neurol* 2012;135(Pt 5):1606-21.
12. Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F et al. Human N-methyl-D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain J Neurol* 2015;138(Pt 1):94-109.
13. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 2013;33(46):18161-74.
14. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature. *JAMA Neurol* 2015;72(10):1163-9.
15. Bien CG, Vincent A, Barnett MH et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain J Neurol* 2012;135(Pt 5):1622-38.