

## Encéphalites auto-immunes et encéphalites paranéoplasiques : ce que le réanimateur doit savoir

### Autoimmune and Paraneoplastic Encephalitis: A Review for the Intensivist

B. Joubert · T. Ritzenthaler · F. Dailler · F. Ducray

Reçu le 11 mai 2016 ; accepté le 17 octobre 2016  
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** Les encéphalites auto-immunes sont des affections rares qui peuvent être déclenchées par un cancer. Deux groupes d'encéphalites se distinguent en fonction du type d'anticorps qui y sont associés. En présence d'un anticorps dit onconeural, alors le plus souvent dirigé contre un antigène intracellulaire, un cancer est fréquemment retrouvé et il existe une destruction neuronale diffuse qui compromet le pronostic fonctionnel. En présence d'un anticorps dirigé contre une protéine de la surface synaptique, les cancers sont moins fréquents et les symptômes sont liés à un dysfonctionnement synaptique réversible et médié par l'anticorps.

Le tableau clinique diffère en fonction de l'anticorps retrouvé. Les encéphalites auto-immunes se manifestent le plus souvent par un tableau neurologique central subaigu où prédominent les symptômes limbiques, comme les troubles du comportement ou psychiatriques, l'amnésie et les crises temporales internes. Des signes extralimbiques, en particulier des symptômes dysautonomiques et des mouvements anormaux peuvent s'y ajouter. Elles peuvent débuter par un état de mal épileptique et l'atteinte du système nerveux autonome peut entraîner une profonde hypoventilation centrale.

Les hypersignaux temporo limbiques à l'IRM cérébrale et les signes d'inflammation à la ponction lombaire sont évocateurs, mais leur absence n'élimine pas le diagnostic. La

recherche d'un éventuel cancer sous-jacent est urgente et doit être orientée par l'anticorps retrouvé.

La prise en charge des encéphalites auto-immunes doit être orientée par l'anticorps retrouvé chez les patients, en se focalisant sur la recherche d'un cancer sous-jacent et sur le traitement immunosuppresseur.

**Mots clés** Encéphalite auto-immune · Syndromes neurologiques paranéoplasiques · Neuroréanimation · État de mal épileptique · Encéphalite à anticorps anti-NMDA récepteur

**Abstract** Autoimmune encephalitis are rare conditions that can be triggered by a cancer. Two groups of encephalitis differ depending on the type of autoantibodies that are associated with it. In the presence of onconeural antibodies, which are usually directed against an intracellular antigen, a cancer is frequently found and there is a diffuse neuronal loss compromising the functional prognosis. Conversely, when autoantibodies are directed against a synaptic protein, cancers are less frequent and the symptoms are related to a reversible synaptic dysfunction that is mediated by the autoantibodies.

The clinical picture differs depending on the target of the associated antibody. Autoimmune encephalitis most often presents a subacute central nervous system impairment predominantly involving limbic structures and leading to behavioral or psychiatric disorders, amnesia and temporo-mesial seizures. Extra-limbic signs, especially autonomic symptoms and movement disorders, may be seen as well. Impairment of consciousness, central hypoventilation due to autonomic impairment and status epilepticus can be seen at the onset of the disease.

Temporo-limbic hyperintensities on brain MRI and signs of inflammation in the lumbar puncture are suggestive, but their absence does not eliminate the diagnosis. The search for a possible underlying cancer is urgent and must be guided by the antibodies found.

---

B. Joubert (✉) · F. Ducray  
Hospices civils de Lyon,  
service de neuro-oncologie, unité 202, hôpital neurologique  
et neurochirurgical Pierre Wertheimer,  
59 boulevard Pinel, F-69500 Lyon, France  
e-mail : bastien.joubert@chu-lyon.fr

T. Ritzenthaler · F. Dailler  
Hospices civils de Lyon,  
service d'anesthésie-réanimation,  
hôpital neurologique et neurochirurgical Pierre Wertheimer,  
59 boulevard Pinel, F-69500 Lyon, France

The management of autoimmune encephalitis must be guided by the antibodies found in patients, focusing on the search for an underlying cancer and immunosuppression.

**Keywords** Autoimmune encephalitis · Paraneoplastic neurological syndromes · Neurocritical Care · Status epilepticus · Anti-NMDA receptor antibody-associated encephalitis

## Introduction

Les encéphalites auto-immunes représentent un groupe d'affections neurologiques aiguës caractérisées par une réaction auto-immune dirigée contre le système nerveux central [1] qui peut être primitive ou déclenchée par la présence d'un cancer [2]. Malgré leur rareté (une centaine de patients identifiés par an dans le centre de référence national), les encéphalites auto-immunes constituent une problématique importante en neuroréanimation, puisque 15 % des encéphalites prises en charge en réanimation sont d'origine inflammatoire (encéphalomyélite aiguë disséminée, encéphalite auto-immune, encéphalite paranéoplasique) [3] et que les encéphalites auto-immunes constituent les deux tiers des causes identifiées d'état de mal réfractaire, devant les causes infectieuses [4].

Il s'agit d'un groupe d'entités hétérogènes, dont la classification a été facilitée par la mise en évidence dans le liquide céphalorachidien (LCR) et éventuellement le sérum des patients, d'auto-anticorps spécifiques dirigés contre des protéines neuronales [5,6]. Ces anticorps antineuronaux permettent ainsi de distinguer deux grands groupes de syndromes dont la fréquence d'association au cancer, le pronostic fonctionnel et les mécanismes physiopathologiques sont différents [1]. Il faut ainsi distinguer les encéphalites associées à la présence d'un anticorps anti-onconeural dirigé contre une protéine neuronale intracellulaire, qui sont fortement associées aux cancers, des encéphalites liées à un anticorps dirigé contre une protéine de la surface synaptique, pour lesquelles l'association à un cancer est variable.

## Physiopathologie

On distingue au sein des encéphalites auto-immunes deux groupes de syndromes en fonction du type d'anticorps identifié, qui peuvent soit être dirigés contre une protéine de la surface synaptique soit contre un antigène dit onconeural. Ces deux groupes s'opposent en termes de physiopathologie et de pronostic. Ainsi, les encéphalites liées à un anticorps anti-onconeural sont très souvent associées à un cancer et ont classiquement un mauvais pronostic fonctionnel. Ces anticorps anti-onconeuraux (Hu, Yo, CV2, Ma2) sont diri-

gés contre des protéines neuronales le plus souvent intracellulaires, qui leur sont donc théoriquement inaccessible *in vivo*. Il est communément admis que ces anticorps n'ont aucun rôle pathogène en eux-mêmes et qu'ils ne constituent que des biomarqueurs témoignant du processus auto-immun en cours [1]. L'agression contre le système nerveux serait alors assuré essentiellement par des acteurs cellulaires, en particulier des lymphocytes T CD8+ présents au sein des infiltrats inflammatoires retrouvés dans le cerveau des patients et responsables de la destruction des neurones ciblés par la réaction auto-immune [7]. Cette destruction neuronale explique le développement rapide d'une atrophie des structures cérébrales touchées (hippocampe, cervelet) et le mauvais pronostic fonctionnel de ces entités [8].

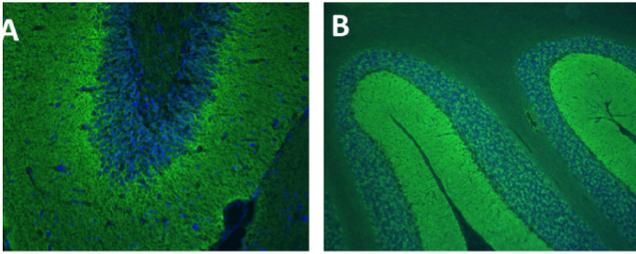
À l'inverse, les encéphalites associées à des anticorps dirigés contre des protéines exprimées à la surface des synaptiques des neurones ne sont pas systématiquement paranéoplasiques et ont généralement un bon pronostic fonctionnel. Ces anticorps ciblent des acteurs de la transmission synaptique (récepteur au glutamate de type NMDAR ou AMPAR, protéine Lgi1, protéine CASPR2) [1]. Il a été démontré pour plusieurs de ces anticorps (anti-NMDAR, anti-AMPAR, anti-Lgi1) que la fixation de ces anticorps sur leurs cibles est à l'origine d'un dysfonctionnement spécifique et réversible de ces acteurs à l'origine d'une altération de la transmission synaptique, ce qui aboutit aux symptômes présentés par les patients [9–11]. Ce mécanisme physiopathologique original explique le caractère souvent réversible des symptômes. Ces formes ne sont associées à un cancer que de façon variable, avec une fréquence qui dépend de la nature de l'auto-anticorps identifié (Tableau 1).

Pour détecter les anticorps dirigés contre des structures du SNC, on utilise une technique d'immunohistochimie sur des coupes de cerveau murin sur lesquels on applique le LCR des patients. Dans le cas d'anticorps ciblant une protéine de la surface synaptique, on obtient un marquage de la surface et des prolongements des neurones qualifiés d'antineuropile (Fig. 1). En revanche, en présence d'anticorps anti-onconeuraux le marquage obtenu concerne la partie intracellulaire des populations neuronales ciblées. Ainsi, même sans connaître précisément la cible antigénique en cause, il est possible de détecter la présence d'un auto-anticorps dirigé contre une protéine du SNC et d'en apprécier grossièrement la cible.

Les mécanismes aboutissant à l'auto-immunisation des patients restent mal connus. Dans les formes paranéoplasiques, les cancers mis en cause sont souvent des tumeurs neuroendocrines, parmi lesquels le cancer pulmonaire à petites cellules arrive en tête [8]. Les antigènes neuronaux ciblés, qu'ils soient intracellulaires (Hu, Yo) ou présents à la membrane synaptique des neurones (NMDAR, AMPAR), ont été retrouvés exprimés au sein des tumeurs des patients [6,10,12,13]. Il a donc été suggéré que la réaction immunitaire

<b>Tableau 1</b> Anticorps antineuronaux associés aux encéphalites : présentation clinique et association aux cancers					
<b>Anticorps anti-onconeuronaux</b>					
	<b>Caractéristiques de l'encéphalite</b>	<b>Autres syndromes neurologiques associés</b>	<b>Tumeurs les plus fréquentes</b>	<b>Fréquence d'association au cancer</b>	<b>Références</b>
Anti-Hu	Encéphalite limbique, cérébellite	Neuronopathie sensitive, dysautonomie	CPPC	80-85 %	[30]
Anti-Ri	Rhombencéphalite, cérébellite, <i>opsoclonus myoclonus</i>	myélite	CPPC, carcinome mammaire	86 %	[32]
Anti-Ma2	Encéphalite limbique, syndrome parkinsonien, atteinte oculomotrice, narcolepsie-cataplexie		Tumeur germinale testiculaire CPPC	90 %	[28,33]
Anti-Yo	Cérébellite		Utérus, ovaire, sein	91 %	[34]
Anti-Tr /DNER	Cérébellite		Lymphome de Hodgkin	90 %	[35]
Anti-CV2/CRMP5	Encéphalite limbique, cérébellite, chorée	Rétinite, uvéite, syndrome de Lambert-Eaton, neuropathie mixte sensorimotrice des MI	CPPC, thymome	87 %	[31]
Anti-amphiphysine	Encéphalite limbique, cérébellite	Syndrome de la personne raide, dysautonomie	CPPC, sein	80 %	[36,37]
<b>Anticorps dirigés contre une protéine synaptique</b>					
	<b>Caractéristiques de l'encéphalite</b>	<b>Autres syndromes neurologiques associés</b>	<b>Tumeurs les plus fréquentes</b>	<b>Fréquence d'association au cancer</b>	<b>Références</b>
Anti-NMDAR	Encéphalite limbique, mouvements anormaux, dysautonomie, aphasie		Téatome de l'ovaire	60 %	[15]
Anti-AMPA	Encéphalite limbique		Thymome, sein, poumon	65 %	[19,38]
Anti-Lgi1	Encéphalite limbique, crises dystoniques brachio-faciales, troubles du comportement du sommeil paradoxal		Thymome, CPPC	20 %	[39,40]
Anti-CASPR2	Encéphalite limbique, cérébellite	Neuromyotonie, syndrome de Morvan	Thymome	40 %	[41,42]
Anti-GABA <sub>B</sub> R	Encéphalite limbique, <i>opsoclonus myoclonus</i>		CPPC	50 %	[43]
Anti-GABA <sub>A</sub> R	Encéphalite limbique, <i>opsoclonus</i> , épilepsie auto-immune	Syndrome de la personne raide	Thymome malin	40 %	[44,45]
Antiglycine receptor	Encéphalite limbique, rhombencéphalite	PERM, hyperekplexie, syndrome de la personne raide	Thymome, lymphome	9 %	[20]
Anti-VGCC	Cérébellite	Syndrome de Lambert-Eaton	CPPC	60 %	[46]
Anti-GAD65	Encéphalite limbique, cérébellite, épilepsie auto-immune	Syndrome de la personne raide	Thymome, CPPC	6,5 %	[47]

Abréviations : CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ; PERM : encéphalopathie progressive avec rigidité et *myoclonus*.



**Fig. 1** Exemples de marquages antineuropile. Incubation de liquide céphalorachidien de patients sur des coupes histologiques de cerveau de rat et révélation par des anticorps secondaires anti-IgG humaines marqués (fluorescence verte). (A) marquage de la couche moléculaire de l'hippocampe par des anticorps anti-NMDAR (grossissement X20) ; et (B) marquage des couches moléculaires et granulaires du cortex cérébelleux par des anticorps anti-Lgi1 (grossissement X10)

adaptée contre un cancer exprimant des antigènes neuroaux aboutisse à une rupture de tolérance contre les structures de l'encéphale exprimant les mêmes antigènes [1]. Toutefois, les raisons pour lesquels seuls un petit nombre de patients atteints de cancer développe ce type de réaction, et comment le caractère relativement immunoprivilégié du système nerveux central est mis en défaut, restent obscures. Dans les formes non paranéoplasiques, la fréquence des prodromes viraux fait suggérer le rôle d'un trigger infectieux [1]. En particulier, il a été rapporté des cas d'encéphalite à anticorps anti-NMDAR survenant dans les suites immédiates ou à distance d'une encéphalite herpétique ayant évolué favorablement, suggérant que l'infection du système nerveux central soit à l'origine d'une auto-immunisation contre le récepteur NMDA survenant au décours de la résolution de l'infection [14].

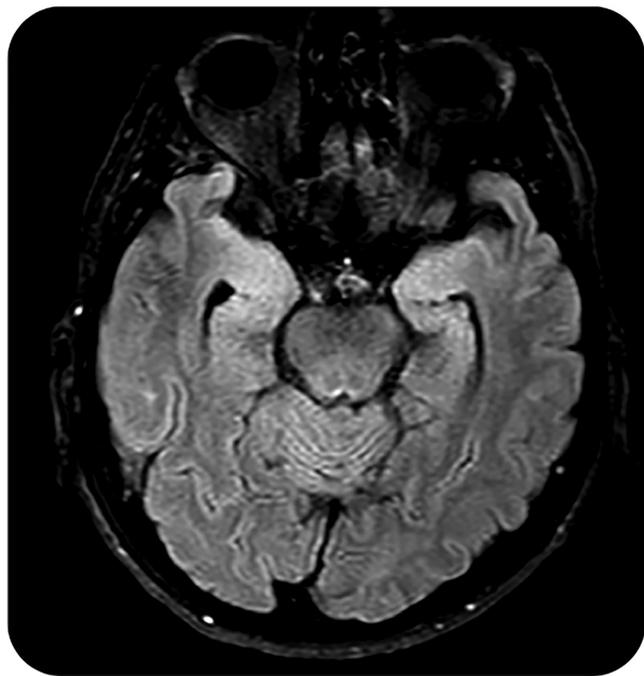
## Présentation clinique

L'installation des symptômes se fait le plus souvent de façon aiguë ou subaiguë et peut être précédée de prodromes infectieux non spécifiques, en particulier dans les formes non paranéoplasiques [1]. Dans le cas des formes paranéoplasiques, le syndrome neurologique précède ou fait découvrir le cancer dans 65 % des cas [8]. La présentation clinique est variable et dépend de l'anticorps retrouvé chez le patient (Tableau 1). L'atteinte des structures limbiques est très fréquente, entraînant des troubles du comportement, des manifestations pseudopsychiatriques, des troubles de la mémoire massifs et des crises épileptiques à point de départ temporo-mésial. L'épilepsie peut se traduire d'emblée par un état de mal comitial, convulsivant ou non [1]. Outre l'atteinte des structures limbiques, des symptômes évoquant le dysfonctionnement d'autres régions cérébrales, comme un syndrome

cérébelleux, des troubles du sommeil, des signes de dysautonomie, une atteinte des voies sensibles ou pyramidale ou des mouvements anormaux, sont fréquemment observés. L'atteinte du système nerveux autonome peut se traduire par une hypoventilation centrale avec la nécessité d'une ventilation invasive [15,16] ou par des troubles du rythme cardiaque [17]. L'atteinte est toujours confinée au système nerveux, à la différence des encéphalites venant compliquer l'évolution d'une maladie de système. La présentation clinique, le terrain et la fréquence d'association aux cancers varient selon le type d'anticorps retrouvé. Le mode de présentation en fonction de l'auto-anticorps est détaillé dans le Tableau 1. Toutefois, quelle que soit la cible de l'auto-anticorps en cause, la présentation clinique peut être trompeuse. Une fièvre est ainsi possible à la phase initiale, mimant alors une origine infectieuse [18,19]. Certains patients débutent leur encéphalite par un coma brutal qui peut faire initialement évoquer une pathologie neurovasculaire [19]. Les encéphalites associées aux anticorps antiglycine récepteur ou anti-GAD65 peuvent s'accompagner d'une rigidité axiale majeure comparable aux opisthotonos observés dans le tétanos [20]. Enfin, l'apparition de mouvements anormaux et d'une hyperthermie centrale chez un patient qui jusque-là n'avait manifesté qu'une symptomatologie psychiatrique est fréquente et conduit souvent au diagnostic abusif de syndrome malin des neuroleptiques [15]. De manière générale, le diagnostic d'encéphalite auto-immune doit être évoqué devant tout tableau d'encéphalopathie aiguë ou subaiguë sans autre cause retrouvée, ce d'autant qu'existent des troubles du comportement ou de la mémoire, des crises d'épilepsie ou des mouvements anormaux, qu'il existe des signes d'inflammation à la ponction lombaire, ou que l'atteinte neurologique amène à la découverte d'un cancer.

## Examens complémentaires

L'IRM cérébrale doit être réalisée le plus tôt possible. Elle peut montrer des hypersignaux temporolimbiques (Fig. 2), parfois associés à des hypersignaux impliquant d'autres régions cérébrales, et elle est utile pour rechercher d'autres signes radiologiques qui orienteraient vers un diagnostic différentiel. La ponction lombaire peut révéler des signes d'inflammation du liquide céphalorachidien (LCR), sous la forme d'une pléiocytose, généralement modérée, ou par la présence de bandes oligoclonales. Il n'y a en général pas d'hyperprotéinorachie. Un électroencéphalogramme doit être systématiquement réalisé à la phase initiale car il peut orienter le diagnostic en révélant des foyers de ralentissement asymétriques frontotemporaux, des crises infracliniques ou le pattern d'*extreme delta brush* qui est spécifique aux encéphalites à anti-NMDAR [21]. Les scintigraphies cérébrales enfin, quand elles sont réalisées, sont très souvent



**Fig. 2** Hypersignaux temporomésiaux dans le cadre d'une encéphalite auto-immune. Hypersignaux temporomésiaux bilatéraux chez un patient souffrant d'une encéphalite à anticorps anti-CASPR2. IRM cérébrale en coupe axiale pondérée en FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*)

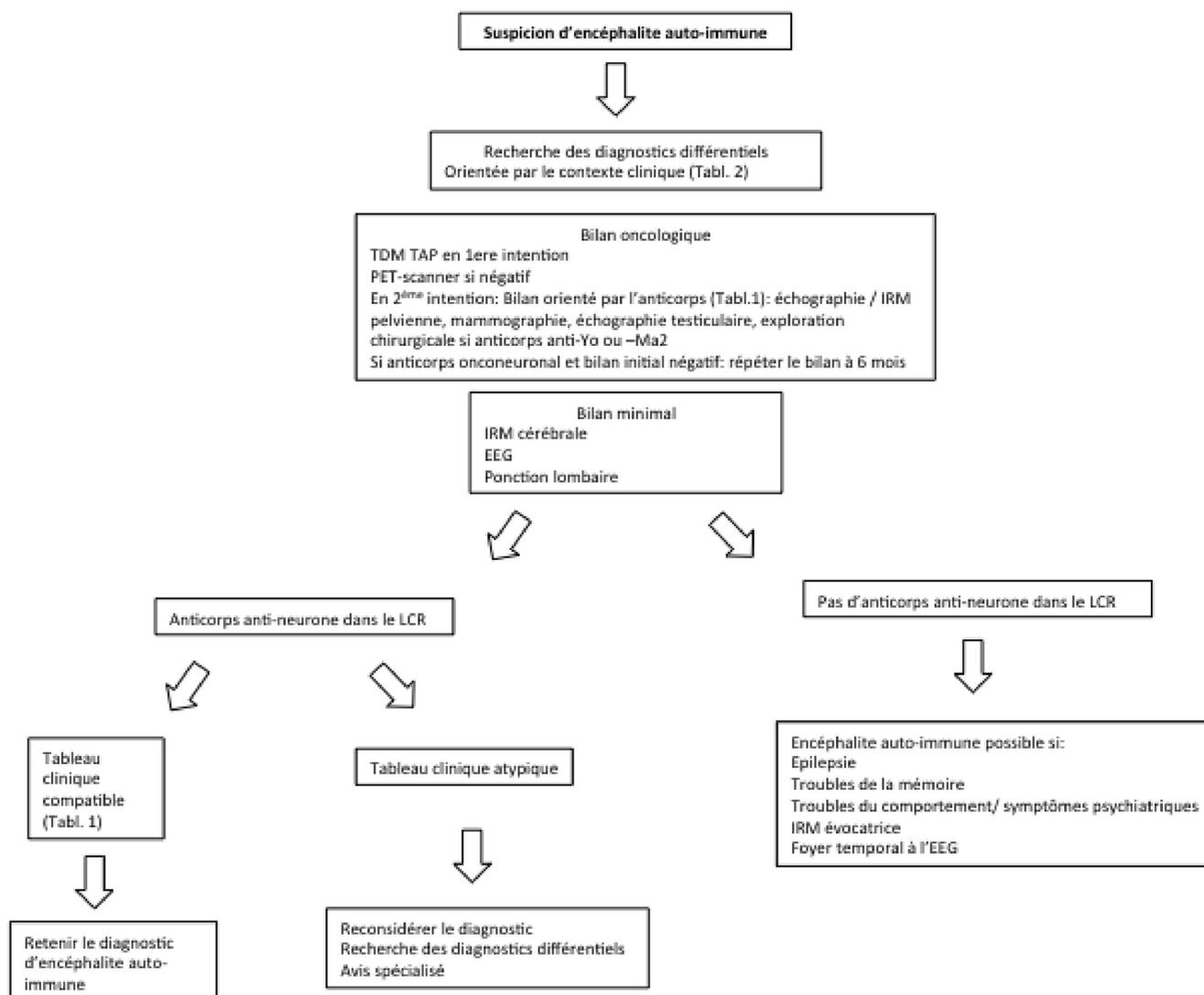
pathologiques, montrant des anomalies de perfusion des régions frontotemporales, des noyaux gris centraux dans le cas des encéphalites à anti-Lgi1, ou plus étendus [22,23]. Si ces examens peuvent aider à l'orientation du diagnostic, ou à l'élimination des diagnostics différentiels, ils peuvent demeurer normaux [24].

## Diagnostic

La démarche diagnostique est résumée dans la Fig. 3. Elle repose sur trois volets : la recherche d'arguments paracliniques (IRM, EEG, ponction lombaire) en faveur du diagnostic d'encéphalite auto-immune, la recherche et l'exclusion des diagnostics différentiels détaillés dans le Tableau 3, et la réalisation d'un bilan oncologique. Le diagnostic de certitude est apporté par la détection d'anticorps dirigés contre des structures neuronales [24]. Ces anticorps doivent impérativement être recherchés dans le LCR, leur production pouvant être limitée au compartiment intrathécal. Il faut noter que dans de rares cas, certaines encéphalites auto-immunes sont associées à des anticorps anti-CASPR2 ou anti-Lgi1 présents uniquement dans le sérum. Même si leur rôle dans la maladie reste à éclaircir, ils doivent donc être recherchés dans le sérum en cas de

suspicion d'encéphalite auto-immune sans anticorps retrouvés dans le LCR. La ponction lombaire doit être réalisée dès la suspicion diagnostique car la mise en évidence d'un auto-anticorps aura d'immédiates conséquences diagnostiques et thérapeutiques. La positivité d'un auto-anticorps ne peut toutefois être retenue qu'en présence d'un tableau clinique compatible, et après l'élimination des diagnostics différentiels. De plus, les kits de détection commerciaux qui sont utilisés dans certains centres ont une sensibilité et une spécificité insuffisantes, aussi toute découverte d'auto-anticorps doit-elle être confirmée par l'analyse de l'échantillon par le centre de référence national (responsable Jérôme Honnorat, hôpital neurologique de Lyon) au moyen de deux techniques complémentaires. Une fois l'échantillon parvenu au centre, cette analyse ne demande que quelques jours et est d'autant plus rentable si elle est orientée par des informations cliniques précises. Certaines encéphalites auto-immunes ne sont retrouvées associées à aucun auto-anticorps spécifique, soit parce que leur cible antigénique est encore inconnue, soit parce que la sensibilité des tests est insuffisante [24]. Lorsqu'aucun anticorps ne peut être mis en évidence, le diagnostic d'encéphalite auto-immune peut donc tout de même être considéré en cas de tableau encéphalitique subaigu, associé à des signes inflammatoires à la ponction lombaire ou à une IRM évocatrice, et en l'absence d'autre cause retrouvée [24]. L'amélioration sous traitement immunosuppresseur, la découverte d'un cancer associé et d'une amélioration clinique après son traitement sont des arguments rétrospectifs forts [24,25]. Des critères diagnostiques pour retenir le diagnostic d'encéphalite auto-immune en l'absence d'anticorps retrouvés ont été élaborés (Tableau 2) [24].

L'éviction des diagnostics différentiels (Tableau 3) doit être systématique avant de conclure au diagnostic d'encéphalite auto-immune. Les encéphalites infectieuses, virales (*herpes viridae*, entérovirus, EBV, CMV) ou bactériennes (maladie de Whipple), doivent être soigneusement écartées, de même que les encéphalopathies métaboliques ou iatrogènes [3]. L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) diffère par la présence sur l'IRM de lésions diffuses, d'allure démyélinisante et qui touchent les noyaux gris centraux et la moelle [26]. Les ADEM touchent principalement les enfants et les adultes jeunes, et s'associent fréquemment à un anticorps anti-MOG [27]. Certaines maladies de système comme le lupus érythémateux systémique, peuvent, dans leurs formes neurologiques, mimer une encéphalite auto-immune. La maladie de Creutzfeldt-Jakob, les encéphalopathies subaiguës liées à l'alcool et les méningites carcinomateuses sont des diagnostics différentiels plus rares [3,4]. Enfin, les gliomes infiltrant les régions temporomésiales peuvent initialement mimer une encéphalite auto-immune.



**Fig. 3** Algorithme diagnostique face à une suspicion d'encéphalite auto-immune. Abréviations : TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ; PET scanner : tomodensitométrie par émission de positrons au  $^{18}$ fluoro-deoxy-glucose ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EEG : électro-encéphalogramme ; LCR : liquide céphalorachidien.

## Bilan oncologique

En cas de suspicion d'encéphalite auto-immune, la recherche d'un cancer sous-jacent est urgente et repose sur la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et, s'il est négatif, d'un PET-scanner. Ce bilan peut être complété par d'autres explorations en fonction du type d'anticorps retrouvé (échographie pelvienne en cas d'anticorps anti-NMDAR, échographie testiculaire en cas d'anticorps anti-Ma2). Il a été en effet suggéré que le traitement rapide du cancer permet de stabiliser l'évolution du syndrome neurologique paranéoplasique en supprimant la stimulation antigénique à l'origine du processus auto-immun [2]. La présence d'un anticorps anti-onconeuronale est très fortement associée à la présence d'un cancer sous-jacent

(Tableau 1). Celui-ci est souvent de petite taille et parfois difficile à mettre en évidence par les moyens d'imagerie conventionnels. La recherche de la néoplasie causale doit donc être exhaustive et orientée par la nature de l'anticorps identifié (Tableau 1). Une exploration chirurgicale orientée par l'auto-anticorps peut s'imposer lorsque l'évolution est sévère et rapide. Une étude a par exemple suggéré qu'en l'absence de cancer identifié chez les patients souffrant d'encéphalite à anticorps anti-Ma2, une orchidectomie systématique révélait un germinome testiculaire chez tous les patients et permettait d'améliorer la majorité d'entre eux [28]. La même démarche est proposée chez les patientes souffrant d'une ataxie cérébelleuse paranéoplasique sévère associée aux anticorps anti-Yo, chez lesquelles une laparotomie exploratrice éventuellement

complétée par une annexectomie systématique peut permettre de mettre le cancer en évidence, stopper l'évolution de l'atteinte cérébelleuse et prévenir la grabatisation [29]. Chez les patients porteurs d'un anticorps anti-onconeural, lorsque malgré des recherches exhaustives aucun cancer n'est mis en évidence, il est important de répéter au moins tous les six mois le bilan oncologique. Il ne semble par contre pas nécessaire de répéter régulièrement le bilan néoplasique chez les patients souffrant d'une encéphalite auto-immune avec anticorps dirigés

contre des protéines synaptiques, qui sont moins fréquemment associés à des cancers.

### Prise en charge thérapeutique

La détection et le traitement d'un éventuel cancer sous-jacent doivent être complétés par des thérapeutiques immunosuppressives plus ou moins agressives selon la gravité clinique. Le traitement doit être débuté dès la confirmation du diagnostic. En l'absence de données de la littérature suffisantes, la prise en charge de ces patients est empirique. Une attitude consensuelle consiste à proposer en première intention, en l'absence de signe de sévérité (troubles de la conscience, hypoventilation ou état de mal), des corticoïdes à forte dose (bolus intraveineux de 1 g par jour pendant cinq jours) et des immunoglobulines intraveineuses (cures mensuelles de 2 g/kg répartis sur trois à cinq jours) (Fig. 4). L'avis du centre national de référence peut être sollicité dans ces cas difficiles ou réfractaires.

Dans le cas des encéphalites paranéoplasiques liées à un anticorps anti-onconeural, une aggravation rapide malgré le traitement du cancer doit faire débiter d'emblée un

**Tableau 2** Critères diagnostiques de l'encéphalite auto-immune sans auto-anticorps spécifique. Adapté de [18]

- 1/ Développement rapide (<3 mois) de troubles de la mémoire à court terme, de troubles psychiatrique ou comportementaux et/ou d'un syndrome confusionnel
- 2/ Au moins deux des trois critères suivants :
  - a) IRM compatible (hypersignaux temporo-mésiaux)
  - b) Pléiocytose du LCR ou bandes oligoclonales
  - c) Infiltrats inflammatoires à la biopsie cérébrale
- 3/ Exclusion des diagnostics différentiels

**Tableau 3** Diagnostics différentiels des encéphalites auto-immunes et paranéoplasiques

Étiologie alternative	Principaux éléments d'orientation
Encéphalopathie septique	Contexte septique
Encéphalopathie métabolique	Fluctuations des symptômes, <i>flapping tremor</i> , troubles métaboliques, ondes lentes triphasiques pseudopériodiques à l'EEG
Encéphalopathie toxique	Contexte d'intoxication récréative, introduction récente de psychotropes, dosages plasmatiques des psychotropes
Infection du système nerveux central	Fièvre, syndrome méningé, immunodépression, pléiocytose neutrophilique ou panachée, examen bactériologique du LCR, recherche de virus neurotropes (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6, entérovirus)
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	Élévation de la protéine 14-3-3 dans le LCR, hypersignaux corticaux en bande à prédominance postérieure, ondes lentes triphasiques périodiques postérieures à l'EEG
Gliome	Hypersignal unilatéral, prise de contraste, augmentation de la taille lésionnelle avec le temps
Lymphome cérébral	Élévation majeure de la néoptérine et élévation des interleukines 6 et 10 dans le LCR
	Atteinte oculaire associée
	Contexte d'immunodépression, réplication EBV dans le sang et/ou le LCR
Lymphome endovasculaire	Signes déficitaires d'installation pseudovasculaire
	Évolution multiphasique
	Atteinte cutanée
	Syndrome inflammatoire biologique, élévation des LDH
	Infarctus et/ou hémorragie cérébraux
Causes cérébrovasculaires	Infarctus et/ou hémorragie cérébraux
	Signes de vascularité à l'IRM, l'angiographe cérébral ou l'angiographie cérébrale
Maladies de système	Atteinte extraneurologique clinique ou biologique
	Élévation importante et prolongée d'auto-anticorps associés aux connectivites/vascularites
Syndrome de Reye	Contexte de prise récente d'aspirine
	Atteinte hépatique

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

### Traitement Immunomodulateur

#### 1<sup>ère</sup> intention

Corticothérapie intraveineuse 1 g/jour pendant 5 jours  
Ig IV 2 mg/kg sur 5 jours mensuels, 6 à 12 cures

#### 2<sup>ème</sup> intention – en cas d'absence de réponse à 10 jours ou de sévérité clinique importante

Immunosuppresseurs:

Cyclophosphamide IV: 1 g mensuel, 6 à 12 cures  
Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, 4 bolus hebdomadaires  
Echange plasmatiques

#### Si aggravation malgré le traitement: Rechercher une localisation tumorale occulte

Répéter le bilan oncologique

PET scanner

Discuter l'intensification thérapeutique, avis spécialisé

**Fig. 4** Principes de la prise en charge thérapeutique des encéphalites auto-immunes

traitement immunosuppresseur plus agressif, après discussion avec les oncologues si une chimiothérapie est envisagée. Le cyclophosphamide intraveineux (1 g par mois pendant 6 à 12 mois) est en général proposé. Un résidu tumoral occulte doit être aussi recherché. Si le cyclophosphamide ne permet pas de stabiliser l'évolution, un traitement par rituximab peut être proposé (quatre perfusions hebdomadaires à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> et traitement d'entretien par perfusions semestrielles de 500 mg). En cas de réapparition des symptômes ou du développement d'un autre syndrome paranéoplasique alors que le patient s'était stabilisé, une rechute tumorale doit là encore être recherchée, et il est logique de proposer le traitement qui avait été proposé lors du premier épisode si celui-ci avait permis de stopper l'évolution des troubles neurologiques.

Dans le cas des encéphalites liées à la présence d'un anticorps dirigé contre une protéine de la surface synaptique, une récupération complète ou la persistance de séquelles cognitives modérées est observée chez la majorité des patients, y compris dans la population des patients ayant nécessité une hospitalisation en réanimation. Cette récupération est en général lente et progressive, et une hospitalisation prolongée, parfois de plusieurs mois, est généralement nécessaire [6]. Le transfert dans un centre habitué à la prise

en charge de ces pathologies doit être envisagé rapidement pour adapter le monitoring et adapter les traitements. Lorsque la gravité clinique l'exige, tous les moyens symptomatiques nécessaires doivent être employés, y compris une ventilation invasive prolongée et des thérapeutiques antiépileptiques lourdes. Le monitoring EEG aide à la distinction entre les crises convulsives et les mouvements anormaux non épileptiques et permet de guider la prise en charge symptomatique. Il n'existe pas de donnée justifiant de privilégier un antiépileptique par rapport à un autre. Il est préférable d'éviter la carbamazépine chez un patient amené à recevoir une chimiothérapie anticancéreuse. Le lévétiracétam peut induire des troubles de l'humeur et son utilisation doit être évitée, dans la mesure du possible, en cas de troubles du comportement ainsi que dans le cas des encéphalites à anticorps anti-NMDAR où les troubles psychiatriques sont fréquents. L'utilisation des antagonistes glutamatergiques (kétamine, propofol, sévoflurane) dans le cadre des encéphalites à anti-NMDAR est débattue en raison de l'effet antagoniste supposé des auto-anticorps sur le récepteur NMDA, mais les rares données de la littérature sur le sujet sont contradictoires, et l'effet agoniste ou antagoniste des anticorps sur la signalisation glutamatergique reste incompris. Dans l'état actuel des connaissances, il paraît donc

préférable d'éviter autant que possible l'utilisation des antagonistes de NMDAR, mais ils ne sont pas formellement contre-indiqués s'ils s'avèrent indispensables pour contrôler un état de mal. L'utilisation des neuroleptiques est généralement bien tolérée. En ce qui concerne le traitement étiologique, les corticoïdes et les immunoglobulines sont là aussi généralement utilisés en première intention et doivent être débutés dès la confirmation du diagnostic. En cas de particulière sévérité clinique (notamment état de mal, trouble de la vigilance, troubles ventilatoires) ou d'absence de réponse à dix jours de traitement, on peut alors successivement proposer des thérapeutiques plus agressives comme le cyclophosphamide par voie intraveineuse, les échanges plasmatiques ou le rituximab, jusqu'à l'obtention d'une stabilisation clinique. En cas de détérioration neurologique après l'initiation du traitement, une nouvelle ligne thérapeutique doit être envisagée, et une localisation tumorale occulte doit être recherchée. Après stabilisation, le traitement immunosuppresseur doit être maintenu de façon prolongée pour prévenir les rechutes. Seules la clinique et l'analyse du LCR permettent d'apprécier l'évolutivité du processus auto-immun, l'objectif étant d'obtenir une amélioration significative et l'absence de pléiocytose et de bandes oligoclonales à quelques mois du début du traitement. Par contre, la persistance des auto-anticorps dans le LCR est possible même après la guérison et le suivi de leur titre ne permet pas de guider la prise en charge thérapeutique. L'IRM, si elle est utile lors de l'évaluation initiale, aide en général peu lors du suivi ultérieur.

### Centre de référence national

En raison de la rareté des syndromes neurologiques paranéoplasiques et des encéphalites auto-immunes, un Centre de référence national a été créé en 2007. Il regroupe trois sites régionaux basés à Lyon (Pr Jérôme Honnorat), Saint-Étienne (Pr Jean-Christophe Antoine) et Paris (Pr Jean-Yves Delatré). Ses objectifs sont de favoriser le diagnostic de ces syndromes et d'améliorer la prise en charge des patients, notamment en termes de rapidité du diagnostic des éventuelles tumeurs sous-jacentes et la mise en place des traitements immunosuppresseurs. Une Web-réunion de concertation pluridisciplinaire nationale a lieu une fois par mois. Des avis ponctuels peuvent aussi être sollicités auprès des médecins des différents sites (Dr Dimitri Psimaras à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris, Pr Jérôme Honnorat, Drs Laure Thomas et Bastien Joubert à l'hôpital neurologique de Lyon, Pr Jean-Christophe Antoine au CHU de Saint-Étienne). Le rôle du Centre de référence est également de collecter les échantillons biologiques et les informations cliniques des patients à des fins de diagnostic, mais également de recherche. L'équipe du Centre travaille ainsi en étroite relation avec l'équipe de recherche INSERM Synatac (Institut Neu-

roMyogène - INMG CNRS UMR 5310 - INSERM U1217) basée à Lyon et dirigée par le Pr Jérôme Honnorat et dont l'objectif est l'amélioration de la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et l'identification de nouvelles cibles antigéniques.

### Conclusions

Les encéphalites auto-immunes sont des affections rares qui peuvent à leur phase initiale compromettre le pronostic vital des patients et alors nécessiter une hospitalisation en milieu de soins intensifs. Les principaux motifs de transfert en réanimation sont les états de mal épileptiques et les hypoventilations centrales sévères. La prise en charge doit être pondérée en fonction du type d'anticorps retrouvé. Dans les formes associées à un anticorps anti-onconeuronale, il faut s'acharner à retrouver et traiter le cancer sous-jacent. La situation est très différente dans le cas des encéphalites auto-immunes liées à la présence d'un anticorps dirigé contre une protéine de la surface synaptique. Dans ces situations, les cancers sont moins fréquents, et la récupération fonctionnelle est souvent très bonne, indépendamment de la sévérité clinique initiale. Une attitude maximaliste avec au besoin recours à plusieurs lignes successives de traitements immunosuppresseurs est donc alors justifiée.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Références

- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J (2015) Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 1338:94–114
- Dalmau J, Rosenfeld MR (2008) Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 7:327–40
- Sonneville R, Gault N, de Montmollin E, Klein IF, Mariotte E, Chemam S, et al (2015) Clinical spectrum and outcomes of patients with encephalitis requiring intensive care. *Eur J Neurol* 22:6–16, e1
- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, et al (2015) New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 85:1604–13
- Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB (1985) Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 35:538–43
- Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25–36
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G (2010) Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 67:330–5
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R (2011) Clinical experience and laboratory

- investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63–74
9. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, et al (2013) Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol* 261:129–33
  10. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, Geschwind MD, Gelfand JM (2014) Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* 71:1300–4
  11. Thomas L, Mailles A, Desestret V, Ducray F, Mathias E, Rogemond V, et al (2014) Autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a differential diagnosis of infectious encephalitis. *J Infect* 68:419–25
  12. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois MO, et al (2015) Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol* 72:1163–9
  13. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al (2014) Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain J Neurol* 137:2178–92
  14. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, et al (2014) Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 75:411–28
  15. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D (2012) Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 79:1094–100
  16. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C (2015) Imaging of autoimmune encephalitis - Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309:68–83
  17. Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, et al (2016) Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGII-antibody encephalitis. *Brain* 139:1079–93
  18. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15:391–404
  19. Graus F, Delattre J, Antoine J, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135–40
  20. Wender M (2011) Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol* 231:92–9
  21. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al (2009) Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 66:833–42
  22. Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, Yamamoto T, Landolfi JC, Rosenfeld MR, et al (2007) Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 68:900–5
  23. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB (1992) Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 42:1931–7
  24. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al (2015) Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 262:1859–66
  25. Viacoz A, Honnorat J (2013) Paraneoplastic neurological syndromes: general treatment overview. *Curr Treat Options Neurol* 15:150–68
  26. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12:157–65
  27. Thomas A, Rauschkolb P, Gresa-Arribas N, Schned A, Dalmau JO, Fadul CE (2013) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a patient with refractory illness after 25 months of intensive immunotherapy. *JAMA Neurol* 70:1566–8
  28. Davies G, Irani SR, Coltart C, Ingle G, Amin Y, Taylor C, et al (2010) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38:679–82
  29. Lapébie F-X, Kennel C, Magy L, Projetti F, Honnorat J, Pichon N, et al (2014) Potential side effect of propofol and sevoflurane for anesthesia of anti-NMDA-R encephalitis. *BMC Anesthesiol* 14:5
  30. MacMahon M, Naysmith MR, McCallion S, Rhodes J, MacMahon M, Naysmith MR, et al (2013) Ketamine Infusion Associated with Improved Neurology in a Patient with NMDA Receptor Encephalitis, Ketamine Infusion Associated with Improved Neurology in a Patient with NMDA Receptor Encephalitis. *Case Rep Crit Care Case Rep Crit Care* 2013:e383125
  31. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al (2015) Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology* 84:2403–12
  32. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al (2010) Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 9:776–85
  33. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al (2011) Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 69:892–900
  34. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al (2012) Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 72:241–55
  35. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al (2011) Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 69:303–11
  36. Meinck HM, Thompson PD (2002) Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 17:853–66
  37. Whiteley AM, Swash M, Ulrich H (1976) Progressive encephalomyelitis with rigidity. *Brain* 99:27–42
  38. Byun JI, Lee ST, Jung KH, Sunwoo JS, Moon J, Lim JA, et al (2016) Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study. *PLoS One* 11:e0146455
  39. Aye MM, Kasai T, Tashiro Y, Xing HQ, Shirahama H, Mitsuda M, et al (2009) CD8 positive T-cell infiltration in the dentate nucleus of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 208:136–40
  40. Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, Georges F, Rogemond V, Didelot A, et al (2012) Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain J Neurol* 135:1606–21
  41. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al (2009) AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65:424–34
  42. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, et al (2013) Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *J Neurosci* 33:18161–74
  43. Manley GT, Smitt PS, Dalmau J, Posner JB (1995) Hu antigens: reactivity with Hu antibodies, tumor expression, and major immunogenic sites. *Ann Neurol* 38:102–10
  44. Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, Wong E, Woodruff P, Graus F, et al (1990) Selective expression of Purkinje-cell

- antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med* 322:1844–51
45. Leyboldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bonstrup M, Havemeister S, et al (2013) Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: Case report. *Neurology* 81:1637–9
  46. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al (2001) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124:1138–48
  47. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, et al (2009) Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:412–6
  48. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA (2003) Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 53:580–7
  49. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al (2008) Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:767–73
  50. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al (2003) Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain J Neurol* 126:1409–18
  51. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sanchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, et al (2003) Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 60:230–4
  52. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, et al (2005) Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 58:96–107
  53. Moon J, Lee ST, Shin JW, Byun JI, Lim JA, Shin YW, et al (2014) Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy. *J Neuroimmunol* 274:209–14
  54. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegeudus B, et al (2013) Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 81:1500–6
  55. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al (2014) Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 34:8151–63
  56. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al (2014) Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 13:276–86
  57. Hülsbrink R, Hashemolhosseini S (2014) Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol* 125:2328–36
  58. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al (2008) Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain J Neurol* 131:2553–63