

LES SYNDROMES NEUROLOGIQUES PARANÉOPLASIQUES

LAMBERT N (1), LUTTERI L (2), SADZOT B (1), MAQUET P (1), MOONEN G (3)

RÉSUMÉ : Les syndromes neurologiques paranéoplasiques sont des complications neurologiques non métastatiques de cancers systémiques résultant, le plus souvent, d'une réaction immunitaire croisée dirigée contre des antigènes neuronaux membranaires ou intracellulaires. Certains de ces syndromes paranéoplasiques sont classiques comme les ataxies cérébelleuses, les neuronopathies sensitives ou ganglionopathies, l'encéphalite limbique, les encéphalomyélites ou le syndrome de Lambert-Eaton. Devant de tels tableaux cliniques, une étiologie paranéoplasique doit, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque, être systématiquement recherchée. Bien que cette règle souffre de nombreuses exceptions, il y a souvent concordance entre un syndrome clinique spécifique, un type d'anticorps et une tumeur associée. Le diagnostic d'un syndrome neurologique paranéoplasique est essentiel puisqu'il révèle souvent le cancer sous-jacent. Le traitement comporte deux axes principaux : celui du cancer responsable et le contrôle de la réponse immunitaire.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Immunothérapie - Syndrome neurologique paranéoplasique*

INTRODUCTION

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP) sont des complications neurologiques de cancers systémiques, c'est-à-dire prenant leur origine en dehors du système nerveux, non secondaires à un envahissement local ou métastatique mais de déterminisme immunologique (1). Les SNP peuvent toucher n'importe quelle partie du système neuromusculaire, rendant leur présentation clinique très hétérogène. Leur prévalence réelle est inconnue, mais on estime qu'ils sont rares, associés à moins de 1 % des cancers solides (2). Ils sont toutefois plus fréquents dans certains types de cancers, concernant, par exemple, 9,4 % des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (3). Si les SNP compliquent généralement des tumeurs malignes, ils peuvent également, plus rarement, compliquer des tumeurs bénignes comme illustré par les associations classiques myasthénie/thymome ou encéphalite anti-récepteur au glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDAR)/tératome ovarien. Les SNP représentent une urgence diagnostique parce que, d'une part, certains de ces syndromes sont curables et un retard thé-

(1) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Biologie clinique, CHU Liège, Belgique.
(3) Professeur émérite, Université de Liège, Belgique.

PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES

SUMMARY : Neurological paraneoplastic syndromes are non-metastatic complications of systemic cancers, often resulting from an immune response triggered by the crossed expression of neuronal antigens by tumour cells. Several neurological syndromes such as cerebellar degeneration, sensory neuronopathy, limbic encephalitis, encephalomyelitis or the Lambert-Eaton myasthenic syndrome are most often paraneoplastic and require prompt cancer screening, particularly if the patient shows risk factors for cancer. Although there are many exceptions to this rule, a given syndrome is often associated with a particular antibody and the corresponding tumour. A prompt diagnosis of neurological paraneoplastic syndrome is of major importance as it often reveals the underlying tumour. The treatment relies on both the elimination of the neoplasia and the control of the immune response.

KEYWORDS : *Cancer - Immunotherapy - Neurological paraneoplastic syndromes*

rapeutique entraînera une perte neuronale définitive responsable de séquelles et, d'autre part, dans environ 70 % des cas, la découverte du syndrome neurologique précède le diagnostic du cancer lui-même, permettant ainsi de hâter sa prise en charge (4).

PHYSIOPATHOLOGIE

Déjà suggéré dès les années 1960 (5), il est maintenant admis que les SNP sont médiés par le système immunitaire comme en témoigne leur association à certains anticorps dirigés contre différents composants intra- ou extracellulaires du système neuromusculaire (6). Il existe deux grands types physiopathologiques de SNP selon la localisation des neuro-antigènes, intracellulaires ou membranaires. Les anticorps dirigés contre un antigène intracellulaire (également appelés anticorps «onconeuronaux» ou anticorps paranéoplasiques classiques) sont pratiquement toujours associés à un cancer, mais leur rôle pathogène est faible et ne constitue pas le mécanisme pathologique principal. Ce dernier serait essentiellement médié par les lymphocytes T cytotoxiques, responsables d'une destruction neuronale irréversible expliquant la mauvaise réponse au traitement (7). Par contre, les syndromes neurologiques avec anticorps dirigés contre des antigènes membranaires peuvent être associés, ou non, à un cancer. Les anticorps sont alors pathogènes et le traitement est généralement efficace s'il est précoce (8, 9).

Le mécanisme évoqué, et généralement admis, aboutissant à cette réaction immunitaire inappropriée est celui du mimétisme moléculaire, à savoir une réaction immunitaire acquise croisée contre un antigène tumoral également présent au niveau de certaines cellules du système nerveux (2).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La première étape de la démarche diagnostique est une anamnèse approfondie et un examen clinique minutieux permettant au clinicien de récolter les symptômes et les signes dont, les ayant reconnus, il doit faire l'intégration syndromique. En effet, certains syndromes, repris dans le **Tableau I** et dont les plus classiques seront décrits ci-dessous, doivent expressément faire évoquer une origine paranéoplasique, particulièrement si le patient présente des facteurs de risque de développer un cancer, s'il a déjà un cancer actif ou s'il a des antécédents de néo-

plasie traitée, auquel cas il faudra évoquer soit une récurrence, soit un nouveau cancer (10). Enfin, de manière générale, l'évolution subaiguë d'un syndrome neurologique est un drapeau rouge qui doit faire évoquer une origine paranéoplasique.

L'étape suivante est de tester l'hypothèse du syndrome paranéoplasique par la réalisation de différents examens complémentaires, notamment la recherche des anticorps associés à ces syndromes. Les **Tableaux II** et **III** reprennent la plupart des anticorps connus à l'origine des différents SNP, les cancers associés, une estimation pour chaque catégorie de la fréquence de l'origine paranéoplasique de ces syndromes et une appréciation de leur réponse au traitement (11). En pratique, nous préconisons de rechercher les anticorps d'abord par immunofluorescence indirecte et, si cette technique rend un résultat positif, de le confirmer soit par un immunodot, soit par une recherche sur cellules transfectées. Si la recherche des anticorps de surface cellulaire est négative dans le sérum, elle devrait être complétée par leur recherche dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) où leur titre est parfois plus élevé, comme c'est le cas pour les anticorps anti-NMDAR (12). Pour les anticorps onconeuronaux classiques, la recherche dans le sérum est, en général, suffisante, à l'exception des anticorps anti-Tr qui devraient également être recherchés dans le LCR (13). Bien qu'essentielle, la recherche de ces anticorps a, cependant, des limites : leur absence ne permet pas d'exclure un syndrome paranéoplasique puisque seuls 60 % des SNP touchant le système nerveux central et moins de 20 % de ceux touchant le système nerveux périphérique sont associés à des anticorps connus (14). De même, ces derniers peuvent être retrouvés chez certains patients souffrant d'un cancer, mais sans SNP, le plus souvent à titre plus faible (15).

D'autres examens complémentaires peuvent être réalisés pour étayer le diagnostic syndromique.

- En plus d'être utile à la recherche des anticorps paranéoplasiques, l'analyse du LCR permet souvent de mettre en évidence une pléiocytose modérée, une hyperprotéinorachie ou la présence de bandes oligoclonales, signe que le processus est immunomédié (16). Elle permet aussi d'écartier certains diagnostics différentiels, notamment les étiologies infectieuses ou infiltratives. Cependant, l'absence d'anomalie dans le LCR ne permet, en aucun cas, d'exclure un SNP.

Tableau I. Classification «topographique» des syndromes neurologiques paranéoplasiques.

Syndromes classiquement paranéoplasiques	Syndromes potentiellement paranéoplasiques
ENCÉPHALE	
Encéphalite limbique	Encéphalite du tronc cérébral
Encéphalomyélite	Myélopathie
Dégénérescence cérébelleuse	Névrite optique
Opsoclonus/myoclonus	Rétinopathie paranéoplasique (surtout mélanome)
MOELLE ÉPINIÈRE	
Encéphalomyélite	Syndrome de l'homme raide
	Maladie motoneuronale
	Myélite
	Myélite nécrosante
	Myéloneuropathie
SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE	
Ganglionopathie (neuropathie sensitive)	Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice
Pseudo-obstruction intestinale	Multineuropathie due à une vascularite paranéoplasique
Cas particulier : neuropathies des paraprotéïnémies	Neuromyotonie acquise
	Neuropathie autonome
JONCTION NEUROMUSCULAIRE	
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Myasthénie grave
SYSTÈME MUSCULAIRE	
	Myopathie inflammatoire

Tableau II. Principaux anticorps anti-antigènes neuronaux intracellulaires¹.

Anticorps	Syndromes paranéoplasiques correspondants	Types de cancers les plus souvent associés	Fréquence de la nature paranéoplasique de la combinaison syndrome-anticorps	Réponse au traitement ²
Anti-Amphiphysine	Syndrome de la personne raide Encéphalomyélite	Sein Cancer pulmonaire à petites cellules	Toujours	Médiocre
Anti-CRMP5 ³ (Anti-CV2)	Névrite optique Syndrome cérébelleux Encéphalomyélite	Cancer pulmonaire à petites cellules Sein	Élevée	Médiocre
Anti-GAD65	Syndrome de la personne raide Encéphalite limbique Ataxie cérébelleuse	Thymome Carcinome rénal	Rare	Bonne dans le syndrome de l'homme raide Médiocre dans les autres cancers
Anti-HU (ANNA-1)	Encéphalite limbique Encéphalomyélite Neuropathie sensitive (ganglionopathie)	Cancer pulmonaire à petites cellules Tumeurs neuro-endocrines Rétinoblastome (enfant)	Toujours	Médiocre
Anti-KLHL11	Ataxie cérébelleuse Encéphalite du tronc cérébral Encéphalite limbique Opsoclonus-myoclonus	Tératome Séminome	Élevée	Peu de recul
Anti-Ma1	Encéphalite limbique Encéphalite du tronc cérébral	Cancer pulmonaire non à petites cellules Autres cancers	Toujours	Médiocre
Anti-Ma2	Encéphalite limbique Encéphalite du tronc cérébral	Testicule (et autres cancers des cellules germinales) Cancer pulmonaire non à petites cellules	Toujours	Bonne si le cancer du testicule est diagnostiqué et traité Médiocre dans les autres cancers
Anti-Ri (ANNA-2)	Syndrome cérébelleux Opsoclonus-myoclonus	Sein Ovaire Cancer pulmonaire à petites cellules Neuroblastome (enfant)	Toujours	Médiocre
Anti-TR	Syndrome cérébelleux	Maladie de Hodgkin	Toujours	Médiocre
Anti-Yo (PCA-1)	Syndrome cérébelleux	Ovaires Utérus et annexes Sein	Toujours	Médiocre

¹ Tableau traduit et légèrement modifié de (11).
² Traitement immunosuppresseur et/ou traitement du cancer associé.
³ CRMP5 : Collapsin response-mediator protein 5. Cette protéine est oligodendrocytaire. GAD65: glutamic acid decarboxylase 65kDa.
ANNA1 et 2: anti-neuronal nuclear antibody of types 1 et 2. KLHL11: Kelch-like protein 11. Les initiales ne correspondent pas à des protéines identifiées. Le nom est empirique, par exemple les initiales du premier patient chez qui les anticorps ont été mis en évidence.

- L'électroencéphalogramme et l'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire (IRM) ne montrent souvent que des anomalies aspécifiques. Néanmoins, d'une part, elles permettent d'exclure certains diagnostics différentiels, notamment les métastases, et d'autre part, elles sont utiles dans le diagnostic de certains syndromes particuliers, comme nous le verrons ci-dessous (17).

- L'électroneuromyographie (ENMG) est essentielle dans le diagnostic de la myasthénie grave, du syndrome de Lambert-Eaton, des myopathies inflammatoires et des syndromes neuromyotoniques. Les caractéristiques électrophysiologiques précises de ces différents

syndromes dépassent le cadre que nous nous sommes fixés pour cette revue et ne seront pas détaillées.

Enfin, si elle n'est pas déjà connue, l'étape suivante est, à l'évidence, de rechercher une tumeur sous-jacente. Les tumeurs les plus souvent associées à un syndrome paranéoplasique chez l'adulte sont les cancers du poumon, du sein, du testicule ou de l'ovaire, les thymomes, les tumeurs neuroendocrines et les lymphomes (8). L'association d'un syndrome et d'un anticorps donné peut être relativement spécifique d'un cancer, mais cette règle souffre de nombreuses exceptions. Ainsi, si la recherche ciblée d'un cancer spécifique se révèle infruc-

Tableau III. Principaux anticorps anti-antigènes de surface membranaire¹.

Anticorps	Syndromes paranéoplasiques correspondants	Tumeurs les plus souvent associées	Fréquence de la nature paranéoplasique de la combinaison syndrome-anticorps	Réponse au traitement ²
Anti-nAChR	Myasthénie	Thymome	15 %	Bonne mais souvent différée
Anti-AMPA ³	Encéphalite limbique	Sein Poumon Thymus	Élevée	Souvent bonne
Anti-LGI1/ Anti-CASPR2 ⁴	Encéphalite limbique Crises dystoniques facio-brachiales Neuromyotonie et syndrome de Morvan Dégénérescence cérébelleuse	Thymome (surtout dans le cas des patients positifs pour les deux AC)	Variable	Médiocre le plus souvent
Anti-GABA _B R ⁵	Encéphalite limbique État de mal épileptique	Cancer pulmonaire à petites cellules	Élevée	Médiocre
Anti-mGLUR1 ⁶	Syndrome cérébelleux	Maladie de Hodgkin	Élevée	Bonne
Anti-mGLUR2 ⁶	Syndrome cérébelleux	Cancer pulmonaire à petites cellules	Élevée	Variable

¹ Tableau traduit et légèrement modifié de (11).
² Traitement immunosuppresseur et/ou traitement du cancer associé.
³ Récepteur au glutamate de type AMPA.
⁴ LGI1: Leucine-rich glioma inactivated1; CASPR2: Contactin associated protein 2.
⁵ GABA_BR: récepteur à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) de type 2.
⁶ mGLUR : récepteur au glutamate de type métabotrope.

teuse, le TEP-FDG du corps entier, éventuellement associé à une mammographie, est une approche complémentaire essentielle. Si l'évaluation initiale est négative, il est recommandé de répéter le TEP-FDG à 3 mois puis, tous les 6 mois pendant 4 ans (18). Si le cancer retrouvé ne concorde pas avec le syndrome ou l'anticorps identifié, la poursuite des explorations à la recherche d'un second cancer doit être envisagée (19).

DESCRIPTION DES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES CLASSIQUES

Il n'y a, en réalité, pas de région du système nerveux central ou périphérique qui ne puisse être la cible de l'atteinte immunologique au cours des syndromes paranéoplasiques. Le **Tableau I** en établit la liste en les classant selon deux critères : la localisation lésionnelle et la probabilité d'une étiologie paranéoplasique. La plupart de ces syndromes sont bien connus des praticiens. Seules les caractéristiques des syndromes classiques (qui imposent de considérer d'emblée une étiologie paranéoplasique) seront détaillées ici.

1) ENCÉPHALOMYÉLITE

L'encéphalomyélite est responsable d'un tableau complexe qui, de façon subaiguë

(semaines ou mois), touche de multiples régions du système nerveux central, provoquant une altération de la conscience, des troubles du comportement, des troubles de la mémoire (atteinte limbique), aussi bien qu'une ou des atteintes de nerfs crâniens, des vertiges, une ataxie et des signes d'atteinte de la moelle épinière (17).

2) ENCÉPHALITE LIMBIQUE

L'encéphalite limbique se caractérise par des troubles perceptuels (hallucinations, illusions), des manifestations psychiatriques subaiguës, (comportements anormaux), et des troubles de la mémoire (surtout l'encodage de faits récents). Des crises comitiales d'origine temporale sont fréquentes et peuvent culminer en un état de mal convulsif ou non. L'EEG est évidemment anormal et l'IRM en pondération T2 montre généralement un hypersignal temporal uni- ou bilatéral qui augmente au fil du temps, mais peut régresser lorsque le traitement est efficace (20). Le syndrome peut s'associer tant à des anticorps onconeuronaux classiques que membranaires.

3) DÉGÉNÉRESCENCE CÉRÉBELLEUSE PARANÉOPLASIQUE

La dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique se manifeste par l'apparition généralement subaiguë (en quelques semaines) d'un syndrome cérébelleux classique associant une ataxie tronculaire et segmentaire, une dysarthrie

et un nystagmus. Le LCR montre un profil inflammatoire; l'IRM est le plus souvent normale mais peut montrer tardivement des signes d'atrophie cérébelleuse. On retrouve un anticorps onco-neuronal classique dans environ 60 % des cas. La réponse au traitement est généralement médiocre (8).

4) SYNDROME OPSOCLONUS-MYOCLONUS

Le syndrome opsoclonus-myooclonus associe des mouvements anarchiques conjugués des yeux (opsoclonus), une ataxie, des myoclonies erratiques, une irritabilité et des troubles du sommeil. Les cancers les plus souvent associés sont le neuroblastome chez l'enfant et le cancer du sein ou du poumon à petites cellules chez l'adulte (21).

5) SYNDROME DE LAMBERT-EATON

Le syndrome de Lambert-Eaton est une affection qui, par la production d'anticorps pathogènes dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendant (VGCC) de type P/Q et N, concerne le versant présynaptique de la jonction neuro-musculaire et des synapses cholinergiques du système nerveux autonome. Il est paranéoplasique dans 60 % des cas et, le plus souvent, associé à un cancer du poumon à petites cellules. La faiblesse musculaire prédomine au niveau proximal des membres inférieurs et le premier symptôme est souvent un trouble de la marche. Elle progresse, ensuite, de proximal à distal et de caudal à rostral. L'atteinte respiratoire est possible, mais exceptionnelle. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis au repos, mais peuvent réapparaître après un exercice. Le diagnostic est donné soit par l'électrophysiologie, soit par la biologie clinique. La stimulodétection à l'ENMG montre un décrement significatif (> 10 %) lors de la stimulation à basse fréquence (3 Hz) et un incrément important (> 100 %) lors de la stimulation à fréquence élevée (30-50 Hz) ou après une contraction volontaire soutenue. Le laboratoire de biologie peut détecter des anticorps anti-VGCC ou anti-SOX1 dans le sérum (22).

6) NEURONOPATHIES SENSITIVES

Les neuronopathies sensitives (ou ganglioniopathies) sont le résultat d'une atteinte inflammatoire des corps cellulaires situés dans les ganglions des racines dorsales. Elles se manifestent par une atteinte soit sensitive pure, soit sensitive et dysautonomique. Elles sont paranéoplasiques dans plus de la moitié des cas. Dans cette affection, il n'y a pas de défi-

cit moteur. Cliniquement, c'est l'atteinte de la proprioception qui domine : perte du sens de position des membres, mouvements pseudo-athétoïdes des mains, ataxie sévère à la station debout avec signe de Romberg et à la marche singulièrement dans la pénombre. La pallesthésie est abolie tout comme les réflexes. Le patient peut également se plaindre de douleurs et d'une sensation d'engourdissement des membres, souvent asymétriques (23). L'ENMG montre une atteinte axonale sensitive pure et non longueur-dépendante, confirmant ainsi le diagnostic.

7) MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Les myopathies inflammatoires représentent un groupe très hétérogène de maladies systémiques qui ont en commun une atteinte des muscles striés. On en distingue au moins quatre sous-catégories selon leurs caractéristiques cliniques, l'anticorps retrouvé dans le sérum et, surtout, les caractéristiques histologiques sur la biopsie musculaire. La recherche d'une tumeur associée est indispensable lorsque les anticorps dirigés contre nuclear matrix protein 2 (NXP2) ou transcription intermediary factor 1 gamma (TIF1gamma) sont mis en évidence (24).

TRAITEMENT

Il n'y a guère, pour ces syndromes rares, d'études contrôlées et les recommandations se basent surtout sur des rapports de cas ou de petites séries. Le traitement étiologique comporte deux axes principaux : l'élimination de l'antigène par le traitement du cancer responsable et le contrôle de la réponse immunitaire. Les traitements à visée immunologique comprennent principalement les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques en première ligne ainsi que le cyclophosphamide et le rituximab en seconde ligne. En cas d'atteinte sévère, un traitement de seconde ligne d'emblée peut être envisagé.

Lorsque l'antigène est intracellulaire, la réponse aux traitements ciblant directement les anticorps (plasmaphèreses, immunoglobulines intraveineuses) est généralement médiocre et la réponse aux autres traitements reste modeste. En cas d'antigène de surface membranaire, l'efficacité est globalement, mais pas systématiquement, meilleure. Dans tous les cas, l'initiation précoce du traitement est essentielle (25). Enfin, le développement d'un syndrome paranéoplasique chez un patient dont le traitement

anticancéreux est un inhibiteur de point de contrôle immunitaire doit être considéré comme un effet secondaire du traitement et ce dernier devrait, par conséquent, être immédiatement arrêté (2).

BIBLIOGRAPHIE

- Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999;**9**:275-84.
- Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;**16**:535-48.
- Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology* 2015;**85**:235-9.
- Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001;**124**:1138-48.
- Wilkinson PC, Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;**88**:529-83.
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;**257**:509-17.
- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;**8**:380-90.
- Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 2015;**27**:489-95.
- 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.
- Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;**81**:937-9.
- Galli J, Greenlee J. Paraneoplastic diseases of the central nervous system. *F1000Res* 2020;**9**:F1000 Faculty Rev-167.
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;**13**:167-77.
- Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003;**60**:230-4.
- 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**:330-5.
- Armangue T, Santamaria J, Dalmau J. When a serum test overrides the clinical assessment. *Neurology* 2015;**84**:1379-81.
- Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. PNS Euronetwork. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;**81**:42-5.
- Tirthani E, Said MS, Smith RG, et al. Paraneoplastic Encephalomyelitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2020.
- 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.
- Leyhe T, Schüle R, Schwärzler F, et al. Second primary tumor in anti-Ma1/2-positive paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurooncol* 2006;**78**:49-51.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;**123**:1481-94.
- Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus-myoclonus syndrome in adults. *J Neurol* 2019;**266**:1541-8.
- Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neural Clin* 2018;**36**:379-94.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2017;**30**:513-20.
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018;**17**:816-28.
- Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Oncol Rep* 2018;**20**:92.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr N. Lambert, Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Nicolas.lambert@chuliege.be