

Anticorps anti-neuronaux dans les atteintes du système nerveux central

L. Arlettaz¹, C. Bonvin², E. Dayer¹, Institut Central des Hôpitaux¹, Centre Hospitalier du Valais Romand², Hôpital du Valais, Sion

Les anticorps anti-neuronaux représentent un groupe d'auto-anticorps retrouvés chez des patients qui souffrent de syndromes neurologiques paranéoplasiques ou auto-immuns. Une trentaine d'anticorps ont été découverts depuis 1983, tous dirigés contre des protéines neuronales. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques associés à ces anticorps sont rares (moins d'un patient cancéreux sur 10'000) [1]. La présence des anticorps peut précéder de plusieurs mois la découverte de la tumeur, qu'il faut donc rechercher activement. Ils peuvent aussi être détectés en l'absence de tout processus tumoral, notamment dans les encéphalites auto-immunes [2, 3].

Classification

Ces anticorps sont classés en trois groupes, selon les travaux de Lancaster et Dalmau [2]. Le **groupe 1a** comprend les anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux intracellulaires. Ces anticorps sont fortement associés à la présence de cancer (>70%). Le **groupe 1b** comprend des anticorps à cible intracellulaire synaptique. Dans le **groupe 2**, on trouve les anticorps dirigés contre des récepteurs membranaires (tableau).

Physiopathologie

Deux mécanismes physiopathologiques distincts semblent exister, selon le type d'anticorps présent chez le patient [3].

Les anticorps paranéoplasiques du groupe 1a, dont la découverte implique presque toujours la présence d'un cancer, **ne sont pas directement pathogènes**. Les troubles neurologiques associés répondent à des mécanismes lymphocytaires T cytotoxiques. Le pronostic neurologique est en général réservé.

Les anticorps des groupes 1b et 2 **sont directement pathogènes**. Ces anticorps induisent des dysfonctions neurologiques en interagissant avec le récepteur qu'ils lient. Les syndromes associés sont appelés encéphalites auto-immunes. Les mêmes anticorps et syndromes peuvent être retrouvés chez des patients avec ou sans tumeur. Ces maladies répondent bien aux traitements immunosuppresseurs.

Quand rechercher des anticorps anti-neuronaux ?

Les anti-neuronaux sont recherchés presque exclusivement par les neurologues, en présence de patients avec des troubles neurologiques caractéristiques.

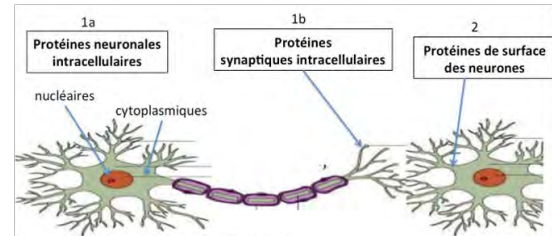
Pour les anticorps du groupe 1a, il existe une grande hétérogénéité de tableaux cliniques, selon les patients et selon les anticorps, ce qui complique grandement l'approche diagnostique [3]. Par exemple, la présence d'anti-Yo est fortement associée à un cancer ovarien ou mammaire. Le syndrome paranéoplasique associé est une dégénérescence cérébelleuse isolée. Il en est de même pour l'anti-Tr, qui est associé à des lymphomes de Hodgkin. La présence d'un anti-Ri fait rechercher un cancer ovarien, mammaire ou un cancer pulmonaire à petites cellules. Les maladies paranéoplasiques associées sont plus hétérogènes et comprennent une dégénérescence cérébelleuse avec un opsoclonus-myoclonus, une encéphalite limbique, une myélite ou une rhombencéphalite (tableau).

En ce qui concerne les anticorps du groupe 2, on retrouve des tableaux cliniques relativement caractéristiques selon la présence de l'un ou l'autre de ces anticorps. Par exemple, les anti-NMDR sont associés à un tableau clinique évolutif, comprenant successivement des troubles psychiatriques, des mouvements anormaux, une épilepsie et finalement un coma. Une tumeur est fréquemment retrouvée chez la femme entre 12 et 45 ans (tératome ovarien), mais est par contre très rare chez les filles plus jeunes ou les hommes adultes. Les anti-GABA_BR sont associés à des épilepsies très sévères.

Finalement, les anticorps du groupe 1b sont associés à une maladie rare, appelée « syndrome de la personne raide », qui se présente avec une rigidité des membres et du tronc. Ces anticorps peuvent aussi produire des épilepsies réfractaires (tableau).

Méthodes de détection

Etant donné le grand nombre d'anticorps et l'hétérogénéité des maladies associées, une recherche en bloc de groupes complets d'anticorps est beaucoup plus informative qu'une recherche spécifique d'un anticorps donné [4].



« Paranéoplasiques » groupe 1a	« Non-paranéoplasiques » groupe 1b et groupe 2	
Anticorps		
Hu, Ri, Zic4, Ma1, Ma2/Ta Yo, PCA2, Tr, PKCY, Ca ANNA3, Sox1, CV2/CRMP5	GAD, Amphiphysin, ARHGAP2, Gephyrin	Lgi1, Caspr2, AMPAR, NMDAR, GluR1, GluR5, Homer 3, GABAR B1, GABA(B)R, GlyR, DPPX, anti-RACH
Exemple de pathologies associées à ces anticorps		
-Dégénérescence cérébelleuse -Encéphalomyélite -Opsoclonus myoclonus -Rhombencéphalite -Encéphalite limbique	-Syndrome de la personne raide -Encéphalite limbique -Epilepsie réfractaire	-Encéphalite limbique -Troubles cognitifs progressifs -Troubles de la mémoire -Démence -Symptômes psychiatriques -Epilepsie -Troubles moteurs

Tableau : Les anticorps antineuronaux et les pathologies associées. Adapté de RL Humbel.

Dans ce sens, plusieurs méthodes de détection sont utilisées pour le dépistage ou l'identification des anticorps, selon la localisation de l'antigène au sein des neurones. Ces méthodes détectent en général plusieurs anticorps en une ou deux étapes.

Pour les anticorps du groupe 1a et 1b [5], le dépistage est effectué au moyen d'une immunofluorescence indirecte sur coupes de cervelets de singes (méthode utilisée à l'ICH). La localisation et l'aspect de la fluorescence orientent vers la cible de l'anticorps. L'identification (confirmation) de l'antigène cible est effectuée par un Immunodot (Dot anti-neuronaux, Euroimmun, méthode utilisée à l'ICH). Dans ce test, des antigènes hautement purifiés sont fixés sur des bandelettes. Le sérum (ou le LCR) du patient est incubé sur les bandelettes. Si le patient possède des anticorps anti-neuronaux, ces derniers lient l'antigène cible et sont révélés par une méthode enzymatique. Le laboratoire peut rendre un résultat qualitatif (négatif ou positif) pour chaque anticorps, en une seule étape. Les anticorps recherchés à l'ICH par cette méthode sont les suivants : anti-Hu, Ri, Yo, PCA-Tr, SOX1, Ma2/Ta, Zic4, CV2, GAD, Amphiphysin.

L'immunofluorescence et l'Immunodot sont effectués d'office pour chaque patient.

Les anticorps du groupe 2 ne sont pas détectés en immunofluorescence sur cervelet. Si ces anticorps sont recherchés, d'autres méthodes doivent être utilisées, comme un ELISA, un Western-Blot et un Radioimmunoassay. Ces anticorps peuvent aussi être révélés par immunofluorescence sur cellules transfectées qui expriment spécifiquement les protéines d'intérêt. Pour l'instant, ces analyses sont sous-traitées (anti-NMDR, anti-AMPA, anti-VGKC (LGI1 et CASPR-2), anti-GABA_BR...), mais seront disponibles à l'ICH dans le futur [6].

Références

- [1] Berger B et Al. « Non-classical » paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to « classical » syndromes – More frequent than expected. Journal of the Neurological Sciences 2015 ;352 :58-61
- [2] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigen-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nature Reviews Neurology 2012 ;8(7) :380-90
- [3] Höftberger R, Rosenfeld MR and Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. Current Opinion in Oncology 2015 ;27(6) :489-95
- [4] Mayo Clinic : Mayo Medical Laboratories. Encephalopathy, Autoimmune Evaluation. MayoMedicalLaboratories.com
- [5] Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. Continuum (Minneapolis) 2015 ;21(2) :452-475
- [6] Tableau complet des anticorps et des syndromes paranéoplasiques associés, cf. UpToDate®, 2015 Paraneoplastic antibodies.

Personnes de contact

Dr Eric Dayer, PD
Dr Lionel Arlettaz, MD, PhD
Dr Christophe Bonvin

eric.dayer@hopitalvs.ch
lionel.arlettaz@hopitalvs.ch
christophe.bonvin@hopitalvs.ch