

Ac anti-neurones

Les anticorps anti-neurones ou anti-onconeuronaux sont mis en évidence dans des syndromes neurologiques paranéoplasiques, qui correspondent généralement à des atteintes du système nerveux central (SNC), mais qui touchent parfois le système nerveux périphérique (SNP). Ces syndromes sont rares, affectant moins de 1 % des patients atteints de cancers. Ils ne sont liés ni à un envahissement métastatique, ni à des complications infectieuses ou métaboliques, mais sont dus à des réactions autoimmunes déclenchées par le cancer, et dirigées contre des antigènes communs aux cellules nerveuses et aux cellules cancéreuses, appelés *antigènes onconeuronaux*.

Les anticorps anti-neurones sont associés à une gamme restreinte de cancers : cancer pulmonaire à petites cellules, cancers du sein et de l'ovaire, cancer du testicule, maladie de Hodgkin et thymome.

Depuis la caractérisation de l'anticorps anti-Hu en 1983, plus d'une dizaine d'autres anticorps anti-onconeuronaux ont été décrits, et sont devenus de recherche courante en pratique clinique. Leur possible rôle pathogène n'a cependant pas été démontré. Ces anticorps, de classe IgG, peuvent être recherchés dans le sérum ou le LCR. Ils sont très spécifiques dans le diagnostic des troubles neurologiques d'origine paranéoplasique (> 90 %), mais 30 à 50 % des patients n'ont pas d'anticorps détectables.

Les signes neurologiques précèdent souvent la découverte du cancer. Ils apparaissent de façon subaiguë en quelques semaines, voire quelques jours, et peuvent être invalidants. La majorité des cancers survient dans les 2 ans qui suivent le début des troubles neurologiques. C'est pourquoi la mise en évidence de ces anticorps est d'un grand intérêt, car elle permet de reconnaître l'origine de l'affection neurologique, et de guider la recherche de la tumeur, à un stade précoce, où elle peut encore être traitée. Des travaux récents ont montré que plusieurs autoanticorps pouvaient coexister, ce qui conduit à la recommandation d'établir un « profil » d'anticorps anti-onconeuronaux.

Anticorps anti-Hu ou ANNA-1 (anti-neuronal nuclear antibody type 1)

Les autoanticorps anti-Hu sont les anticorps anti-neuronaux les plus fréquemment rencontrés. La neuronopathie sensitive subaiguë (NSS) ou syndrome de Denny-Brown est la manifestation la plus classique. Elle inaugure le syndrome paranéoplasique dans la majorité des cas. L'installation est subaiguë en quelques

jours à quelques mois, asymétrique et le plus souvent distale. Le tableau associe des paresthésies souvent très douloureuses, une hypo-esthésie et une ataxie. La neuropathie débute par les membres supérieurs mais touche les 4 membres. Les autres signes neurologiques peuvent être une encéphalomyélite ou une ataxie cérébelleuse. L'atteinte du SNP (10–30 % des patients) associe une hypotension orthostatique, des troubles de motilité intestinale. Les anti-Hu sont retrouvés dans les cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules (80 % des cas), plus rarement les neuroblastomes, le cancer prostatique, le rhabdomyosarcome, le séminome...

Leur recherche est indiquée en cas de syndrome neurologique inexplicé d'installation aiguë ou subaiguë. Leur recherche dans le LCR peut être justifiée. En effet, on peut mettre en évidence une synthèse intrathécale des autoanticorps en cas d'atteinte du SNC.

Les anti-Hu sont recherchés par IFI sur coupe de cervelet de singe. On observe un marquage des noyaux des neurones et du cytoplasme, et du noyau des cellules de Purkinje. Tous les neurones sont marqués, aussi bien ceux du SNC que ceux du SNP. Cette caractéristique permet de les différencier des anticorps anti-Ri qui ont le même aspect de fluorescence sur cervelet de singe : seuls les anti-Hu marquent les neurones des plexus mésentériques sur estomac de souris en IFI (et non les anti-Ri). Il faut écarter la présence d'anticorps anti-nucléaires sur les substrats adaptés, et de plus une confirmation par western blot ou immunoblot utilisant l'antigène recombinant HuD est indispensable. Ces anticorps reconnaissent plusieurs protéines de 35 à 45 kDa appartenant à la famille des protéines Hu (HuA, HuB, HuC, HuD), qui comportent 3 motifs appelés RRM (*RNA recognition motif*) qui les rendent aptes à fixer l'ARN messager. HuA, B et C sont uniquement exprimées dans le système nerveux, alors que la protéine HuD est aussi présente dans les cellules tumorales des malades porteurs d'un cancer du poumon à petites cellules.

L'évolution tumorale est plus lente chez les patients qui présentent ces autoanticorps. Le traitement de la tumeur n'amende en général pas les troubles neurologiques, qui évoluent pour leur propre compte.

Anticorps anti-Ri ou ANNA-2

Les anti-Ri marquent le noyau des neurones, mais exclusivement ceux du SNC. Ils reconnaissent 2 protéines de 50 et 80 kDa spécifiques des neurones du SNC. Ils sont détectés dans les tableaux d'opsoclonies-myoclonies avec ataxie cérébelleuse, associés principalement à des cancers du sein ou du poumon à petites cellules.

Anticorps anti-Yo ou APCA-1 (anti-purkinje cytoplasmic antibody type 1)

Les anti-Yo sont retrouvés dans le syndrome cérébelleux associé à des cancers gynécologiques dans 90 % des cas (ovaire, sein, utérus...), plus rarement à des cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules.

En IFI sur coupe de cervelet de singe, seul le cytoplasme des cellules de Purkinje est marqué, avec un aspect homogène ; l'anti-Yo est le seul anti-neurones identifié isolément, il n'est jamais associé à d'autres anti-onconeuronaux.

Comme les anti-Ri, les anti-Yo sont majoritairement retrouvés dans le sérum ou LCR de sujets de sexe féminin.

Les anticorps anti-cytoplasme des cellules de Purkinje « non-Yo » sont de deux types : les APCA-2 et les anti-Tr ou APCA-3.

Anticorps anti-PCA-2 ou APCA-2

Les APCA-2, parfois associés aux anti-Ri, s'observent dans le carcinome pulmonaire. L'atteinte neurologique correspond à une encéphalite limbique, une encéphalite subaiguë du tronc cérébral, une ataxie et une neuropathie à prédominance motrice.

Anticorps anti-Tr ou APCA-3

Les anti-Tr ou APCA-3 sont décelés dans le syndrome cérébelleux associé à la maladie de Hodgkin. Ces anticorps sont rares.

Anticorps anti-CV2 ou CRMP5 (collapsin response mediator protein 5)

Les anti-CV2 ou CRMP5 marquent le cytoplasme des oligodendrocytes. L'équipe de Honnorat a caractérisé par *immunoblotting* leur cible comme étant une protéine de 66 kDa, qui joue un rôle important dans la mise en place du système nerveux. Ces anticorps sont plus rares que les anti-Hu mais ils peuvent s'y associer (6 % des cas). L'atteinte neurologique est mixte, centrale (syndrome cérébelleux) et périphérique (neuropathie subaiguë prédominant aux membres inférieurs, sensitive ou sensitivomotrice). La neuropathie optique et l'uvéïte sont évocatrices. Le cancer en cause est le cancer du poumon à petites cellules ou le thymome. Cette pathologie peut être associée au syndrome de Lambert-Eaton. Les anti-CV2 sont plutôt identifiés chez des patients de sexe masculin.

Anticorps anti-Ma1 et Ma2 (Ta)

Les anti-Ma (Ma1, Ma2 ou Ta) reconnaissent des protéines d'une même famille. Les anti-Ma réagissent avec

les protéines Ma1 (37 kDa) et Ma2 (40 kDa) et les anticorps anti-Ta réagissent seulement avec la protéine Ma2 (40 kDa).

Les anti-Ta sont décrits chez des hommes jeunes ayant un cancer testiculaire et une encéphalite limbique. Les anti-Ma1 sont retrouvés chez des patients (hommes ou femmes) présentant une atteinte du tronc cérébral et du cervelet ainsi que diverses tumeurs (côlon, sein, poumon).

Anticorps anti-ANNA-3

Les anti-ANNA-3 marquent uniquement le noyau des cellules de Purkinje. Les patients présentent une encéphalite limbique, une neuropathie sensitive et un cancer pulmonaire à petites cellules.

Anticorps anti-amphiphysine

L'amphiphysine est une protéine de 128 kDa exprimée en forte quantité dans le SNC et le SNP, concentrée dans les terminaisons axonales où elle intervient dans l'exocytose des vésicules synaptiques.

Initialement décrits chez des patientes ayant un cancer du sein et un « syndrome de l'homme raide », les anticorps anti-amphiphysine sont aussi retrouvés dans des cancers gynécologiques et le cancer du poumon à petites cellules. Lorsque les anti-amphiphysine sont seuls, ils sont en rapport avec un cancer du sein, mais lorsqu'ils sont associés aux anti-Hu, il s'agit toujours d'un cancer du poumon.

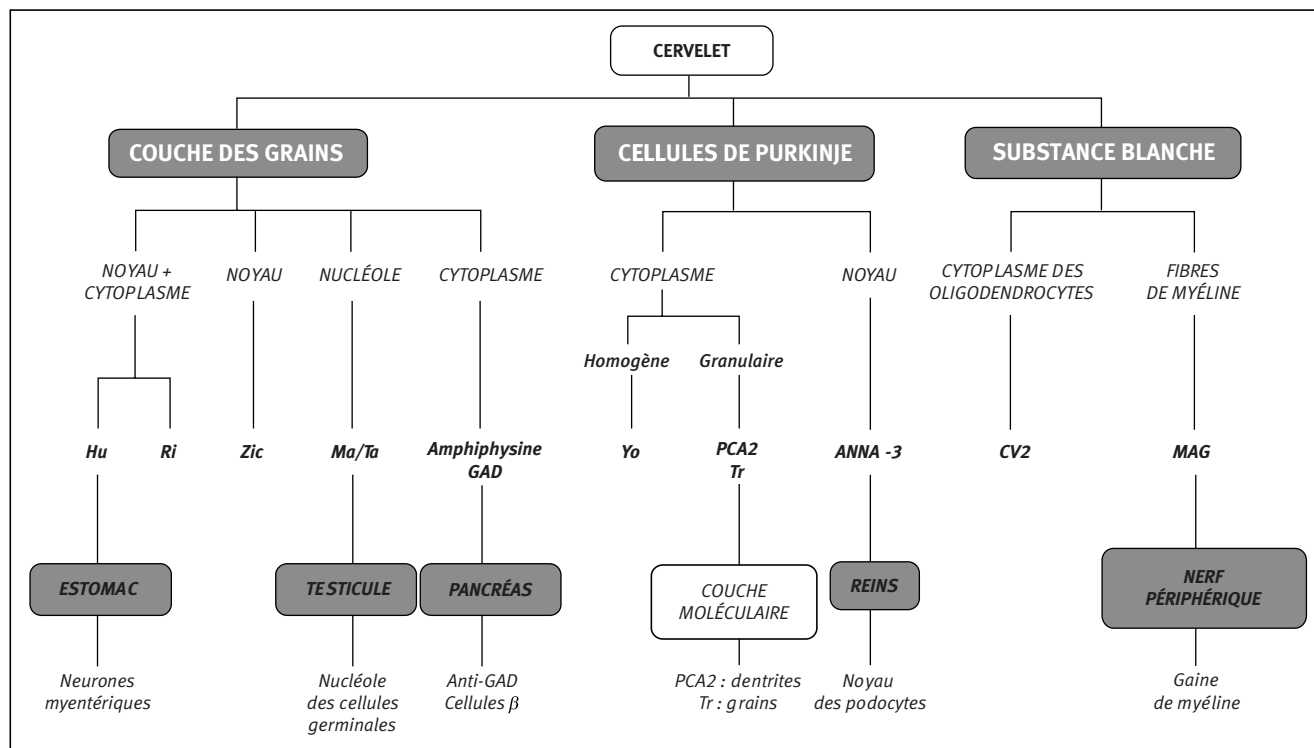
Les signes neurologiques les plus fréquents sont le syndrome de l'homme raide, des neuronopathies sensibles, des encéphalomyélites.

Tous les anticorps anti-neuronaux cités ci-dessus, même s'ils sont détectables en IFI sur coupes de cervelet de singe (dépistage au 1/50 sur sérum et pur pour le LCR, avec un anti-IgG), ou en immunohistochimie sur cryosections de cervelet de rat, doivent être confirmés par des techniques de western blot ou d'immunoblot utilisant des protéines recombinantes.

Anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants (CCVD)

Les anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants (CCVD), et particulièrement les CCVD de type P/Q, sont responsables du syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (myalgies, fatigabilité musculaire, ptosis, sécheresse des muqueuses buccales et conjonctivales). Dans 60 % des cas, ce syndrome peut être associé à une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique et au cancer du poumon à petites cellules. Des anti-Hu peuvent aussi être mis en évidence.

Figure 4



In : Humbel RL. – Anticorps antionconeuroaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques. – GEAI L'Info 2005 ; No 7 : p. 12

Anticorps anti-GAD (anti-acide glutamique décarboxylase)

Les anti-GAD sont retrouvés dans un syndrome myotonique, le syndrome de l'homme raide (*stiff-man syndrome*), caractérisé par une rigidité musculaire et des spasmes douloureux à type de tétanie, touchant les membres supérieurs puis le tronc et les jambes. En neurologie, les anti-GAD s'observent dans le syndrome de l'homme raide seul, ou dans des syndrome neurologiques paranéoplasiques avec ataxie cérébelleuse progressive. Le cancer associé peut être un thymome, un cancer du sein ou un cancer du poumon à petites cellules. Des anti-amphiphysine (sérum ou LCR) peuvent coexister avec ces anti-GAD.

L'autoantigène, la glutamate décarboxylase, est présent sous ses deux isoformes GAD 65 et GAD 67 dans les neurones GABAergiques du SNC, à la différence de la

GAD reconnue dans le diabète de type 1, présente au niveau des cellules β des îlots de Langerhans, uniquement sous l'isoforme GAD 65. Les titres des autoanticorps au cours des neuropathies sont considérablement plus élevés que dans le diabète (tableau 13, figure 4).

☞ *Ac anti-ADN, Ac anti-GAD, Ac anti-gangliosides, Ac anti-myéline et anti-MAG*

📖 Antoine JC, Camdessanché JP. Les neuropathies périphériques paranéoplasiques. *Rev Neurol (Paris)* 2004 ; **160** : 188-198.
 Camdessanché JP, Lassablière F, Meyronnet D, Féraud K, Absi L, Honnorat J, Antoine JC. Expression of the onconeuroal CV2/CRMP5 antigen in thymus and thymoma. *J Neuroimmunol* 2006 ; **174** : 168-173.
 Humbel RL. Anticorps antionconeuroaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques. *GEAI L'Info* 2005 ; N° 7 : 10-13.

Tableau 13. Caractéristiques des principaux antigènes onconeuronaux et associations cliniques

Dénominations	Localisation	Nature moléculaire (gènes)	Fonction	Manifestations neurologiques	Cancers associés
Hu, ANNA-1	Noyau des neurones SNC, SNP SN et tumeurs	HuA (45 kDa) HuB, Hel-N1 (35 kDa) HuC, ple (42 kDa) HuD (37 kDa)	Protéines avec 3 motifs RRM liant l'ARN Régulation de l'expression des gènes	Encéphalomyélite Encéphalite limbique Atrophie cérébrale Neuropathie sensitive Neurop. dysautonomique	Cancer bronchique pt cell. Neuroblastome, prostate, estomac, œsophage, sein
Ri, ANNA-2	Noyau des neurones SNC	Nova-1 (55 kDa) Nova-2 (80 kDa)	Protéines avec 3 motifs KH liant l'ARN Régulation de la maturation de l'ARN messenger	Encéphalite du tronc cérébral Ataxie Opsoclonie-myoclonie	Sein, ovaire, utérus Cancer bronchique pt cell.
Yo, APC-1	Cytoplasme des cellules de Purkinje	CDR1 (34 kDa) CDR2 (62 kDa)	Protéines portant une agrafe à leucine Fixation à l'ADN Régulation de la transcription	Dégénérescence cérébelleuse	Sein, ovaire, utérus Cancer bronchique pt cell.
APC-2	Cytoplasme des cellules de Purkinje	Protéine de 38 kDa	Inconnue	Encéphalomyélite	Cancer bronchique pt cell.
Tr, APC-3	Cytoplasme des cellules de Purkinje		Homologue du récepteur mGluR1	Dégénérescence cérébelleuse	Maladie de Hodgkin
Ma (Ta)	Nucléole dans certains noyaux des neurones	Protéine de 37 kDa	Inconnue	Encéphalite limbique et du tronc cérébral	Testicule Cancer bronchique pt cell.
ANNA-3	Noyau des cellules de Purkinje	Protéine de 170 kDa	Inconnue	Encéphalite limbique Ataxie Neurop. sensitivo-motrice	Cancer bronchique pt cell.
CV2, CRMP-5	Cytoplasme des oligodendrocytes	Protéine de 66 kDa homologue de la protéine Ulip	Progression et guidance axonale	Encéphalomyélite Dégénérescence cérébelleuse Chorée, neurop. sensitive	Cancer bronchique pt cell. Thymome
Zic	Noyaux des neurones de la couche granulaire	Zic 1 à Zic 5 Zic 2 (40 kDa)	Protéine à doigt de zinc Fixation de l'ADN Développement du SN	Opsoclonie-myoclonie	Cancer bronchique pt cell.
Amphiphysine	Cytoplasme des neurones (terminaisons axonales)	Protéine de 128 kDa	Protéine avec un domaine SH3 Endocytose des vésicules synaptiques	Raideur musculaire Encéphalomyélite Neurop. sensitive	Sein Cancer bronchique pt cell.

In : Humbel RL. – Anticorps antionconeuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques. – GEAI L'Info 2005 ; N° 7 : p.13.