

NEUROLOGIE ET AUTO-IMMUNITÉ

Editorial

Des auto-anticorps peuvent être rencontrés au cours de certaines neuropathies périphériques (environ 10 % des cas). Au cours des dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans le sens d'une meilleure systématisation de ces neuropathies. Ces progrès sont basés en partie sur la mise en évidence d'auto-anticorps reconnaissant des déterminants antigéniques du système nerveux. Ces progrès justifient maintenant la prescription de la recherche d'auto-anticorps, dans trois cadres nosologiques :

- Les neuropathies périphériques associées à une gammopathie monoclonale.
- Les pathologies du système nerveux périphérique associées aiguës (polyradiculonévrites) ou chroniques associées aux anticorps anti-gangliosides.
- Certains cas de neuropathies paranéoplasiques.

Ce 57^{ème} numéro de la lettre, est consacré à ces trois différents types de neuropathies et aux auto-anticorps impliqués.

Dr José Boucraut
Service d'Immunologie
Hôpital de la Conception
Marseille

Les neuropathies périphériques associées à une immunoglobuline monoclonale

10 à 15 % des neuropathies sont associées à la découverte d'une immunoglobuline monoclonale. La neuropathie est souvent révélatrice de la dysglobulinémie : elle est le plus souvent bénigne ou MGUS (Monoclonal Gammopathy or Undetermined Significance : faible taux et absence d'infiltrat lympho-plasmocytaire), mais il peut également s'agir d'une macroglobulinémie de Waldenström qui se complique dans 5 % des cas d'une neuropathie périphérique.

La recherche d'auto-anticorps est indiquée quand l'anomalie est une IgM monoclonale. L'activité auto-anticorps est, en général, dirigée contre la myéline. Plus rarement, la structure reconnue est le cytosquelette axonal ou la substance intercellulaire. La recherche d'anticorps anti-myéline est indiquée en présence d'une neuropathie sensitive ou sensitivo-motrice à prédominance sensitive, symétrique, touchant le plus souvent l'homme à la soixantaine, débutant aux membres inférieurs, d'évolution chronique. L'atteinte est démyélinisante, comme peut l'attester l'examen électrophysiologique et l'étude anatomique.

Les anticorps anti-myéline sont mis en évidence en IFI, sur coupe de nerf sciatique de singe (photos 1 et 2). La positivité se caractérise par une fluorescence plus ou moins homogène des gaines de myéline, centrées par l'axone non fluorescent. Il n'existe pas de relation entre le titre des auto-anticorps et la gravité clinique. Ainsi, une appréciation qualitative de la réactivité peut-être suffisante.

Il est utile de caractériser l'antigène reconnu. Une étude par western-blot ou par ELISA révèle dans la plupart des cas une réactivité contre la MAG (Myelin Associated Glycoprotein) dont l'intensité corrèle avec la réactivité observée en IFI (photo 3). Dans ces cas, on retrouve également une réactivité dirigée contre d'autres glycoprotéines du nerf périphérique et des sulfoglycolipides (SGPG-SGPLG)

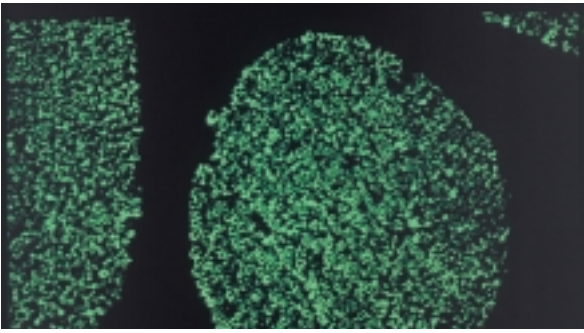


Photo 1 : Activité anti-myéline de type IgM détectée sur coupe de nerf sciatique de singe
(The Binding Site Company)

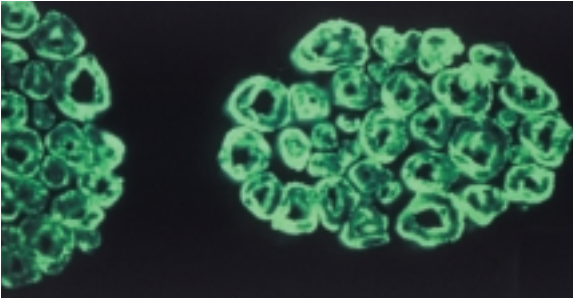


Photo 2 : Activité anti-myéline de type IgM détectée sur coupe de nerf sciatique de singe (sérum dilué au 1/50) (observé en plus fort grossissement).
(The Binding Site Company)

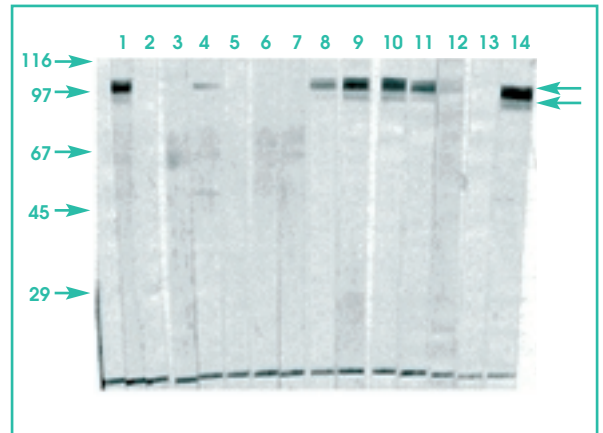


Photo 3 : Western-blot anti-myéline révélé avec un anti-sérum anti-Ig humaine d'isotype IgM marqué à la phosphatase alcaline. Révélation en présence de NBT/BCIP (sérum dilué au 1/200).

On observe une réaction contre deux protéines (bande 14). Une bande intense à 100 kD (la MAG) et une bande plus discrète à 90 kD (la d-MAG).

On remarque les différences d'intensité de marquage (bandes : 1, 4, 8, 9, 10 et 11).

José Boucrauf (Service d'Immunologie, Hôpital de la Conception, Marseille)

dont la recherche s'effectue par immuno-empreinte après chromatographie en couche mince. En effet, l'épitope reconnu correspond à un oligo-saccharide commun à tous ces antigènes.

Dans certains cas, on observe une réactivité dirigée contre le SGPG et/ou d'autres glycolipides en l'absence de réactivité contre la MAG. Les tableaux cliniques sont, dans ces cas, moins homogènes tant sur le plan clinique qu'anatomique. La présence d'anticorps anti-SGPG est par ailleurs décrite dans de nombreux syndromes cliniques même en l'absence d'immunoglobuline monoclonale.

Auto-anticorps anti-gangliosides et neuropathies

La recherche des anticorps anti-gangliosides est indiquée dans 5 cadres cliniques.

■ Neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction (NMBC) :

L'apparition de troubles moteurs, avec ou sans amyotrophie, sans troubles sensitifs, asymétriques et lentement progressifs justifie la recherche d'anticorps anti-GM1 par ELISA ou chromatographie sur couche mince. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de blocs de conduction persistants à l'examen électrophysiologique. Les auto-anticorps sont présents dans environ 80 % des NMBC. Il s'agit alors d'IgM reconnaissant un épitope également porté par l'asialo-GM1 et le GD1b. Si l'activité anti-GM1 est positive, la recherche d'anticorps anti-GD1a, GD1b et asialo-GM1 peut donc être indiquée. On réalise ainsi la recherche d'un "profil" de réactivité anti-gangliosides.

Le traitement par immunoglobulines IV permet une amélioration des troubles cliniques. Le traitement ne modifie pas les taux d'anticorps même en cas d'amélioration. Il n'est pas indiqué de faire des contrôles itératifs.

■ Tableau d'amyotrophie sans bloc de conduction détectable et sans syndrome pyramidal (Diagnostic différentiel de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)) :

Dans certains cas, on détecte des anticorps anti-GM1 qui sont plus souvent d'isotype IgG. Les traitements immunoglobulines sont également efficaces mais de manière moins constante.

■ Polyradiculonévrites aiguës motrices pures :

Certains cas de syndromes de Guillain-Barré (GBS) sont caractérisés par une atteinte axonale primaire sévère et se différencient des formes "classiques" démyélinisantes de GBS. Les anti-GM1 mis en évidence sont d'isotypes IgA et IgG et pourraient être secondaires à une infection digestive par *Campylobacter jejunii* dont le LPS présente des séquences osidiques identiques à celles présentes sur les gangliosides. Les taux d'anticorps sont maximum dès le début de la pathologie puis diminuent dans les semaines qui suivent.

■ Syndrome de Miller-Fisher :

C'est une atteinte de type polyradiculonévritique associée à une ophtalmoplégie. L'atteinte ophtalmologique peut être isolée. Ces pathologies sont très spécifiquement associées à des anticorps anti-GQ1b de type IgG (partageant également des structures antigéniques communes avec des souches de *Campylobacter jejunii*) qui diminuent rapidement.



■ Neuropathies sensitives chroniques :

Des anticorps anti-GD1b ont été décrits dans certains cas. Ils ne croisent pas avec les anticorps anti-GM1. Ils sont de type IgM, souvent monoclonaux.

Les neuropathies périphériques paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques sont des syndromes RARES associés à un cancer, mais qui ne sont liés ni à un envahissement métastatique, ni à des complications infectieuses ou métaboliques. Ils sont souvent associés à des auto-anticorps reconnaissant des structures communes aux cellules nerveuses et aux cellules cancéreuses. La plupart des syndromes neurologiques paranéoplasiques sont des atteintes du Système Nerveux Central (SNC).

Dans certains cas le système nerveux périphérique est atteint. Le cas le plus classique est celui de la neuropathie sensitive de Denny Brown.

Les auto-anticorps décrits sont les anti-Hu (ou ANNA-1 pour Anti-Neuronal cell Antibody type 1). Le cancer est le plus souvent un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules (80 % des cas), plus rarement le cancer est un neuroblastome, un cancer prostatique, un rhabdomyosarcome, un séminome... La présence d'anticorps anti-Hu est également associée à d'autres tableaux cliniques : encéphalite limbique, atteinte médullaire. Leur recherche est indiquée en cas de syndrome neurologique inexplicé d'installation aiguë ou sub-aiguë. Leur recherche dans le LCR peut-être justifiée. En effet, on peut mettre en évidence une synthèse intrathécale des auto-anticorps en cas d'atteinte du SNC.

Ils sont recherchés par IFI sur coupe de cervelet (photo 4). On observe un marquage des noyaux des neurones et du cytoplasme et du noyaux des cellules de Purkinje. Tous les neurones sont marqués même ceux du système nerveux périphérique,

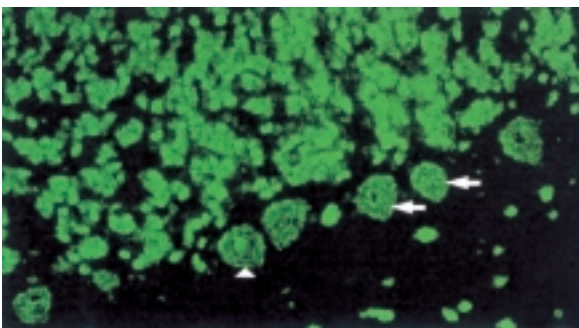


Photo 4 : Activité de type anti-Hu. Détectée par IFI sur coupe de cervelet. A noter, le marquage du noyau (▲) et du cytoplasme (◄) des cellules de Purkinje.
(The Binding Site Company)

contrairement aux anticorps anti-Ri (marquage par exemple des neurones des plexus mésentériques observé par IFI sur estomac de rat) (photo 5). Il faut écarter la présence d'anticorps anti-nucléaires sur les substrats adaptés, une confirmation par western-blot peut-être réalisée sur extraits protéiques ou antigène recombinant (photo 6).

La découverte de ces auto-anticorps précède souvent la découverte de la tumeur sous-jacente. Cette recherche est parfois infructueuse : une surveillance est alors indiquée, la tumeur pouvant être découverte des mois, des années plus tard, voire jamais. L'évolution tumorale est plus lente chez les patients qui présentent ces auto-anticorps. Le traitement de la tumeur n'amende en général pas les troubles neurologiques qui évoluent pour leur propre compte.

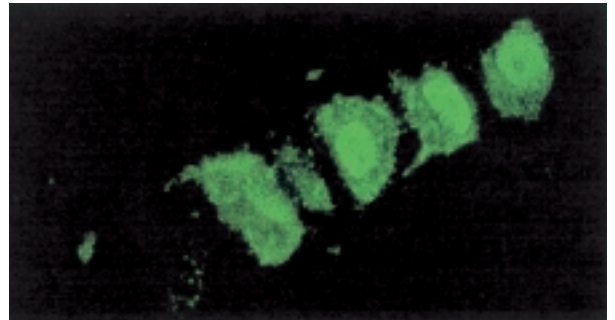


Photo 5 : IFI sur plexus myentérique de rat. Activité de type anti-Hu.
(The Binding Site Company)

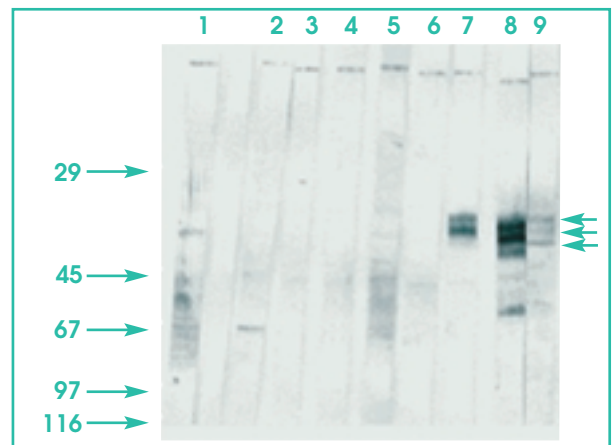


Photo 6 : Western-Blot anti-facteurs nucléaires neuronaux. On observe dans la bande 8 une réactivité de type anti-Hu intense (3 bandes entre 35 et 40 KD) (sérum dilué au 1/200). La bande 7 a été testée avec le LCR du même patient dilué au 1/2. L'activité est faible. Il n'existe pas, dans ce cas, de synthèse intrathécale d'anticorps anti-Hu.
José Boucraut (Service d'Immunologie, Fac. Médecine, Marseille)

D'autres syndromes neurologiques paranéoplasiques ont été décrits. Les auto-anticorps les plus communs sont :

- Les anti-Yo (ou PCA-1 pour Purkinje Cell Antibody type 1) : syndrome cérébelleux associé à des cancers gynécologiques dans 90% des cas (ovaire, sein...), plus rarement cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules, (photos 7, 8).
- Les anticorps anti-cellules de Purkinje " non-Yo " (PCA-2); syndrome cérébelleux associé à des lymphomes,....
- Les anti-Ri (ou ANNA-2) : tableau d'ospoclonies-myoclonies associé principalement à des tumeurs mammaires.



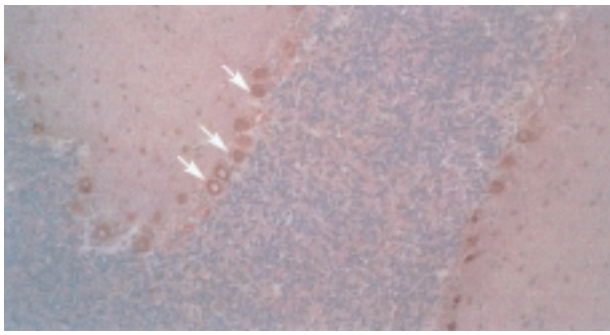


Photo 7 : Coupe de cervelet. Immunomarquage par une réaction immunohistochimique en peroxydase et révélation en présence d'AEC (Alpha Ethyl Carbazole) (sérum dilué au 1/200). Seul le cytoplasme des cellules de Purkinje est marqué.

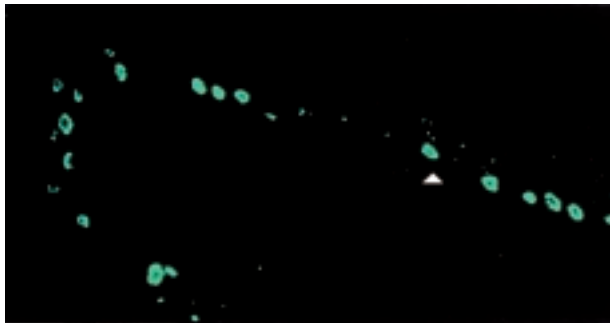


Photo 8 : Marquage des cellules de Purkinje observé en immunofluorescence indirecte sur coupe de cervelet de singe (sérum dilué 1/50).

(The Binding Site Company)

- Les anticorps anti-canaux calciques : syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton (associé dans 70% des cas à un cancer pulmonaire à petites cellules).
- Les anti-CV2, les anti-amphiphysine, les anti-GAD anti-Ma1, Ma2 ou Ta associés à des tableaux cliniques et tumeurs variés.

Les auto-antigènes

POUR EN SAVOIR PLUS...

Les **glycosphingolipides** sont une famille de glycolipides composés :

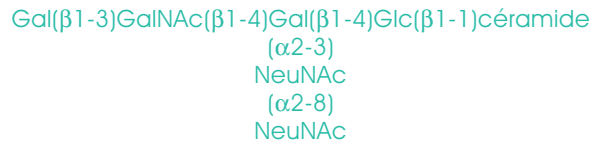
- d'un lipide, le céramide, acide gras lié à une base, la sphingosine
- d'hydrates de carbone : hexoses

La molécule est ancrée dans la membrane plasmique par le céramide tandis que le(s) sucre(s) sont exposés à la surface de la cellule.

Le **cérébroside** est constitué par le céramide lié à un seul sucre, (mono-hexosyl-céramide). Le plus abondant chez l'homme est le galactocérébroside. Sulfaté en C3, il forme le **sulphatide**, composant majeur de la myéline périphérique, qui pourrait se comporter comme un auto-antigène au cours de certaines neuropathies sensitives (discuté).

Les **gangliosides** sont des glycosphingolipides complexes contenant au moins un résidu d'acide

sialique (ou acide N-acétylneuraminique chez l'homme : NeuNAc). L'oligosaccharide comprend de un à quatre hexoses, formant au maximum la séquence : céramide-glucose-galactose-N-acétyl galactosamine-galactose. Leur terminologie utilise le G pour ganglioside, puis M, D, T ou Q selon le nombre de résidus d'acide sialique (mono, di, tri ou quadri) suivi d'un chiffre et éventuellement d'une lettre minuscule liée à un nombre d'hexoses. Ainsi, par exemple, le GD1b a la structure suivante :



Le **paragloboside** est un glycolipide neutre (Cer-Glu-Gal-GlcNAc-Gal) qui peut être sialylé sur le galactose terminal, formant ainsi le sialosylparagloboside, SGP (ou **LM1**), glycolipide majeur du nerf périphérique. La substitution de l'acide sialique terminal par un acide glycuronique sulfaté forme le **SGPG** (sulfated glycuronyl paragloboside).

Des auto-anticorps reconnaissent la région hydrocarbonnée de ces molécules : la même structure antigénique peut être présente sur différents glycolipides, glycoprotéines ou d'autres molécules riches en hydrates de carbone comme les lipopolysaccharides bactériens, avec un nombre important de réactions croisées.

L'épitope **HNK1** = Gal β (1-4)GlcNAc, ainsi appelé parce qu'il caractérise une sous-population de cellules Natural Killer, est présent sur le SGPG, la protéine MAG (Myelin Associated Glycoprotein), la protéine P0 et la PMP-22 de la myéline compacte périphérique, et sur des molécules d'adhésion comme NCAM ou L1. La MAG est présente dans tout le système nerveux, tandis que le SGPG est spécifique du système nerveux périphérique. Cependant, l'atteinte démyélinisante des IgM monoclonales anti-MAG+ ne concerne jamais le système nerveux central.

Les auto-anticorps

Pour la plupart des antigènes, il existe des auto-anticorps naturels.

La distinction entre les auto-anticorps rencontrés chez les sujets sains, et les auto-anticorps présents au cours des pathologies réside dans le fait qu'ils sont plus affins pour l'antigène et présents à des titres élevés.

- Dr José Boucraut
Service d'Immunologie,
Hôpital de la Conception, Marseille

- Dr François- Xavier Huchet
Médecin Biologiste
Laboratoire Pasteur Cerba

Bibliographie disponible sur demande