

Physiopathologie

Approche physiopathologique : cibles intracellulaires, synaptiques et membranaires Quelles conséquences thérapeutiques ?

*Pathophysiological approach: intracellular, synaptic
and cell-surface antigens
What impact on therapeutics?*



Dr G. Berzero

G. Berzero*, **, C. Dehais*, J.Y. Delattre*, D. Psimaras*

(Centre de référence maladies rares "syndromes neurologiques paranéoplasiques", Lyon-Saint-Étienne-Paris)

La notion selon laquelle les neurones pouvaient être la cible d'une réaction auto-immune date des années 1980, avec la découverte d'anticorps, dirigés à la fois contre un antigène tumoral et contre un antigène neuronal, dits onconeuraux anti-Hu et anti-Yo, chez des patients présentant un syndrome neurologique paranéoplasique (SNP). Néanmoins, la localisation intracellulaire de la cible, l'impossibilité de reproduire la maladie neurologique par injection intrathécale d'anticorps chez l'animal sain et la présence d'infiltrats inflammatoires lymphocytaires T CD8+ ont finalement écarté le rôle pathogénique direct de ces anticorps. Au cours des 10 dernières années, la découverte d'anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux de surface chez des patients atteints d'une encéphalite auto-immune (EA) et la preuve qu'ils ont un rôle pathogénique direct ont renouvelé l'intérêt vers l'auto-immunité antineuronale. La localisation de l'antigène cible détermine finalement le type de réponse dysimmunitaire produite : les antigènes intracellulaires déclenchent une réponse immunitaire médiée par des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, finalement responsables de la mort neuronale, alors que les antigènes de surface déclenchent une production d'autoanticorps qui, en se liant à la cible membranaire, produisent une dysfonction synaptique réversible (1). Le différent mécanisme pathogénique sous-jacent

explique la grande diversité observée entre les SNP et les EA en termes de profil clinique, évolutif et de réponse à l'immunothérapie (tableau I).

Anticorps à cible intracellulaire

Le groupe des anticorps à cible intracellulaire inclut non seulement les anticorps onconeuraux bien caractérisés (anti-Hu, Ri, Yo, CV2, Ma2, amphiphysine), mais aussi les anticorps associés à un cancer, et pas forcément à un SNP (anti-SOX1, Zic4), et, enfin, une minorité d'anticorps non paranéoplasiques (anti-AK5, GAD) [2]. D'autres nombreux anticorps à cible intracellulaire ont été récemment rapportés chez des patients souffrant d'un syndrome cérébelleux (anti-PKCγ, Homer-3, ITPR1, CARPVIII, Ca/ARHGAP26), mais leur association à un cancer nécessite encore d'être évaluée sur de plus larges séries.

Anticorps onconeuraux

La dénomination "anticorps onconeuraux" a été introduite pour définir des anticorps qui ciblent des protéines intracellulaires exprimées à la fois par la tumeur et par le tissu nerveux, et qui sont mis en évidence chez des patients atteints d'un SNP.

* Service de neurologie 2-Mazarin, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

** Università degli studi di Pavia, Italie.

Points forts⁺⁺

On distingue 2 formes d'auto-immunité antineuronale selon que la réponse immune est dirigée contre des antigènes intracellulaires ou contre des protéines synaptiques membranaires.

» Alors que les syndromes neurologiques paranéoplasiques se caractérisent par une perte neuronale irréversible due à l'action des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, les encéphalites auto-immunes résultent d'une dysfonction cellulaire réversible due à l'action directe des autoanticorps sur la cible membranaire.

» Bien que leurs profils clinique, évolutif et de réponse à l'immunothérapie soient radicalement différents, un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoces sont essentiels dans ces 2 situations en raison de leur impact pronostique.

Mots-clés

Encéphalite auto-immune

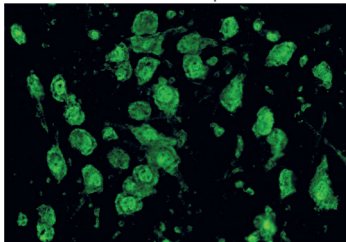
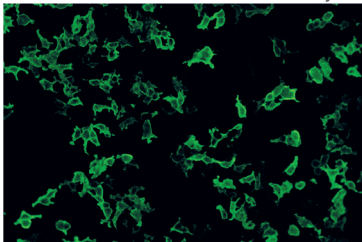
Dysfonction synaptique

Syndrome neurologique paranéoplasique

Anticorps onconeuraux

Immunothérapie

Tableau 1. Principales différences immunocliniques entre SNP et EA.

	SNP	EA
Âge des patients affectés	Sujets âgés	Sujets jeunes, adolescents
Début des symptômes neurologiques	Subaigu	Aigu
Tableau clinique	Atteinte neurologique pléomorphe, fréquemment multifocale (système nerveux central et/ou périphérique)	Encéphalite +++
Évolution	Monophasique et irréversible	Complètement ou partiellement réversible Rechutes possibles (10-20 %)
Réponse à l'immunothérapie	Faible (5-10 %)	Favorable (> 80 %)
Association à un cancer	Presque constante (> 95 %)	Variable selon l'anticorps (10-60 %)
Association à une infection	Non	Oui
Effecteurs de l'atteinte neuronale	Lymphocytes T cytotoxiques (mort neuronale)	Anticorps de surface (dysfonction neuronale)
Localisation de la cible des autoanticorps	Intracellulaire	Membranaire
Relation entre manifestations cliniques et antigène ciblé	Non	Oui
Technique de détection des anticorps	Immunohistochimie puis <i>Dot Blot</i>	Immunohistochimie et/ou <i>Cell-Based Assays (CBA)</i>
		
	Anti-Hu. Immunofluorescence indirecte, immunohistochimie × 40.	Anti-Caspr2. Immunofluorescence indirecte, CBA × 10.

Malgré leur détection dans le sang et/ou le liquide céphalorachidien (LCR) des patients affectés, un rôle pathogénique direct de ces anticorps n'a jamais été prouvé. Il n'existe pas de modèle expérimental de SNP : ni le transfert passif d'anticorps (3) ni l'immunisation (4) n'ont permis de reproduire chez l'animal la symptomatologie observée chez l'homme. Cependant, ces anticorps sont largement utilisés en pratique clinique comme marqueurs diagnostiques d'un SNP (5). Les antigènes ciblés par les anticorps onconeuraux peuvent être localisés au niveau nucléaire, cytoplasmique ou nucléolaire, mais il n'y a pas de correspondance

entre la fonction biologique de l'antigène ciblé et les manifestations neurologiques produites. Chaque anticorps onconeural présente une association préférentielle avec certains cancers et certaines manifestations neurologiques, constituant des entités onco-immuno cliniques solides (tableau II, p. 200). Bien que les antigènes tumoraux ciblés ne soient pas accessibles au système immunitaire in situ en raison de leur localisation intracellulaire, ils sont exposés à la surface cellulaire, après dégradation protéasomale, en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, et peuvent

Highlights

» So far, 2 distinct types of antineuronal autoimmunity have been identified, based on the localization of the target antigen: whether intracellular or localized to the cell-surface.

» While paraneoplastic neurological syndromes result from irreversible neuronal loss due to the cytotoxic action of CD8+ T lymphocytes, autoimmune encephalitis results from reversible cellular dysfunction caused by direct modulation of the synaptic receptor by the autoantibodies.

» Although the clinical profile, evolution and response to immunotherapy of the 2 conditions radically differ from one another, early diagnosis and immunotherapy are of capital importance in both, due to their prognostic impact.

Keywords

Autoimmune encephalitis

Synaptic dysfunction

Paraneoplastic neurological syndrome

Onconeural antibodies

Immunotherapy

Tableau II. Liste des anticorps onconeuroaux "bien caractérisés" (1, 5).

	Antigène cible			Cancers associés	Manifestations neurologiques
	Nom	Localisation	Fonction		
Anti-Hu	ELAVL (HuD)	Nucléaire (neurones des systèmes nerveux central et périphérique)	Régulation post-transcriptionnelle de l'ARN	Cancer du poumon à petites cellules, tumeurs neuroendocrines	Encéphalite limbique, encéphalomyélite, neuropathie sensitive subaiguë, dysautonomie
Anti-Ri	NOVA1, 2	Nucléaire (neurones du système nerveux central)	Régulation de l'épissage alternatif de l'ARN	Cancer du poumon à petites cellules, sein	Rhombencéphalite, ataxie cérébelleuse, myélopathie
Anti-Yo	CDR2/CDR2L	Cytoplasme (cellules de Purkinje)	Régulation de la transcription de l'ADN	Sein, ovaire	Dégénérescence cérébelleuse subaiguë
Anti-CV2	CRMP-5	Cytoplasme et synapses (neurones des systèmes nerveux central et périphérique, oligodendrocytes)	Organisation synaptique et médiation de signaux axonaux	Cancer du poumon à petites cellules, thymome	Neuropathie, ataxie cérébelleuse, chorée, dysautonomie, névrite optique, syndrome myasthénique de Lambert-Eaton
Anti-Ma2	PNMA2	Nucléoles et autres organites subcellulaires (neurones du système nerveux central)	Incertaine: transcription de l'ARN/régulation de l'apoptose	Tumeurs germinales du testicule	Encéphalite limbique, rhombencéphalite, dysfonction hypothalamique
Anti-amphiphysine	Amphiphysine	Cytoplasme des terminaux présynaptiques des neurones	Endocytose des vésicules synaptiques dans l'axone terminal	Cancer du poumon à petites cellules, sein	Neuropathie, manifestations de <i>Stiff-Man Syndrome</i> , encéphalopathie, myélopathie

ainsi déclencher une activation antigène-spécifique des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (1, 6). Si, d'un côté, ces lymphocytes T activés attaquent le cancer en limitant la prolifération et la dissémination des cellules tumorales, de l'autre côté, ils peuvent traverser la barrière hématoencéphalique et attaquer les neurones qui expriment le même antigène (6). Cela explique pourquoi la majorité des cancers associés aux SNP sont de petite taille et non métastatiques. La plupart des données indiquent que les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont les cellules effectrices finalement responsables de la mort neuronale chez les patients avec SNP (7-9). Cette perte neuronale se traduit cliniquement par une atteinte neurologique rapidement évolutive, sévère et irréversible. Bien que le mécanisme soit dysimmunitaire, l'immunothérapie n'a pas montré d'efficacité significative chez les patients souffrant d'un SNP. La mise en rémission du cancer sous-jacent reste la seule mesure qui permet un arrêt de l'aggravation neurologique, mais rarement une amélioration. La raison de l'inefficacité de l'immunothérapie est probablement à rechercher, en partie, dans son administration tardive, quand une perte neuronale irréversible s'est déjà produite. Une immunothérapie précoce pourrait potentiellement améliorer le pronostic de ces patients qui, à ce jour, reste très sombre.

Anticorps associés à un cancer

Bien que semblables aux anticorps onconeuroaux, les anticorps anti-SOX1 et Zic4 reconnaissent des protéines tumorales intracellulaires, ils sont simplement des marqueurs d'une réponse immunitaire contre le cancer et n'ont aucun lien pathogénique avec un SNP (2). Leur utilité clinique reste limitée aux patients atteints d'un syndrome de Lambert-Eaton, chez lesquels une positivité de ces anticorps évoque une association avec un cancer du poumon à petites cellules (2).

Anticorps non paranéoplasiques

Une minorité d'anticorps à cible intracellulaire est peu ou pas associée à un cancer et leur production semble déclenchée par des mécanismes encore inconnus. Les anticorps anti-adénylate kinase 5 (AK5) sont liés à des formes d'encéphalite limbique chez le sujet âgé, peu sensibles à l'immunothérapie et caractérisées au niveau neuropathologique par une infiltration périneuronale par des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Les anticorps antiglutamate décarboxylase (GAD) peuvent s'associer à des phénotypes cliniques variables (*Stiff-Man Syndrome*, encéphalite limbique, épilepsie, ataxie cérébelleuse)

et ne sont qu'exceptionnellement associés à une tumeur. Comme pour les autres anticorps à cible intracellulaire, des études neuropathologiques rapportent une infiltration périneuronale par des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Mais les expériences in vivo ont réussi à reproduire chez l'animal sain des altérations neurophysiologiques après injection intracérébrale d'anticorps anti-GAD et des encéphalomyélites létales après transfert passif de cellules T CD4+ activées contre GAD, laissant à penser à un possible rôle pathogénique additionnel de l'immunité humorale.

Anticorps à cible membranaire

Les anticorps dirigés contre des antigènes de surface ciblent des récepteurs, des canaux ou des protéines synaptiques. La localisation des antigènes à la surface des neurones fait qu'ils sont exposés à une modulation directe par les autoanticorps. Le lien de l'anticorps à la cible membranaire résulte en une altération de la fonction synaptique qui se traduit,

dans la majorité des cas, par un tableau d'encéphalite, bien que, rarement, on puisse observer d'autres manifestations cliniques (*tableau III*). Contrairement aux anticorps onconeuronaux, il existe une correspondance directe entre la fonction de la protéine ciblée et les manifestations neurologiques produites : les phénotypes cliniques observés chez les patients affectés ressemblent en fait aux modèles expérimentaux de disruption génétique ou pharmacologique de l'antigène correspondant (par exemple, LGI-1, VGCC, glycine) [10]. L'auto-immunité associée aux anticorps de surface est déclenchée par une tumeur seulement dans une minorité de cas (*tableau III*), alors que la majorité des patients présente des prodromes infectieux. Dans l'hypothèse d'un rôle déclenchant d'une infection, il a récemment été montré qu'une production d'autoanticorps de surface peut immédiatement suivre une encéphalite herpétique, mimant une rechute d'encéphalite virale (11). Une preuve définitive de la pathogénicité des anticorps de surface a été récemment obtenue in vivo, en démontrant que le transfert passif d'autoanticorps

Tableau III. Liste des principaux anticorps à cible membranaire (10, 12).

	Antigène cible		Conséquences fonctionnelles	Tumeurs associées	Manifestations neurologiques
	Fonction	Épitope			
Anti-NMDA	Récepteur ionotrope du glutamate	GluN1	Abolition des courants synaptiques médiés par le NMDA-R	Tératome de l'ovaire (52 % chez les femmes > 12 ans)	Encéphalite (troubles psychiatriques, crises d'épilepsie, mouvements anormaux, dysautonomie, coma)
Anti-LGI 1	Protéine synaptique sécrétée	Répétitions EPTP et domaines LRR	Réduction des courants synaptiques médiés par l'AMPA-R	Thymome (10-20 %)	Encéphalite limbique (troubles cognitifs, hyponatrémie, crises d'épilepsie faciobrachiales d'allure dystonique)
Anti-Caspr2	Molécule d'adhésion impliquée dans la formation des synapses et dans l'organisation des régions juxtaparanodales	Domaines discoïdine et laminine G1	Inconnues	Thymome (20 % des EL, 50 % des MoS/NMT)	EL, NMT, MoS (encéphalopathie, troubles du sommeil, dysautonomie, NMT), ataxie cérébelleuse
Anti-AMPA	Récepteur ionotrope du glutamate	GluA1/GluA2	Réduction des courants synaptiques médiés par l'AMPA-R	Thymome, CPPC, sein (65-70 %)	Encéphalite limbique, troubles psychiatriques
Anti-GABAb	Récepteur métabotrope impliqué dans la régulation de l'excitabilité membranaire et de la transmission synaptique	Sous-unité B1	Interférence avec l'inhibition synaptique physiologique médiée par le GABA	CPPC (50 %)	Encéphalite (épilepsie +++), ataxie cérébelleuse, opsoclonus-myoclonus
Anti-glycine	Canal du chlore	Sous-unité α 1	Dysfonction des réseaux inhibiteurs à glycine du tronc cérébral et de la moelle	Thymome, lymphome, poumon, sein, mélanome (\approx 20 %)	PERM, Stiff-Man Syndrome, rhombencéphalite
Anti-VGCC type P/Q	Canal calcique Voltage dépendant	Cav2.1	Réduction de la libération d'acétylcholine au niveau présynaptique	CPPC (50 % des LEMS, > 90 % des ataxies cérébelleuses)	Ataxie cérébelleuse, LEMS

CPPC : cancer du poumon à petites cellules; EL : encéphalite limbique; LEMS : syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; NMT : neuromyotonie; MoS : syndrome de Morvan; PERM : encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonus.

(anti-NMDA, anti-VGCC) chez l'animal sain reproduit le syndrome clinique observé chez les sujets affectés (13, 14). Il a été démontré que ces symptômes sont non seulement reproductibles, mais aussi complètement réversibles après l'arrêt de la perfusion d'anticorps (13). Les anticorps à cible membranaire entraînent, en fait, plutôt une dysfonction qu'une mort neuronale, ce qui explique la réponse favorable à l'immunothérapie observée chez ces sujets. Néanmoins, les mécanismes par lesquels cette dysfonction est produite n'ont pas encore été totalement éclairés. Un mécanisme de *cross-linking* et d'internalisation des récepteurs à la suite de la fixation de l'autoanticorps au récepteur membranaire a été démontré dans le cas de l'encéphalite à anticorps anti-NMDA (15). La réduction sélective de la densité des récepteurs anti-NMDA sur la surface cellulaire résulte en une réduction des courants synaptiques au glutamate médiés par le récepteur NMDA, qui est finalement responsable des symptômes neuropsychiatriques de la maladie (15). Un mécanisme similaire d'internalisation sélective pourrait également soutenir les encéphalites à anticorps anti-AMPA-R, LGI-1 et le syndrome de Lambert-Eaton associé aux anticorps anti-VGCC (12). Les données de neuropathologie retrouvées chez les patients atteints d'une encéphalite à anti-NMDA sont tout à fait compatibles avec l'hypothèse d'une dysfonction neuronale réversible, en démontrant l'absence de franches altérations pathologiques au niveau des neurones et une très modeste infiltration lymphocytaire parenchymateuse (8). Ce n'est pas le cas des patients souffrant d'une encéphalite à anti-

VGKC (LGI-1, Caspr-2), chez lesquels une possible mort neuronale médiée par le complément a été évoquée (8). Cependant, la plupart des données connues concernent l'encéphalite à anti-NMDA-R. Les nombreuses entités qui viennent d'être découvertes restent encore insuffisamment caractérisées sur le plan physiopathologique (mGluR1, mGluR5, GABA_A, DPPX, IgLON5, dopamine 2R, neurexin-3 α). Globalement, malgré la sévérité clinique à la phase aiguë, les patients avec EA répondent favorablement à l'immunothérapie et peuvent espérer une bonne récupération fonctionnelle, en raison des mécanismes pathogéniques réversibles sous-jacents de la maladie. L'immunothérapie a un rôle essentiel chez ces sujets, non seulement parce qu'un traitement précoce améliore le pronostic, mais aussi parce qu'il réduit le risque de rechute.

Conclusion

Il existe 2 formes distinctes d'auto-immunité anti-neuronale selon que la réponse immune est dirigée contre des antigènes intracellulaires (SNP) ou des protéines synaptiques membranaires (EA). Alors que l'auto-immunité associée aux SNP se caractérise par une perte neuronale irréversible médiée par l'action des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques, l'auto-immunité associée aux EA est responsable d'une dysfonction cellulaire réversible produite par une action directe des anticorps sur la cible membranaire. La mise en route d'une immunothérapie précoce est un objectif essentiel dans ces 2 conditions en raison de son impact pronostique. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

- McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2011;122(4):381-400.
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010;257(4):509-17.
- Graus F, Illa I, Agusti M et al. Effect of intraventricular injection of an anti-Purkinje cell antibody (anti-Yo) in a guinea pig model. *J Neurol Sci* 1991;106(1):82-7.
- Sillevis Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995;45(10):1873-8.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1135-40.
- Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies: a beneficial antitumor immune response going awry. *Oncoimmunology* 2013;2(12):e27384.
- Roberts WK, Deluca LJ, Thomas A et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8⁺ T cells. *J Clin Invest* 2009;119(7):2042-51.
- Bien CG, Vincent A, Barnett MH et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain* 2012;135(Pt 5):1622-38.
- Voltz R, Dalmau J, Posner JB et al. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998;51(4):1146-50.
- Chefdeville A, Honnorat J, Hampe CS et al. Neuronal CNS syndromes likely mediated by autoantibodies. *Eur J Neurosci* 2016;43(12):1535-52.
- Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015;85(20):1736-43.
- Joubert B, Honnorat J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes. *Biochim Biophys Acta* 2015;1848(10 Pt B):2665-76.
- Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* 2015;138(Pt 1):94-109.
- Martín-García E, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J et al. Intrathecal injection of P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies from paraneoplastic cerebellar degeneration cause ataxia in mice. *J Neuroimmunol* 2013;261(1-2):53-9.
- Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010;30(17):5866-75.