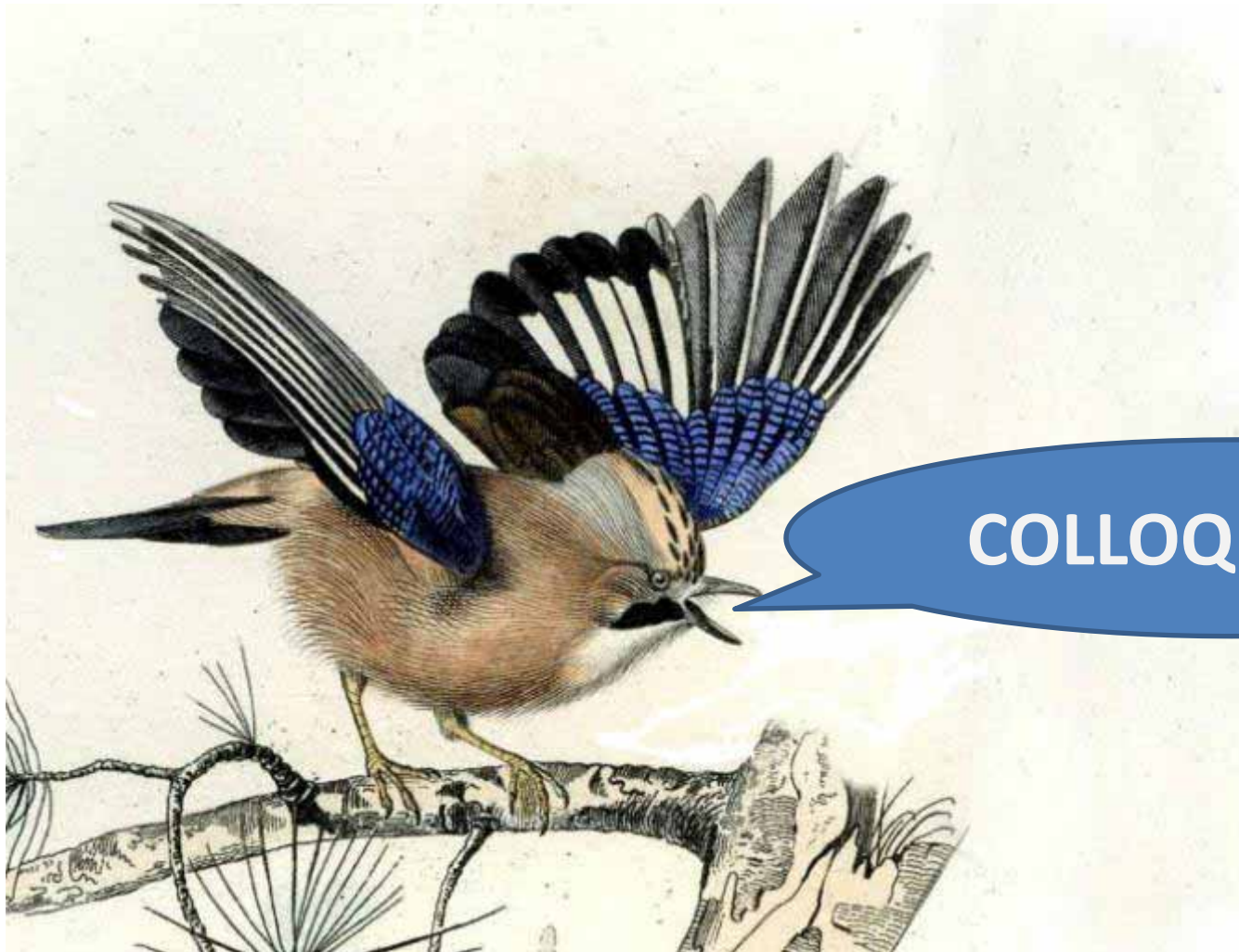


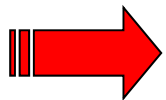
**Intérêt des anticorps anti-aquaporine-4  
dans le diagnostic et le suivi de la  
neuromyéélite optique**



COLLOQUE 2012

## NMO - généralités

- Neuromyéélite optique / maladie de Devic
- Maladie démyélinisante du SNC
- **Névrites optiques** (récurrentes) + **Myélites** (extensives)
- Pronostic très sévère
- Traitements spécifiques (I-suppresseurs, Ritux...)



**Nécessité d'un diagnostic précoce**

# **Intérêt diagnostique des Ac anti-AQP4**

# NMO-IgG / anti-AQP4

**VA Lennon, Mayo clinic Rochester** (Lancet **2004**;364:2106)

102 patients US / NMO

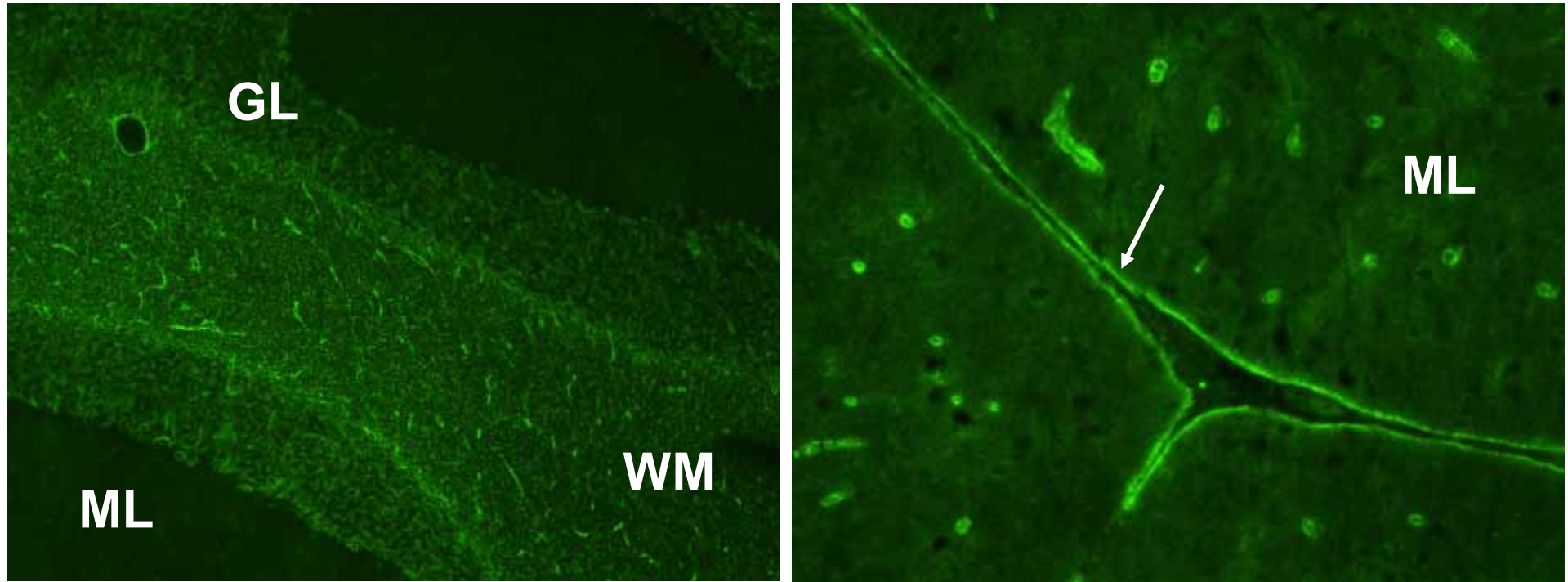
22 patients japonais / OSMS

CT = SEP + autres



**IFI: moelle + cervelet** (souris)

## IFI sur cervelet (primate)



### Fluorescence péri-vasculaire (barrière hémato-encéphalique)

- + marquage de la pie-mère
- + « maillage » dans la substance blanche

**Sensibilité :**

**NMO: 50-75%**

LETM: 30-50%

NO récurrentes: 10-25%

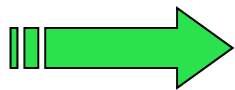
**Spécificité : 90-100%**



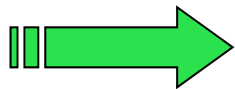
**Absent dans la SEP « classique »**



**Diagnostic précoce → traitement spécifique**



**Intérêt diagnostique +++**



**Intégrés dans les critères Wingerchuk**

# Intérêt pronostique des Ac anti-AQP4

\* Présence d'Ac anti-AQP4 = marqueur de mauvais pronostic

→ poussées plus sévères

→ séquelles fonctionnelles plus fréquentes

\* LETM ou NO récurrentes isolées + présence d'Ac anti-AQP4

→ ↗ risque de rechute

→ ↗ risque de compléter le tableau → NMO

\* Pas de corrélation: concentration sérique / sévérité des lésions

**Intérêt dans le suivi thérapeutique**



# les NMO-IgG / anti-AQP4 sont-ils de bons biomarqueurs de la NMO ?

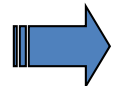
1- augmentent avant une rechute (?)

→ prédire les rechutes

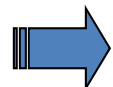
2- diminuent si rémission / traitement efficace (?)

→ adapter le traitement

**Corrélation**  
**concentration sérique anti-AQP4**  
**/**  
**Activité de la maladie (?)**



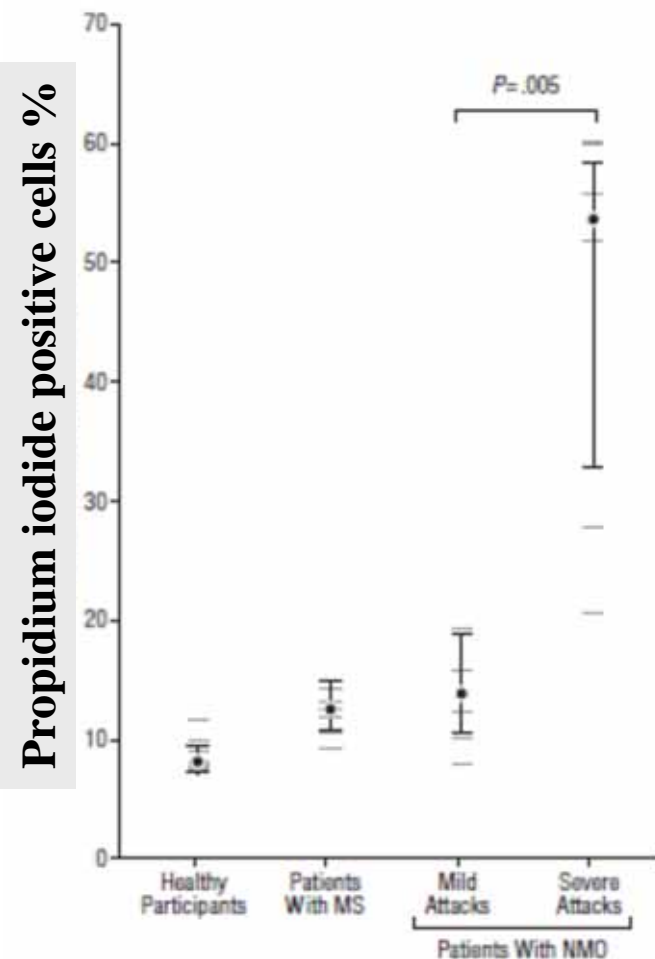
**Takahashi T *et al.* Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. Brain 2007;130:1235-43.**



**Jarius S *et al.* Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. Brain 2008;131:3072-80.**

# Corrélation activité cytotoxique / sévérité maladie (?)

Hinson SR, *et al.* of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. Arch Neurol 2009;66:1164-7.



**Mais**  
**titres NMO-IgG : modérées # Sévères...**

# Objectif de notre étude

**Explorer la relation entre:**

- \* concentration sérique des anti-AQP4**
- \* activité cytolytique des anti-AQP4**
- \* activité de la maladie**

# patients

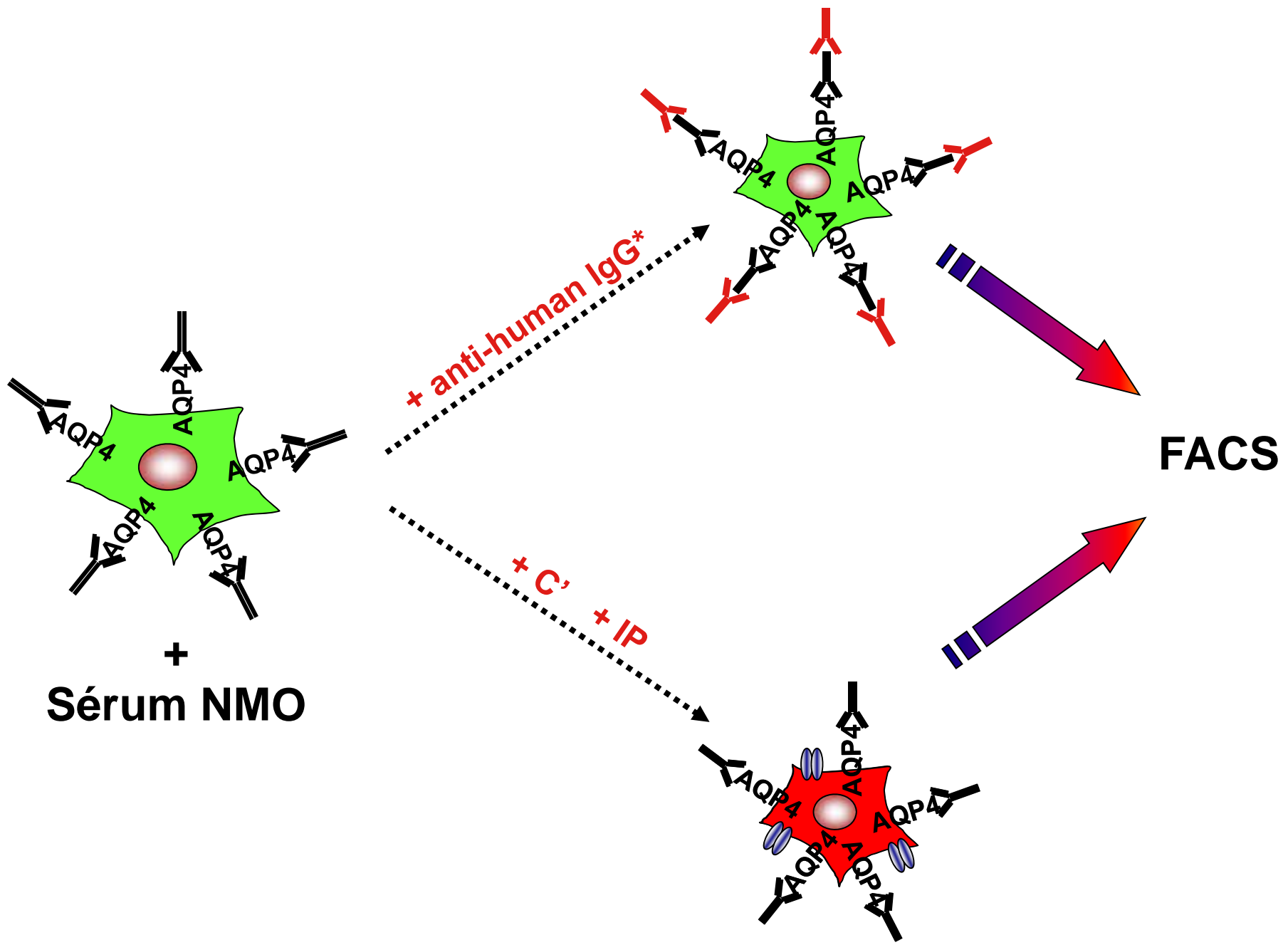
- **10 patients NMO-IgG positifs (CHU de Strasbourg)**
- **31 sérums collectés de 2006 à 2010**
- **Prélevés pendant poussées ou rémissions (visite de contrôle)**

## **Paramètres cliniques**

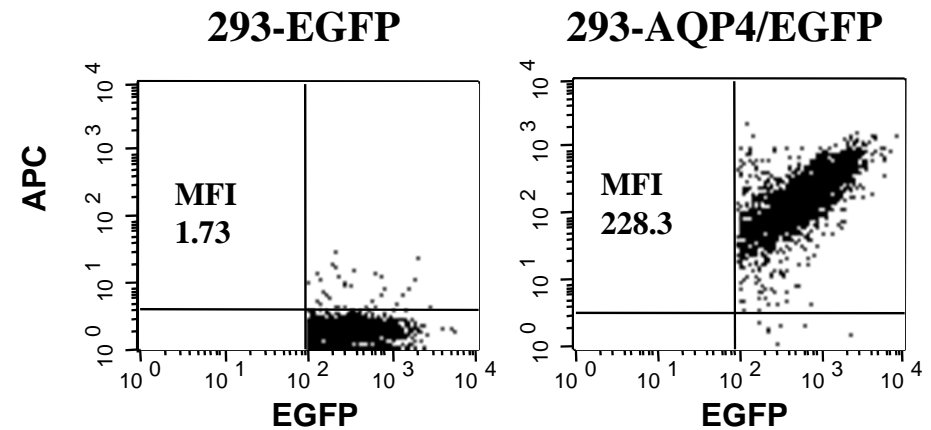
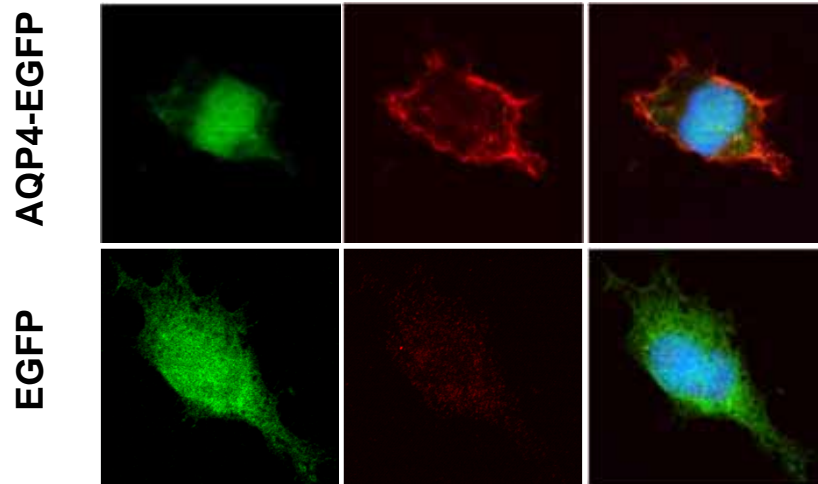
- présence d'une poussée durant le mois
- Sévérité du déficit fonctionnel (score EDSS)

## **paramètres biologiques**

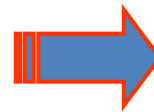
- Mesure de la concentration sérique des anti-AQP4
- Mesure de l'activité cytolitique du sérum



# Anti-aquaporine-4 Cell based assay (CBA)



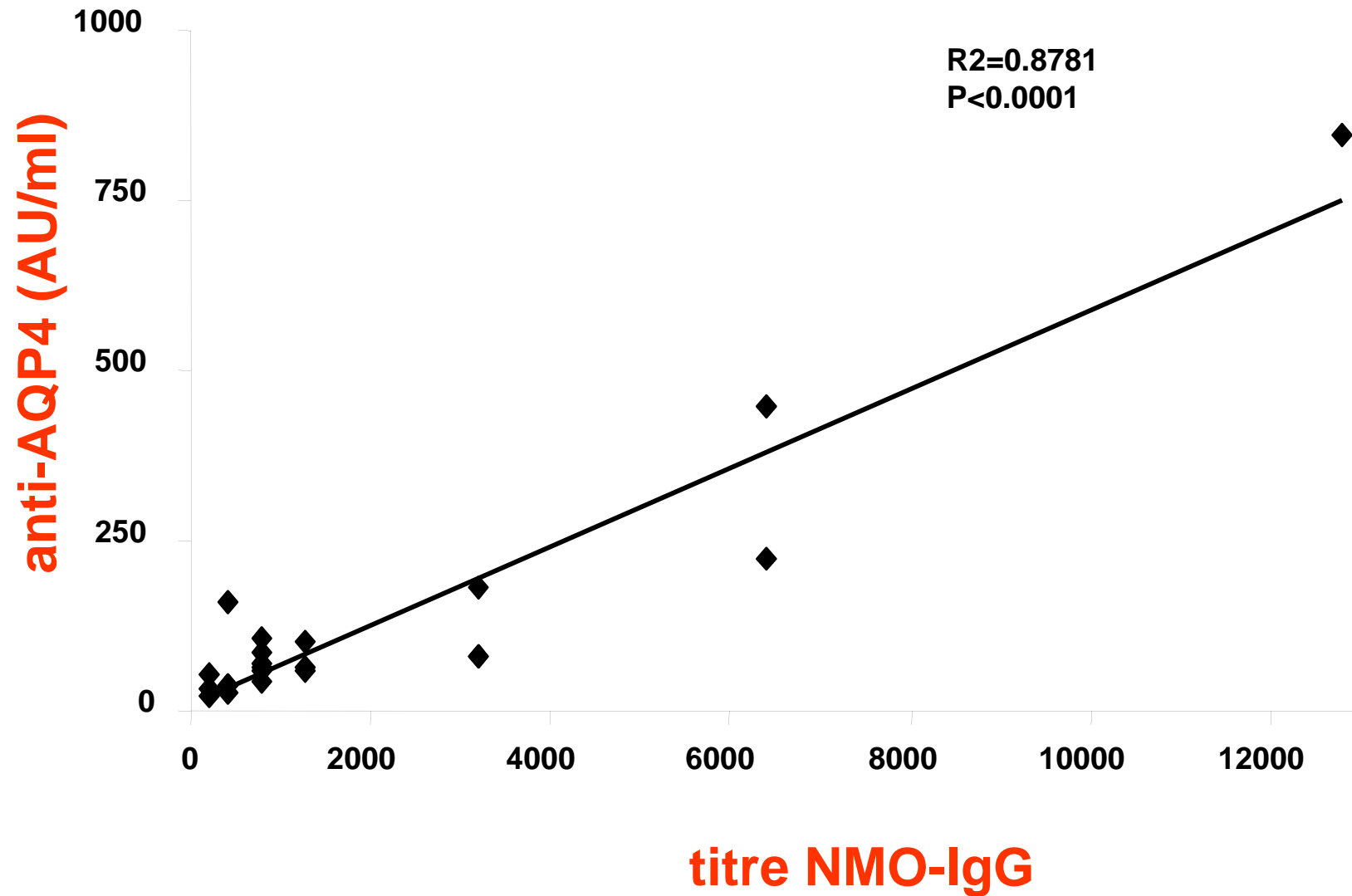
**Sensible  
AQP4 spécifique  
quantitatif**



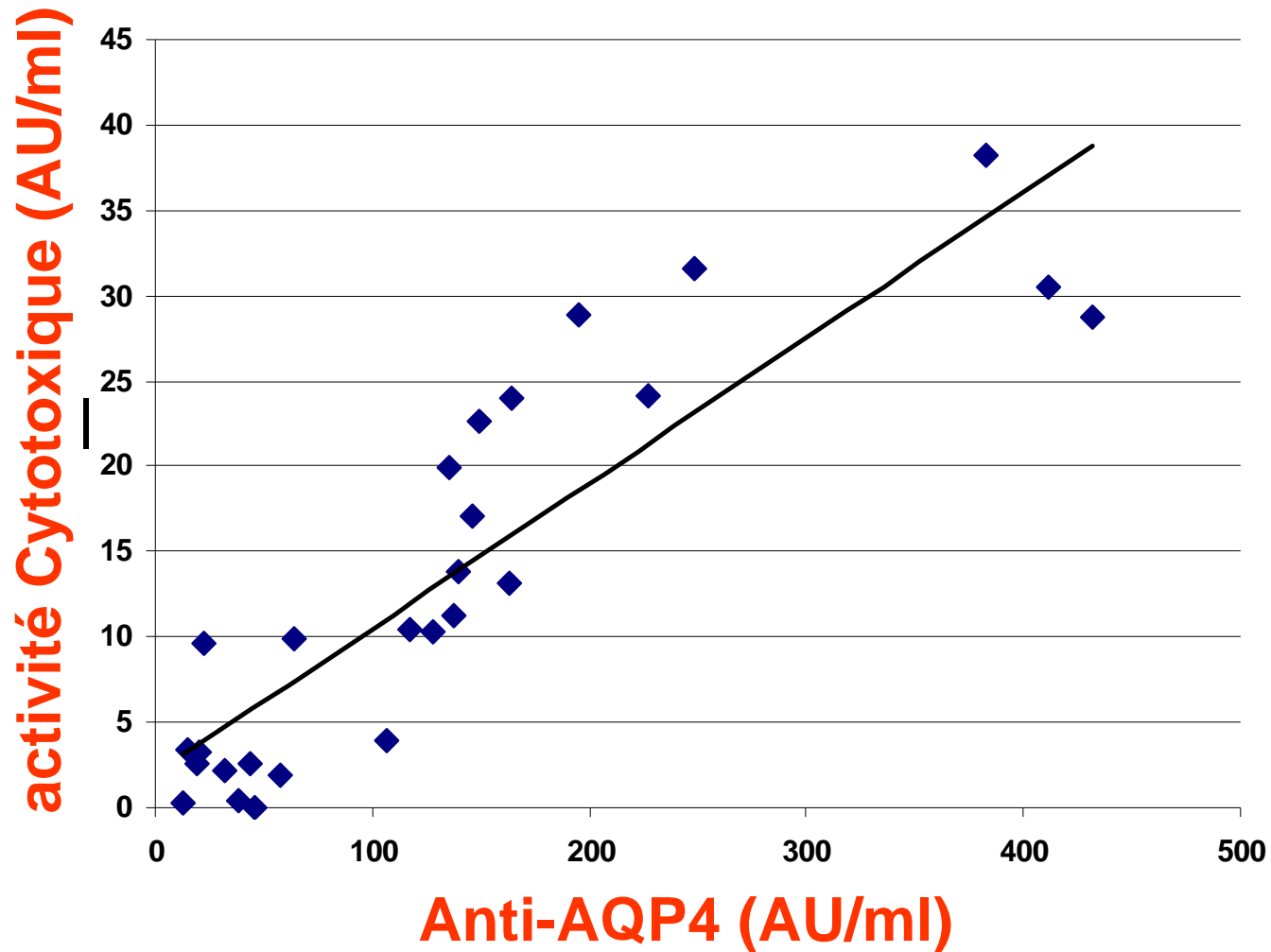
**Detection  
Quantification**



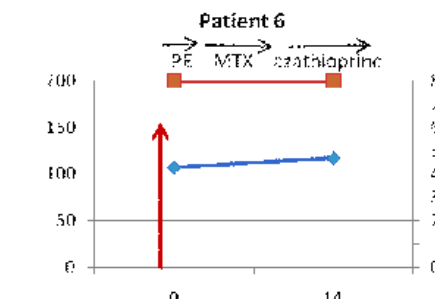
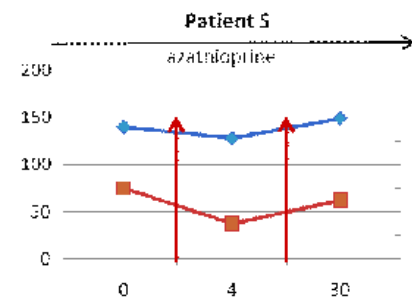
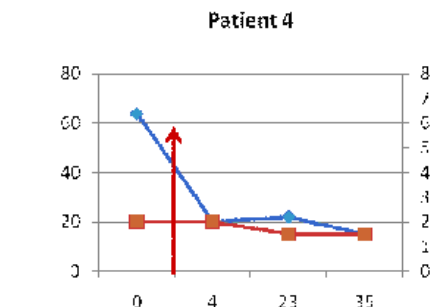
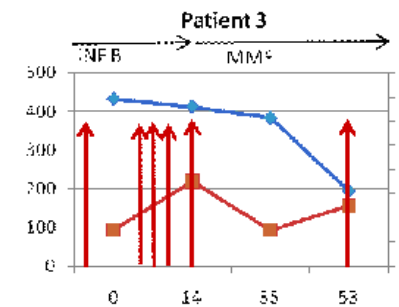
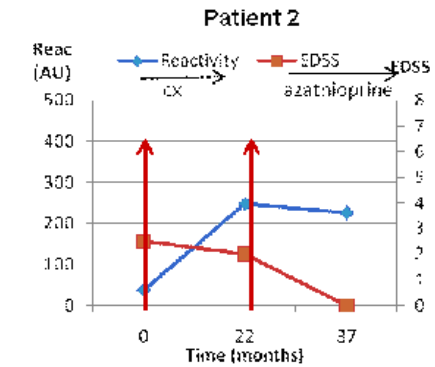
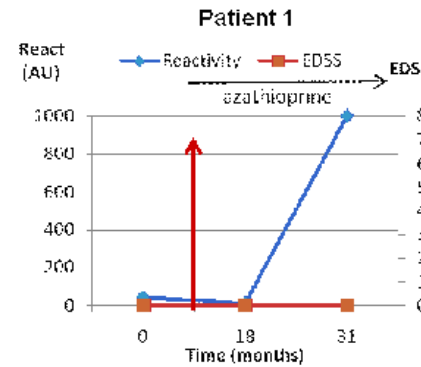
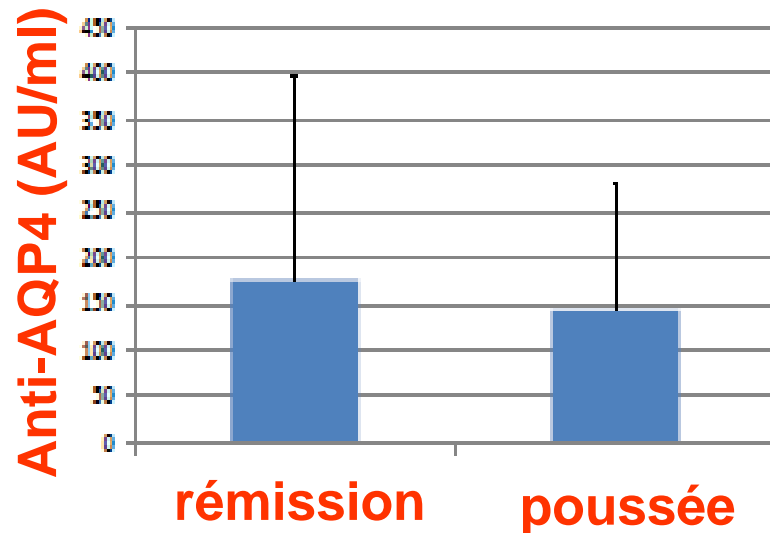
# Correlation IFI / CBA pour la quantification des anti-AQP4



# Corrélation concentration sérique/ activité cytotoxique



# Absence de corrélation entre concentration sérique / activité maladie



**EDSS**

**Anti-AQP4**

# Intérêt thérapeutique (?)

Small-molecule inhibitors of NMO-IgG binding to aquaporin-4 reduce astrocyte cytotoxicity in neuromyelitis optica.

Tradtrantip L *et al.* **FASEB J.** 2012 May;26(5):2197-208

Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica.

Tradtrantip L *et al.* **Ann Neurol.** 2012 Mar;71(3):314-22

Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain.

Saadoun S *et al.* **Ann Neurol.** 2012 Mar;71(3):323-33

**Inhibiteurs de  
Protéases des PNN**

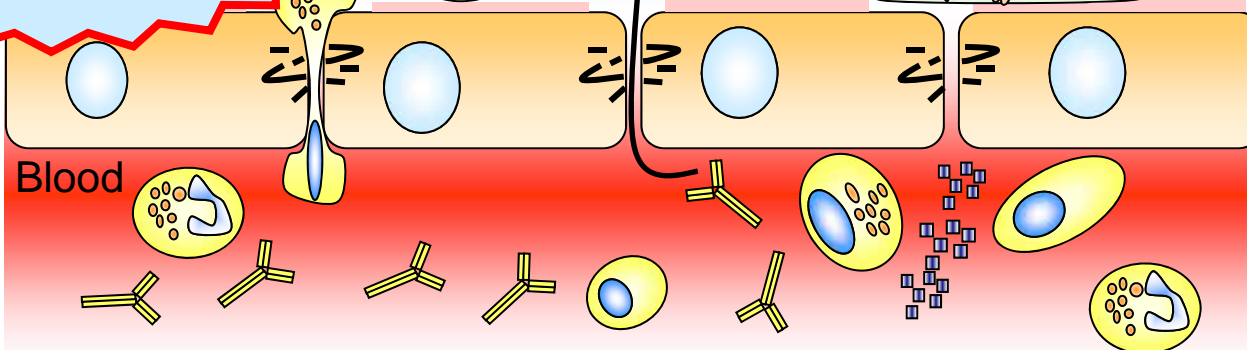
**Infiltrat inflammatoire  
Riche en PNN**

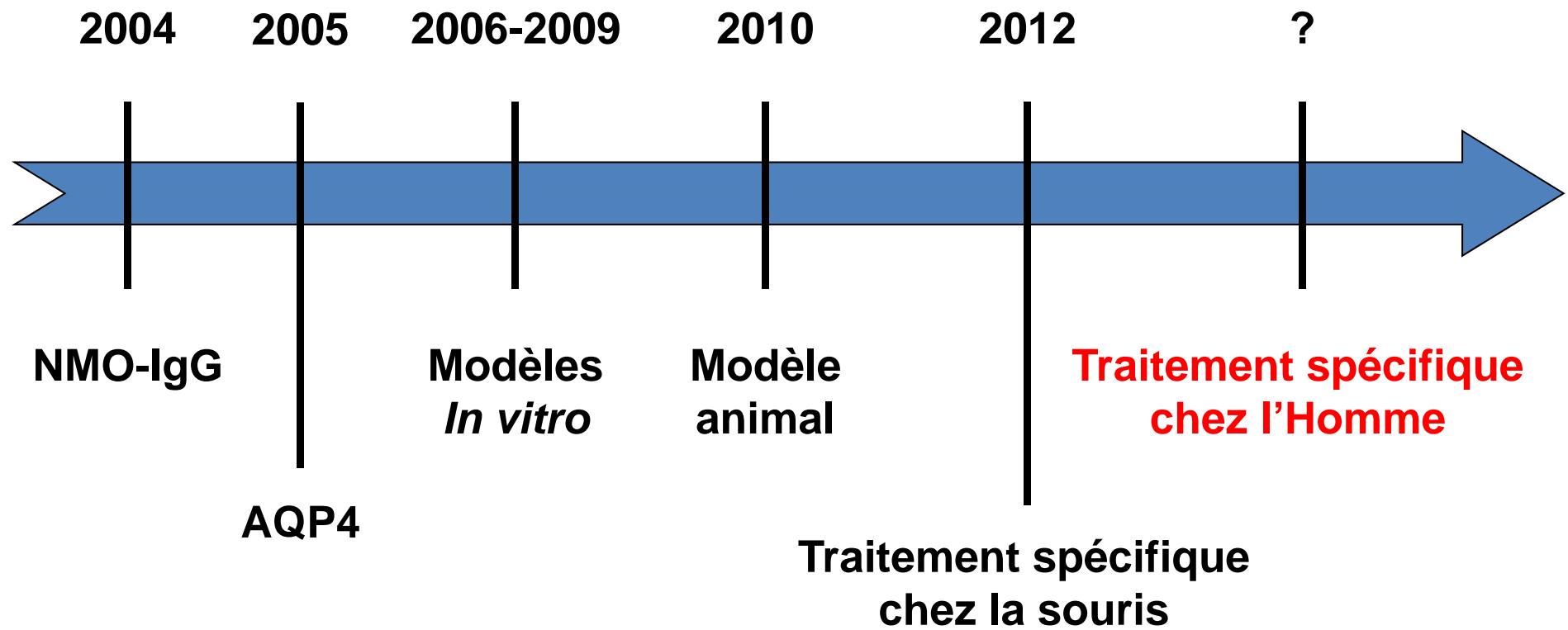
**Activation du C'**

**CDC**

**Anti-AQP4  
avec Fc muté**

**molécules  
bloquant la liaison  
des anti-AQP4**





## **conclusion**

- **Intérêt diagnostique +++**
- **Intérêt pronostic ++**
- **Intérêt dans le suivi thérapeutique +/-**
- **Intérêt thérapeutique ???**