
HISTOIRE DES MALADIES NEUROLOGIQUES AUTO-IMMUNES

N°11

Juin 2014

RENÉ-LOUIS HUMBEL

Laboratoire Luxembourgeois
d'Immunopathologie,
37 rue Romain Fandel, BP143 - L-4002
Esch/Alzette, Luxembourg

NILS OLIVIER OLSSON

8 bis, rue Joseph Tournois, 21000 Dijon

Les maladies neurologiques auto-immunes sont nombreuses et très diverses. Elles comportent des pathologies très variées relevant d'atteintes lésionnelles du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs périphériques et du muscle. Elles ont connu, ces vingt dernières années, un développement rapide avec la découverte d'autoanticorps et la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Il faut cependant noter que ces maladies sont connues de longue date par les neurologues qui en ont fait des descriptions très détaillées, mais leur origine et leurs causes demeuraient inconnues. Grâce à la découverte des autoanticorps, la nature auto-immune a pu être précisée. Nous relatons dans cette introduction l'histoire des principales maladies neurologiques auto-immunes qui font l'objet de cette revue.

1. Neuropathies dans les dysglobulinémies

L'association d'une polyneuropathie périphérique avec un myélome est décrit en 1937 par Davison et Balser. En

1938, Schreinker rapporte un cas avec un plasmocytome, et Robert Crow en présente plusieurs en 1956 [1]. Maurice Victor réalise en 1958 une étude anatomopathologique de plusieurs patients et met en évidence une nette démyélinisation des nerfs périphériques [2]. En 1975, Propp montre un dépôt d'immunoglobulines IgM sur la couche de myéline du nerf sural [3]. Latov démontre en 1980 que le sérum des malades réagit, dans la réaction de fixation du complément, avec un extrait de nerf périphérique [4]. Par Western blot, ces anticorps se lient à une protéine de 100 kD. Enfin cette protéine sera identifiée en 1982 par Braun à une glycoprotéine spécifique de la myéline, la MAG (Myelin Associated Glycoprotein) [5]. Un second antigène sera identifié par Chou en 1985 : le lipide sulfaté SGPG (Sulfated Glucuronyl ParaGloboside) [6]. Les anticorps monoclonaux de classe IgM anti-MAG et anti-SGPG sont associés à une neuropathie sensitive débutant aux membres inférieurs avec aréflexie distale et symétrique. En 1968, Peters et Clatanoff décrivent une neuropathie avec atrophie musculaire chez un patient avec une IgM monoclonale [7]. Freddo décrit en 1986 d'autres cas analogues et montre que la protéine IgM monoclonale réagit avec les gangliosides GM1 et GD1b [8].

Sommaire

- > Page 7
Histoire des maladies neurologiques auto-immunes
- > Page 11
Modèles animaux des maladies auto-immunes du système nerveux
- > Page 30
Syndromes myasthéniformes
- > Page 38
Les anticorps anti-gangliosides dans les neuropathies périphériques auto-immunes
- > Page 47
Anticorps anti-myéline
- > Page 49
Les autoanticorps dans la neuro-myélite optique
- > Page 53
Anticorps antineuronaux à cible intracellulaire
- > Page 64
Anticorps antineuronaux à cible membranaire



Ilyas isole, en 1985, une protéine IgM monoclonale qui réagit très fortement avec les gangliosides disialylés chez une patiente avec une neuropathie sensitive ataxiante [9]. En 1996, l'anglais Willison décrit cette affection qui associe une neuropathie ataxiante, une ophtalmoplégie, une IgM monoclonale, des agglutinines à froid et des anticorps anti-disialogangliosides, le syndrome CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinins, Disialosyl antibodies) [10].

Des études limitées ont encore identifié des paraprotéines IgM portant une activité contre le chondroïtine-sulfate [11].

2. Syndromes neurologiques paranéoplasiques

En 1887, le célèbre neurologue Hermann Oppenheim rapporte la première mention de névrites périphériques chez les cancéreux. Il rapporte deux cas de cancer de l'estomac avec une atteinte des nerfs périphériques démontrée par l'examen anatomopathologique des pièces d'autopsie. Klippel décrit les mêmes lésions chez plusieurs autres malades avec un cancer.

Une étude est ensuite publiée par Bernard Auché dans la Revue de Médecine, le 10 Octobre 1890. Quatre malades étaient porteurs d'un cancer de l'estomac, un autre d'un cancer du pancréas et trois d'un cancer de l'utérus. En 1948, Denny-Brown publie les cas de deux patients atteints d'un cancer pulmonaire qui développent rapidement une neuropathie sensitive [12]. Le terme « paranéoplasique » est introduit pour la première fois en 1956 par les médecins lyonnais Cabanne, Fayolle, Guichard et Tommasi (figure 1). Ce terme définit des atteintes neurologiques qui se développent chez les cancéreux mais qui ne dépendent ni d'une infiltration néoplasique, ni d'une toxicité des traitements.

Oppenheim décrit également, en 1888, le premier syndrome paranéoplasique avec une atteinte du système nerveux central (figure 2). Le premier malade de 54 ans, atteint d'un cancer de l'estomac, développe un syndrome démentiel. Le second cas est une femme avec un cancer du sein qui développe un syndrome typique d'une encéphalite limbique avec hypersudation, des douleurs aux membres inférieurs, des crampes.

En 1960, Brierly rapporte l'observation de trois patients avec une inflammation des hémisphères cérébraux affectant les organes limbiques, en association avec un cancer pulmonaire. C'est la première publication sur l'encéphalite limbique paranéoplasique.



Figure 1 - Les médecins lyonnais introduisent en 1956 le terme « paranéoplasique »

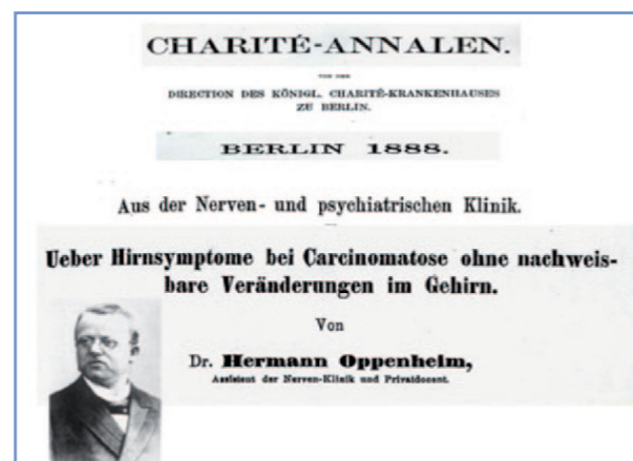


Figure 2 - Première description des syndromes neurologiques paranéoplasiques en 1888

En 1964, Wilkinson débute ses études sérologiques et montre l'existence d'autoanticorps fixant le complément avec un extrait de cerveau [13]. En 1985, avec Zeromski, Wilkinson applique la technique d'immunofluorescence sur des coupes de cerveau de cobaye et montre une fixation des anticorps sur le noyau des neurones (figure 3). Les années suivantes de nombreux autoanticorps antineuronaux seront identifiés (tableau I). Les anticorps ont été utilisés à partir de 1987, après le travail de Dropcho, pour isoler et identifier les cDNA qui codent pour les antigènes onconeuronaux [14]. Ces derniers sont actuellement largement utilisés pour les tests d'identification des autoanticorps correspondants.

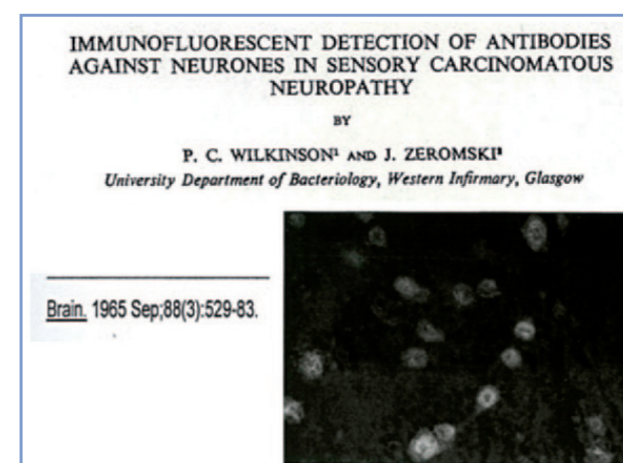


Figure 3 - Mise en évidence des anticorps anti-neurones en 1965 par immunofluorescence

Tableau I - Anticorps anti-onconeuronaux décrits à partir de 1983

Anticorps anti-	
YO	J.E. Greenlee, 1983 [15]
Hu	F. Graus, 1985 [16]
Ri	F.A. Luque, 1991 [17]
CV2	J. Honnorat, 1996 [18]
Tr	F. Graus, 1997 [19]
Ma/Ta	J. Dalmau, 1999 [20]
PCA2	S. Vernino, 2000 [21]
ANNA3	K.H. Chan, 2001 [22]
Zic	L. Bataller, 2002 [23]
SOX	F. Graus, 2005 [24]

3. La neuropathie motrice multifocale

Le concept de neuropathie motrice est annoncé par le neurologue italien D. Rossi en 1928 lorsqu'il décrit la névrite systémique motrice. Peters et Clatanoff rapportent pour la première fois en 1968 le cas d'une atrophie musculaire spinale associée à une gammopathie monoclonale à IgM [25]. Un second cas est décrit en 1982 par Rowland concernant un patient qui présente une faiblesse musculaire progressive, une atrophie musculaire, des fasciculations et associées à une gammopathie monoclonale à IgM [26]. La neuropathie multifocale démyélinisante chronique est décrite la même année par Lewis [27]. Parry et Clark, en 1988, étudient la conduction nerveuse chez deux patients présentant les mêmes symptômes et mettent en évidence des blocs de conduction [28].

En 1986, Freddo montre que la protéine monoclonale IgM chez ces patients a une activité anti-gangliosides GM1 et GD1b [29]. En 1988, Pestronk révèle que l'activité anti-gangliosides peut également être portée par des IgM polyclonales [30]. Il montre que les patients répondent aux immunosuppresseurs, au cyclophosphamide et surtout à l'injection intraveineuse de gammaglobulines.

4. La neuropathie motrice aiguë

En 1859, Jean-Baptiste Octave Landry rapporte les premières observations de paralysie rapidement progressive ascendante (figure 4). D'autres cas seront décrits par Wandrop en 1834 et par Louis Stanislas Duménil en 1864. Mais la description détaillée de cette maladie revient à Georges Guillain, Jean Alexandre Barré et André Strohl en 1916 (figure 5) : cette maladie sera dénommée par la suite le syndrome de Guillain-Barré (SGB). Les caractéristiques cliniques sont une faiblesse motrice ascendante, symétrique, évoluant sur moins de quatre semaines, une aréflexie, un déficit sensitif léger. En 1938, Guillain donne une classification du syndrome en quatre sous-types. Le sous-type 1 correspond à la forme affectant uniquement les membres inférieurs. Le sous-type 2 est une forme mixte spinale et mésencéphalique avec atteinte des nerfs crâniens et des membres. Le sous-type 3 est une forme mésencéphalique pure, limitée aux nerfs crâniens. Enfin, le sous-type 4 associe une polyradiculonévrite et des troubles mentaux. Ces différentes formes seront individualisées par la suite. Ainsi, en 1951, Bickerstaff et Cloake font la description, sous le nom de « mesencephalitis and rhombencephalitis » de patients qui présentent une ophtalmoplégie externe, une ataxie et des troubles de la conscience [31]. Ce tableau clinique correspond bien au sous-type 4 de Guillain. En 1956, Miller Fisher isole une affection qui associe une ophtalmoplégie, une ataxie et une aréflexie [32] : il y a bien des similitudes avec le sous-type 3 de Guillain. Une forme purement motrice du SGB est mise à jour par Feasby et coll. en 1986 [33]. Plusieurs cas seront décrits en Chine et l'affection fut dénommée « Acute Motor Axonal Neuropathy : AMAN » ou « chinese paralytic syndrome ». Le terme de AMSAN (Acute Motor and Sensory Axonal Neuropathy) a été appliqué à des formes dans lesquelles existe une légère atteinte des nerfs sensitifs. Au Japon, Sobue et coll. (1983) décrivent une forme frontière du SGB, la neuropathie sensitive ataxiante aiguë [34].

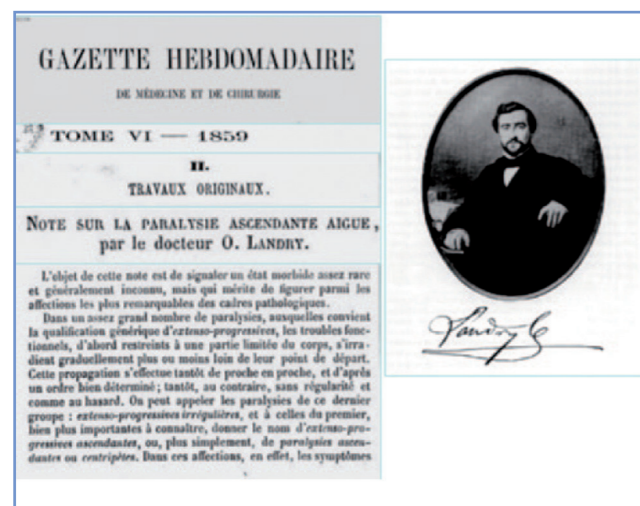


Figure 4 - Première description de la neuropathie motrice aiguë par Octave Landry en 1859



Figure 5 - Définition de la polyradiculonévrite aiguë : le syndrome de Guillain-Barré-Strohl en 1916

Une origine infectieuse du SGB est suspectée dès le début de sa découverte. Campbell, en 1958, montre qu'une infection pulmonaire ou une diarrhée précède souvent l'apparition des signes de la neuropathie [35]. Il est intéressant de rappeler que, dans le cas décrit en 1859 par Duménil, cet auteur signale chez son patient un épisode de diarrhée survenu dans les quinze jours précédant l'apparition de la paralysie. Parmi les agents incriminés on a identifié le CMV, *H. influenza* et surtout *Campylobacter jejuni*. L'association de ce dernier avec le SGB est démontrée par Blaser en 1991, aussi bien par la coproculture que par la sérologie [36]. Cette association a été particulièrement bien étudiée dans les cas d'épidémie de neuropathie motrice survenus dans le nord de la Chine. Elle est aussi fréquente dans le syndrome de Miller Fisher et l'encéphalite de Bickerstaff. En 1988, Ilyas et coll. découvrent la présence d'anticorps IgG anti-gangliosides GM1 dans les formes axonales motrices du SGB [37]. En 1992, Chiba trouve des anticorps anti-GQ1B dans le syndrome de Miller Fisher [38]. Mizoguchi et coll. met-

tent en évidence en 1994 des anticorps anti-gangliosides GT1a dans la variante pharyngocervicobrachiale du SGB [39]. Enfin, des anticorps anti-gangliosides GD1b sont rencontrés par Willison et Veitch, en 1994, chez des patients atteints de la forme ataxiante sensitive du SGB [40].

5. L'encéphalite limbique

Le 1er avril 1917, Jean-René Cruchet communique à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les observations de quarante malades hospitalisés à Bar-le-Duc pour une encéphalomyélite subaiguë caractérisée par de la fatigue, de l'hypersomnie, des paralysies oculaires, des céphalées (figure 6). Le 17 avril de la même année, à la réunion de la Société autrichienne de Neurologie à Vienne, le neurologue Constantin von Economo décrit les mêmes symptômes chez plusieurs malades. En 1931, il va appeler ce syndrome l'encéphalite léthargique. C'est une sorte de maladie du sommeil avec des céphalées et des maux. L'origine infectieuse soupçonnée n'a jamais pu être démontrée. Ce n'est qu'en 1960 que les trois premiers cas d'encéphalite subaiguë affectant électivement les aires limbiques avec d'importants troubles de la mémoire ont été rapportés. En 1968, le concept d'encéphalite limbique paranéoplasique est établi sur la base de trois observations de troubles mnésiques antérogrades associés à un cancer pulmonaire. Une nouvelle modification du concept d'encéphalite limbique fut apportée avec la découverte de plusieurs autoanticorps dirigés contre les canaux potassiques en 2004 [41], contre les récepteurs du glutamate NMDAR en 2007 [42], contre les récepteurs du glutamate AMPAR en 2009 [43], puis contre les récepteurs GABA_B en 2010 [44]. Ces anticorps permettent l'identification de sous-groupes d'encéphalites limbiques présentant une histoire naturelle et une réponse au traitement qui leur sont propres.

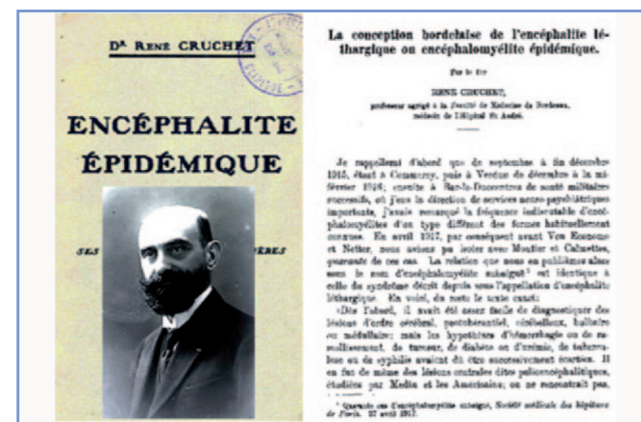


Figure 6 - Etablissement du concept d'encéphalite léthargique en France en 1917

6. Dystonie et dyskinesie

En 1897, Lluís Barraquer i Roviralta décrit un patient avec une dystonie généralisée qu'il nomme athétose. En 1908, Markus Walter Schwalbe y consacre sa thèse de Médecine mais il la considère comme une pathologie psychiatrique. Les symptômes sont constitués par des contractures toniques involontaires et soutenues d'un ou de plusieurs groupes musculaires responsables de mouvements anormaux et de postures anormales (figure 7). En 1920, Pierre Marie et Gabrielle Levy, internes de Jean-Martin Charcot, étudient les manifestations motrices anormales survenant dans l'encéphalite épidémique qu'ils regroupent dans le chapitre des syndromes excitomoteurs. Celle-ci comporte des mouvements involontaires avec des spasmes dans la région faciale inférieure. La dystonie faciobrachiale est une manifestation fréquente dans l'encéphalite limbique avec anticorps anti-canaux potassiques (VGKC) et anti-Lgi1 [45].



Figure 7 - Description de la dystonie faciobrachiale par Schwalbe dans sa thèse en 1908

Le neurologue japonais Shuzokure fait, en 1892, la description de la dyskinesie kinésigénique, une maladie caractérisée par des mouvements involontaires violents, de projection et de torsion des membres. Elle est généralement héréditaire avec une transmission autosomique dominante. Cependant, on a montré récemment que la dyskinesie est une manifestation de l'encéphalite limbique avec anticorps anti-récepteurs du glutamate NMDAR.

7. La neuromyotonie

Le neurologue F. Schultz introduit, en 1894, le concept de myokimie qui est une hyperactivité du motoneurone périphérique se traduisant par des secousses musculaires, des crampes, une fatigabilité, une hypertrophie musculaire, voire une hypersudation. Le terme de neuromyotonie sera introduit par Hans-Georg Mertens en 1965 [46]. Le médecin français Augustin

Morvan (figure 8) avait déjà isolé une affection qu'il appela « la chorée fibrillaire », caractérisée par des myokimies aux membres inférieurs, des perturbations autonomes du système nerveux, une hyperhydrose très importante de la tête et des mains. Des symptômes céphaliques combinant une insomnie sévère, des hallucinations et une désorientation sont présents. Elle est surtout associée à une néoplasie. C'est en 1995 que Shillito rapporte pour la première fois la présence d'anticorps contre les canaux potassiques dans la neuromyotonie [47]. Puis, en 2001, Liguori les identifie également dans le syndrome de Morvan [48]. Ces anticorps reconnaissent deux protéines associées aux canaux potassiques voltage-dépendants, la protéine Caspr2 [49] ou la protéine Lgi1 [50].



Figure 8 - Description du syndrome de Morvan

8. La catatonie

La catatonie est un syndrome s'exprimant à la fois dans la sphère psychiatrique et la sphère motrice. Sa description remonte à 1874 par Karl Ludwig Kahlbaum qui en a publié une monographie dans laquelle il définit ses critères cliniques (figure 9). Les symptômes psychiatriques sont la mélancolie, le négativisme, la manie, la stupeur, la confusion, la démence. Le syndrome moteur comporte une perte de l'initiative motrice, une raideur généralisée, une attitude figée. Parfois on observe le syndrome de la catalepsie, le patient gardant les attitudes imposées par autrui. La catatonie connaît depuis une dizaine d'années un regain d'intérêt avec la découverte des encéphalites limbiques associées aux anticorps anti-récepteur du glutamate NMDAR, qui présentent fréquemment un syndrome catatonique [51, 52].

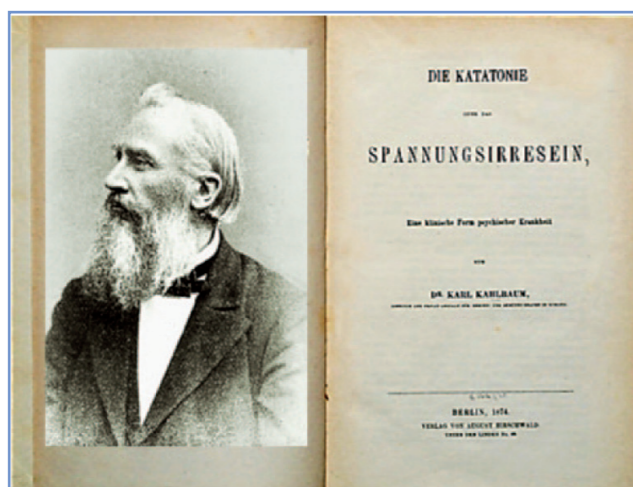


Figure 9 - Description de la catatonie par Karl Kahlbaum en 1874

9. La démence auto-immune

Le terme de « démence » apparaît dans le vocabulaire médical en 1787 sous la plume de Philippe Pinel. Il renvoie à une situation caractérisée par la disparition des qualités intellectuelles spécifiques de l'être humain, une abolition de la pensée. À côté de la démence à développement lent, comme dans la maladie d'Alzheimer, il existe la démence rapidement progressive, comme dans la maladie de Creutzfeld-Jakob. Ces démences affectent les sujets âgés.

En 1860, Benedict Morel décrit la « démence précoce » qui désigne des états de désintégration cognitive survenant chez les sujets jeunes. Emil Kraepelin y consacra un livre en 1911 dans lequel il inclura la démence dans le groupe des schizophrénies (figure 10).

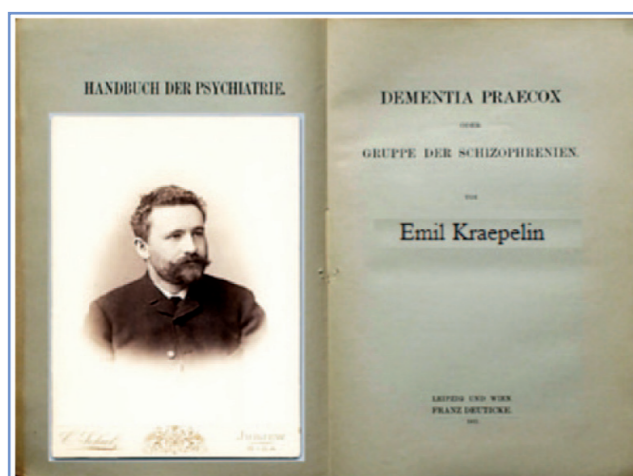


Figure 10 - Ouvrage de Kraepelin sur la démence précoce en 1911

Des études récentes [53] ont montré que près de 15 % des démences survenant chez des sujets jeunes sont associées à des désordres auto-immuns dans le cadre

d'une encéphalite limbique. Divers autoanticorps ont été mis en évidence, en particulier des anticorps antineuronaux membranaires. Certaines présentations cliniques chez des sujets avec anticorps anti-canaux potassiques [54] ou anti-récepteurs du glutamate NMDAR ont fait évoquer la maladie de Creutzfeld-Jakob.

10. La maladie du stiff-man

En 1956, Frederick Moersch et Henry Woltman, à la Mayo Clinic, décrivent une maladie qui comporte une rigidité abdominale et spinale se compliquant d'une lordose et des spasmes musculaires douloureux (figure 11). Ils étudient quatorze cas et proposent pour cette entité clinique le nom de « maladie de stiff man » (maladie de l'homme raide). Par la suite, du fait que la maladie survient le plus souvent chez la femme, le nom de « stiff person » a été proposé. Plusieurs variétés de la maladie ont été découvertes par la suite : des formes limitées aux membres (stiff limb [55]), aux membres inférieurs (stiff leg [56]), ou associées à d'autres manifestations neurologiques. Des formes avec des myoclonies (jerking stiff man [57]), avec des myoclonies vélopalatines [58], une ataxie cérébelleuse, une encéphalomyélite progressive [59] ont été décrites.

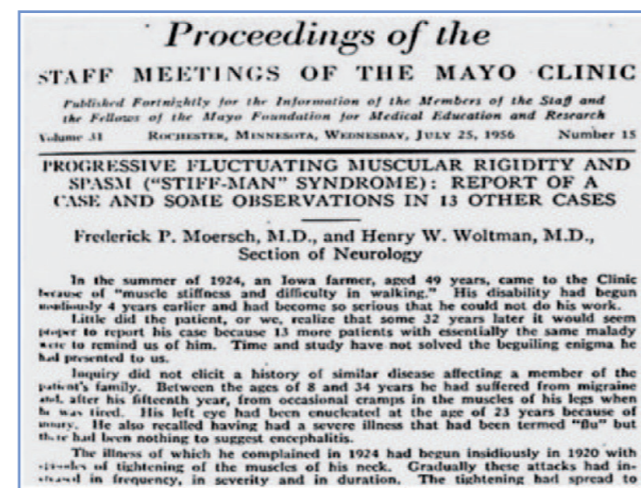


Figure 11 - Première description de la « maladie du stiff-man » à la Mayo Clinic en 1956

En 1988, Solimena met en évidence, dans le sérum de patients avec le syndrome du stiff man, des anticorps reconnaissant les neurones GABAergiques qui se sont révélés être dirigés contre la glutamate-décarboxylase (GAD) [60]. Puis d'autres autoanticorps seront identifiés : anti-récepteurs de la glycine [61], anti-géphyrine [62], anti-récepteur du GABA [63].

Dans une forme paranéoplasique du syndrome de stiff person, associée à un carcinome du sein, des anticorps anti-amphiphysine ont été mis en évidence en 1993 par Folli [64].

11. Neuromyéélite optique

Antoine Portal, premier médecin du roi Louis XVIII et professeur au Collège de France, dispensait un vaste cours d'anatomie médicale. Dans une de ses leçons, en 1804, il rapporta le cas d'un de ses malades, le marquis de Causan, qui éprouva d'abord des fourmillements dans les doigts de la main droite, ensuite dans ceux du pied. L'insensibilité se compliqua d'une atrophie des muscles. Le malade fut forcé de rester dans son lit, incapable de réaliser aucun mouvement au niveau du tronc ou des extrémités. Peu à peu la vue s'affaiblit et s'éteignit. Le malade décéda. L'autopsie réalisée trouva le cerveau normal mais la moelle épinière contenue dans les vertèbres cervicales était très durcie avec une consistance cartilagineuse et d'aspect enflammé.

Quarante années plus tard, le neurologue italien Giovanni Battista Pescetto, de Gênes, rapporta un cas analogue chez un homme de 42 ans qui avait également développé une myélite accompagnée d'une cécité.

En 1870, l'ophtalmologue anglais Thomas Clifford Albutt, inventeur de l'ophtalmoscope, décrit la neuromyéélite optique (NMO) dans le Lancet. Le premier cas dans la littérature médicale allemande est celui de William Els en 1875. En 1850, le médecin anglais Christoffer Mercer Dunant décrit un cas de tétraparésie bilatérale avec amaurose. Un cas chez une jeune fille de 17 ans est rapporté par Auguste Lockhart Clarke.

Le premier cas publié en Allemagne est fait par Wilhelm Heinrich Erb en 1875 chez un homme de 52 ans. Steffan décrit un cas analogue. Dreschfeld (1882) décrit le premier cas de névrite optique et myélite transverse subaiguë au plan anatomopathologique et montre une atteinte inflammatoire de la moelle épinière et du nerf optique. Le 26 octobre 1894, Eugène Devic, de Lyon, présente au Congrès français de Médecine une observation de myélite aiguë dorsolombaire avec névrite optique chez une femme de 45 ans avec troubles neuromusculaires et céphalées. Son élève Fernand Gault y consacra sa thèse de Médecine « De la myélite optique aiguë » (Lyon, Novembre 1894 : figure 12). De nombreuses observations vont suivre. En 1907, le médecin turc Peppo Acchioté de Constantinople, spécialiste des maladies nerveuses, décrit une patiente de 25 ans avec névrite optique bilatérale accompagnée d'une paraparésie, une perte de sensibilité et des troubles sphinctériens. Il propose que l'affection porte le nom de « Maladie de Devic ».

La NMO a été longtemps considérée comme une variante de la sclérose en plaque. En 2004, Vanda Lennon, à la Mayo Clinic de Rochester, découvre dans le sérum des malades avec NMO un autoanticorps qui, en immunofluorescence, marque le cerveau et le cervelet : marquage linéaire au niveau de la pie-mère, des es-

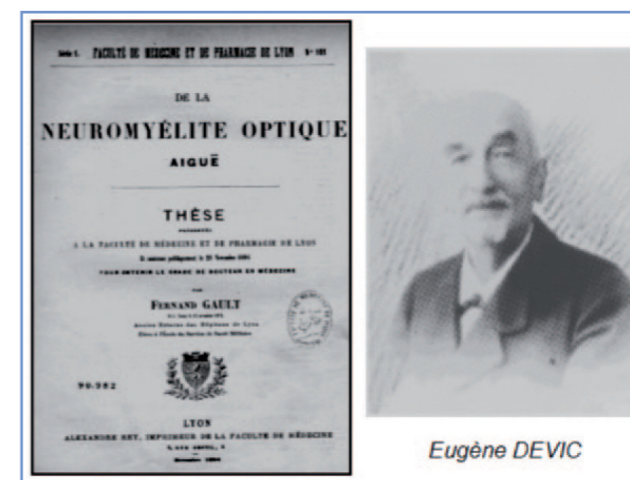


Figure 12 - Thèse de Fernand Gault, élève d'Eugène Devic, sur la neuromyéélite optique

paces péri-vasculaires de Virchow-Robin et, en continuité de ces derniers, un marquage des microvaisseaux et des capillaires, marquage en forme de maillage dans la zone granulaire [65].

L'année suivante déjà, la cible de ces autoanticorps a pu être identifiée [66] : c'est l'aquaporine 4 (AQP4), le canal ionique le plus abondant du système nerveux central, un canal hydrique qui commande le transport de l'eau à travers la membrane. L'AQP4 est surtout présente dans le cerveau, et en particulier en contact avec les capillaires sanguins.

RÉFÉRENCES

[1] Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*. 1956;2:802-4.

[2] Victor M, Banker BQ, Adams RD. The neuropathy of multiple myeloma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1958;21:73-88.

[3] Propp RP, Means E, Deibel R, Sherer G, Barron K. Waldenström's macroglobulinemia and neuropathy. Deposition of M-component on myelin sheaths. *Neurology*. 1975;25:980-8.

[4] Latov N, Sherman WH, Nemni R, Galassi G, Shyong JS, Penn AS, et al. Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral-nerve myelin. *N Engl J Med*. 1980;303:618-21.

[5] Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem*. 1982;39:1261-5.

[6] Chou KH, Ilyas AA, Evans JE, Quarles RH, Jungalwala FB. Structure of a glycolipid reacting with monoclonal IgM in neuropathy and with HNK-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985;128:383-8.

[7] Peters HA, Clatanoff DV. Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia. Reversal of symptoms with chlorambucil therapy. *Neurology*. 1968;18:102-8.

[8] Freddo L, Yu RK, Latov N, Donofrio PD, Hays AP, Greenberg HS, et al. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology*. 1986;36:454-8.

[9] Ilyas AA, Quarles RH, Dalakas MC, Fishman PH, Brady RO. Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann Neurol*. 1985;18:655-9.

[10] Willison HJ, O'Hanlon GM, Paterson G, Veitch J, Wilson G, Roberts M, et al. A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene, V1-18. *J Clin Invest*. 1996;97:1155-64.

[11] Sherman WH, Latov N, Hays AP, Takatsu M, Nemni R, Galassi G, et al. Monoclonal IgM kappa antibody precipitating with chondroitin sulfate C from patients with axonal polyneuropathy and epidermolysis. *Neurology*. 1983;33:192-201.

[12] Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1948;11:73-87.

[13] Wilkinson PC. Serological findings in carcinoma-tous neuromyopathy. *Lancet*. 1964;1:1301-3.

[14] Dropcho EJ, Chen YT, Posner JB, Old LJ. Cloning of a brain protein identified by autoantibodies from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:4552-6.

[15] Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol*. 1983;14:609-13.

[16] Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology*. 1985;35:538-43.

[17] Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, Rosenblum MK, Wray SH, Schold SC Jr, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991;29:241-51.

[18] Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:270-8.

[19] Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, Ferrer I, Rene R, Marin C, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol*. 1997;74:55-61.

[20] Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 1999;122:27-39.

[21] Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol*. 2000;47:297-305.

[22] Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001;50:301-11.

[23] Bataller L, Wade DF, Fuller GN, Rosenfeld MR, Dalmau J. Cerebellar degeneration and autoimmunity to zinc-finger proteins of the cerebellum. *Neurology*. 2002;59:1985-7.

[24] Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, Sabater L, Saiz A, Lang B, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol*. 2005;165:166-71.

[25] Peters HA, Clatanoff DV. Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia. Reversal of symptoms with chlorambucil therapy. *Neurology*. 1968;18:102-8.

[26] Rowland LP, Defendini R, Sherman W, Hirano A, Olarte MR, Latov N, et al. Macroglobulinemia with peripheral neuropathy simulating motor neuron disease. *Ann Neurol*. 1982;11:532-6.

[27] Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982;32:958-64.

[28] Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 1988;11:103-7.

[29] Freddo L, Yu RK, Latov N, Donofrio PD, Hays AP, Greenberg HS, et al. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology*. 1986;36:454-8.

[30] Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988;24:73-8.

[31] Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*. 1951;2:77-81.

[32] Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*. 1956;255:57-65.

[33] Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain*. 1986;109:1115-26.

[34] Sobue G, Senda Y, Matsuoka Y, Sobue I. Sensory ataxia. A residual disability of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 1983;40:86-9.

[35] Campbell AM. The aetiology of polyneuritis. *Proc R Soc Med*. 1958;51:157-9.

[36] Blaser MJ, Olivares A, Taylor DN, Cornblath DR, McKhann GM. Campylobacter serology in patients with Chinese paralytic syndrome. *Lancet*. 1991;338:308.

[37] Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, Jungalwala FB, Cornblath DR, Trapp BD, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1988;23:440-7.

[38] Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol*. 1992;31:677-9.

[39] Mizoguchi K, Hase A, Obi T, Matsuoka H, Takatsu M, Nishimura Y, et al. Two species of antiganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1121-3.

[40] Willison HJ, Almemar A, Veitch J, Thrush D. Acute ataxic neuropathy with cross-reactive antibodies to GD1b and GD3 gangliosides. *Neurology*. 1994;44:2395-7.

[41] Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127:701-12.

[42] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36.

[43] Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*. 2009;65:424-34.

[44] Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010;9:67-76.

[45] Irani SR, Mitchell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011;69:892-900.

[46] Mertens HG. *Dtsch Med Wochenschr*. 1965;90:575-6.

[47] Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol*. 1995;38:714-22.

[48] Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001;124:2417-26.

[49] Vincent A. Autoimmune channelopathies: new antibody-mediated disorders of the central nervous system. *F1000 Biol Rep*. 2009;1:61.

[50] Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010;9:776-85.

[51] Consoli A, Ronen K, An-Gourfinkel I, Barbeau M, Marra D, Costedoat-Chalumeau N, et al. Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5:15.

[52] Dhossche D, Fink M, Shorter E, Wachtel LE. Anti-NMDA receptor encephalitis versus pediatric catatonia. *Am J Psychiatry*. 2011;168:749-50.

[53] Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenerry MR, Tan KM, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:881-97.

[54] Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2008;65:1341-6.

[55] Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:633-40.

[56] Saiz A, Graus F, Valldeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E. Stiff-leg syndrome: a focal form of stiff-man syndrome. *Ann Neurol*. 1998;43:400-3.

[57] Leigh PN, Rothwell JC, Traub M, Marsden CD. A patient with reflex myoclonus and muscle rigidity: «jerking stiff-man syndrome». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43:1125-31.

[58] Nemni R, Braghi S, Natali-Sora MG, Lampasona V, Bonifacio E, Comi G, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in palatal myoclonus and epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;36:665-7.

[59] Burn DJ, Ball J, Lees AJ, Behan PO, Morgan-Hughes JA. A case of progressive encephalomyelitis with rigidity and positive antiglutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:449-51.

[60] Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318:1012-20.

[61] Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008;71:1291-2.

[62] Butler MH, Hayashi A, Ohkoshi N, Villmann C, Becker CM, Feng G, et al. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. *Neuron*. 2000;26:307-12.

[63] Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of 13 the antigen. *Lancet Neurol*. 2010;9:67-76.

[64] Folli F, Solimena M, Cofell R, Austoni M, Tallini G, Fassetta G, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med*. 1993;328:546-51.

[65] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.

[66] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202:473-7.

MODÈLES ANIMAUX DES MALADIES AUTO-IMMUNES DU SYSTÈME NERVEUX

JEAN-CLAUDE MONIER
20, rue de l'Oratoire, 69300 Caluire

NILS OLIVIER OLSSON
8 bis, rue Joseph Tournois, 21000 Dijon

1. Modèles animaux de maladies humaines

L'utilisation scientifique médicale des animaux, remonte à la Grèce, où Claude Galien (131-201) a eu recours à l'étude des animaux pour mieux connaître l'homme et ses maladies. Charles Darwin (1809-1882) apporte une justification à ce choix en montrant la proximité et la continuité entre l'homme et l'animal. Claude Bernard (1813-1878), fondateur de la médecine expérimentale, et Edward Thorndike (1874-1949) définissent les contraintes de l'expérimentation animale, parmi lesquelles le respect de l'animal. Les modèles animaux des maladies humaines peuvent être divisés en modèles spontanés ou expérimentaux avec ou sans manipulations génétiques. Les modèles spontanés sont des maladies animales présentant une ressemblance suffisante avec une maladie humaine. Si de tels modèles n'existent pas spontanément, il faut essayer de les provoquer expérimentalement, de sélectionner ou de manipuler génétiquement des animaux afin qu'ils présentent la pathologie qui intéresse. Ces modèles sont nécessaires, car beaucoup d'études ne peuvent être menées ni chez l'Homme (car trop dangereuses), ni in vitro sur des cultures de cellules (car inadaptées).

Dans les modèles par manipulation génétique soit on insère un ADN étranger (modèles transgéniques), soit on remplace certains gènes (modèles knock-in), soit on les neutralise (modèles knock-out). Les maladies auto-immunes spontanées appartiennent aussi bien aux domaines vétérinaire que médical. Pour le vétérinaire, ce sont des maladies comme les autres dans lesquelles l'apport de la médecine humaine a souvent été essentiel pour la compréhension ou les traitements de ces affections. Pour le médecin, elles sont des modèles permettant des expérimentations et des essais thérapeutiques qui n'auraient pu être mis en oeuvre sur l'homme pour des raisons éthiques et/ou éventuellement religieuses. Ensuite, la validation du modèle et des traitements doit être très exigeante. Il faut s'assurer avec rigueur des effets positifs et négatifs du traitement avant de passer aux essais thérapeutiques chez des volontaires humains.

2. Induction des auto-immunisations expérimentales

2.1. Rappel sur les lymphocytes et leur différenciation

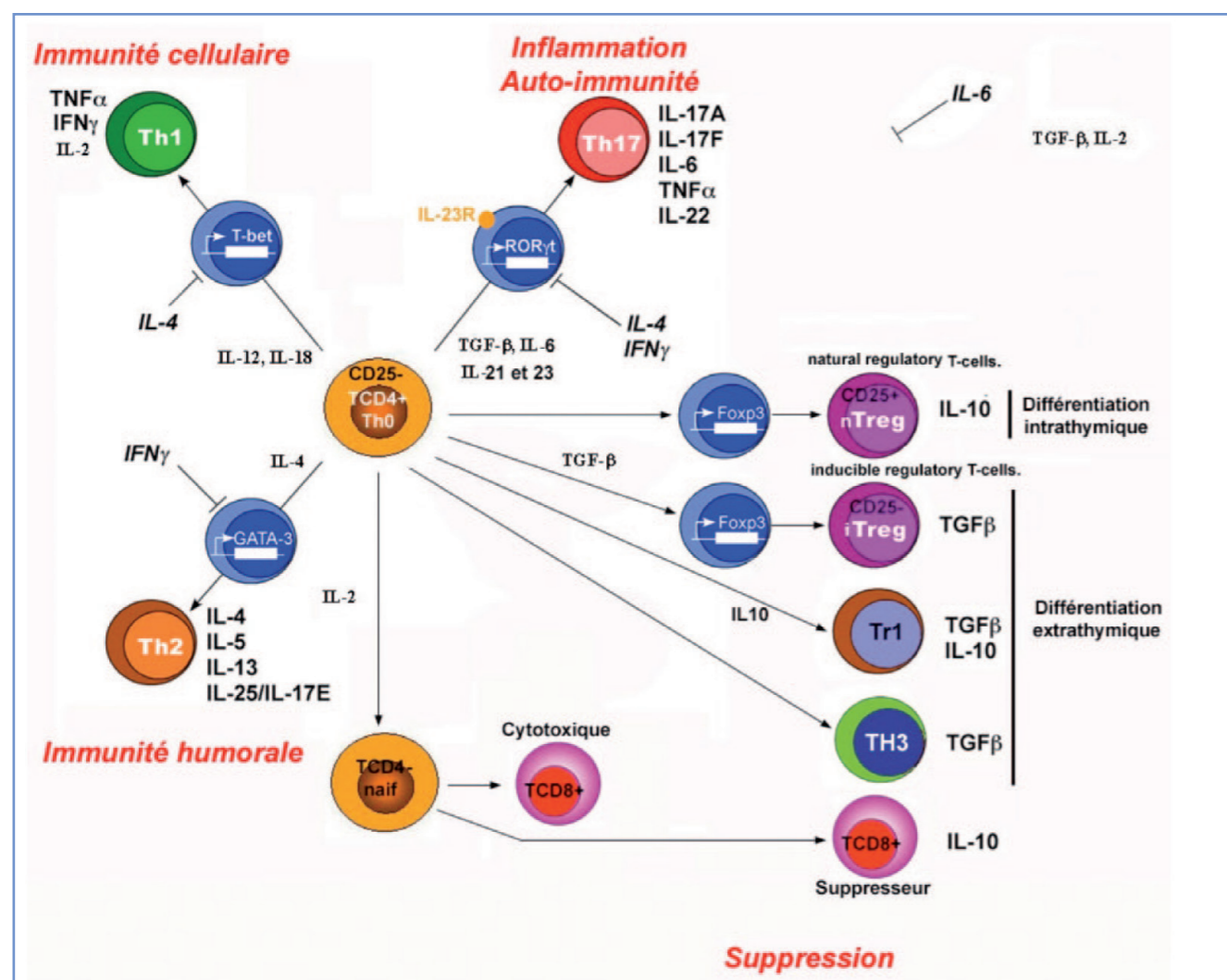


Figure 1 - La différenciation des lymphocytes

2.1.1. Cellules régulatrices (LcTreg ou Treg)

Ces cellules immunorégulatrices (autrefois appelées LcT suppresseurs) maintiennent l'immunotolérance, préviennent l'auto-immunisation et contrôlent des réactions immunitaires diverses. Il existe différentes catégories de ces cellules régulatrices : CD4+, CD8+ ou CD4-CD8- (ou DN : double négatives).

Des cytokines comme le TGF-β et l'interleukine 35 (IL-35) sont des facteurs de différenciation des Treg, alors que l'IL-6 inhibe cette génération de Treg induite par le TGF-β. Des gènes s'expriment spécifiquement dans les Treg et certains sont contrôlés par le facteur de transcription FOXP3.

Les Treg naturels (nTreg). Cinq à dix pour cent des LcT CD4+ sont des cellules régulatrices avec un phénotype CD25+FOXP3+. Ces cellules sont produites dans le thymus sous le contrôle du facteur de transfert FOXP3. La différenciation des autres cellules régulatrices se fait hors du thymus, sous l'influence des antigènes (Ag) autologues (autoAg) ou des Ag étrangers et des cytokines qu'elles rencontrent. Elles inhibent les LcT CD4+ et CD8+, les LcB, les cellules natural killer (NK) et les cellules dendritiques. Les Treg induits (iTreg) ont un phénotype CD4+CD25-FOXP3+. Leur différenciation est induite par un contact avec l'antigène.

Les cellules Tr1 ressemblent aux Treg, mais sans expression de FOXP3 et avec une expression faible ou absente de CD25. Elles produisent la cytokine immunosuppressive IL-10. Elles sont abondantes au niveau de l'intestin. Ils proviennent de l'action tolérogénique de cellules dendritiques produisant certaines cytokines. Les cellules Th3 sont des Treg productrices de TGF-β et d'IL-10.

Tr1 et Th3 sont capables de supprimer les réponses Th1 et Th2. Les relations possibles entre les cellules Tr1, nTreg et iTreg ne sont pas bien définies.

Les LcT régulateurs mémoire comportent une forte proportion de cellules inflammatoires et comprennent deux populations, selon l'expression du récepteur de chimiokine CCR7. C'est l'activation des cellules Treg qui conduit à la formation de pools de cellules mémoires qui subsistent après résolution d'une infection. Ces Treg mémoire répondent rapidement à un nouveau contact avec l'Ag, sécrètent beaucoup d'IL-10, ce qui va réduire les risques immunopathologiques dépendant de l'expansion des cellules non-Treg. Les cellules T régulatrices double négatives ont un phénotype TCRαβ+CD3+CD4-CD8-NK1.1-. Elles sont antagonistes des LcT CD8+ et participent à la tolérance périphérique. Des Treg CD8+ produisant de l'IL-10 sont rapidement produits en présence d'IL-4 et IL-12. Ces Treg CD8+CD122+ sont essentielles pour le retour à la normale des souris avec encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), modèle de sclérose en plaques. Chez l'homme les LcT CD8+CXCR3+ correspondraient aux Treg CD8+CD122+ de la souris. Les Treg CD8+CD122+ sont importantes pour contrôler les LcT CD8+CD122- qui peuvent devenir dangereuses pour l'organisme du fait de leur cytotoxicité. Les cellules Treg CD8+ ont un potentiel thérapeutique contre les maladies médiées par les LcT CD4+ ou CD8+.

2.1.2. Conditions de différenciation

Des lymphocytes T naïfs vont se différencier en fonction des cytokines présentes lors de leur activation. Certaines vont empêcher l'orientation vers un type particulier, d'autres vont favoriser la différenciation dans une direction précise. On peut résumer cela ainsi :

- IL-12 ==> Th1
- IL-4 ==> Th2
- TGF-β ==> Treg
- TGF-β + IL-6 ==> Th17

De plus, la présence d'IL-4 inhibe la formation des LcTh1, de même que la présence d'IL-12 empêche celle des LcTh2. L'IFN-gamma produit par les LcT oriente les cellules dendritiques vers la fabrication d'IL-12.

2.1.3. Facteurs de transcription impliqués

La transcription est la copie d'une molécule d'ADN en une molécule d'ARN sous l'influence d'une ARN polymérase. Toute protéine nécessaire à l'initiation de

la transcription est un facteur de transcription. Les facteurs de transcription reconnaissent généralement de petites séquences d'ADN conservées contenues au niveau des promoteurs de leurs gènes cibles.

A chaque lignée de lymphocytes T correspond un facteur de transcription spécifique :

- Tbet (T-box) pour les Th1 ;
- GATA-3 (GATA binding protein 3) pour les Th2 ;
- FOXP3 (Forkhead box Protein 3) pour les Treg ;
- RORγT (Retinoid-related Orphan Receptor gamma t) pour les Th17.

2.1.4. Fonctions des LcTh17

Les lymphocytes Th17 sont pro-inflammatoires et ont un rôle positif de protection contre les infections bactériennes et fongiques par l'intermédiaire de cytokines qu'ils produisent ou dont ils induisent la sécrétion, comme l'IL-8 (macrophages) qui recrute des polynucléaires neutrophiles sur le lieu de l'infection. En plus, ces polynucléaires produisent des cytokines responsables de l'activation de la voie Th17, ce qui accroît, par un cercle vertueux, les effets des LcTh17. Enfin, les LcTh17 augmentent la production d'anticorps. Inversement, ils ont un rôle négatif favorisant le développement de certaines maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques, auparavant attribuée à une réponse Th1 excessive non contrôlée par le système immunitaire (figure 1). Les cellules Th17 ont donc un rôle indépendant de celui des cellules Th1 et Th2. Chez l'homme la voie Th17 serait, pour certains, activée par l'IL-1-β et l'IL-23 ; pour d'autres, par le TGF-β, l'IL-23, l'IL-6 et l'IL-1-β. Chez la souris, les cytokines activatrices de la voie Th17 sont l'IL-6 et le TGF-β. La voie Th17 est amplifiée par l'IL-21 et stabilisée par l'IL-23 (souris, homme). Les cellules Th17 et les cellules Treg ont un développement conjoint, mais des rôles opposés. Le TGF-β peut induire la différenciation des cellules CD4+Th0 naïves en Th17 ou Treg respectivement en présence ou en l'absence de cytokines pro-inflammatoires. Plus précisément, les faibles concentrations en TGF-β, en association avec l'IL-6 et l'IL-21, induisent l'expression d'IL-23R, favorisant ainsi le développement des cellules Th17. En revanche, à forte concentration, le TGF-β réprime l'expression de l'IL-23R et favorise le développement des cellules Treg. Le rôle des cellules Treg est de contrôler une réaction inflammatoire trop importante tandis que celui des cellules Th17 est d'induire une forte réaction inflammatoire.

2.2. Principes des auto-immunisations expérimentales

Les auto-immunisations expérimentales peuvent être produites soit en agissant sur l'Ag immunisant et les conditions d'immunisation, soit en modifiant l'animal d'expérience, notamment par des manipulations génétiques.

L'auto-immunisation humorale apparaît après injections de différents types d'Ag associés ou non à de l'adjuvant. Les Ag utilisés doivent ressembler à l'autoAg, mais présenter en plus des épitopes différents. Par exemple, des Ag microbiens, viraux ou parasitaires peuvent mimer les autoAg en portant des déterminants antigéniques communs avec eux.

La production des autoAc repose surtout sur un court-circuitage des LcT tolérants. En effet, vis-à-vis de ces autoAg existe une tolérance complète ou presque complète seulement au niveau des LcT coopérants. On remédie à l'insuffisance en LcT spécifiques pour l'autoAg en faisant intervenir des LcT capables de reconnaître les déterminants étrangers de l'Ag immunisant. Ces LcT vont apporter leur coopération aux LcB spécifiques de la partie commune avec l'autoAg, des Ag immunisants pour la synthèse des autoAc.

La production de LcT autoréactifs Th1, Th2 ou Th17 peut aussi succéder aux immunisations précédentes. Les mécanismes responsables de l'expression des LcT autoréactifs interviennent seulement si la tolérance des LcT autoréactifs n'est pas en rapport avec une délétion clonale, mais avec une inhibition de l'activité de ces cellules par des LcTreg ou avec une anergie clonale. Les autoAc détectés dans certaines affections peuvent être :

- soit les responsables des lésions caractéristiques de l'affection ;
- soit secondaires aux lésions et se comporter comme des épiphénomènes, qui participent ou non à ces lésions ;
- soit des marqueurs non pathogènes de l'affection, mais parfois utiles à son diagnostic.

Les auto-immunisations expérimentales ont pour but d'induire l'apparition chez l'animal normal d'une part de taux élevés d'autoAc ou de LcT autoréactifs, et d'autre part de lésions et de manifestations pathologiques superposables à celles rencontrées dans les maladies auto-immunes humaines. Le succès d'une auto-immunisation expérimentale ne conduit pas nécessairement à une maladie, donc à une autoagressivité des effecteurs produits.

3. Modèles animaux des maladies auto-immunes du système nerveux

3.1 Production d'une encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE)

Pour la première fois en 1866 le terme de « sclérose en plaques » (SEP) est utilisé par Vulpian pour désigner une affection du système nerveux central (SNC : cerveau et moelle épinière) déjà connue. En effet, des documents remontant à 1421 rapporteraient des cas de malades ayant des symptômes pouvant correspondre à la SEP. C'est le neurologue français de la Salpêtrière, Jean-Martin Charcot, qui, en 1868, fait une synthèse précise de la SEP sur le plan clinique et anatomique à partir d'observations personnelles ou rapportées avant lui. Jean Cruveilhier en 1835, puis Robert Carswell en 1838 avaient déjà rapporté des lésions anatomiques de la moelle reconnues ensuite comme celles de la SEP. Pour Charcot la lésion initiale est une destruction de la gaine des nerfs, lesquels au début restent intacts. Il décrit également les réactions inflammatoires observées autour des vaisseaux sanguins, sous forme d'accumulation de petits noyaux cellulaires. Il observe enfin les cicatrices laissées par les lésions anciennes, qui se traduisent par de petites taches de sclérose, grises et dures, visibles à la surface de la moelle ou sur des coupes du cerveau. Il propose donc d'appeler cette maladie « sclérose en taches » ou « en îles ». En l'absence d'un modèle animal spontané de la SEP, il était logique de chercher à produire des modèles expérimentaux d'encéphalomyélite. Rivers et coll. ont décrit en 1933 une maladie auto-immune expérimentale, au début sous le nom d'EAE (pour Experimental Allergic Encephalomyelitis, puis pour Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale) [1, 2]. L'EAE est ensuite apparue comme un éventuel modèle de la SEP et surtout des encéphalomyélites survenant après une vaccination antirabique (Post-Vaccinal Encephalomyelitis : PVE). En effet, à partir de 1885 sont décrites des encéphalomyélites chez des sujets vaccinés avec des préparations anciennes de vaccin antirabique (moelle épinière desséchée de lapins infectés par le virus rabique). En dehors de la SEP, une autre affection humaine est considérée comme appartenant au même groupe des inflammations démyélinisantes du SNC : l'encéphalomyélite aiguë disséminée (Acute Disseminated Encephalomyelitis : ADEM) ou encéphalite post-infectieuse ou encéphalite périveineuse, à laquelle appartient la PVE. L'ADEM est une encéphalite rare, plutôt du jeune, en général monophasique. Elle consiste en une inflammation auto-immune aboutissant à la destruction des gaines de myéline dans la substance blanche, ressemblant aux poussées de sclérose en plaques. Si le malade souffre de plus d'un épisode aigu de démyélinisation, on parle alors de recurrent disseminated encephalomyelitis ou Multiphasic Disseminated Encephalomyelitis (MDEM). On y rencontre des autoAc anti-tétramères de MOG

(Myelin Oligodendroglia Glycoprotein) qui sont rares dans la SEP. Elle est causée par une réaction auto-immune survenant quelque temps après une infection virale, bactérienne ou parasitaire ou une vaccination, mais peut aussi apparaître spontanément.

Une EAE peut résulter d'une immunisation active [3, 4], d'un transfert adoptif par des lymphocytes T autoréactifs (in vivo ou in vitro) [5], rarement d'un transfert passif par des autoAc, de l'obtention d'animaux transgéniques ou d'infections virales. La forme de maladie obtenue diffère selon les méthodes utilisées [6].

3.1.1. EAE par auto-immunisation active [7]

Ce sont Koritschoner et Schweinburg en 1925 [8], puis Hurst en 1932 qui, en immunisant des lapins avec du tissu nerveux hétérologue, constatent l'apparition de paralysies. Ensuite, Rivers et coll. [1, 2] choisissent le singe comme animal de laboratoire. Dans une de leurs expérimentations, parmi huit singes recevant plus de cinquante injections intramusculaires d'émulsion alcool/éther d'extrait de cerveaux de lapin, deux développent une encéphalomyélite démyélinisante sévère. D'autres espèces animales (rat, souris...) ont servi à l'expérimentation avec le même ou avec d'autres protocoles.

L'EAE est le premier modèle décrit de maladie auto-immune expérimentale (Cruveilhier 1835, Robert Carswell 1838), si l'on excepte l'auto-immunisation contre les spermatozoïdes (Landsteiner et Metchnikoff, 1899 ; Metalnikoff, 1900), et c'est celui qui a donné lieu à plusieurs milliers de publications et encore actuellement à plusieurs centaines par an. Pour établir une EAE, on déclenche chez des singes macaques, rhésus ou marmousets, des rats, des souris, des lapins, des cobayes... une maladie auto-immune en leurs injectant, en présence d'un adjuvant (adjuvant de Freund, *Bordetella pertussis*...), soit du tissu nerveux homologue ou hétérologue, soit de la myéline, soit différentes protéines purifiées de la myéline, soit des peptides antigéniques de ces protéines : MBP (Myelin Basic Protein), PLP (ProteoLipid Protein), OSP (Oligodendrocyte-Specific Protein), soit des glycoprotéines de la myéline comme la MAG (Myelin Associated Glycoprotein) et la MOG (Myelin Oligodendroglia Glycoprotein) spécifiques du SNC. On provoque ainsi des lésions histologiques variables selon les cas, soit totalement superposables à celle de la PEV, soit se rapprochant de celles de la SEP. L'immunisation avec OSP est responsable d'EAE ayant des ressemblances avec la neuromyérite optique (NMO). Le temps de latence entre l'immunisation et les premiers symptômes, la sévérité de la maladie, la nature des lésions (importances respectives de l'inflammation et de la démyélinisation) et le type d'évolution (monophasique ou chronique et à rechutes) de la maladie varient selon les espèces et, au sein d'une même

espèce, selon la souche. Dans les formes à rechutes, quelques semaines ou quelques mois après un épisode initial de paralysie suivi d'un rétablissement, les animaux ont présenté de nouveaux symptômes similaires aux symptômes initiaux : l'évolution devient rémittente et prolongée. C'est en partie l'extension des épitopes reconnus qui pourrait expliquer les rechutes. Certaines souches de rongeurs sont mêmes naturellement résistantes à l'induction d'une EAE. Ceci est partiellement en rapport avec leur CMH. L'immunisation de rats Lewis avec de la MBP en adjuvant complet induit un modèle aigu d'EAE, alors que celle du cobaye provoque une forme chronique. La localisation initiale de l'inflammation médiée par les LcT dépend du rapport Th17/Th1. Un excès de Th17 favorise la localisation dans le cerveau [9].

Les souris immunisées avec la MOG, et bons réponders pour celle-ci, ont des Ac anti-MOG dénaturée et une EAE avec démyélinisation et infiltrats inflammatoires plus voisins des lésions histopathologiques de la SEP que les EAE résultant de l'immunisation avec de la myéline totale, de la MBP ou de la PLP purifiées. En effet, dans l'ADEM existent des Ac anti-MOG native et pratiquement pas d'Ac anti-MOG dénaturée, alors que dans la SEP les Ac anti-MOG sont surtout dirigés contre la MOG dénaturée.

Les aspects clinique et lésionnel de l'EAE dépendent donc des espèces, des souches, de l'immunogène utilisé, de la voie d'administration, de la dose, du sexe des animaux et du type d'adjuvant. Le plus utilisé des adjuvants est l'adjuvant complet de Freund, mais aussi *Bordetella pertussis* qui agit par l'intermédiaire de l'une de ses fractions (un histamine sensitizing factor : le pertussigène), qui favorisent la perméabilité vasculaire et l'ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE). La BHE est constituée par l'endothélium du capillaire, sa lame basale, les péricytes, et les pieds des astrocytes. La voie d'administration la plus habituelle de l'adjuvant mélangé à l'autoAg est la voie sous-cutanée, mais l'intradermique et l'intramusculaire ont aussi été utilisées. Pour *Bordetella pertussis* l'adjuvant est administré en IV ou IP indépendamment de l'autoAg.

3.1.2 EAE par transfert adoptif

L'EAE peut être obtenue par transfert adoptif à l'aide d'une population de LcT CD4+ encéphalitogènes, soit chez des murins syngéniques, soit chez le singe marmouset tolérant pour ces cellules. Les placentas des fœtus d'une portée de ces primates fusionnent durant la gestation, avec pour conséquence des fœtus qui, en échangeant leurs cellules hématopoïétiques, deviennent tolérants vis-à-vis des cellules dérivées de la moelle osseuse des membres d'une même portée. Les LcT CD4+ peuvent donc être des médiateurs de l'affection.

Un clone de LcT (Z1a) spécifique de la MBP, isolé chez des rats souffrant d'une EAE et injecté à des rats isogéniques normaux, leur transfère une EAE. Donc des LcT autoagressifs anti-MBP sont produits lors de l'auto-immunisation avec la MBP, et sont responsables d'une EAE. Ces lymphocytes existaient chez le rat normal où ils étaient inhibés par des systèmes de contrôle que nous évoquerons plus loin. Les clones de LcT qui peuvent transférer l'EAE sont des LcT CD4+ de type Th17 pro-inflammatoires sécrétant notamment de l'IL-17 ou des LcTh1 producteurs d'IFN-gamma. Les souris C57BL/6 seraient relativement résistantes à l'induction d'une EAE par transfert adoptif. L'EAE qui dépend des LcTh17 est sévère et dite atypique avec une inflammation plus cérébrale que médullaire et l'IFN-gamma a un effet négatif. L'EAE est moins sévère et dite classique quand elle est en rapport avec les LcTh1 ; dans ce cas l'inflammation est plus médullaire que cérébrale.

La neutralisation de l'IL-9 par des Ac monoclonaux chez des souris atteintes d'EAE atténue la maladie. Donc l'IL-9 est impliquée dans l'induction et le maintien de l'EAE associée à la voie Th17. Le rôle des LcT CD8+ est complexe, car parfois des LcT CD8+ spécifiques d'antigènes de la myéline provenant d'animaux immunisés avec MOG et MBP, injectés à des receveurs syngéniques sains, induisent l'apparition de lésions inflammatoires du SNC et de symptômes neurologiques, non totalement superposables à ceux de l'EAE résultant d'une immunisation active. Des résultats obtenus chez des souris soit déficitaires en LcT CD8+, soit ayant reçu certains LcT CD8+, suggèrent que les cellules CD8+ ont au cours de la maladie un rôle plus régulateur qu'effecteur. Dans la majorité des transferts d'EAE, on utilise des LcT reconnaissant des constituants de la myéline. Cependant des LcT CD4+ autoréactifs spécifiques de la protéine S100-bêta (capable de fixer le Ca⁺⁺), exprimée par les astrocytes, cellules gliales non impliquées dans la myélinisation, peuvent aussi transférer des lésions de type EAE. De tels LcT peuvent aussi être identifiés chez l'homme.

3.1.3. EAE par transfert passif

Il ne s'agit pas d'un vrai transfert, car les Ac seuls n'induisent pas l'EAE. En effet, l'injection d'un Ac monoclonal anti-MOG à des rats susceptibles, immunisés avec de la MBP purifiée, induit une aggravation de la maladie et de l'inflammation, et des lésions de démyélinisation. Des conclusions analogues sont faites chez des singes marmousets. Ainsi, bien que l'EAE soit une maladie essentiellement induite par des LcT CD4+ autoréactifs, des autoanticorps démyélinisants peuvent participer aux lésions du SNC. Ce rôle pathogène possible des autoAc apparaît chez des rats ayant un déficit en LcB et Ig et ayant reçu de la MBP avec adjuvant de Freund : ils ne développent une EAE que si on leur transfère des Ac anti-MBP.

3.1.4. EAE chez des animaux ayant subi des manipulations génétiques

Certaines lignées de souris transgéniques pour un récepteur des T (TCR) TCRalpha spécifiques d'un peptide ou d'une protéine de la myéline peuvent spontanément développer une EAE accompagnée d'auto-Ac, plus ou moins sévère, très voisine de la SEP avec différents épisodes touchant le cervelet, le nerf optique ou la moelle [10]. L'EAE n'apparaît pas si la souris est dépeuplée en LcB (et ne produit donc pas d'autoAc) ou n'exprime pas l'Ag cible de la myéline. Ces autoAc reconnaissent des épitopes conformationnels différents de l'épitope reconnu par les LcT. Les autoAc, par conséquent, font partie des acteurs de la maladie. De plus, ce modèle représente une source de LcT autoréactifs, utilisables pour des transferts adoptifs. Les souris OSE (OpticoSpinal EAE) sont le résultat d'un croisement entre des souris transgéniques avec TCRalpha spécifiques d'un peptide 35-65 de la MOG et des souris transgéniques avec LcB spécifiques d'un épitope conformationnel de la MOG. Elles développent une maladie EAE-like voisine de la NMO avec inflammation et démyélinisation localisées au niveau du nerf optique, mais aussi de la moelle, du cerveau et du cervelet. Des IgG anti-MOG y sont détectées, mais pas d'Ac anti-aquaporine 4 caractéristiques de la NMO. Les souris avec seulement des LcB spécifiques de la MOG et des Ac contre cette molécule ne développent aucune pathologie. Ce modèle correspond donc à des formes particulières d'EAE, mais ne paraît pas très satisfaisant comme modèle de la NMO.

Des souris knock-out pour certaines des cytokines des LcTh17 sont protégées contre l'EAE, ce qui confirme le rôle essentiel de la voie Th17 dans l'EAE.

3.1.5. Modèles animaux de la SEP par infection virale

D'autres modèles animaux ont été proposés, il s'agit de modèles obtenus par infection virale (virus de Theiler, virus de la maladie des chiens...) avec manifestations d'auto-immunisation, inflammation et perte des gaines myéliniques au niveau du SNC. Ils ont apporté des informations sur la SEP humaine.

Des virus se comporteraient comme des superantigènes stimulant l'immunité comme certains adjuvants. Certains virus pourraient secondairement être responsables de l'aspect dégénératif de la maladie.

En fait, il est vraisemblable que plusieurs facteurs combinés aboutissent au développement de la SEP. Une prédisposition héréditaire, couplée à une infection par un ou des virus ou par d'autres agents pathogènes ou des facteurs déclenchants présents dans l'environnement, comme des toxiques, pourraient être responsables de modifications du système immunitaire qui

conduiraient à l'apparition de réactions auto-immunes contre les composants du système nerveux central du sujet.

3.1.6. Mécanismes probables des lésions

L'EAE apparaît comme un prototype de maladies auto-immunes essentiellement médiées par les cellules de l'immunité CD4+ Th17 et plus accessoirement CD4+ Th1 et CD8+ cytotoxiques [11]. Les autoAc interviennent peu ou pas du tout. L'intervention des LcT se fait de deux façons : ils permettent l'apparition d'Ac de classe IgG en coopérant avec les B, et ils agissent comme effecteurs des lésions. Sous l'influence des effecteurs précédents et des cytokines sécrétées, il y a formation de foyers d'inflammation dans la substance blanche, démyélinisation et lésions des neurones et axones. Chaque poussée est un phénomène local, où chaque site lésionnel évolue ou reste éteint de façon indépendante. Les atteintes de l'axone font intervenir des réactifs (Reactive Oxygen Species : ROS ; Reactive Nitrogen Species : RNS) d'origine macrophagique [12].

L'augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique joue initialement un rôle majeur, en favorisant le passage de LcT activés CD4+ spécifiques d'Ag myéliniques jusque dans le parenchyme du SNC où ils sont pathogènes. Les autoAc peuvent secondairement intervenir pour aggraver les lésions. L'injection d'Ac monoclonaux anti-NK, en dépeuplant le SNC en cellules NK, aggrave dramatiquement l'EAE, car les cellules NK se comportent comme des protecteurs contre l'EAE [13]. Selon les auteurs [13], les cellules NK accélèrent l'EAE ou au contraire l'inhibent, mais il s'agirait en fait de deux types de cellules NK ayant des activités opposées. Comme le suggère certaines expériences faites sur des souris knock-out, l'activité suppressive serait dévolue aux cellules NK CX3+CR1+ [14]. Les cellules NK sont (avec les LcT) des lymphocytes importants producteurs d'IFN-gamma. Il est intéressant d'étudier l'effet de cette lymphokine sur le développement de l'EAE.

Des souches résistantes naturellement à l'induction d'une EAE, comme les Balb/c, deviennent sensibles si elles ont une délétion pour l'IFN-gamma (IFN-gamma^{-/-}). Après immunisation avec de la myéline ou de certains de ses constituants, des souris knock-out IFN-gamma^{-/-} (ou IFN-gammaR^{-/-}) développent une EAE atypique avec paralysie ascendante des membres, mais avec, en plus, des déficits atypiques en rapport avec une dysfonction cérébrale et vestibulaire associées à une inflammation (les cellules inflammatoires sont en majeure partie au contact des cellules microgliales). L'injection intrathécale d'IFN-gamma chez la souris, avant l'induction d'une EAE, accélère l'apparition de celle-ci, mais il s'agit d'une forme modérée rétrocedant rapidement [15]. L'IFN-gamma a

un effet complexe parfois bénéfique [16, 17], en partie par une action inhibitrice sur l'EAE Th1 et Th17. L'IFN-gamma produit par les LcTh1 et les cellules NK inhibe la différenciation des LcTh17, ainsi que l'établissement d'une EAE atypique, peut-être en favorisant la différenciation des LcT CD4+CD25+ à activité suppressive [18]. L'IFN-bêta bloque la maladie Th1-dépendante par l'intermédiaire de l'IL-10 (Th2), mais exacerbe l'EAE atypique induite par les Th17. D'autres cytokines interviennent en même temps, rendant parfois les interprétations difficiles. Chez l'homme l'injection d'IFN-gamma augmente la fréquence des poussées dans la SEP.

3.1.7. Protection contre l'EAE et traitement

Des rats guéris d'une EAE par MBP sont ensuite résistants à l'induction d'une nouvelle EAE par immunisation avec la MBP ou par transfert avec un clone de LcT anti-MBP. Cette constatation a conduit à l'utilisation de l'injection d'un clone de LcT anti-protéine basique tué (par irradiation ou fixation par la glutaraldéhyde) ou vivant (à faible dose dans ce cas), pour protéger contre l'induction ultérieure d'une EAE. Lorsque ces « vaccins T » sont introduits dans une des soles plantaires d'un rat, des clones de LcT peuvent ensuite être isolés du ganglion satellite. Certains de ces clones sont CD8+ et inhibent la prolifération du clone vaccinant Z1a anti-MBP. Ce sont des LcT régulateurs anti-idiotypique du clone Z1a. Des LcT CD8+ régulateurs d'autres spécificités pourraient aussi intervenir.

Chez la souris, les cellules CD8+CD122+ sont des LcT régulateurs naturels produisant l'IL-10, essentiels pour le retour à la normale des souris avec EAE. Chez l'homme les LcT CD8+CXCR3+ correspondraient aux LcTreg CD8+CD122+ de la souris.

L'acétate de glatiramère (Copaxone), mixture de courts polypeptides mimant la MBP, détournerait à son bénéfice les lymphocytes spécifiques de la MBP. Ces cellules produiraient des cytokines anti-inflammatoires d'origine Th2. L'introduction de myéline soluble dans un site immunoprivilégié, comme l'espace sous-arachnoïdien, induit une déviation immune qui protège ensuite contre une immunisation avec les mêmes Ag, en présence d'adjuvant complet de Freund, dans un site non privilégié qui normalement déclenche une EAE. Cet effet protecteur fait intervenir des LcT régulateurs spécifiques de l'Ag.

L'introduction dans le nerf optique d'adénovirus porteurs de gènes de substances antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase...) améliore les signes d'EAE (et de NMO quand ces derniers accompagnent ceux d'EAE). La chambre antérieure de l'œil est également un site immunoprivilégié où l'injection de peptides encéphalitogènes installe une résistance vis-à-vis de l'EAE et de la NMO induites par immunisation avec ces peptides. L'administration orale de faibles ou fortes doses de MBP chez des rats Lewis ou des souris transgéniques pour les LcT spécifiques de la MBP réduit toutes les manifestations d'EAE et le taux d'Ac anti-MBP. Les fortes doses induisent une délétion des LcT spécifiques, et les faibles doses provoquent le développement de systèmes régulateurs, comme les Treg. Des souris transgéniques surexprimant l'hépatocyte growth factor (HGF) dans le système nerveux central (SNC) sont protégées contre le développement de l'EAE, en partie par la sécrétion de cytokines par les LcTh2. L'HGF est un candidat pour le traitement des maladies auto-immunes démyélinisantes associées à une neurodégénérescence telle que la SEP. Les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) et le facteur de croissance TGF- β ont un effet bénéfique sur l'EAE. L'IFN- β inhibe l'EAE dépendant des Th1, mais aggrave l'EAE Th17-dépendante. Il est utilisé dans la SEP avec plus ou moins de succès. La résistance au traitement serait surtout observée dans les SEP avec des taux sériques élevés en IL-17F. Les injections d'IL-2 et d'Ac anti-IL-2 (c'est le complexe IL-2/anti-IL-2 qui est surtout actif) provoquent l'enrichissement en cellules NK, retardent l'apparition de l'EAE et atténuent sa gravité. Le daclizumab (anticorps monoclonal humanisé anti-IL-2R- α) indiqué dans les rejets de greffe pourrait être utilisé dans un but thérapeutique et préventif dans la SEP. La déplétion en LcT CD4+, par administration d'Ac anti-CD4, peut entraîner la guérison de l'EAE. Chez l'homme, ce traitement par un Ac anti-CD4 n'a pas d'efficacité notable sur la SEP. Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine α 4 (chaîne α 4 du Very Late Activating Antigen 4 ou VLA-4), qui inhibe le passage des lymphocytes activés dans le SNC. Il a été utilisé dans la SEP [19]. L'alemtuzumab est un Ac monoclonal humanisé anti-CD52 utilisé dans le traitement de la leucémie chronique, et qui agit en dépeuplant l'organisme en lymphocytes. Il a été proposé pour le traitement de l'EAE, mais aussi de la SEP. La fluoxétine (antidépresseur : PROZAC) a été proposée comme traitement dans l'EAE et la SEP, peut-être à cause d'un effet anti-inflammatoire et d'une chute du taux d'IFN- γ [20]. Plusieurs des traitements précédents, ainsi que certains immunosuppresseurs, ont été testés comme traitement sur l'EAE. Certains ont donné des résultats intéressants, parfois prometteurs.

3.2. Modèles de neuromyéélite optique (NMO)

La neuromyéélite optique (Neuromyelitis Optica de Devic, ou Experimental Autoimmune Optic Neuritis : EAON) est une astropathie inflammatoire puis démyélinisante associant une névrite optique (NO) uni- ou bilatérale et une myélite dorsolombaire aiguë transverse. Les autoAc anti-aquaporine 4 (AQP4) sont des marqueurs de cette maladie, bien que certains sujets atteints en soient dépourvus. Cette affection est identique ou très voisine de la sclérose en plaques optique (OpticoSpinal Multiple Sclerosis : OSMS) décrite au Japon. La maladie évolue souvent par épisodes de névrite ou de myélite, plus rarement les deux évoluent simultanément. Certains ont discuté la possibilité que la NMO soit une forme de la sclérose en plaques. L'aquaporine 4 est un canal perméable aux molécules d'eau des membranes cellulaires, notamment celle des astrocytes. Dans ce cas les canaux sont implantés au niveau des podocytes des astrocytes dans la membrane au contact des cellules endothéliales des vaisseaux. Les podocytes sont des constituants de la barrière hémato-encéphalique cellulaire (BHE) qui est constituée par l'endothélium du capillaire et sa lame basale, des péricytes, et des pieds des astrocytes (figure 2). Des Ac anti-AQP4 de NMO humaine, injectés en IP ou IV à des animaux (rats, souris...), ne peuvent pas à eux seuls induire des lésions de type NMO. Cependant, l'injection dans le parenchyme cérébral d'autoAc anti-AQP4 d'astrocyte provoquent des lésions évoquant la NMO ; si ces Ac sont d'origine humaine il faut ajouter du complément humain [21-23].

L'étude de coupes de moelle épinière de souris incubées avec des anticorps de NMO humaine a permis de montrer que des cellules de l'immunité naturelle (polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules NK) et des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 β , IFN γ) participent également à la constitution des lésions [24]. On peut rapprocher ces constatations de la mise en évidence chez l'homme, dans la forme optico-spinale de la SEP, d'une activation intra-thécale de l'axe IL-17/IL-8 [25].

Donc, in vivo, si les Ac anti-AQP4 restent dans le torrent circulatoire, ils ne sont pas pathogènes. En revanche, si une inflammation dépendant de LcT encéphalitogènes (par exemple transfert adoptif de LcT anti-MBP expérimentaux) est initiée chez ces rongeurs avec autoAc anti-AQP4, il apparaît des lésions précoces de NMO (destruction des astrocytes périvasculaires, accompagnée d'un dépôt périvasculaire d'IgG et de complément), une démyélinisation des cellules médullaires et une encéphalite aiguë transitoire. Cette inflammation a entraîné une augmentation de la perméabilité de la BHE permettant

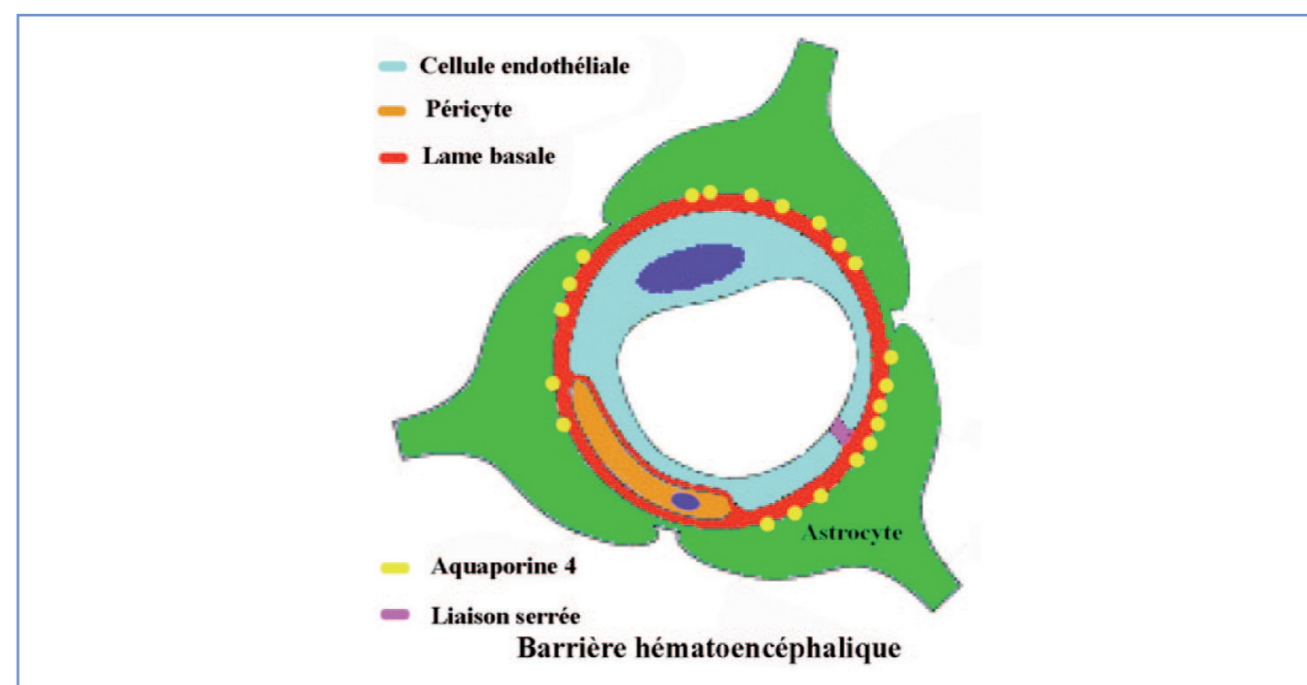


Figure 2 - La barrière hémato-encéphalique

le passage des anticorps dans le SNC [26-28]. Des constatations analogues sont faites chez des souris avec EAE recevant ensuite des Ac anti-AQP4 [29]. Les essais d'immunisation active avec l'aquaporine 4 ou avec des peptides dérivés s'accompagnent de l'apparition de LcT CD4+ spécifiques. L'épitope dominant dans ces immunisations est situé au niveau des peptides 21-40 et ces LcT sécrètent de l'IFN- γ et de l'IL-17. Le rôle direct éventuel de ces LcT dans la NMO n'est pas précisé [30]. Le transfert de LcT encéphalitogènes de la première expérience peut être remplacé par l'injection d'une lignée de LcT anti-AQP4 ou même par de l'adjuvant de Freund qui se comporte comme une clé pour ouvrir la BHE [31]. Il n'est pas aisé de comprendre comment les LcT anti-AQP4 peuvent être à l'origine de l'inflammation qui agit au niveau de la BHE, alors que leurs cibles sont localisées sur la glia limitans des astrocytes. Donc dans la NMO intervient simultanément une inflammation du SNC dépendant des LcT et des autoAc circulants anti-AQP4 qui vont pouvoir se localiser sur les AQP4 des astrocytes et activer le complément des sites inflammatoires du SNC. Les cellules NK ne semblent pas intervenir comme effecteurs des lésions [32]. Si l'on utilise pour l'immunisation une protéine de la myéline : l'OSP (Oligodendrocyte-Specific Protein) ou la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), l'affection induite est une EAE ayant des ressemblances avec la NMO [33]. Il semble que EAON et EAE soient liées, car l'induction de l'une peut s'accompagner de signes de l'autre et vice versa. Ainsi, chez les souris transgéniques OSE (OpticoSpinal EAE), l'immunisation avec des Ag de la myéline entraîne une EAE qui paraît avoir des analogies avec la NMO, mais sans Ac anti-

AQP4 [34]. Ce modèle serait peut-être analogue à la forme de NMO humaine dépourvue de ces autoAc.

Les essais de traitement de l'EAE sont en partie applicables à la NMO [35]. De plus un antiviral, l'arbidol, un flavonoïde, la tamarixétine, et différents alcaloïdes de berbamine, bloquent la liaison des IgG anti-AQP4 à leur cible sans affecter ses fonctions. Leur utilisation thérapeutique est envisageable [36].

3.3. Modèles de pathologies nerveuses associées à des autoAc anti-Ag onconeuroaux

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques (PNS) résultent de réactions auto-immunes déclenchées par un cancer et dirigées contre des antigènes communs aux cellules cancéreuses et au système nerveux. Ils sont appelés antigènes onconeuroaux (intracytoplasmiques ou membranaires). Les syndromes neurologiques avec autoAc dirigés contre des Ag intracellulaires onconeuroaux sont plutôt monophasiques et assez régulièrement associés à un cancer. Ces anticorps, comme les anti-Hu, anti-Yo, anti-amphiphysine, anti-Ma... sont des marqueurs de la présence de tumeurs et non les effecteurs des syndromes neurologiques. Parmi ceux qui correspondent à des désordres auto-immuns membranaires, notamment synaptiques (canalopathies : dysfonctionnement des canaux ioniques membranaires), on trouve des autoAc anti-épitopes extracellulaires des synapses. Ils sont associés ou non à des cancers et évoluent avec des rechutes. Les syndromes myasthéniques paranéoplasiques de type Lambert-Eaton sont de ce type et seront envisagés avec la myasthénie.

3.3.1. Induction de pathologies nerveuses associées à des autoAc anti-Ag onconeuronaux intracytoplasmiques

Expérimentalement, l'immunisation de rats avec l'Ag onconeuronale Ma1 induit l'apparition d'Ac anti-Ma1 mais pratiquement pas de lésions du SNC. Si des LcTh1 CD4+ sont prélevés chez les rats immunisés avec Ma1, puis cultivés in vitro avec cet Ag et enfin transférés à des rats syngéniques, les receveurs présentent des lésions inflammatoires périvasculaires analogues à celles des PNS humains. Ces cellules T spécifiques de Ma1 paraissent donc être les effecteurs des lésions [37]. De façon analogue, les transferts passifs d'Ac anti-Yo ou anti-Hu à la souris ne sont pas suffisants pour provoquer des symptômes de PNS [38-41] et différentes observations conduisent aux mêmes conclusions.

La GAD (glutamic acid decarboxylase) est une enzyme qui convertit le glutamate, neurotransmetteur exciteur, en acide gamma-aminobutyrique (GABA). Des souris NODscid, dépourvues de LcT et de LcB, chez lesquelles on transfère des LcT CD4+ monoclonaux anti-GAD65, développent une encéphalomyélite létale. Chez ces animaux, l'introduction de LcB entraîne l'apparition d'Ac anti-GAD, mais sans aggravation ni accélération de l'encéphalomyélite. Ces anticorps ne sont donc pas les effecteurs principaux [42]. Quand on permet aux Ac anti-GAD65 d'atteindre leur cible, en les injectant directement dans le cerveau, ils peuvent augmenter l'excitabilité neuronale. Les effets dépendent des épitopes reconnus par les autoAc [43].

L'amphiphysine, protéine cytosolique normalement localisée au niveau du collet des vésicules synaptiques, joue un rôle dans le cycle vésiculaire en régulant l'exocytose au niveau de la membrane présynaptique. Des anticorps contre cette molécule sont rencontrés chez l'homme dans les syndromes de l'homme raide (stiff man). Ces anticorps ont des effets pathogènes s'ils sont déposés in vitro sur des cultures ou des coupes de tissus nerveux, alors que leur seule injection in vivo est sans effet. En effet, lorsque ces autoAc circulent, ils ne peuvent accéder à leurs cibles. Pour obtenir des manifestations cliniques, l'injection IP de ces anticorps à des rats doit être associée à celle de LcT encéphalito-gènes spécifiques de protéines basiques de la myéline qui vont altérer les barrières qui s'opposent à l'accès des autoAc à leur cible [44]. Ces IgG anti-amphiphysine, de façon surprenante, sont internalisées dans les neurones et se colocalisent avec les protéines vésiculaires présynaptiques, comme si l'amphiphysine était au départ exposée sur la membrane présynaptique des neurones. L'injection intrathécale au rat d'IgG anti-amphiphysine de malades avec syndrome du stiff man induit un syndrome superposable à celui du stiff man

avec réduction de l'inhibition présynaptique GABAergique [45]. Une injection intrathécale consiste à faire pénétrer les IgG dans l'espace sous-arachnoïdien qui contient le liquide céphalorachidien. L'arachnoïde du cerveau ou de la moelle est la méninge située entre la dure-mère et la pie-mère, séparée de la pie-mère par l'espace sous-arachnoïdien. Dans ces conditions la barrière est court-circuitée par les Ac.

Donc, les syndromes nerveux avec autoAc dirigés contre des Ag intracellulaires onconeuronaux sont principalement médiés par des LcT cytotoxiques ou font intervenir des LcT qui ouvriront la BHE aux autoAc. En effet, les lymphocytes B et T activés peuvent passer la BHE.

Des souris manipulées génétiquement pour développer un cancer pulmonaire à petites cellules exprimant l'Ag Hu peuvent produire des Ac anti-Hu et cela souvent, comme chez l'homme, avant que le cancer ne se manifeste. Ces souris sont des modèles d'immunisation anti-Hu chez les porteurs de cancer pulmonaire à petites cellules, mais non des modèles de pathologies nerveuses associées à des autoAc anti-Ag onconeuronaux, car chez l'homme la fréquence de ces pathologies est trop faible dans ces situations [46].

3.3.2. Induction de pathologies nerveuses associées à des autoAc anti-Ag membranaires (canaux ioniques, récepteurs...)

Les récepteurs ionotropiques du glutamate sont des protéines transmembranaires intervenant dans la transmission rapide d'un signal exciteur de l'extrémité présynaptique d'un neurone glutamatergique à la partie postsynaptique de la synapse. L'hippocampe est particulièrement riche en neurones glutamatergiques. Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur postsynaptique majeur du cerveau qui agit sur différentes familles de récepteurs, définis pharmacologiquement en récepteurs ionotropiques (iGluR) de type NMDA (N-méthyl-D-aspartic acid receptor) perméable au Ca⁺⁺, kainate (KA) et AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic acid) perméable à Na⁺ et parfois à K⁺. Chez l'homme, des autoAc anti-NMDAR ont été rapportés dans des situations nommées encéphalites à Ac anti-NMDAR où l'on rencontre des épilepsies. Des animaux (souris de différentes souches, rats...) immunisés avec iGluR3 (ou avec seulement sa portion extracellulaire) présentent des troubles nerveux (épilepsies) et des lésions (inflammation du tissu cérébral...) ressemblant à ceux de l'encéphalite de Rasmussen humaine [47]. Certaines souches de souris deviennent plus sensibles à l'induction de crises d'épilepsie induites par le pentylénététrazole, mais ne développent pas spontanément ces crises. Chez certaines espèces, il y a plus de lésions que de crises. Des lapins immunisés avec des portions de

récepteur du glutamate présentent des crises d'épilepsie, suggérant un rôle des Ac anti-iGluR3 modulant l'excitabilité neuronale, comme le confirme l'effet d'anti-iGluR3 de lapin sur les cultures de neurones corticaux de fœtus de souris. Des Ac anti-iGluR3 purifiés appliqués sur des oocytes de *Xenopus* porteurs de recombinants de iGluR3, se comportent comme des agonistes pour ces récepteurs [48]. Et comme une activation de ces récepteurs est observée dans l'encéphalite de Rasmussen, on peut proposer que les expérimentations précédentes soient des modèles de l'encéphalite de Rasmussen et d'autres épilepsies. Des Ac anti-iGluR3 spontanés de l'encéphalite de Rasmussen, ou expérimentaux produits chez le lapin, ont un effet cytotoxique dépendant du complément sur des cultures primaires neuronogiales de cortex de rat, touchant surtout les astrocytes [49]. Ces lésions des astrocytes sont aussi rapportées dans l'encéphalite de Rasmussen. Donc ces Ac peuvent agir en activant les GluR et en ayant un effet destructeur complément-dépendant sur les cellules du cerveau. Des autoAc anti-NMDAR de sujets avec psychose et troubles de la mémoire (encéphalite limbique) provoquent une diminution du nombre de NMDAR sur des cultures d'hippocampe de rat [50, 51]. Donc, dans les syndromes neurologiques avec autoAc dirigés contre des Ag membranaires neuronaux ou de la névroglie (VGKC, VGCC, aquaporine, récepteurs ionotropiques et métabotropiques, comme NMDAR), ceux-ci apparaissent comme les facteurs principaux à l'origine des symptômes de ces affections. Ils ont des actions pathogènes variées au niveau de ces Ag : blocage, destruction, internalisation ou activation de ces structures.

3.4. Modèles de syndromes myasthéniformes

Dans ces pathologies les cibles impliquées sont des Ag membranaires des synapses.

3.4.1. Modèles animaux du syndrome myasthénique de type Lambert-Eaton (figures 3 et 4)

C'est au niveau de la membrane présynaptique et de la libération d'acétylcholine (ACh) que se situent les manifestations pathologiques. Normalement, le mécanisme de libération d'ACh à l'extrémité neuronale débute par l'ouverture, contrôlée par le voltage, des canaux calciques de la terminaison présynaptique et l'afflux de Ca⁺⁺. Ensuite des vésicules synaptiques libèrent l'ACh dans la fente synaptique après fusion de la membrane vésiculaire à la membrane plasmique. La membrane des vésicules synaptiques comprend la synaptotagmine et la synaptobrevine qui permettent la liaison de ces vésicules à la syntaxine associée aux canaux calciques. Dans plus de 50 % des cas, la

maladie de Lambert-Eaton est un syndrome paraneoplasique associé à un cancer pulmonaire à petites cellules. L'immunisation à répétition de rats avec des synaptosomes (en partie constitués par l'extrémité présynaptique de nerfs cholinergiques, en particulier d'organe électrique de *Torpedo californica*) ou de la portion N-terminale extracellulaire de la synaptotagmine (segment exposé en extracellulaire lors de l'exocytose) provoque un syndrome myasthénique de type Lambert-Eaton avec réduction de la libération d'ACh [52, 53]. In vitro, sur des synaptosomes d'organe électrique de *Torpedo californica*, des Ac de sujets avec syndrome de Lambert-Eaton inhibent la libération d'ACh [54]. On comprend que des anticorps dirigés contre des épitopes de la synaptotagmine, démasqués à l'ouverture des vésicules, perturbent la libération d'ACh par ces vésicules. Des modèles de maladie de Lambert-Eaton sont aussi obtenus en immunisant différents animaux (notamment des rats) avec la sous-unité alpha1 des canaux calciques de type P/Q, laissant soupçonner le rôle pathogène des anticorps produits. La confirmation de la pathogénicité de ces autoAc est apportée par le transfert de la maladie à des souris à l'aide du sérum ou des IgG de malade avec syndrome de Lambert-Eaton [55]. Il en résulte un défaut de libération d'ACh. La fixation d'autoAc sur les canaux calciques ou sur la synaptotagmine liée à ces canaux inhibent l'augmentation du calcium intracellulaire. Or, c'est cette augmentation qui permet la fusion entre la membrane vésiculaire et la membrane présynaptique et l'exocytose rapide de l'ACh dans la fente synaptique.

3.4.2. Modèles animaux de myasthenia gravis (figures 3 et 4)

La myasthénie auto-immune est associée à la présence d'autoAc qui se fixent sur le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (AChR) ou sur le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) dont le ligand est l'agrine, au niveau de la jonction neuromusculaire. Il existe enfin des patients atteints de myasthénie sans Ac anti-AChR ni Ac anti-MuSK. Les myasthéniques avec Ac anti-MuSK se différencient des autres par la résistance au traitement par anticholinestérasiques.

Certains animaux, comme les chiens ou les chats, présentent des myasthénies spontanées, et chez d'autres animaux, comme les rongeurs, des modèles expérimentaux ont été réalisés. Des souris recevant des globulines de myasthéniques humains développent des manifestations évoquant une myasthénie, suggérant l'intervention d'autoAc présents dans le sérum humain. Le rôle de ces anticorps est confirmé et précisé dans les modèles animaux suivants.

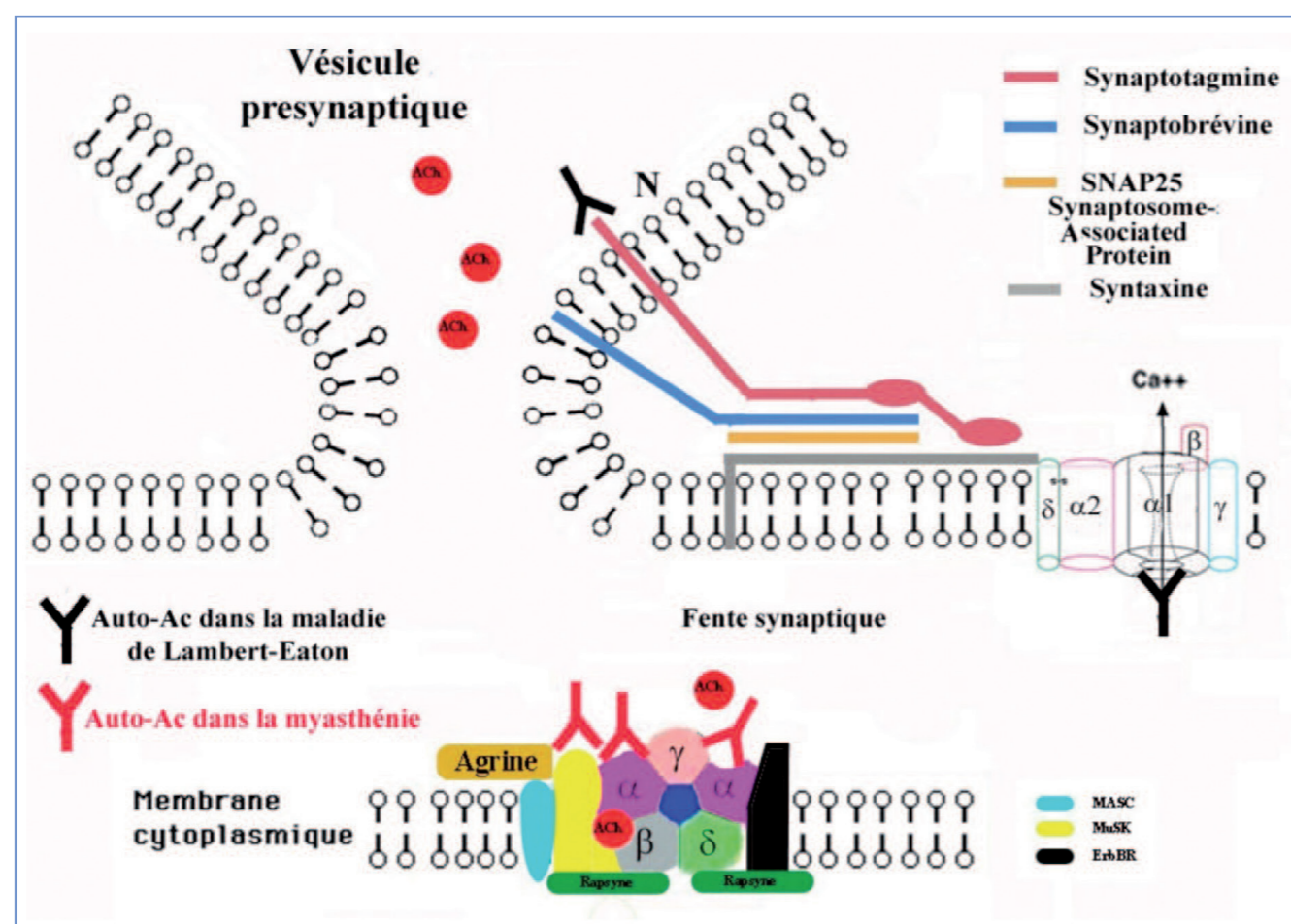


Figure 3 – Structures synaptiques impliquées dans la libération et la capture de l'acétylcholine

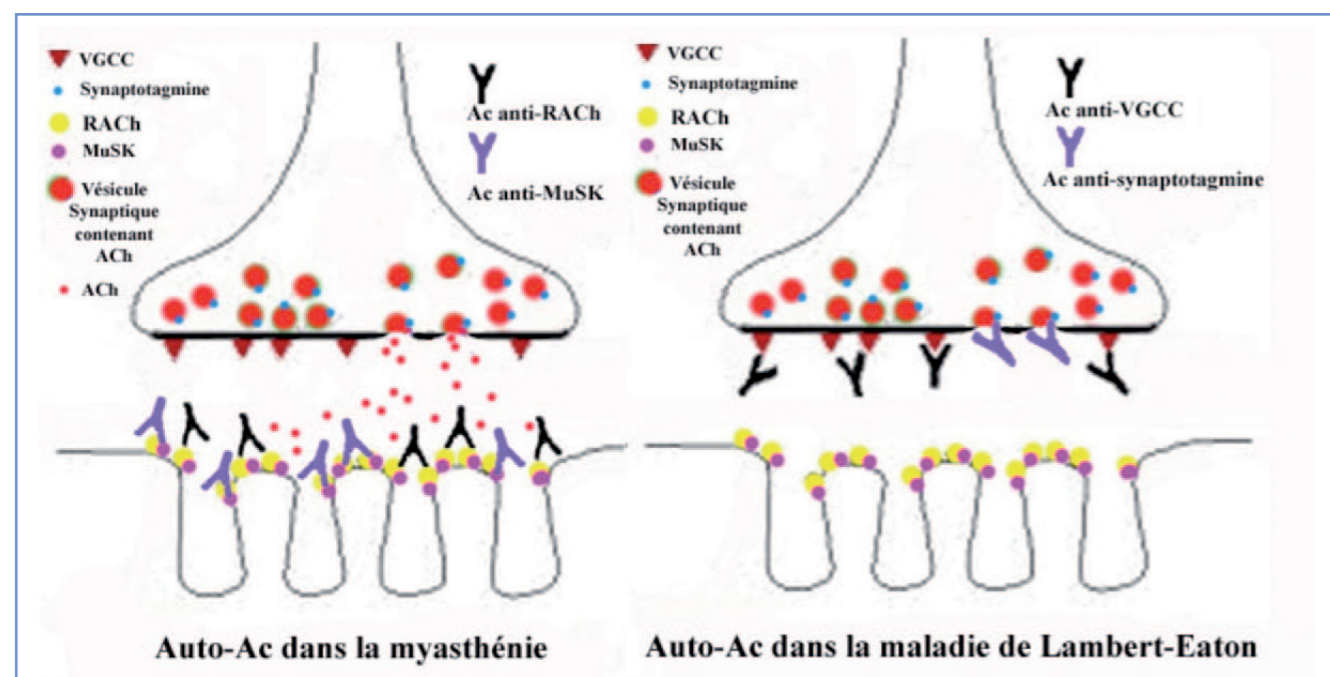


Figure 4 – Cibles des autoanticorps responsables des syndromes myasthéniques auto-immuns

3.4.2.1. Modèles de myasthénie avec Ac anti-MuSK

La MuSK (Muscle-Specific Kinase) représente une partie du récepteur multimérique de l'agrine. L'autre est le MASC (Muscle Accessory Specific Component) qui permet à l'agrine (sécritée par l'extrémité présynaptique terminale du nerf moteur) de se lier à la MuSK et de l'activer. La MuSK s'associe à la rapsyne exprimée au niveau des jonctions neuromusculaires. La rapsyne recrute les AChR et la MuSK activée par l'agrine induit l'agrégation des AChR. L'agrine induit l'activation de la MuSK et la phosphorylation transitoire de la sous-unité b. Après immunisation avec l'ectodomaine de la MuSK ou avec la MuSK60 (variant de MuSK), le lapin développe une myasthénie progressive avec Ac anti-MuSK, aboutissant souvent à la mort [56-58].

Les autoAc anti-MuSK monovalents et divalents ajoutés à des cultures de myotubes ou injectés au lapin induisent des anomalies au niveau des synapses. Ils interfèrent dans la voie de signalisation liée à la MuSK en inhibant le regroupement des AChR par des mécanismes différents [59]. Les membranes postsynaptiques sont plus ou moins préservées.

3.4.2.2. Modèles de myasthénie avec Ac anti-AChR

Un modèle de myasthénie spontanée chez le chien a surtout servi pour des essais thérapeutiques [60, 61]. Les modèles expérimentaux sont surtout à l'origine des études étiopathogéniques. L'immunisation de divers vertébrés (rats, souris, lapins...) soit avec des AChR hétérologues comme ceux de l'organe électrique de *Torpedo californica*, soit avec des sous-unités alpha de l'AChR (en présence d'adjuvant complet de Freund le plus souvent), entraîne une myasthénie auto-immune expérimentale (phases aiguë et chronique) traitable par des inhibiteurs de la choline-estérase et transférable passivement par les autoAc anti-AChR. La maladie expérimentale est superposable à la maladie humaine : clinique, électrophysiologie, diminution du nombre des AChR à la jonction neuromusculaire, dépôts d'IgG à ce niveau, augmentation du nombre des LcB CD5+ dans le sang [62]. La réponse dépend des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Elle est favorisée par l'IFN-gamma et l'IL-12, mais contrecarrée par l'IFN-alpha [61, 63]. L'induction d'une tolérance à l'AChR ou à certains de ses peptides avant l'immunisation protège contre une myasthénie expérimentale par immunisation avec AchR. De façon analogue, des immunisations avec AchR chez des souris knock-out pour les LcB n'induisent ni autoAc ni myasthénie. Des lignées de souris transgéniques avec surexpression thymique de la chimiokine CXCL13 (qui attirent les LcB) présentent une infiltration de lymphocytes B dans le thymus.

Chez des souris C57Bl6, mais pas chez des souris KO pour le récepteur à l'IFN-I, des injections de Poly(I:C) entraînent des modifications thymiques avec une surexpression spécifique de AChR-alpha, d'IFN-I et de chimiokines et l'apparition d'autoAc contre l'AChR. On peut imaginer que la surexpression de CXCL13 jouerait un rôle central dans le recrutement de cellules périphériques qui s'immuniseraient contre les AchR exprimés dans le thymus.

L'induction d'une tolérance (voie nasale, complexe entre CMH II et peptide immunodominant...) prévient une myasthénie expérimentale par manque de coopération entre LcT et LcB pour la production d'autoAc anti-AChR. Cette manipulation immunologique a été proposée dans la myasthénie humaine [64].

Une autre approche a également donné des résultats intéressants dans la myasthénie expérimentale et surtout spontanée du chien : elle consiste à vacciner les animaux contre la myasthénie, dans un but curatif, à l'aide de peptides mimant les récepteurs des LcT et B anti-AChR [65].

L'immunisation de souris transgéniques pour HLA-DQ8 ou HLA-DR3 avec des plasmides d'*Escherichia coli* exprimant un recombinant d'AChR-alpha humain fait apparaître des myasthénies oculaires avec Ac anti-AChR, essentiellement chez les souris HLA-DQ8 [66].

3.5. Modèles expérimentaux du syndrome de Guillain-Barré

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une neuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë, dont il existe deux types. L'un affecte la myéline (Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy : AIDP ; ou Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy : CIDP), l'autre l'axone soit du nerf moteur (Acute Motor Axonal Neuropathy : AMAN), soit du nerf sensitif (Acute Sensory Neuropathy : ASAN), soit des nerfs moteurs et sensitifs (Acute Motor-Sensory Axonal Neuropathy : AMSAN). Des autoAc anti-gangliosides GM1 ou GD1a sont une marque des AMAN et alors que les Ac anti-GD1b sont associés aux ASAN. Des SGB spontanés de type AIDP/CIDP ont été décrits chez l'animal : chats, chiens [67], et poulets Leghorn [68]. Un faible pourcentage de poulets White Leghorn, avant leur maturité sexuelle, sont frappés d'une parésie brutale en rapport avec une démyélinisation inflammatoire des nerfs périphériques et des racines des nerfs crâniens, dépendante d'une réponse humorale. Ces affections animales ont peu été utilisées pour la compréhension des mécanismes étiopathogéniques de la maladie humaine.

Expérimentalement, différents Ag de nerfs ont été choisis pour immuniser des animaux (lapins, rats, souris) et déclencher des pathologies superposables au SGB humain. Ces modèles ont constitué un apport utile pour mieux comprendre l'étiologie et la pathogénie de l'affection humaine et pour des essais thérapeutiques. Les névrites expérimentales auto-immunes (Experimental Autoimmune Neuritis : EAN) utilisant pour l'immunisation la myéline périphérique ou des protéines de cette myéline (P0, P2, PMP22) ressemblent aux AIDP. Il y a un parallélisme entre le taux d'autoAc et la gravité de l'affection, mais la maladie ne peut être transférée chez des animaux syngéniques que par les LcT anti-P2 ou anti-P0 provenant d'animaux immunisés [69, 70]. La présence d'autoAc contre ces protéines n'est pas très souvent mise en évidence dans les syndromes de Guillain-Barré humains et ces modèles sont peu démonstratifs.

En revanche, les modèles par immunisation avec gangliosides du SN ou avec Ag de *Campylobacter jejuni*, apportent d'importants éclaircissements sur le SGB [71]. Les gangliosides sont des glycolipides acides de surface constitués par des chaînes oligosaccharidiques se terminant par des résidus d'acide sialique (N-acétyl-neuraminique). Ils sont des constituants des membranes des cellules du système nerveux. Les lipo-oligosaccharides correspondent à des composants majeurs de la membrane externe d'une bactérie à Gram négatif : *C. jejuni*. Or, il existe des similarités structurales entre GM1 et des lipo-oligosaccharides de *C. jejuni* isolés de patients avec syndrome de Guillain-Barré et ayant présenté une infection intestinale à *C. jejuni*. De plus, dans cette affection existent des autoAc de classe IgG anti-GM1. On comprend ainsi pourquoi on peut obtenir des modèles animaux de syndrome de Guillain-Barré, de type AMAN, en immunisant des lapins soit avec GM1 (mélange de gangliosides de cerveaux de bovines, ou GM1 purifié) [72, 73], soit avec un lipo-oligosaccharide de *C. jejuni*. L'immunisation de lapins avec deux lipo-oligosaccharides (LOS1 et LOS2) dérivés de *C. jejuni* conduit à des taux élevés d'Ac anti-GM1, mais une neuropathie ne se développe que chez les lapins immunisés avec LOS1 chez lesquels les anticorps ont une haute monospécificité et une forte capacité d'activation du C [74]. Dans ces auto-immunisations, les racines des nerfs sont particulièrement atteintes [72]. Dans les SGB humains ou expérimentaux, des IgG et du C3 sont présents au niveau des nœuds de Ranvier riches en GM1. Ces maladies apparaissent donc comme des maladies auto-immunes par mimétisme moléculaire entre gangliosides et *C. jejuni* et médiées par des autoAc [71].

D'autres gangliosides comme GD1a, GD1b, GT1 peuvent aussi être en cause. Chez la souris les résultats sont plus complexes. Ainsi, les essais d'immunisation de souris normales avec GD1a ne conduisent

ni à un modèle de névrite, ni à des autoAc anti-GD1a [75]. Cependant, des souris knock-out déficitaires en gangliosides (dont GD1a) sont en partie non tolérantes aux gangliosides et peuvent être immunisées avec GD1a et produire des taux élevés d'anticorps capables de fixer le complément. Des souris normales non seulement ne produisent pas d'Ac anti-GD1a, mais sont en plus résistantes à l'effet pathogène des Ac anti-GD1a, lorsque ces animaux sont mis en contact avec des anti-GD1a de souris ou d'origine humaine. Ex vivo, des préparations nerf-muscle surexprimant GD1a présentent des modifications pathologiques et des blocages fonctionnels au niveau présynaptique des axones moteurs, car il faut que les membranes axonales des nerfs contiennent des quantités suffisamment élevées de GD1a [75].

Les Ac anti-GM1 ou ceux dirigés contre d'autres gangliosides agissent en augmentant la libération neuronale de GABA. Les Ac anti-GQ1b, anti-GD1a, anti-GD1t transférés à des souris induisent des troubles nerveux en rapport d'une part avec la mort des cellules de Schwann présynaptiques dépendant du complément [76, 77], et d'autre part de l'inhibition de la régénération des axones [78, 79]. On constate en plus que ces Ac anti-gangliosides provoquent un défaut fonctionnel des canaux calciques dépendants du voltage (Voltage-Gated Calcium Channels : VGCC) au niveau des nœuds de Ranvier, expliquant la faiblesse musculaire des AMAN. Des IgG monoclonales anti-GD1a/GT1b injectées dans le nerf sciatique du rat causent des dépôts d'IgG et de complément, ainsi que des destructions surtout au niveau des nœuds de Ranvier des nerfs moteurs, comme dans les AMAN. En remplaçant les injections d'IgG monoclonales anti-GD1a/GT1b par des IgG monoclonales anti-GD1b, ce sont les nerfs sensitifs qui sont atteints, comme dans les ASAN. Chez le lapin présentant un modèle d'ASAN avec Ac anti-GD1b, les lésions nodales portent sur les nerfs sensitifs. Dans le cas de modèles d'AMAN associés à des IgG anti-GM1 induits chez le lapin, ce sont les nœuds de Ranvier des nerfs moteurs qui sont attaqués, rarement les nerfs sensitifs [80]. Donc, selon le ganglioside cible des autoAc, la localisation nodale des lésions se situent sur le nerf moteur ou sensitif, parfois les deux. Dans tous ces cas le complément activé est l'arme destructrice.

L'IFN- β , qui modifie la leucodiapédèse en modulant l'expression des molécules d'adhérence endothéliales et la production de certaines métalloprotéinases comme MMP-9, a été utilisé avec succès dans le traitement de la névrite allergique expérimentale. De même, le Nafamostat mesilate (inhibiteur de sérines protéases comme C1r, C1s et C3/C5, qui bloque la formation du complexe d'attaque membranaire) a donné des résultats intéressants dans l'AMAN du lapin dépendant du complément. Chez le rat ou la souris les injections intracérébrales de sérums anti-gangliosides du cerveau

induisent des crises d'épilepsie et ces anticorps seraient présents dans certaines épilepsies humaines [81]. Chez l'homme, dans des atteintes nerveuses variées, des Ac anti-neurofilaments ont été signalés, et des dommages neuroaxonaux ont été constatés chez des souris immunisées avec des neurofilaments. Ces résultats ne permettent pas d'incriminer de façon concluante ces autoAc dans des pathologies nerveuses précises.

3.6. Modèles animaux de sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Dans des modèles de sclérose latérale amyotrophique, les expérimentateurs ont fait appel à des immunisations répétées de cobaye avec des extraits de motoneurons (Experimental Autoimmune Motor Neuron Disease : EAMND) ou de matière grise de moelle épinière de bovidés (Experimental Autoimmune Gray Matter Disease : EAGMD). Dans l'EAMND, il y a atteinte des motoneurons les plus bas, et dans l'EAGMD à la fois des motoneurons les plus hauts et les plus bas. C'est ce dernier modèle qui est le plus voisin de la SLA humaine [82, 83]. Des dépôts d'IgG sont identifiés au niveau des motoneurons laissant penser à l'intervention de phénomènes auto-immuns, comme le soutiennent, de plus, les transferts passifs à des souris d'IgG purifiées du sérum de malades ou de modèles de SLA. Au final, les lésions dépendent d'un stress oxydatif [84].

3.7. Modèle animal de la maladie de Batten

La maladie de Batten est une maladie de stockage neurodégénérative rare, fatale, autosomique récessive, due à des mutations du gène CLN3. Elle débute dans l'enfance puis évolue vers une détérioration progressive neurologique et mentale s'accompagnant de convulsions. Cette maladie se caractérise par un déficit en une enzyme lysosomale nécessaire aux fonctions métaboliques convenables. Il en résulte une accumulation dans les cellules, surtout nerveuses, de tous les substrats sur lesquels cette enzyme agit habituellement. Ces cellules deviennent incapables de fonctionner normalement. De plus ces malades ont des Ac anti-GAD65 dans le sérum et le LCR [85]. Des souris knock-out pour le gène *cln3* apparaissent comme un bon modèle de la maladie de Batten où, comme dans la maladie humaine, des autoAc anti-GAD65 sont présents [86]. Le rôle de ces Ac dans la maladie n'est pas évident.

RÉFÉRENCES

- [1] Rivers TM, Spunt DH, Berry GP. Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J Exp Med.* 1933;58:39-53.
- [2] Rivers TM, Schwentker FF. Encephalomyelitis accompanied by myelin destruction experimentally produced in monkeys. *J Exp Med.* 1935;61:689-702.
- [3] Mannie M, Swanborg RH, Stepaniak JA. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the rat. *Curr Protoc Immunol.* 2009;Chapter 15:Unit 15.2.
- [4] Miller SD, Karpus WJ, Davidson TS. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. *Curr Protoc Immunol.* 2007;Chapter 15:Unit 15.1.
- [5] Morse RH, Séguin R, McCrea EL, Antel JP. NK cell-mediated lysis of autologous human oligodendrocytes. *J Neuroimmunol.* 2001;116:107-15.
- [6] Sriram S & Steiner I. Experimental allergic encephalomyelitis: a misleading model of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2005;58:939-45.
- [7] Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol.* 2011;164:1079-106.
- [8] Koritschoner RS, Schweinburg F. Induktion von Paralyse und Rückenmarksentzündung durch Immunisierung von Kaninchen mit menschlichem Immunität. *Exp Therapie.* 1925;42:217-83.
- [9] Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, Harris RA, Goverman JM. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells. *Nat Med.* 2008;14:337-342.
- [10] Pöllinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, Lassmann H, Bösl MR, Dunn R, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med.* 2009;206:1303-16.
- [11] Abromson-Leeman S, Ladell DS, Bronson RT, Dorf ME. Heterogeneity of EAE mediated by multiple distinct T-effector subsets. *J Neuroimmunol.* 2007;192:3-12.
- [12] Nikic I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med.* 2011;17:495-9.

- [13] Winkler-Pickett R, Young HA, Cherry JM, Diehl J, Wine J, Back T, et al. In vivo regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by NK cells: alteration of primary adaptive responses. *J Immunol.* 2008;180:4495-506.
- [14] Segal BM. The role of natural killer cells in curbing neuroinflammation. *J Neuroimmunol.* 2007;191:2-7.
- [15] Furlan R, Brambilla E, Ruffini F, Poliani PL, Bergami A, Marconi PC, et al. Intrathecal delivery of IFN-gamma protects C57BL/6 mice from chronic-progressive experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing apoptosis of central nervous system-infiltrating lymphocytes. *J Immunol.* 2001;167:1821-9.
- [16] Kelchtermans H, Billiau A, Matthys P. How interferon-gamma keeps autoimmune diseases in check. *Trends Immunol.* 2008;29:479-86.
- [17] Lee E, Chanamara S, Pleasure D, Soulika AM. IFN-gamma signaling in the central nervous system controls the course of experimental autoimmune encephalomyelitis independently of the localization and composition of inflammatory foci. *J Neuroinflammation.* 2012;9:7.
- [18] Wang Z, Hong J, Sun W, Xu G, Li N, Chen X, et al. Role of IFN-gamma in induction of Foxp3 and conversion of CD4+CD25- T cells to CD4+ Tregs. *J Clin Invest.* 2006;116:2434-41.
- [19] Yousry TA, Major EO, Ryschlewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354:924-33.
- [20] Yuan XQ, Qiu G, Liu XJ, Liu S, Wu Y, Wang X, et al. Fluoxetine promotes remission in acute experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19:201-8.
- [21] Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2009;66:617-29.
- [22] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Neuromyelitis optica: passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;386:623-7.
- [23] Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain.* 2010;133:349-61.
- [24] Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol.* 2011;70:943-54.
- [25] Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain.* 2005;128:988-1002.
- [26] Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol.* 2009;66:630-43.
- [27] Kalluri SR, Rothhammer V, Staszewski O, Srivastava R, Petermann F, Prinz M, et al. Functional characterization of aquaporin-4 specific T cells: towards a model for neuromyelitis optica. *PLoS One.* 2011;6(1):e16083.
- [28] Kaushansky N, Zhong MC, Kerlero de Rosbo N, Hoeflberger R, Lassmann H, Ben-Nun A. Epitope specificity of autoreactive T and B cells associated with experimental autoimmune encephalomyelitis and optic neuritis induced by oligodendrocyte-specific protein in SJL/J mice. *J Immunol.* 2006;177:7364-76.
- [29] Jones MV, Collongues N, de Seze J, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Levy M. Review of animal models of neuromyelitis optica (Multiple Sclerosis and Related Disorders). *ELSEVIER, Volume 1, Issue 4, October 2012, Pages 174–179.*
- [30] Nelson PA, Khodadoust M, Prodhomme T, Spencer C, Patarroyo JC, Varrin-Doyer M, et al. Immunodominant T cell determinants of aquaporin-4, the autoantigen associated with neuromyelitis optica. *PLoS One.* 2010;5(11):e15050.
- [31] Pohl M, Fischer MT, Mader S, Schanda K, Kitic M, Sharma R, et al. Pathogenic T cell responses against aquaporin 4. *Acta Neuropathol.* 2011;122: 21-34.
- [32] Saadoun S, Bridges LR, Verkman AS, Papadopoulos MC. Paucity of natural killer and cytotoxic T cells in human neuromyelitis optica lesions. *Neuroreport.* 2012;23:1044-7.
- [33] Collongues N, Chanson JB, Blanc F, Steibel J, Lam CD, Shabbir A, et al. The Brown Norway opticospinal model of demyelination: does it mimic multiple sclerosis or neuromyelitis optica? *Int J Dev Neurosci.* 2012;30:487-97.
- [34] Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, Holz A. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest.* 2006;116:2385-92.
- [35] Kezuka T, Usui Y, Goto H. Analysis of the pathogenesis of experimental autoimmune optic neuritis. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:294046.
- [36] Tradtrantip L, Zhang H, Anderson MO, Saadoun S, Phuan PW, Papadopoulos MC, et al. Small-molecule inhibitors of NMO-IgG binding to aquaporin-4 reduce astrocyte cytotoxicity in neuromyelitis optica. *FASEB J.* 2012;26:2197-208.
- [37] Pellkofer H, Schubart AS, Höftberger R, Schütze N, Pagany M, Schüller M, et al. Modelling paraneoplastic CNS disease: T-cells specific for the onconeural antigen PNMA1 mediate autoimmune encephalomyelitis in the rat. *Brain.* 2004;127:1822-30.
- [38] Sillevs Smitt PA, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology.* 1995;45:1873-8.
- [39] Tanaka K, Tanaka M, Onodera O, Igarashi S, Miyatake T, Tsuji S. Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci.* 1994;127:153-8.
- [40] Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S, Onodera O, Miyatake T, Tsuji S. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to paraneoplastic cerebellar degeneration lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Neurol Neurosurg.* 1995;97:101-5.
- [41] Tanaka M, Tanaka K, Onodera O, Tsuji S. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. 1. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg.* 1995;97:95-100.
- [42] Burton AR, Baquet Z, Eisenbarth GS, Tisch R, Smeyne R, Workman CJ, et al. Central nervous system destruction mediated by glutamic acid decarboxylase-specific CD4+ T cells. *J Immunol.* 2010;184:4863-70.
- [43] Manto MU, Hampe CS, Rogemond V, Honnorat J. Respective implications of glutamate decarboxylase antibodies in stiff person syndrome and cerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:3.
- [44] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, Grünewald B, Wessig C, Wulsch T, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain.* 2010;133:3166-80.
- [45] Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet.* 2005;365:1406-11.
- [46] Kazarian M, Calbo J, Proost N, Carpenter CL, Berns A, Laird-Offringa IA. Immune response in lung cancer mouse model mimics human anti-Hu reactivity. *J Neuroimmunol.* 2009;217:38-45.
- [47] Levite M, Hermelin A. Autoimmunity to the glutamate receptor in mice—a model for Rasmussen's encephalitis? *J Autoimmun.* 1999;13:73-82.
- [48] Twyman RE, Gahring LC, Spiess J, Rogers SW. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron.* 1995;14:755-62.
- [49] Whitney KD, McNamara JO. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J Neurosci.* 2000;20:7307-16.
- [50] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci.* 2010;30:5866-75.
- [51] Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009;65:424-34.
- [52] Chapman J, Rabinowitz R, Korczyn AD, Michaelson DM. Rats immunized with cholinergic synaptosomes: a model for Lambert-Eaton syndrome. *Muscle Nerve.* 1990;13:726-33.
- [53] Takamori M, Hamada T, Komai K, Takahashi M, Yoshida A. Synaptotagmin can cause an immune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *Ann Neurol.* 1994;35:74-80.
- [54] Satoh Y, Hirashima N, Tokumaru H, Takahashi MP, Kang J, Viglione MP, et al. Lambert-Eaton syndrome antibodies inhibit acetylcholine release and P/Q-type Ca²⁺ electric ray nerve endings. *J Physiol.* 1998;508:427-38.
- [55] Flink MT, Atchison WD. Ca²⁺ channels as targets of neurological disease: Lambert-Eaton Syndrome and other Ca²⁺ channelopathies. *J Bioenerg Biomembr.* 2003;35:697-718.
- [56] Richman DP, Nishi K, Morell SW, Chang JM, Ferns MJ, Wollmann RL, et al. Acute severe animal model of anti-muscle-specific kinase myasthenia: combined postsynaptic and presynaptic changes. *Arch Neurol.* 2012;69:453-60.

[57] Shigemoto K, Kubo S, Jie C, Hato N, Abe Y, Ueda N, et al. Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:93-8.

[58] Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science.* 1975;190:397-9.

[59] Mori S, Yamada S, Kubo S, Chen J, Matsuda S, Shudou M, et al. Divalent and monovalent autoantibodies cause dysfunction of MuSK by distinct mechanisms in a rabbit model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2012;244:1-7.

[60] Shelton GD, Schule A, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1997;211:1428-31.

[61] Shelton GD. Acquired myasthenia gravis: what we have learned from experimental and spontaneous animal models. *Vet Immunol Immunopathol.* 1999;69:239-49.

[62] Lee KW, Lee SH, Kim HJ, Kim JM, Choi YM, Motomura M. Experimental autoimmune myasthenia gravis and CD5+ B-lymphocyte expression. *J Korean Med Sci.* 1999;14:75-9.

[63] Christadoss P, Poussin M, Deng C. Animal models of myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 2000;94:75-87.

[64] Luo J, Kuryatov A, Lindstrom J. Specific immunotherapy of experimental myasthenia gravis by a novel mechanism. *Ann Neurol.* 2010;67:441-51.

[65] Galin FS, Chrisman CL, Cook JR Jr, Xu L, Jackson PL, Noerager BD, et al. Possible therapeutic vaccines for canine myasthenia gravis: implications for the human disease and associated fatigue. *Brain Behav Immun.* 2007;21:323-31.

[66] Yang H, Wu B, Tüzün E, Saini SS, Li J, Allman W, et al. A new mouse model of autoimmune ocular myasthenia gravis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5101-11.

[67] Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, Panangala VS, Zimmer PL. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. *J Peripher Nerv Syst.* 1996;1:149-55.

[68] Bader SR, Kothlow S, Trapp S, Schwarz SC, Philipp HC, Weigend S, et al. Acute parietic syndrome in juvenile White Leghorn chickens resembles late stages of acute inflammatory demyelinating polyneuropathies in humans. *J Neuroinflammation.* 2010;7:7.

[69] Gabriel CM, Hughes RA, Moore SE, Smith KJ, Walsh FS. Induction of experimental autoimmune neuritis with peripheral myelin protein-22. *Brain.* 1998;121:1895-902.

[70] Hahn AF. Experimental allergic neuritis (EAN) as a model for the immune-mediated demyelinating neuropathies. *Rev Neurol (Paris).* 1996;152:328-32.

[71] Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:829129.

[72] Susuki K, Nishimoto Y, Yamada M, Baba M, Ueda S, Hirata K, et al. Acute motor axonal neuropathy rabbit model: immune attack on nerve root axons. *Ann Neurol.* 2003;54:383-8.

[73] Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 2001;49:712-20.

[74] Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:11404-9.

[75] Goodfellow JA, Bowes T, Sheikh K, Odaka M, Halstead SK, Humphreys PD, et al. Overexpression of GD1a ganglioside sensitizes motor nerve terminals to anti-GD1a antibody-mediated injury in a model of acute motor axonal neuropathy. *J Neurosci.* 2005;25:1620-8.

[76] Halstead SK, O'Hanlon GM, Humphreys PD, Morrison DB, Morgan BP, Todd AJ, et al. Anti-disialoside antibodies kill perisynaptic Schwann cells and damage motor nerve terminals via membrane attack complex in a murine model of neuropathy. *Brain.* 2004;127:2109-23.

[77] Notturmo F, Del Boccio P, Luciani M, Caporale CM, Pieragostino D, Prencipe V, et al. Monospecific high-affinity and complement activating anti-GM1 antibodies are determinants in experimental axonal neuropathy. *J Neurol Sci.* 2010;293:76-81.

[78] Lehmann HC, Lopez PH, Zhang G, Ngyuen T, Zhang J, Kieseier BC, et al. Passive immunization with anti-ganglioside antibodies directly inhibits axon regeneration in an animal model. *J Neurosci.* 2007;27:27-34.

[79] Lopez PH, Zhang G, Zhang J, Lehmann HC, Griffin JW, Schnaar RL, et al. Passive transfer of IgG anti-GM1 antibodies impairs peripheral nerve repair. *J Neurosci.* 2010;30:9533-41.

[80] Susuki K, Yuki N, Schafer DP, Hirata K, Zhang G, Funakoshi K, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol.* 2012;233:534-42.

[81] Karpiak SE, Mahadik SP, Graf L, Rapport MM. An immunological model of epilepsy: seizures induced by antibodies to GM1 ganglioside. *Epilepsia.* 1981;22:189-96.

[82] Pagani MR, Gonzalez LE, Uchitel OD. Autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis: past and present. *Neurol Res Int.* 2011;2011:497080.

[83] Appel Sh, Engelhardt Ji, Garcia J, Stefani E. Immunoglobulins from animal models of motor neuron disease and from human amyotrophic lateral sclerosis patients passively transfer physiological abnormalities to the neuromuscular junction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:647-51.

[84] Xu L, Guo YS, Liu YL, Wu SY, Yang C, Wu DX, et al. Oxidative stress in immune-mediated motoneuron destruction. *Brain Res.* 2009;11:225-32.

[85] Chattopadhyay S, Ito M, Cooper JD, Brooks AI, Curran TM, Powers JM, et al. An autoantibody inhibitory to glutamic acid decarboxylase in the neurodegenerative disorder Batten disease. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1421-31.

[86] Pearce DA, Atkinson M, Tagle DA. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity in Batten disease and other disorders. *Neurology.* 2004;63:2001-5.

SYNDROMES MYASTHÉNIFORMES

NICOLE FABIEN

Service d'Immunologie, Unité Fonctionnelle d'Auto-immunité, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, 69495 Pierre-Bénite.

Les syndromes myasthéniformes sont caractérisés par une faiblesse musculaire et une fatigabilité à l'effort dues à une atteinte de la jonction neuromusculaire à différents niveaux. Ils comprennent la myasthénie auto-immune et le syndrome de Lambert-Eaton. La présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre différentes cibles constitue un élément diagnostique important dans ces maladies.

1. La myasthénie auto-immune

Cette maladie touche 1 personne sur 1000 en France et l'incidence dans le monde a augmenté ces dernières années de 2-5 à 9-21 par million d'habitants [1]. Elle est caractérisée par une faiblesse musculaire généralisée ou localisée qui s'aggrave à l'effort. Cette faiblesse entraîne un déficit moteur dans un territoire dépendant des nerfs crâniens qui se traduit par un ptosis et/ou une diplopie et/ou des troubles de la phonation, de la déglutition ou de la mastication. L'évolution de la myasthénie est très variable, la maladie s'aggrave par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes. Des anomalies du thymus de type hyperplasie thymique sont fréquentes et sont surtout observées chez les femmes jeunes. L'examen électrophysiologique à la recherche d'un bloc neuromusculaire et le test pharmacologique au TensilonR confirment le diagnostic clinique de la maladie. Les anticorps dirigés contre le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (RnACh) représentent également un paramètre essentiel pour le diagnostic. Ces anticorps agissent en bloquant les RnACh au niveau de la jonction neuromusculaire, entraînant un défaut de transmission de l'influx nerveux par perte de l'expression fonctionnelle du RnACh.

Les enfants nés de mère myasthénique présentent dans 12 % des cas environ une myasthénie néonatale qui est due au passage transplacentaire des anticorps anti-RnACh maternels [2]. La sévérité et la durée de cette myasthénie est variable et la symptomatologie disparaît généralement entre 1 et 5 mois.

1.1. Anticorps dirigés contre le récepteur nicotinique de l'acétylcholine

1.1.1. Prévalence et spécificité

Les principaux anticorps dirigés contre la sous-unité α des RnACh sont détectés dans 77 à 89 % des cas de myasthénie généralisée et dans 47 à 60 % des cas de myasthénie oculaire [3, 4]. Il existe ainsi des myasthénies dites « séronégatives » pour ces anticorps anti-sous-unité α . Chez 14 % des patients sans anticorps anti-sous-unité α des anticorps dirigés contre la sous-unité ϵ des RnACh sont présents [5]. Les anticorps dirigés contre cette sous-unité ϵ peuvent être maintenant détectés par les méthodes de recherche des anticorps anti-RnACh réalisées en routine.

D'autres cibles antigéniques ont été recherchées pour améliorer la sensibilité des autoanticorps dans les myasthénies ; ainsi des anticorps dirigés contre des RnACh agrégés ou contre le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (MusK) ont été découverts [6, 7]. Récemment, des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'agrine (low density lipoprotein receptor-related protein 4 ou LRP4) ont été également détectés chez des patients séronégatifs pour les anticorps anti-RnACh et anti-MusK [8].

Il est généralement admis que les taux d'anticorps ne sont pas corrélés avec la gravité de l'affection ; il n'y a donc aucun intérêt à surveiller ce taux sauf en cas de plasmaphérese pour confirmer la diminution voire la disparition totale des anticorps. Cependant, des études cliniques sont actuellement en cours pour réévaluer ce dogme car le taux peut parfois augmenter en cas d'aggravation clinique [7].

Il existe une corrélation positive entre le taux en anticorps anti-RnACh de la mère et le risque de myasthénie néonatale. Mais il n'y a aucune corrélation entre la sévérité de la myasthénie de la mère et celle du nouveau-né. Les mères présentant des anticorps dirigés contre la chaîne foetale γ transmettent la maladie plus fréquemment que celles présentant des anticorps dirigés contre la chaîne adulte ϵ [9].

La spécificité des anticorps anti-RnACh est très élevée. Leur détection est exceptionnelle chez les sujets sains et chez les patients atteints d'autres maladies auto-immunes. Quelques cas ont été néanmoins rapportés chez des patients atteints de cirrhose biliaire primitive [10], de polyarthrite rhumatoïde traités par de la D-pénicillamine, chez des patients épileptiques avec déficit en IgA, au cours de paraprotéïnémies et chez des patients atteints de maladie de Chagas [11]. Enfin, dans le pemphigus vulgaris, des anticorps contre des récepteurs particuliers du RnACh : chaîne $\alpha 9$ des RnACh (50 kDa) ont été décrits [12].

Les RnACh font partie de la famille des récepteurs ionotropiques cholinergiques incluant un canal ionique. Les RnACh sont dits « nicotiniques », car la nicotine, drogue extraite du tabac, peut se lier à ces récepteurs, en se substituant à l'acétylcholine. L'activation de ces récepteurs entraîne une ouverture du canal avec une entrée importante de sodium, ce qui provoque une dépolarisation de la membrane plasmique. Ils sont localisés principalement au niveau des ganglions du système nerveux périphérique avec deux types de récepteurs : le récepteur N1 dans le système nerveux végétatif et le récepteur N2 au niveau des jonctions neuromusculaires.

Les anticorps dans la myasthénie sont des anticorps bloquants et sont dirigés contre des déterminants situés dans le site de combinaison de l'ACh à son récepteur, ou à proximité de ce site. Les régions épitopiques reconnues par les anticorps correspondent dans deux tiers des cas à la « Main Immunogenic Region » (MIR) [13]. D'autres anticorps sont spécifiques soit de sites de la sous-unité α différents de la région MIR, soit de la sous-unité ϵ , soit, plus rarement, des sous-unités γ , β ou δ [13].

1.1.2. Cibles (figure 1)

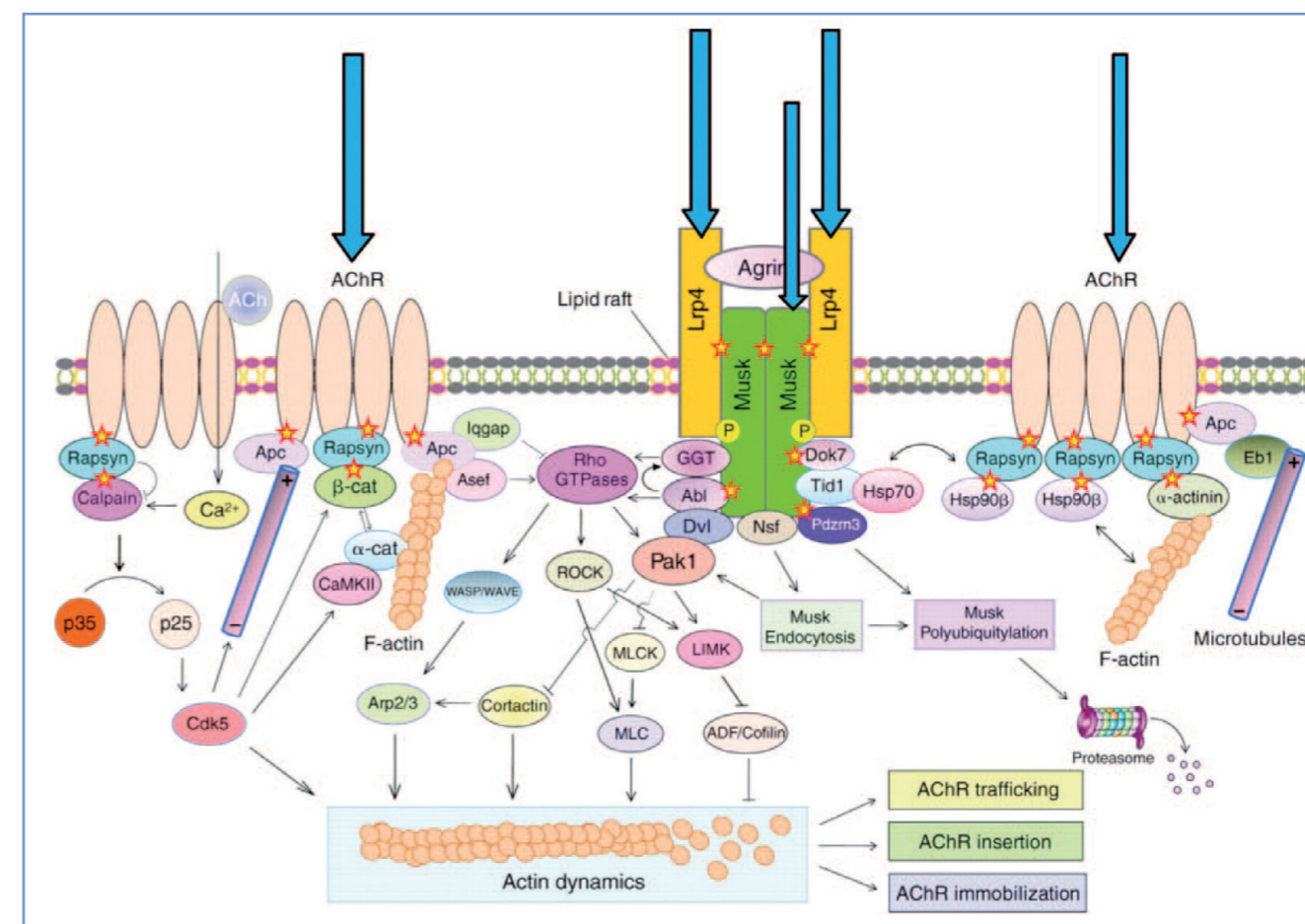


Figure 1 – Différents récepteurs cibles des autoanticorps détectés au cours des myasthénies auto-immunes (d'après Wu H et al. [40])

Ces anticorps sont pathogènes par trois types de mécanisme : blocage du site de fixation de l'ACh (effet de type curare), dégradation accélérée des RnACh membranaires, et destruction de la membrane post-synaptique par le complexe d'attaque membranaire du complément C5b9.

Il existe d'autres anticorps anti-RnACh dirigés contre des récepteurs des synapses à transmission lente des ganglions autonomes sympathiques et parasymphatiques qui ne sont pas détectés dans la myasthénie mais dans des affections avec dysautonomie, avec une prévalence de 50 %. Les patients atteints de neuropathies autonomes idiopathiques peuvent présenter une forme sévère d'atteinte du système nerveux autonome (syndrome sec, anomalie du réflexe pupillaire, troubles vésicosphinctériens et hypotension orthostatique sévère) [14, 15].

1.1.3. Techniques de détection

Les anticorps anti-RnACh sont le plus souvent de classe IgG1 et/ou IgG3 et peuvent être détectés par trois types de technique : radio-immunologique, immunoenzymatique de type ELISA et cytométrie en flux. La technique la plus utilisée est la technique de radio-immunoprécipitation utilisant des RnACh complexés à de la bungarotoxine alpha marquée à l'iode 125. Les antigènes sont extraits de deux lignées humaines de rhabdomyosarcome (TE671) qui expriment soit la chaîne foetale γ , soit la forme adulte ϵ des RnACh [7]. Le mélange des deux lignées permet de couvrir les principaux antigènes cibles reconnus par les anticorps. Les anticorps, très hétérogènes, reconnaissent la forme native du RnACh plutôt que des fragments recombinants ou des peptides. Les résultats sont rendus en nM/L ou en UA/mL. La technique immunoenzymatique de type ELISA a été récemment commercialisée. Des études prospectives sont nécessaires pour valider cette technique en routine.

La détection des anticorps anti-RnACh agrégés, qui sont généralement de faible affinité et d'isotype IgG1, est basée sur une technique d'immunofluorescence utilisant des cellules HEK 293 transfectées avec la molécule de nRACH entière et la rapsyne qui assure l'agrégation des molécules de RnACh [6].

L'activité bloquante ou modulante des anticorps n'est plus recherchée en pratique courante.

1.2. Autres anticorps associés au diagnostic de myasthénie auto-immune

1.2.1. Anticorps dirigés contre le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK)

Ces anticorps, dirigés contre les domaines Ig-like de la portion extracytoplasmique des MuSK (figure 1) situés au niveau de la jonction neuromusculaire mature mais aussi contre d'autres épitopes sont présents chez 5 à 10 % des patients avec une myasthénie généralisée et de manière intéressante chez 30 à 70 % des patients qui ne présentent pas d'anticorps anti-sous-unité α ou ϵ [16-18]. Les anticorps anti-MuSK sont le plus souvent détectés chez des sujets jeunes qui présentent des formes sévères de myasthénie [19]. Sur le plan clinique, les myasthénies sont hétérogènes et peuvent se présenter avec un déficit à prédominance oculobulbaire ou avec un déficit prédominant sur les muscles du cou, des épaules et des muscles respiratoires. L'hyperplasie thymique est en général absente.

Ces anticorps interfèrent avec le complexe agrine/MuSK/RnACh et empêchent ainsi l'agrégation des RnACh qui est dépendante de l'activation de la protéine MuSK, elle-même dépendante de la liaison de l'agrine à son récepteur. Les anticorps d'isotype IgG4 ou IgG1 sont de forte avidité. La technique de détection la plus utilisée est une technique radio-immunologique qui utilise une protéine recombinante MuSK, marquée par de l'iode 125 [16, 20]. Une technique de type ELISA a également été mise au point mais celle-ci serait moins sensible que la technique de radio-immunoprécipitation [17].

1.2.2. Anticorps dirigés contre le récepteur de l'agrine (LRP4)

Ces anticorps dirigés contre les récepteurs de l'agrine 4 ou « low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP4) » (figure 1) ont été très récemment décrits [8]. Ils sont détectés chez la moitié des patients qui ne présentent pas d'anticorps nRACH anti-sous-unité α ou ϵ ou d'anticorps anti-MuSK, d'où leur intérêt dans ces formes dites « séronégatives ». Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEK 293 transfectées avec l'ADNc codant pour la protéine LRP4 humaine. Les anticorps anti-LRP4 agiraient en bloquant la liaison de l'agrine à son récepteur LRP4, liaison qui active normalement la protéine MuSK importante dans l'agrégation des nRACH au niveau de la membrane plasmique.

1.2.3. Anticorps anti-muscles striés

Ces anticorps réagissent avec les myofibrilles du muscle squelettique et/ou du muscle cardiaque, et principalement avec la myosine présente au niveau des stries «A». Ce sont de bons marqueurs de la présence de thymome avec environ 90 % de résultats positifs dans les myasthénies avec thymome et chez 50 % des sujets avec thymome sans myasthénie. Ils ont également été décrits dans environ 10 % des myasthénies sans thymome [21]. Par contre ces anticorps anti-muscles striés ne sont pas spécifiques de la myasthénie, car ils peuvent être rencontrés dans des polymyosites, des polyarthrites rhumatoïdes, des réactions de rejets de greffe, des atteintes cardiaques ainsi qu'au cours de traitements par la D-pénicillamine. L'intérêt de la recherche de ces anticorps, en pratique courante, est très discutable. Un des antigènes cibles est la titine ou connectine [22]. Les anticorps anti-titine sont considérés comme des marqueurs biologiques de la présence de thymome et ce, surtout chez les patients myasthéniques âgés de moins de 60 ans [23]. La détection des anticorps anti-titine peut être réalisée par une technique radio-immunologique mais elle n'est pas utile en pratique courante.

1.2.4. Anticorps anti-récepteurs de la ryanodine

Les anticorps anti-récepteurs de la ryanodine présents dans les myasthénies avec thymome ont, dans plus de 50 % des cas, une activité d'inhibition de la liaison de la ryanodine avec leur récepteur et seraient un marqueur de sévérité de la maladie [24]. Les anticorps peuvent être détectés par ELISA, immunotransfert ou inhibition de la capture par le récepteur de la ryanodine marquée, mais ils ne sont pas recherchés en pratique courante du fait d'un très faible intérêt diagnostique.

1.2.5. Autres autoanticorps

D'autres anticorps sont détectés dans les myasthénies auto-immunes ; néanmoins leur faible spécificité rend leur recherche inutile [25].

2. Le syndrome de Lambert-Eaton

Ce syndrome est lié à des troubles de la transmission neuromusculaire cholinergique par défaut de libération présynaptique d'acétylcholine. Cette affection d'origine auto-immune, qui touche plutôt l'homme, correspond dans la moitié des cas à une neuropathie paranéoplasique lorsqu'elle est associée à un cancer notamment le cancer du poumon à petites cellules. L'importante fatigabilité porte surtout sur les muscles de la racine des membres avec parfois des troubles

sensitifs et une diminution des réflexes tendineux. Contrairement à la myasthénie, le repos réduit la force musculaire, qui est augmentée par l'exercice musculaire ou la stimulation téτανique.

2.1. Anticorps dirigés contre les canaux calciques dépendants du voltage

2.1.1. Prévalence et spécificité

Les anticorps anti-canaux calciques voltage-dépendants (VGCC pour Voltage-Gated Calcium Channel) qui sont utiles au diagnostic du syndrome de Lambert-Eaton sont de trois types : P/Q, N et L.

Les anticorps anti-canaux calciques de type P/Q sont détectés chez 74 à 92 % et 100 % des patients atteints de syndrome de Lambert-Eaton sans cancer patent ou associés à un cancer, respectivement [26]. Ces anticorps ont été également détectés, mais à taux faibles, chez des patients avec complications encéphalomyé-loneuropathiques paranéoplasiques des cancers du poumon, des ovaires, ou du sein avec une prévalence de 54 %, et chez des sujets souffrant de différents types de cancer sans complication neurologique avec une prévalence de 24 % [27, 28]. Les anticorps anti-P/Q agissent en diminuant l'expression des VGCC par modulation antigénique. Les taux des anticorps ne semblent pas corrélés avec la sévérité de la maladie [29].

Les anticorps anti-canaux calciques de type N anti-sous-unité α ou anti-sous-unité β sont détectés respectivement chez 33 à 58 % et 23 % des patients atteints de syndrome de Lambert-Eaton avec cancer du poumon à petites cellules. De rares cas ont été décrits chez des sujets avec cancer du poumon à petites cellules sans syndrome de Lambert-Eaton [26, 30]. Sachant que les patients atteints de syndrome de Lambert-Eaton ne présentent pas tous des anticorps de type anti-P/Q, il est important de rechercher en parallèle les anticorps anti-VGCC de type N. En effet, 10 % des patients présenteraient uniquement des anticorps anti-VGCC de type N [28, 29].

Les anticorps anti-canaux calciques de type L sont révélés chez 75 % des hommes atteints de sclérose amyotrophique et 75 % des patients atteints de syndrome de Lambert-Eaton [31]. Ces anticorps ont été également décrits dans le syndrome de Gougerot-Sjögren; il pourrait s'agir d'une réactivité croisée entre VGCC et antigènes SS-A/SS-B [32]. Quelques cas ont été aussi décrits chez des patients atteints de diabète de type I.

2.1.2. Cibles et méthodes de détection

Les VGCC sont des protéines membranaires (figure 2), composées de plusieurs sous-unités et classées en sous-types : T, R, L, N et P/Q selon notamment les séquences en acides désoxyribonucléiques codant pour les sous-unités $\alpha 1$ qui contiennent le « senseur du vol-

tage », les antagonistes et les pores cationiques. Le canal calcique de type L, composé de cinq sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , δ , γ , est présent à la jonction neuromusculaire. Les anticorps sont essentiellement dirigés contre des régions homologues des sous-unités α des types N et P/Q des canaux calciques [27, 33, 34].

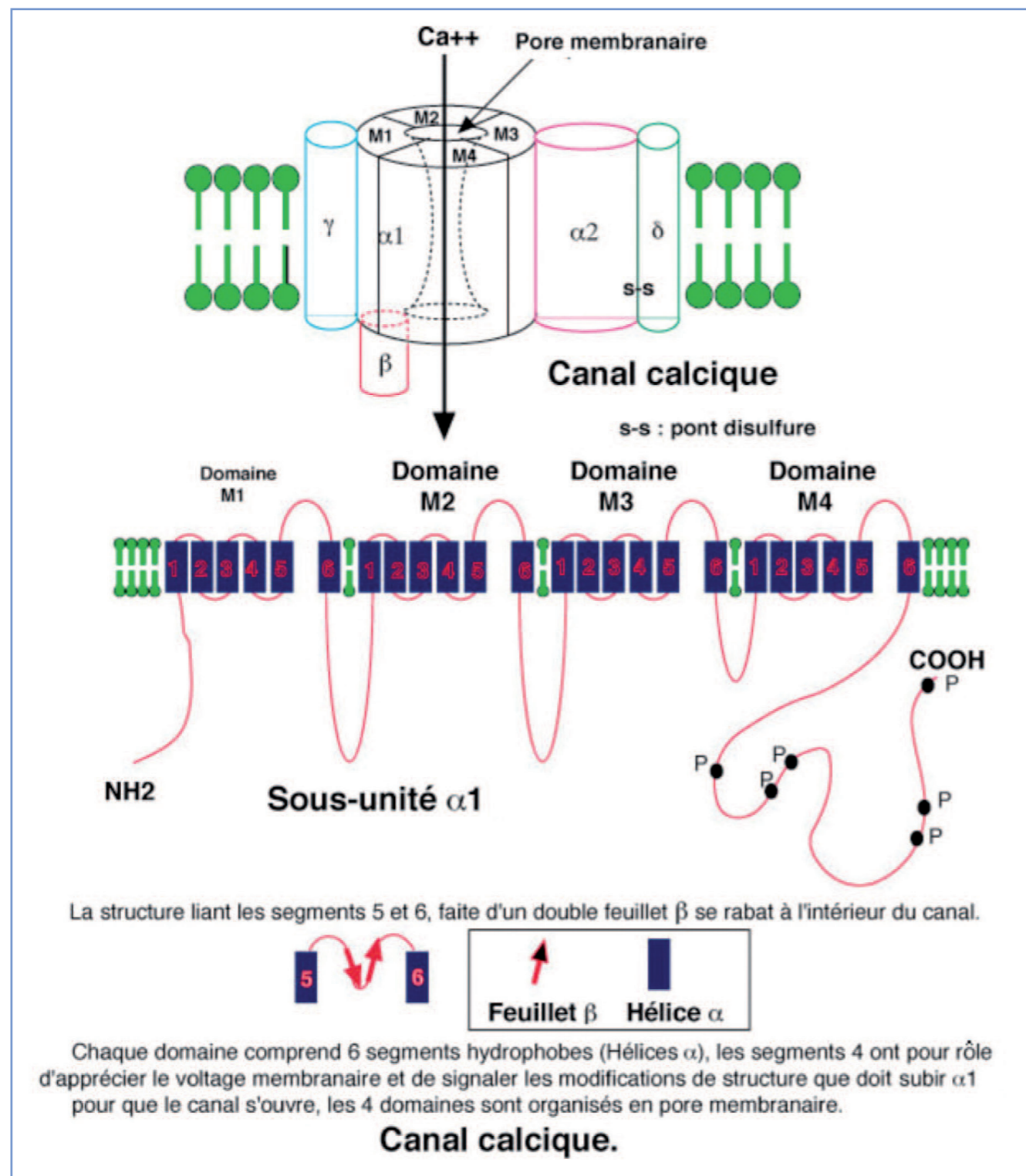


Figure 2 - Canaux calciques dépendants du voltage (VGCC : voltage-gated calcium channels)

La technique utilisée pour la recherche des anticorps anti-canaux calciques est basée sur l'immunoprécipitation des canaux calciques de type P/Q et N. Cette technique utilise des antigènes extraits de cerveau de rat par la digitonine (solubilisation des membranes) et marqué par la Ω conotoxine radioactive. La conotoxine est extraite de gastéropodes marins : celle de *Conus geographus* marque les canaux de type N, et celle de *Conus magus* les canaux de type P/Q [27, 28]. Des cellules de carcinomes et des clones stables de cellules rénales humaines embryonnaires transfectées avec les gènes des VGCC sont aussi utilisés pour rechercher ces anticorps anti-VGCC en montrant l'inhibition de l'influx de calcium dans ces cellules.

2.2. Anticorps anti-SOX1

Récemment des anticorps anti-SOX1 ont été décrits chez 43 à 64 % des patients atteints de Lambert-Eaton associé à un cancer du poumon à petites cellules, avec ainsi un intérêt prédictif pour la présence d'un cancer du poumon à petites cellules chez ces patients [35]. Depuis, ces anticorps ont été également détectés chez des patients avec neuropathie mais sans cancer [36]. La molécule SOX1 correspond au principal antigène cible des anticorps anti-noyaux des cellules gliales de Bergmann localisées dans le cortex cérébral. Il a été également démontré que SOX1 était surexprimée par des lignées de cellules de cancer du poumon à petites cellules [35, 37, 38]. Leur méthode de détection par immunodot est actuellement disponible.

2.3. Autres anticorps

Des anticorps dirigés contre d'autres cibles antigéniques comme la synaptotagmine, molécule associée aux canaux calciques de type N, ont été décrits chez 20 % des patients avec Lambert-Eaton présentant ou non des anticorps anti-VGCC. Un syndrome myasthénique de type Lambert-Eaton a pu être induit expérimentalement par immunisation du rat avec la portion extracellulaire de la synaptotagmine [39]. Des autoanticorps anti-récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (mAChR) de type M1 ont été également détectés chez ces patients [39].

3. Conclusion

La mise en évidence de différents autoanticorps représente un élément important dans le diagnostic des syndromes myasthéniformes, qui reste parfois difficile pour le clinicien. La découverte de nouvelles cibles au niveau de la jonction neuromusculaire a permis et permettra d'apporter de nouveaux marqueurs biologiques pour le diagnostic des syndromes myasthéniformes dits « séronégatifs ».

RÉFÉRENCES

- [1] Meyer A, Levy Y. Chapter 33 : Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:A383-6.
- [2] Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Uzan M. Myasthénie et grossesse : l'atteinte du nouveau-né peut être révélatrice. *Arch Pediatr.* 2000;7:263-6.
- [3] Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology.* 1976;26:1054-9.
- [4] Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmol.* 1993;84:309-33.
- [5] Ohta K, Fujinami A, Saida T, Nishimura M, Kuno S, Ohta M. Frequency of anti-AChR epsilon subunit-specific antibodies in MG. *Autoimmunity.* 2003;36:151-4.
- [6] Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, Jacob S, Viegas S, Shiraishi H, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:84-92.
- [7] Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010;43:371-9.
- [8] Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol.* 2012;259:427-35.
- [9] Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Berrih-Aknin S, Pannier C, Bach JF, Morel E. Anti-acetylcholine receptor antibodies in neonatal myasthenia gravis: heterogeneity and pathogenic significance. *J Autoimmun.* 1991;4:185-95.
- [10] Sundewall AC, Lefvert AK. Acetylcholine receptor antibodies in primary biliary cirrhosis: characterization of antigen and idiotypic specificity. *Scand J Immunol.* 1990;31:477-84.
- [11] Goin JC, Venera G, Biscoglio de Jimenez Bonino M, Sterin-Borda L. Circulating antibodies against nicotinic acetylcholine receptors in chagasic patients. *Clin Exp Immunol.* 1997;110:219-25.
- [12] Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol.* 2000;157:1377-91.

[13] Bellone M, Tang F, Milius R, Conti-Tronconi BM. The main immunogenic region of the nicotinic acetylcholine receptor. Identification of amino acid residues interacting with different antibodies. *J Immunol*. 1989;143:3568-79.

[14] Vernino S, Lindstrom J, Hopkins S, Wang Z, Low PA. Characterization of ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies. *J Neuroimmunol*. 2008;197:63-9.

[15] Vernino S, Lennon VA. Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle Nerve*. 2002;26:702-7.

[16] McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004;55:580-4.

[17] Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7:365-8.

[18] Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2013;254:183-6.

[19] Lavrnic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1099-1102.

[20] Matthews I, Chen S, Hewer R, McGrath V, Furmaniak J, Rees Smith B. Muscle-specific receptor tyrosine kinase autoantibodies—a new immunoprecipitation assay. *Clin Chim Acta*. 2004;348:95-9.

[21] Aarli JA, Skeie GO, Mygland A, Gilhus NE. Muscle striation antibodies in myasthenia gravis. Diagnostic and functional significance. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;841:505-15.

[22] Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol*. 1990;82:284-8.

[23] Gautel M, Lakey A, Barlow DP, Holmes Z, Scales S, Leonard K, et al. Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenic region of titin. *Neurology*. 1993;43:1581-5.

[24] Skeie GO, Mygland A, Treves S, Gilhus NE, Aarli JA, Zorzato F. Ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis: epitope mapping and effect on calcium release in vitro. *Muscle Nerve*. 2003;27:81-9.

[25] Vrolix K, Fraussen J, Molenaar PC, Losen M, Somers V, Stinissen P, et al. The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43:380-400.

[26] Martin-Moutot N, Haro L, Santos RG, Mori Y, Seagar M. *Phonotria nigriventer* omega-Phonotoxin IIA: a new tool for anti-calcium channel autoantibody assays in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurobiol Dis*. 2006;22:57-63.

[27] Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1995;332:1467-74.

[28] Martin-Moutot N, de Haro L, Seagar M. Dosage et spécificité d'autoanticorps anti-canaux calcium dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160:S28-34.

[29] Martin-Moutot N, De Haro L, Seagar M. Distinct evolution of calcium channel antibody types in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol*. 2008;197:47-53.

[30] Motomura M, Lang B, Johnston I, Palace J, Vincent A, Newsom-Davis J. Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci*. 1997;147:35-42.

[31] Smith RG, Hamilton S, Hofmann F, Schneider T, Nastainczyk W, Birnbaumer L, et al. Serum antibodies to L-type calcium channels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1992;327:1721-8.

[32] Qu Y, Xiao GQ, Chen L, Boutjdir M. Autoantibodies from mothers of children with congenital heart block downregulate cardiac L-type Ca channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:1153-63.

[33] Pinto A, Gillard S, Moss F, Whyte K, Brust P, Williams M, et al. Human autoantibodies specific for the alpha1A calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium currents in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:8328-33.

[34] Takamori M. An autoimmune channelopathy associated with cancer: Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Intern Med*. 1999;38:86-96.

[35] Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2008;70:924-8.

[36] Tschernatsch M, Singh P, Gross O, Gerriets T, Kneifel N, Probst C, et al. Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2010;226:177-80.

[37] Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, Sabater L, Saiz A, Lang B, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol*. 2005;165:166-71.

[38] Güre AO, Stockert E, Scanlan MJ, Keresztes RS, Jäger D, Altorki NK, et al. Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:4198-4203.

[39] Takamori M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis. *J Neuroimmunol*. 2008;201-202:145-52.

[40] Wu H, Xiong WC, Mei L. To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development*. 2010;137:1017-33.

LES ANTICORPS ANTI-GANGLIOSIDES DANS LES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES AUTO-IMMUNES

LORNA GARNIER, CHRISTIANE CAUDIE
Service d'Immunologie, Unité Fonctionnelle d'Auto-immunité, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, 69495 Pierre-Bénite.

1. Introduction

Des avancées importantes en termes d'identification et de caractérisation d'autoanticorps impliqués dans la pathogénie de différentes atteintes du système nerveux périphérique ont été réalisées au cours des deux dernières décennies. En effet, jusqu'alors, seuls de rares autoantigènes, localisés notamment au niveau de la jonction neuromusculaire, étaient associés à des pathologies neuro-immunologiques.

Une des avancées majeures a été la mise en évidence d'une association entre anticorps anti-glycolipides et neuropathies périphériques. En 1985, un premier cas de neuropathie chez un patient présentant une IgM monoclonale à activité anti-gangliosides disialylés incluant GD1b, GD3, GD2 et GT1b a été rapporté [1]. Plusieurs cas de neuropathies motrices chroniques associées à la présence d'IgM monoclonales dirigées contre des gangliosides ont ensuite été recensés [2].

Bien qu'initialement décrits dans les neuropathies chroniques associées à une gammapathie monoclonale, des anticorps anti-gangliosides polyclonaux ont par la suite été identifiés dans le sérum de patients atteints de différentes maladies neuromusculaires chroniques [3], telles que la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction [4], mais aussi aiguës, avec, comme principal exemple, le syndrome de Guillain-Barré (SGB) [5]. L'identification des cibles antigéniques dans de larges cohortes de patients souffrant de neuropathies périphériques a permis de définir différents profils clinico-immunologiques présentant un réel intérêt dans le diagnostic de ces neuropathies.

2. Structure et nomenclature des gangliosides

Les gangliosides sont des glycosphingolipides. Ils sont constitués d'une partie lipidique : le céramide, attaché à différentes chaînes oligosaccharidiques formées de galactose, de N-acétyl-galactosamine, de glucose et d'acide sialique. Les gangliosides sont ubiquitaires. Ils sont notamment présents à la surface de la membrane plasmique des cellules du système nerveux périphérique où ils régulent diverses fonctions biologiques [6]. Le céramide, hydrophobe, est enchâssé dans la bicouche lipidique des membranes plasmiques. La partie saccharidique, hydrophile, est dirigée vers le milieu extracellulaire et constitue ainsi une cible potentielle pour le système immunitaire. La diversité structurale est très grande. Il existe environ soixante configurations dont au moins une douzaine est impliquée dans les neuropathies périphériques [7]. La présence d'épitopes communs entre gangliosides explique les nombreuses réactions croisées possibles.

La nomenclature proposée par Svennerholm est la plus communément utilisée et acceptée pour la dénomination des gangliosides (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 1977; Svennerholm, 1994). La première lettre G correspond à Ganglioside. La deuxième lettre : M, D, T ou Q indique le nombre d'acide sialique (Mono, Di, Tri ou Quadri-sialylés). Le chiffre suivant est relatif au nombre d'oses constituant le ganglioside. Le chiffre 1 correspond à un tétraosylcéramide. Les gangliosides dérivant de cette structure et ayant perdu le galactose terminal, le galactosyl-N-acétylgalactosamine pré-terminal ou le galactose interne sont nommés respectivement 2, 3 et 4. La lettre finale, quant à elle, précise la position des acides sialiques. La série « a » indique qu'un seul acide sialique est attaché au galactose interne. La série « b » indique qu'il y en a deux, formant un groupement disialylé. Les gangliosides de la série « a » ne sont donc pas disialylés, à l'exception du GT1a portant un groupement disialylé sur le galactose externe.

Connaître la distribution et les fonctions des différents gangliosides au sein du système nerveux périphérique chez l'homme mais également chez les animaux (modèles expérimentaux) semble être un point essentiel pour comprendre les associations clinico-immunologiques (sérologiques) décrites dans la littérature.

Les gangliosides immunodominants ou majeurs impliqués dans les processus auto-immuns ainsi que la classe des anticorps définissent les principaux profils caractéristiques (figure 1). Les gangliosides GM1 et GD1a ont une expression préférentielle sur les nerfs moteurs, le ganglioside GQ1b sur les nerfs oculomoteurs III, IV, VI, le ganglioside GD1b sur le ganglion rachidien dorsal et les nerfs sensitifs, le ganglioside GT1a sur les nerfs bulbares [8].

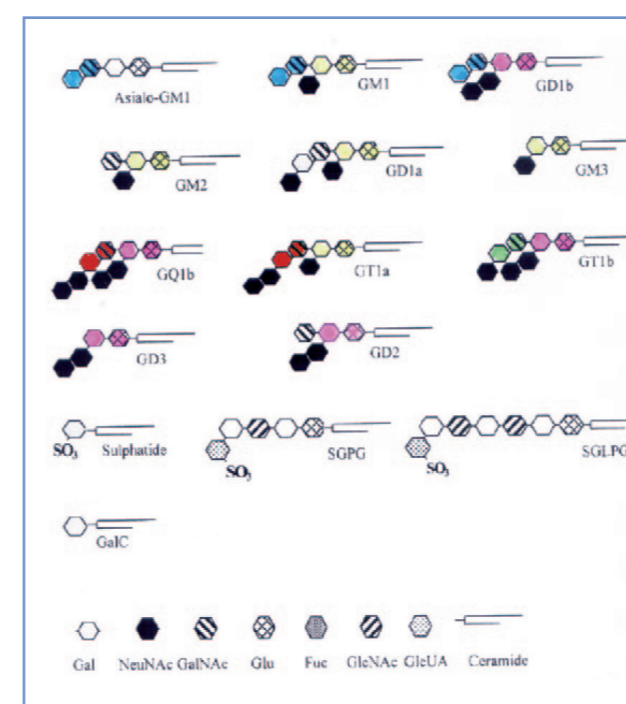


Figure 1 - Principaux gangliosides impliqués dans les neuropathies périphériques.

Figure simplifiée selon Willison [7]. Les épitopes identiques, à l'origine des réactions croisées, sont représentés en cinq couleurs différentes. Les gangliosides GM1, GD1b et l'asialo-GM1 ont un épitope majeur terminal identique « Gal-GalNAc ». Les gangliosides GM1, GM2, GD1a et GT1a ont un épitope interne identique sialylé « NeuNAc-Gal-Glc ». Les gangliosides disialylés GD1b, GD3, GT1b, GQ1b ont un épitope interne identique disialylé « NeuNAc-NeuNAc-Gal-Glu ». Les gangliosides GQ1b et GT1a ont un épitope majeur externe identique disialylé « NeuNAc-NeuNAc-Gal-GalNAc ».

3. Les anticorps anti-gangliosides et les méthodes de détection

3.1. Les anticorps anti-gangliosides

Les anticorps impliqués dans les atteintes du système nerveux périphérique sont détectables dans le sérum des patients. Il est inutile de les rechercher dans le liquide céphalorachidien (LCR). Ces anticorps sont très hétérogènes. Ils peuvent être monoclonaux ou polyclonaux, de classe IgM ou IgG. De façon inattendue, les anticorps de classe IgM sont plus fréquemment associés aux pathologies chroniques et ceux de classe IgG aux atteintes aiguës. Les autoanticorps le plus fréquemment décrits sont dirigés contre une série de gangliosides dérivant d'une même chaîne oligosaccharidique de la série GM1 contenant 1 à 4 acides sialiques. Ils présentent le plus souvent une faible affinité et d'importantes réactions croisées en raison de déterminants épitopiques carbohydrate identiques présents sur la partie terminale oligosaccharidique. Il est par conséquent plus pertinent d'étudier la réactivité des sérums vis-à-vis d'un large panel de gangliosides en réalisant des profils plutôt que de rechercher un autoanticorps isolément.

3.2. Les méthodes de détection

Différentes méthodes sont proposées pour la recherche, la caractérisation et le dosage des anticorps anti-gangliosides de classe IgG ou IgM :

- la chromatographie sur couche mince sur gel de silice (CCM). C'est la technique de référence. Elle présente une grande sensibilité et spécificité mais n'est pas adaptée à la pratique quotidienne en laboratoire [9] ;
- l'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Cette technique, adaptée à l'analyse d'échantillons à grande échelle permet la mesure quantitative d'un type d'anticorps. C'est le test le plus sensible mais aussi le moins spécifique et pour lequel il a été montré d'importantes variations intra- et inter-laboratoires [9, 10]. Les dosages proposés recherchent les anticorps dirigés contre les gangliosides majeurs : GM1, GD1b et GQ1b. En raison de l'existence de réactions croisées, cette technique est non discriminante et peu informative car elle ne permet l'identification que d'un seul d'anticorps. Pour pallier cet inconvénient, la société Bühlmann a développé le réactif Gangliocombi® en microplaques permettant la recherche et l'identification simultanée de cinq anticorps anti-gangliosides et l'anticorps anti-asialo-GM1 ;

• l'immunodot sur membrane de PVDF (polyvinylidène difluoride). C'est une méthode innovante. Elle permet l'analyse simultanée de nombreux autoanticorps présentant des réactions croisées. Cette technique simple, fiable et rapide présente une excellente corrélation avec la technique de chromatographie en couche mince (CCM) [9]. La lecture peut être visuelle ou réalisée à l'aide d'un scanner, ce dernier permettant une meilleure standardisation des résultats. L'intensité de la coloration peut être évaluée de manière semi-quantitative.

Les techniques d'immunodot ou d'immunoline commercialisées permettent l'identification de profils contenant 7 à 12 anticorps anti-gangliosides et anti-sulfatides :

- Dotzen ganglio profile Ab (Zentech commercialisées par Ingen) : 9 anticorps ;
- Euroline (Euroimmun, Bioadvance) : 7 anticorps ;
- Generic Assays (Eurobio) : 11 anticorps.

Le tableau I répertorie différentes caractéristiques des trois kits d'immunodots actuellement disponibles sur le marché et du kit ELISA GanglioCombi [11].

Une étude récente comparant quatre kits commerciaux (un immunodot, deux immunolines et un ELISA) pour la recherche de profils anticorps anti-gangliosides montre une grande hétérogénéité de la réponse anticorps selon les panels antigéniques utilisés [12]. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de cette hétérogénéité, notamment les procédés d'isolement, de purification des antigènes, mais aussi de revêtement des supports avec les antigènes, ainsi que la nature de ce support et le protocole opératoire. Une standardisation de ces techniques, avec l'introduction d'un standard international, semble donc importante à mettre en place.

4. Les profils anticorps anti-gangliosides dans les neuropathies périphériques aiguës : le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et ses variants immunocliniques

Le SGB est une polyradiculonévrite aiguë à caractère auto-immun limitée au système nerveux périphérique. Il survient à tous les âges. Il est le plus souvent déclenché par une infection banale. Ce syndrome, prototype de la maladie post-infectieuse auto-immune, est subdivisé actuellement en plusieurs entités électro-immunocliniques de sévérité variable. Un épisode infectieux banal, digestif, respiratoire ou de nature indéterminée est observé dans deux tiers des cas dans le mois précédant l'apparition du SGB. Plusieurs agents infectieux ont été évoqués à l'origine du syndrome infectieux qui

précède le tableau neurologique : *Campylobacter jejuni*, Cytomégalovirus (CMV), *Mycoplasma pneumoniae*, virus d'Epstein-Barr, entérovirus, *Haemophilus influenzae*. Dans 10 % des cas, le SGB fait suite à une vaccination, une sérothérapie ou un acte chirurgical.

De véritables profils anticorps caractéristiques avec gangliosides immunodominants ont été décrits dans une série de 306 SGB. Dans les SGB post-infectieux (sérologie bactérienne ou virale positive), des anticorps anti-gangliosides sont retrouvés dans 70 % des cas. Pour les formes dans lesquelles le syndrome infectieux n'est pas prouvé (sérologies bactériennes et virales négatives) des anticorps anti-gangliosides sont identifiés dans seulement 15 % des cas [13]. Différents profils d'anticorps spécifiques sont associés aux formes cliniques et électrophysiologiques des SGB (figures 2 et 3).

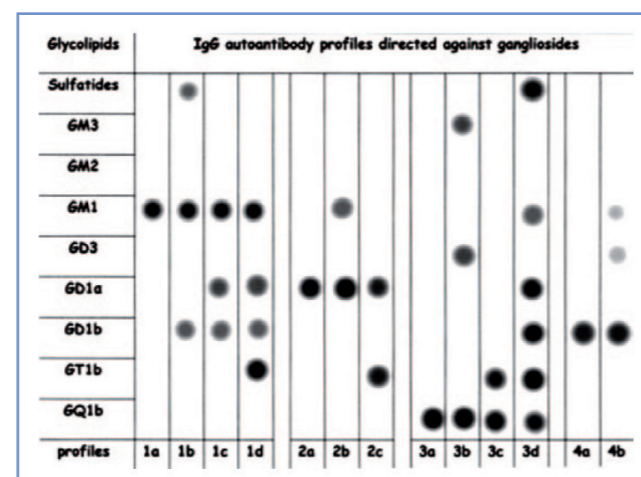


Figure 2 – Profils anticorps de classe IgG observés dans le SGB et ses variants immunocliniques (technique d'immunodot « maison ») [37]

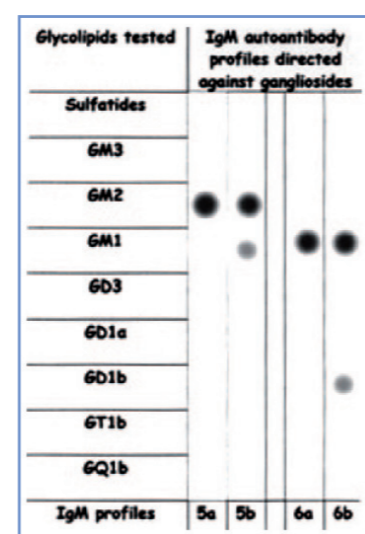


Figure 3 – Profils anticorps de classe IgM observés dans le SGB et ses variants immunocliniques (technique d'immunodot « maison ») [37]

4.1. La forme classique démyélinisante est la plus fréquente (AIDP, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy).

Elle se traduit par un déficit sensitivomoteur bilatéral, symétrique et extensif, avec abolition des réflexes ostéotendineux. L'installation se fait sur deux à quatre semaines. L'évolution se fait en trois phases : une phase d'extension, une phase de plateau et une phase de récupération. La forme classique est démyélinisante, sensitivomotrice, et d'évolution le plus souvent spontanément favorable.

Le profil autoanticorps est le plus souvent négatif ou non spécifique : en effet des anticorps de type IgM anti-GM1 et GD1b sont retrouvés dans 20 % des cas mais ce profil est également retrouvé dans environ 15 % de la population générale [14]. A titre faible, ces anticorps sont peu significatifs. Cette forme est le plus souvent peu documentée sur les plans clinique, électrophysiologique et sérologique en raison de l'évolution spontanément régressive.

4.2. La forme axonale, motrice pure (AMAN, acute motor axonal neuropathy), sensitivomotrice (AMSAN, acute motor-sensory axonal neuropathy) ou associée à des blocs de conduction (AMCBN, acute motor conduction block neuropathy).

A l'opposé de la forme purement démyélinisante classique, cette forme est plus rare et de pronostic plus sévère. Cette forme fait suite, le plus souvent, à une infection banale de type gastro-entérite à *Campylobacter jejuni*.

Le profil autoanticorps est de type IgG anti-GM1 et/ou GD1a et gangliosides apparentés [15-18].

4.3. Les formes atypiques

4.3.1. Le SGB de forme sensitive pure avec ataxie (SAN, sensory ataxic neuropathy).

C'est une forme retrouvée dans 2 à 4 % des SGB. Le tableau clinique est celui d'un SGB sensitif pur avec ataxie sévère au premier plan. L'examen électrophysiologique montre une atteinte sensitive pure. Le profil autoanticorps est de type IgG anti-GD1b. Le ganglioside GM1 n'est pas impliqué [19-21].

4.3.2. Le syndrome de Miller Fisher (SMF).

C'est une variante locorégionale, représentant 5 à 10 % des cas de SGB [22]. Il est caractérisé par la triade clinique : ophtalmoplégie, ataxie et aréflexie.

Depuis Fisher en 1956, le SMF a évolué comme une entité nosologique englobant des formes frustes se caractérisant essentiellement par une atteinte aiguë des nerfs crâniens avec ou sans ataxie : c'est l'ophtalmoplégie auto-immune. Lorsque ce syndrome survient en conjonction avec des signes de souffrance du tronc cérébral comprenant des signes pyramidaux et une altération de la conscience, il est appelé encéphalite de Bickerstaff [23].

Si la triade clinique du syndrome de Miller Fisher est associée à un tableau clinique de SGB, on parle alors de SGB avec ophtalmoplégie.

Le profil autoanticorps est de type IgG anti-GQ1b et GT1a et gangliosides apparentés [24]. Ces anticorps sont des marqueurs très sensibles (détectés dans 80 à plus de 98 % des cas selon les études) et très spécifiques durant la phase aiguë du SMF et des syndromes apparentés avec ophtalmoplégie [24-26]. Le diagnostic sérologique doit être conduit durant la phase précoce de la maladie. Les anticorps anti-GQ1b présentent systématiquement une réaction croisée avec le ganglioside GT1a et dans 50 % des cas avec le GD3 et/ou le GD1b [27].

4.3.3. Le SGB avec paralysie bulbaire.

Les nerfs crâniens bulbaires IX, X, XI et XII sont impliqués dans cette forme de SGB (L-SGB pour lower cranial form). Les IgG anti-gangliosides sont dirigés contre deux ou plusieurs gangliosides polysialylés dont le GT1a [28].

4.3.4. Le SGB démyélinisant sensitif sévère faisant suite à une infection récente par le cytomégalovirus (CMV).

Une atteinte des nerfs crâniens est fréquemment notée. Le profil autoanticorps est de type IgM anti-GM2. Le titre de ces anticorps diminue pendant la longue phase de convalescence. Le tableau clinique est le plus souvent une atteinte sensitive sévère nécessitant généralement une hospitalisation en réanimation médicale [13, 29-31].

5. Les anticorps anti-gangliosides dans les neuropathies périphériques chroniques

5.1. Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction persistants (NMMBC) [32]

Des anticorps IgM dirigés contre le GM1, pouvant également réagir contre le GD1b, sont détectés chez environ 50 % des NMMBC, la prévalence variant de 20 à 85 % selon les études [33, 34]. Les patients développent typiquement un tableau de déficit moteur chronique asymétrique débutant souvent au niveau d'un membre supérieur de façon distale. Les anticorps anti-GM1 sont des marqueurs d'atteinte motrice.

Trois profils caractéristiques associés à une atteinte motrice sont décrits : les profils IgM anti-GM1 et GD1b, IgM anti-GM1, IgM anti-GM1 et GM2. Plus les taux sont élevés plus ils sont significatifs d'une NMMBC. Ils aident au diagnostic différentiel de la sclérose latérale amyotrophique débutante. Les IgM anti-GM1 à un taux faible sont des autoanticorps de faible affinité, présents dans 15 % de la population générale [14].

Les NMMBC sont traitées par cures d'immunoglobulines intraveineuses.

5.2. Les anticorps monoclonaux IgM à activité anti-GM1

Le tableau clinique est typiquement moteur. L'atteinte est myélinique dans les formes débutantes, axonales dans les formes anciennes. Ce profil est observé dans 10 % environ des neuropathies associées à des IgM monoclonales à activité autoanticorps anti-nerf.

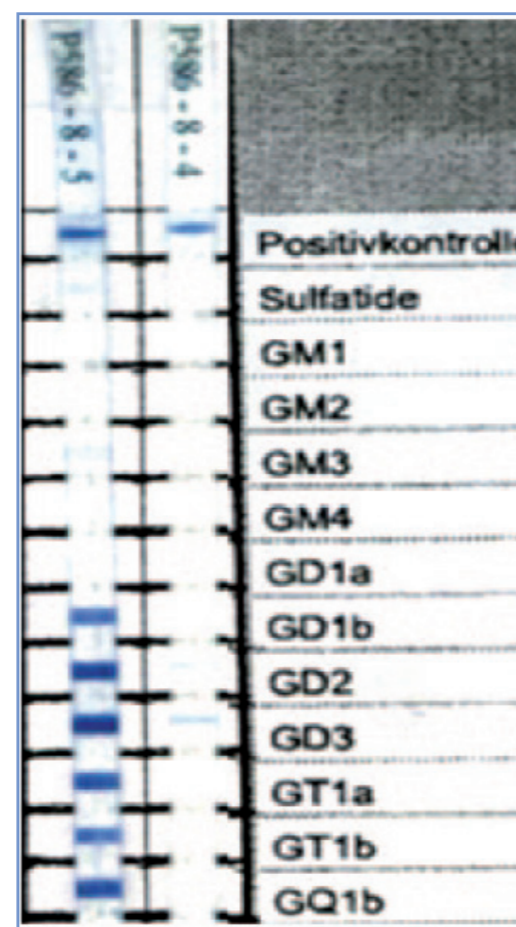
5.3. Les anticorps monoclonaux IgM à activité anti-gangliosides disialylés

En 1985, puis dans des observations ultérieures, a été décrite une nouvelle forme de neuropathie associée à une gammopathie monoclonale IgM dans laquelle l'IgM monoclonale réagit contre des gangliosides disialylés comme GD1b, GD3, GD2, GT1a, GT1b, GQ1b (figures 4 et 5) [1, 2]. Ce profil est observé dans 10 % environ des neuropathies associées à une dysglobulinémie [35]. Le phénotype clinique apparaît comme très homogène et a été intitulé en 1996 CANOMAD (pour Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinins and Disialosyl antibodies) et plus récemment sous le terme de neuropathie ataxique sensitive avec anticorps anti-gangliosides disialylés, sur une série de 18 cas euro-

péens [2]. Boussaïd, dans sa thèse d'université, décrit 21 cas français [36] présentant un profil anticorps monoclonal de classe IgM très caractéristique de la neuropathie CANOMAD (figure 6). La présentation la plus fréquente est une neuropathie sensitive ataxiante (atteinte sévère de la kinesthésie) avec une atteinte du tronc cérébral (diplopie, ptosis, dysphagie, dysarthrie). L'évolution de cette maladie est chronique, cette évolution pouvant être soit progressive soit rémittente avec des phases de poussées affectant particulièrement le tronc cérébral et la motricité respiratoire. Les données électrophysiologiques sont peu spécifiques. Les potentiels sensitifs sont fortement diminués voire absents et les réflexes H sont absents.

Les options thérapeutiques sont relativement peu nombreuses, et, dans la majorité des cas, le traitement de la gammopathie sous-jacente permet de traiter la neuropathie.

Le tableau II résume les différents profils d'autoanticorps anti-gangliosides pouvant être dans les neuropathies périphériques.



F. figure 4 - Profil de syndrome CANOMAD (patient MAI, Pr R.L Humbel) en IgM (à gauche) et IgG (à droite) : présence de six anticorps d'isotype IgM anti-gangliosides disialylés.

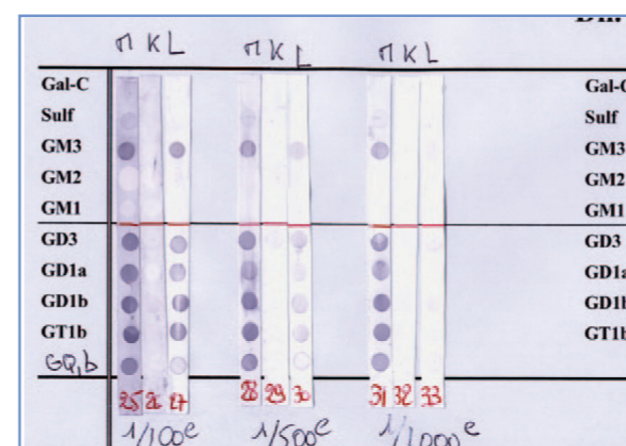


Figure 5 - Profil de syndrome CANOMAD (patient BRU). Sérum testé aux dilutions 1/100, 1/500, 1/1000. Le profil est de classe IgM et monoclonal à chaînes légères lambda à forte activité autoanticorps anti-gangliosides disialylés GD3, GD1b, GT1b et GQ1b et anti-gangliosides GM3 et GD1a (activité agglutinines froides) [36].

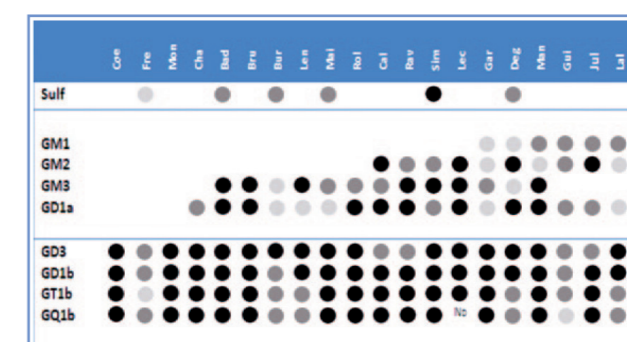


Figure 6 - Profils de syndrome CANOMAD par technique d'immunodot maison [36]. Tous les 21 sérums de syndrome CANOMAD reconnaissent les quatre gangliosides disialylés assez fortement :
 • 3 sérums reconnaissent uniquement les quatre gangliosides disialylés ;
 • 17 sérums reconnaissent les quatre gangliosides disialylés et le ganglioside GD1a ;
 • parmi ces 21 sérums, 13 reconnaissent le ganglioside GM3, 11 reconnaissent le GM2, 7 reconnaissent le GM1 avec une faible intensité et 6 reconnaissent les sulfatides.

Tableau I - Caractéristiques des trois kits d'immunodots actuellement disponibles sur le marché et du kit ELISA GanglioCombi

Technique	Chromatographie sur couche mince	Immunodot			ELISA
		Generic Assays dot-line	Zentec dot-spot	Euroimmun dot-line	Bühlmann Gangliocombi
Spectre des antigènes	Technique «maison»	Sulfatides	Sulfatides		
	Sulfatides	Sulfatides	Sulfatides		Asialo GM1
	Galactocérobroside				
	GM1	GM1	GM1	GM1	GM1
	GM2	GM2	GM2	GM2	GM2
	GM3	GM3	GM3	GM3	
	GM4				
	GD1a	GD1a	GD1a	GD1a	GD1a
	GD1b	GD1b	GD1b	GD1b	GD1b
	GD2				
	GD3	GD3	GD3		
	GT1a	GT1a	GT1a		
	GT1b	GT1b	GT1b	GT1b	
GQ1b	GQ1b	GQ1b	GQ1b	GQ1b	
Temps de réalisation	8h	3h	<4h	<3h	5h
Lecture	Visuelle	Scanner	Visuelle	Scanner	Spectrophotométrie (cut-off)
Résultats	Semi-quantitatifs (par dilution)	Semi-quantitatifs	Semi-quantitatifs	Semi-quantitatifs	Quantitatifs

Tableau II - Principaux autoanticorps retrouvés dans les neuropathies périphériques

	Clinique	Isotype	Cibles des Ac anti-gangliosides
Atteintes aiguës (SGB)	SGB démyélinisant (AIDP)	Absence d'autoanticorps le plus souvent Profil GM1 et GD1b dans 20 % des cas, non spécifique	
	Formes : non spécifique IgG GM1 et/ou GD1a • motrice axonale pure (AMAN), • sensitivomotrice (AMSAN)	IgG	GM1 et/ou GD1a dominants
	Forme sensitive pure associée à une ataxie (ASAN)	IgG	GD1b
	Syndrome de Miller Fisher et encéphalite de Bickerstaff	IgG	GQ1b et GT1a dominants (réaction croisée possible avec GD3 et/ou GD1b)
	SGB avec atteinte bulbaire	IgG	Un ou plusieurs ganglioside(s) polysialylé(s) dont le GT1a dominant
	SGB post-CMV	IgM	GM2
Formes chroniques	NMMBC	IgM	GM1
	Atteintes motrices	IgM	GM1
	CANOMAD	IgM	Gangliosides disialylés: GD1b, GD3, GD2, GT1a, GT1b, GQ1b

6. Conclusion

Ces vingt dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence des corrélations spécifiques entre neuropathies périphériques et la présence d'autoanticorps anti-glycolipides. Ces anticorps semblent jouer un rôle important dans la pathogénie de ces neuropathies bien que ce rôle ne soit pas encore complètement élucidé. Un mimétisme moléculaire avec des agents microbiens (notamment *Campylobacter jejuni*) semble être à l'origine de la production des autoanticorps anti-glycolipides. En raison de la structure relativement proche des antigènes cibles identifiés, des réactions croisées sont observées avec ces autoanticorps, ce qui explique la nécessité d'interpréter les dosages sous forme de profils. La technique de référence, la chromatographie

sur couche mince, n'est actuellement plus adaptée à la recherche des autoanticorps anti-glycolipides en routine. Plusieurs techniques ont été développées par la suite pour la recherche de ces autoanticorps. Elles présentent des performances analytiques très différentes, et cela notamment en raison de l'utilisation de sources antigéniques différentes, et de protocoles opératoires non standardisés. La mise en place d'une standardisation de ces différentes techniques, avec le développement d'un standard international, est urgente.

Dans le futur, la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la recherche de nouvelles cibles antigéniques permettront certainement de mieux caractériser les pathologies associées aux anticorps anti-gangliosides et, peut-être, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Ilyas AA, Quarles RH, Dalakas MC, Fishman PH, Brady RO. Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann Neurol.* 1985;18:655-9.
- [2] Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, Blumhardt LD, Busby M, Donaghy M, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain.* 2001;124:1968-77.
- [3] Adams D, Kuntzer T, Burger D, Chofflon M, Magistris MR, Regli F, et al. Predictive value of anti-GM1 ganglioside antibodies in neuromuscular diseases: a study of 180 sera. *J Neuroimmunol.* 1991;32:223-30.
- [4] Baba H, Daune GC, Ilyas AA, Pestronk A, Cornblath DR, Chaudhry V, et al. Anti-GM1 ganglioside antibodies with differing fine specificities in patients with multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol.* 1989;25:143-50.
- [5] Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, Jungalwala FB, Cornblath DR, Trapp BD, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol.* 1988;23:440-7.
- [6] Ohmi Y, Tajima O, Ohkawa Y, Mori A, Sugiura Y, Furukawa K. Gangliosides play pivotal roles in the regulation of complement systems and in the maintenance of integrity in nerve tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:22405-10.
- [7] Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain.* 2002;125:2591-625.
- [8] Quarles RH, Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 1999;22:800-22.
- [9] Chabraoui F, Derrington EA, Mallie-Didier F, Confavreux C, Quincy C, Caudie C. Dot-blot immunodetection of antibodies against GM1 and other gangliosides on PVDF-P membranes. *J Immunol Methods.* 1993;165:225-30.
- [10] Willison HJ, Veitch J, Swan AV, Baumann N, Comi G, Gregson NA, et al. Inter-laboratory validation of an ELISA for the determination of serum anti-ganglioside antibodies. *Eur J Neurol.* 1999;6:71-7.
- [11] Quittard Pinon A. Détection des autoanticorps anti-gangliosides associés aux neuropathies périphériques auto-immunes : évaluation de 4 tests commerciaux. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Lyon, 2012.
- [12] Caudie C, Quittard Pinon A, Bouhour F, Vial C, Garnier L, Fabien N. Comparison of commercial tests for detecting multiple anti-ganglioside auto-antibodies in patients with well-characterized immune-mediated peripheral neuropathies. *Clin Lab.* 2013;59:1277-87.
- [13] Caudie C, Vial C, Petiot P, Bouhour F. Les profils autoanticorps anti-gangliosides et anti-sulfatides associés aux neuropathies périphériques : évaluation d'un nouveau réactif. *Ann Biol Clin.* 2011;68:675-80.
- [14] Caudie C, Vial C, Petiot P, Bancel J, Later R, Gonnard PM. Détection des autoanticorps antigangliosides par immuno-blot : intérêt dans le diagnostic des neuropathies auto-immunitaires. *Ann Biol Clin.* 1999;57:579-88.
- [15] Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, Gandolfi P, Lugaresi A, Uncini A. Acute motor conduction block neuropathy: another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology.* 2003;61:617-22.
- [16] Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45:168-73.
- [17] Lugaresi A, Ragno M, Torrieri F, Di Guglielmo G, Fermani P, Uncini A. Acute motor axonal neuropathy with high titer IgG and IgA anti-GD1a antibodies following *Campylobacter* enteritis. *J Neurol Sci.* 1997;147:193-200.
- [18] Yuki N, Kuwabara S, Koga M, Hirata K. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J Neurol Sci.* 1999;168:121-6.
- [19] Kaida K, Kamakura K, Ogawa G, Ueda M, Motoyoshi K, Arita M, et al. GD1b-specific antibody induces ataxia in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2008;71:196-201.
- [20] Notturmo F, Caporale CM, Uncini A. Acute sensory ataxic neuropathy with antibodies to GD1b and GQ1b gangliosides and prompt recovery. *Muscle Nerve.* 2008;37:265-8.

[21] Pan CL, Yuki N, Koga M, Chiang MC, Hsieh ST. Acute sensory ataxic neuropathy associated with monospecific anti-GD1b IgG antibody. *Neurology*. 2001;57:1316-8.

[22] Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller Fisher syndrome: a hospital-based retrospective study. *Eur Neurol*. 2000;44:79-85.

[23] Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol*. 2009;215:1-9.

[24] Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 1993;43:1911-7.

[25] Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol*. 2008;255:674-82.

[26] Willison HJ, Veitch J. Immunoglobulin subclass distribution and binding characteristics of anti-GQ1b antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol*. 1994;50:159-65.

[27] Willison HJ, O'Hanlon GM. The immunopathogenesis of Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol*. 1999;100:3-12.

[28] Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*. 2007;64:1519-23.

[29] Irie S, Saito T, Nakamura K, Kanazawa N, Ogino M, Nukazawa T, et al. Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection. *J Neuroimmunol*. 1996;68:19-26.

[30] Jacobs BC, van Doorn PA, Groeneveld JHM, Tio-Gillen AP, van der Meche FGA. Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:641-3.

[31] Yuki N, Tagawa Y. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci*. 1998;154:14-7.

[32] Kornberg AJ, Pestronk A. Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy, and pathogenesis. *Ann Neurol*. 1995;37 Suppl 1:S43-50.

[33] Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, Tio-Gillen AP, Piepers S, Franssen H, et al. Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology*. 2010;75:1961-7.

[34] van Schaik IN, Bossuyt PM, Brand A, Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology*. 1995;45:1570-7.

[35] Caudie C, Vial C, Petiot P, Bancel J, Lombard C, Gonnaud PM. Activité autoanticorps des IgM monoclonales vis-à-vis des glycoconjugués du nerf périphérique : à propos de 112 cas. *Ann Biol Clin*. 2001;59:567-77.

[36] Boussaïd I. Apport des anticorps anti-gangliosides dans l'identification d'une neuropathie périphérique : le syndrome CANOMAD. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Lyon, 2011.

[37] Caudie C, Quittard Pinon A, Tavel D, Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Rozenberg F, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibody profiles assessed by a dot immunoassay in 306 French Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol*. 2011;258:1958-64.

ANTICORPS ANTI-MYÉLINE

PASCALE CHRÉTIEN

Laboratoire d'Immunologie, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Les neuropathies périphériques représentent un groupe de pathologies très diverses tant sur la présentation clinique (atteinte d'un seul nerf ou de plusieurs, sensitives ou motrices) que sur les étiologies possibles (traumatiques, toxiques, virales, inflammatoires, immunologiques...). Nous ne parlerons ici que de neuropathies périphériques auto-immunes.

Les neuropathies auto-immunes sont caractérisées par la présence d'autoanticorps dirigés contre un élément de la structure nerveuse (myéline, MAG, gangliosides, corps cellulaire ou axone). Nous ne traiterons ici que les Ac anti-myéline au sens large c'est-à-dire dirigés contre un antigène de la myéline.

1. Les différents autoantigènes de la myéline et les pathologies associées

Les anticorps anti-myéline sont retrouvés au cours de neuropathies périphériques associées à une gammopathie monoclonale de type IgM. Cette dernière est plus souvent bénigne, sans prolifération plasmocytaire associée. Ces polyneuropathies périphériques sont sensitives au début puis sensitivomotrices, démyélinisantes, chroniques, associées à des tremblements pour la forme classique.

L'activité anti-myéline est portée par l'IgM monoclonale. Les Ac anti-myéline sont dirigés contre les glycoconjugués du nerf périphérique. Ces glycoconjugués sont présents à la surface cellulaire, orientés vers l'extérieur et impliqués dans des phénomènes d'adhérence, de liaisons avec de nombreux ligands. Ils possèdent tous un épitope commun appelé HNK-1 car présent à la surface des cellules Natural Killer (CD57) [1-4]. Cet épitope présente une séquence oligosaccharidique comportant un résidu glucuronylsulfate. Ainsi les anticorps peuvent être dirigés contre la « Myelin-Associated Glycoprotein » (MAG), la glycoprotéine P0, ou bien contre différents glycolipides comme le sulfoglucuronylparagloboside (SGPG) ou le sulfoglucuronyllactosaminylparagloboside (SGLPG). Tous ces antigènes de la myéline comportent des résidus glucuronyl HNK-1.

La MAG est une glycoprotéine de 100 kDa, d'environ 600 acides aminés. Elle présente une longue chaîne extracellulaire comportant cinq domaines (450 AA)

hautement glycosylés (8 déterminants sulfoglucuronyles) ce qui lui confère une forte réactivité avec les autoanticorps (figure1) [5].

Les Ac anti-myéline réagissent également avec les différentes protéines de la myéline des nerfs périphériques comme la P0, cependant avec une faible intensité puisqu'un seul déterminant NHK1 est présent à leur surface malgré une richesse en P0 du nerf périphérique [3, 4].

Enfin les Ac anti-myéline réagissent avec les deux glycolipides SGPG et SGLPG (figure 1). La plupart des sujets atteints présentent des anticorps reconnaissant à la fois la MAG et le SGPG. La présentation clinique réalise un DADS syndrome (Distal Acquired Demyelinating Symmetrical neuropathy) touchant préférentiellement l'homme de plus de 60 ans, débutant par des engourdissements des pieds avec des tremblements des mains et d'évolution lente [3].

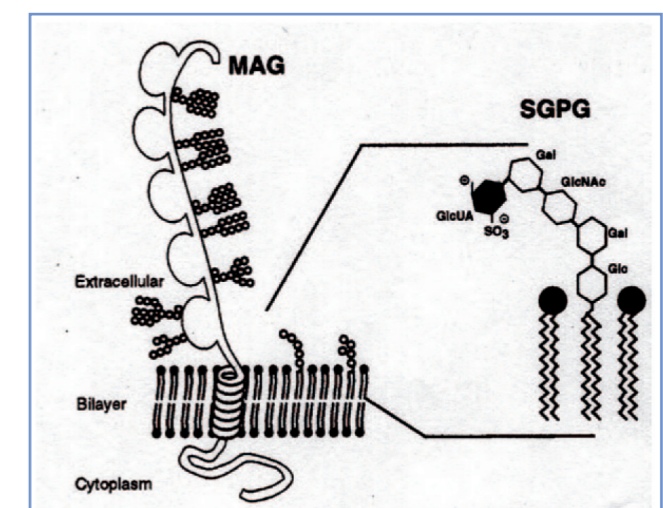


Figure 1 - Schéma de la Myelin Associated Glycoprotein (MAG) et du SulfoGlucuronylParaGloboside (SGPG), d'après [5]

Cependant il existe un sous-groupe d'anticorps IgM ne réagissant qu'avec les glycolipides SGPG et SGLPG. Ces patients présentent un profil clinique un petit peu différent du classique DADS observé avec les Ac anti-MAG. Le GALOP syndrome (Gait Auto-antibody Late-age Onset Polyneuropathy) diffère par une absence de tremblements ainsi qu'une atteinte des quatre membres [3].

2. Techniques de mise en évidence

2.1. Les Ac anti-myéline

Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe transversale de nerf sciatique de singe [3, 4, 6-8]. L'activité étant portée par une IgM monoclonale, seuls les anticorps de cet isotype seront recherchés. Comme le montre la figure 2 la présence d'Ac anti-myéline est révélée par une fluorescence intense de la gaine de myéline entourant les axones. Cette technique permet en outre d'affirmer la clonalité en recherchant une réactivité vis-à-vis des chaînes légères kappa et lambda. De plus elle est simple, rapide et d'une très bonne praticabilité. Cependant sa sensibilité est moindre par rapport aux techniques immunoenzymatiques malgré une très bonne spécificité. Cette méthodologie permet le dépistage des Ac anti-myéline, elle doit être complétée par la recherche d'une spécificité anti-MAG et anti-SGPG.

2.2. Les Ac anti-MAG

Ils sont recherchés par technique ELISA, par Western blot ou encore par immunodot. Il est à noter que certaines troupes commerciales préconisent une manipulation à +4°C ce qui rend la technique difficilement automatisable. Les Ac anti-MAG sont retrouvés au cours de pratiquement toutes les neuropathies périphériques avec IgM monoclonales à l'exception de syndrome GALOP. De plus il existe une corrélation entre le taux d'Ac anti-MAG mesuré et le degré de démyélinisation [9].

2.3. Les Ac anti-SGPG et anti-SGLPG

Ils sont recherchés par technique ELISA. Ils sont dans la majorité des cas associés aux Ac anti-MAG mais parfois ils peuvent être retrouvés isolément si le patient présente une neuropathie périphérique démyélinisante de type GALOP [3, 6].

3. Conclusion

Devant toute neuropathie périphérique sensitivomotrice, symétrique et démyélinisante il convient tout d'abord de rechercher la présence d'une dysgamma-globulinémie de type IgM. Dans un deuxième temps les Ac anti-myéline peuvent être dépistés par immunofluorescence indirecte sur coupe de nerf sciatique de primate. Bien que moins sensible cette méthodologie permet d'affirmer le caractère clonal de la pathologie. Cette recherche sera complétée par celle des Ac anti-MAG et anti-SGPG. Leur présence soit conjointe soit dissociée permet d'orienter le neurologue vers une neuropathie de type DADS ou vers un syndrome GALOP.

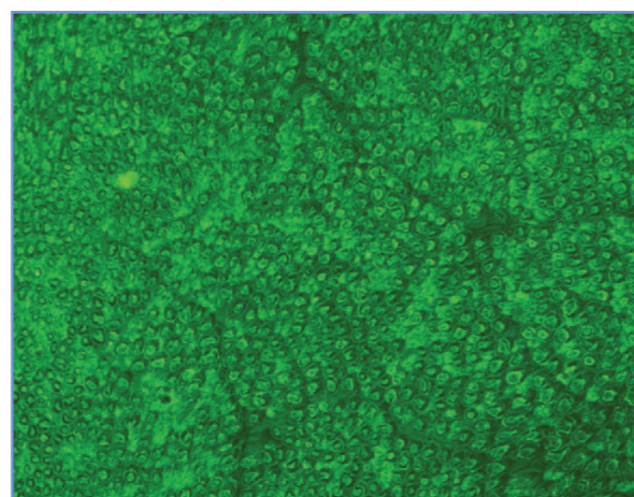


Figure 2 – Ac anti-myéline par immunofluorescence indirecte sur coupe transversale de nerf sciatique de singe

RÉFÉRENCES

- [1] Ariga T, Kohriyama T, Freddo L, Latov N, Saito M, Kon K, et al. Characterization of sulfated glucuronic acid containing glycolipids in the nervous system reacting with IgM-proteins in patients with neuropathy. *J Biol Chem.* 1987;262:848-53.
- [2] Chou DKH, Ilyas AA, Evans JE, Costello C, Quarles RH, Jungalwala FB. Structure of sulfated glucuronyl glycolipids in the nervous system reacting with HNK-1 antibody and some IgM paraproteins in neuropathy. *J Biol Chem.* 1986;261:11717-25.
- [3] Humbel RL. Autoanticorps et maladies neurologiques. *Biotribune.* 2004;3:48-52.
- [4] Goetz J, Humbel RL. Neuropathies auto-immunes. *Rev Fr Lab.* 2008;404bis:17-20.
- [5] Quarles RH, Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 1999;22:800-22.
- [6] Caudie C, Vial C, Petiot P, Bancel J, Lombard C, Gonnaud PM. Activité autoanticorps des IgM monoclonales vis-à-vis des glycoconjugués du nerf périphérique : à propos de 112 cas. *Ann Biol Clin.* 2001;59:567-77.
- [7] Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Allaria S, Giannotta C, Carpo M. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? *J Neurol Sci.* 2008;266:156-63.
- [8] Stojkovic T. Les neuropathies périphériques : orientation et moyens diagnostiques. *Rev Med Interne.* 2006;27:302-12.
- [9] Gabriel JM, Erne B, Miescher GC, Miller SL, Vital A, Vital C, et al. Selective loss of myelin-associated glycoprotein from myelin correlates with anti-MAG antibody titre in demyelinating paraproteinaemic polyneuropathy. *Brain.* 1996;119:775-87.

LES AUTOANTICORPS DANS LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE

THIERRY VINCENT

Département d'Immunologie, Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier 80 Avenue Augustin Fliche, 34 295 Montpellier cedex 5

1. Introduction

La neuromyélie optique (NMO) ou maladie de Devic est une maladie inflammatoire démyélinisante chronique et sévère du système nerveux central (SNC) qui atteint sélectivement les nerfs optiques (névrite optique) et la moelle épinière (myélie), et qui fut longtemps considérée comme un sous-type de sclérose en plaques (SEP) [1]. Plusieurs critères cliniques, radiologiques et biologiques permettent cependant de différencier la NMO de la forme dite classique de SEP [2]. Au début des années 2000, une étude réalisée par Hans Lassmann et Claudia Lucchinetti montrait la présence d'importants dépôts périvasculaires d'anticorps et de fragments du complément au niveau des lésions actives, suggérant pour la NMO un mécanisme physiopathologique différent de celui de la SEP et mettant en jeu l'immunité à médiation humorale [3]. Une étape supplémentaire fut franchie en 2004 et 2005 par l'équipe de Vanda Lennon qui démontra l'existence d'un anticorps très spécifique de la NMO, appelé NMO-IgG, et de sa cible antigénique l'aquaporine-4 (AQP4) [4, 5]. Le rôle pathogène des anticorps anti-AQP4 fut démontré par le transfert passif de la maladie chez le rat suite à l'injection intrathécale ou intra-cérébrale d'immunoglobulines G (IgG) de patients atteints de NMO [6, 7]. De nombreuses études expérimentales ont permis de décrire les mécanismes effecteurs par lesquels les anticorps anti-AQP4 seraient capables d'induire la mort des astrocytes et secondairement la démyélinisation [8, 9].

L'ensemble de ces découvertes a considérablement amélioré notre compréhension de la maladie ainsi que le diagnostic et la prise en charge des patients. La connaissance précise des mécanismes physiopathologiques ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dont certaines approches ont déjà montré d'intéressants résultats chez l'animal [10-12].

2. Les autoanticorps dans le diagnostic de la NMO

Lors d'un premier épisode démyélinisant il est essentiel de pouvoir différencier au plus tôt les patients atteints de NMO des patients présentant une SEP. En effet, la NMO répond mal aux traitements immunomodulateurs utilisés dans la SEP et requiert l'utilisation de traitements spécifiques (immunosuppresseurs, plasmaphèreses) d'autant plus efficaces qu'ils sont débutés précocement. La découverte des anticorps anti-AQP4 a grandement facilité ce diagnostic différentiel et a entraîné la révision des critères diagnostiques de la NMO (tableau I) [13].

Plus généralement, la présence d'anticorps anti-AQP4 dans le sérum a permis de définir un spectre de maladies, comprenant la NMO mais aussi les névrites optiques (NO) récidivantes et les myélites transverses longitudinalement extensives (LETM), considérées comme des formes débutantes et/ou incomplètes de NMO.

L'étude initiale, portant sur 102 patients nord-américains atteints de NMO, a montré une sensibilité et une spécificité des NMO-IgG respectivement de 73 % et 91 % [5]. Surtout, aucun des patients contrôles atteints de SEP ne présentait d'anticorps NMO-IgG, facilitant ainsi le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies. Cette excellente spécificité ne fut jamais démentie dans les études ultérieures, quelle que soit la technique utilisée, avec des valeurs le plus souvent supérieures à 95 % [14-16]. En revanche concernant la sensibilité, les résultats obtenus sont extrêmement variables selon les études, allant de 30 % à 91 % [14-16]. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par l'origine ethnique des patients étudiés mais aussi par la grande diversité des techniques utilisées (tableau II).

La première technique décrite pour identifier les NMO-IgG fut l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de cerveau/cervelet/moelle épinière de souris (Figure 1), mais l'identification en 2005 de l'AQP4 comme cible antigénique des NMO-IgG [4] a permis le développement de plusieurs techniques utilisant la protéine recombinante comme l'ELISA, l'immunoprécipitation ou les tests cellulaires avec cellules génétiquement modifiées pour exprimer l'AQP4 [17-20].

L'IFI sur coupe de cervelet reste la technique de référence pour le dépistage. Certes c'est une méthode subjective, semi-quantitative et qui nécessite un minimum d'expérience, mais l'IFI présente l'avantage, contrairement aux techniques «recombinantes», de permettre l'identification simultanée de divers autoanticorps et pas seulement des anticorps anti-AQP4. Nous avons décrit en particulier les cas de plusieurs patients atteints de maladies démyélinisantes du SNC et présentant en IFI un marquage punctiforme atypique en périphérie des micro-vaisseaux et le long de la pie-mère [17]. La topographie du marquage, similaire mais facilement distinguable de l'aspect beaucoup plus linéaire des NMO-IgG, suggère la présence d'un anticorps ciblant un antigène de la barrière hémato-encéphalique, donc potentiellement pathogène, mais autre que l'AQP4.

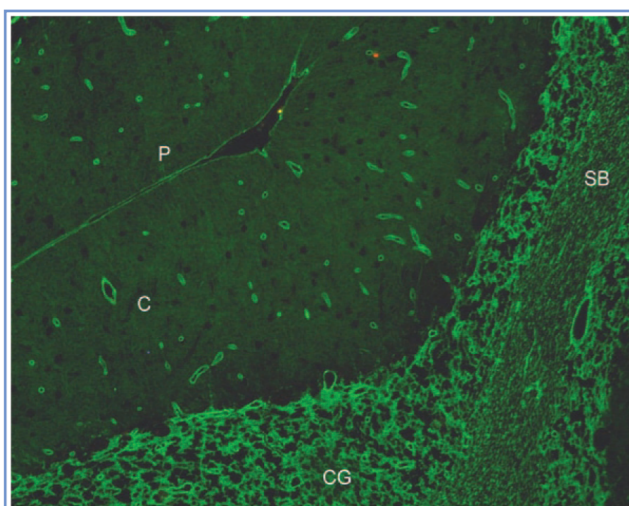


Figure 1 - Aspect en immunofluorescence indirecte sur coupe de cervelet de primate (Instrumentation Laboratory) : fluorescence linéaire soulignant la pie-mère (PM), les espaces de Virchow-Robin et les micro-vaisseaux des différentes couches du cervelet, substance blanche (SB), couche des grains (CG) et couche moléculaire (CM).

Les tests utilisant l'AQP4 recombinante et les tests cellulaires ont l'avantage d'être spécifiques de l'AQP4, opérateur indépendants, parfois quantitatifs et probablement plus sensibles que l'IFI. Cet avantage de sensibilité peut être intéressant lors du suivi thérapeutique des patients, car les concentrations sériques des anticorps peuvent baisser en période de rémission. Cependant les performances de l'IFI sont le plus souvent suffisantes au moment du dépistage lors d'un évènement démyélinisant où les titres observés sont en général élevés (> 1/200) [17].

Enfin, un peu à l'image de ce qui se passe pour la polyarthrite rhumatoïde, on peut distinguer les formes avec anticorps anti-AQP4 -dites «séropositives»- et les formes sans -«séronégatives»-. S'agit-il de deux pathologies différentes, répondant à des mécanismes physiopathologiques différents, ou simplement d'une limite des méthodes de détection actuelles ? La présence d'anticorps anti-AQP4 semble associée à des caractéristiques cliniques propres [21]. D'un point de vue pronostic, la présence d'anticorps anti-AQP4 chez un patient présentant une NMO, une LETM ou une NO récurrente est associée à un mauvais pronostic avec des poussées plus sévères et/ou des séquelles fonctionnelles plus importantes [21-23].

3. Les autoanticorps dans le suivi thérapeutique de la NMO

Les études in vitro, ex vivo puis in vivo ont clairement démontré le pouvoir pathogène des anticorps anti-AQP4. Il était donc légitime de penser que le suivi de leur concentration sérique puisse constituer un bon biomarqueur permettant de suivre l'évolution de la maladie et éventuellement d'anticiper les poussées pour adapter au plus tôt la thérapeutique. Les premières études ont montré en effet une bonne corrélation entre concentration sérique et activité de la maladie [24, 25]. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés par toutes les études. L'équipe de la Mayo Clinic en particulier a mis en évidence une corrélation de l'activité de la maladie non pas avec la concentration sérique des anticorps mais avec leur activité cytolytique mesurée grâce à un test de cytotoxicité [26]. Dans notre laboratoire, lors d'une étude menée sur 11 patients suivis longitudinalement, nous avons observé une excellente corrélation entre concentration sérique et activité cytolytique des anticorps anti-AQP4, mais aucun de ces deux paramètres n'était corrélé avec l'évolution clinique des patients au cours du traitement [27]. La controverse n'est toujours pas tranchée mais il semble cependant clair que la relation entre anticorps anti-AQP4 et activité de la maladie n'est pas suffisamment robuste pour prédire de façon fiable une rechute et modifier le traitement [28]. Peut-être le LCR pourrait-il être plus informatif comme suggéré par une étude récente montrant une corrélation entre l'évolution de la maladie et la concentration des anticorps non pas dans le sérum mais dans le LCR [29]. Cependant, la ponction lombaire est un geste trop invasif pour être utilisable de façon systématique dans le suivi des patients.

4. Conclusion

La découverte des anticorps anti-AQP4 a permis d'individualiser la NMO comme une pathologie à part entière distincte de la SEP et désormais classée parmi les canalopathies auto-immunes. Ces anticorps, extrêmement spécifiques, ont été inclus dans les critères diagnostiques révisés en 2006. L'existence de formes «séronégatives», sans anticorps anti-AQP4, pourrait traduire l'existence de différentes formes cliniques de la maladie, avec et sans anticorps anti-AQP4. Enfin, malgré un pouvoir pathogène clairement démontré, la corrélation entre la concentration sérique des anticorps anti-AQP4 et l'activité de la maladie ne semble pas suffisamment robuste pour prédire de façon fiable les poussées et justifier une adaptation du traitement.

Tableau I - Critères diagnostiques révisés (Wingerchuk 2006) pour la neuro-myéélite optique [13]

Névrite optique (NO)
Myélite aiguë
Au moins deux des trois critères suivants:
(i) sur l'IRM médullaire, lésions extensives sur >= 3 segments vertébraux
(ii) IRM cérébrale non évocatrice de SEP
(ii) présence de NMO-IgG dans le sérum

Tableau II - Résumé des avantages et inconvénients des techniques utilisées pour la mise en évidence des NMO-IgG / anti-AQP4

	Avantages	Inconvénients
IFI	<ul style="list-style-type: none"> • identification simultanée de divers autoanticorps • conformation native de l'AQP4 • coût 	<ul style="list-style-type: none"> • méthode subjective, opérateur dépendante • semi-quantitative • sensibilité moindre
Tests recombinants et cellulaires (CBA)	<ul style="list-style-type: none"> • sensibilité • spécificité • opérateur indépendants • quantitatifs 	<ul style="list-style-type: none"> • restreints à l'identification des Ac anti-AQP4 • coût • mise en œuvre parfois délicate

CBA : cell-based assay

RÉFÉRENCES

[1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-15.
[2] Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007;64:899-901.

[3] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002;125:1450-61.

[4] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202:473-7.

- [5] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
- [6] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Neuromyelitis optica: passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;386:623-7.
- [7] Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010;133:349-61.
- [8] Cayrol R, Saikali P, Vincent T. Effector functions of anti-aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:478-86.
- [9] Saikali P, Cayrol R, Vincent T. Anti-aquaporin-4 auto-antibodies orchestrate the pathogenesis in neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev*. 2009;9:132-5.
- [10] Tradtrantip L, Zhang H, Anderson MO, Saadoun S, Phuan PW, Papadopoulos MC, et al. Small-molecule inhibitors of NMO-IgG binding to aquaporin-4 reduce astrocyte cytotoxicity in neuromyelitis optica. *Faseb J*. 2012;26:2197-208.
- [11] Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2012;71:314-22.
- [12] Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*. 2012;71:323-33.
- [13] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66:1485-9.
- [14] McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Hinson SR, Kryzer TJ, et al. Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol*. 2009;66:1134-8.
- [15] Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J*. 2008;15:99-105.
- [16] Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler*. 2009;15:1153-63.
- [17] De Vidi I, Boursier G, Delouche N, Portales P, Cadars E, Bouthier M, et al. Strategy for anti-aquaporin-4 auto-antibody identification and quantification using a new cell-based assay. *Clin Immunol*. 2011;138:239-46.
- [18] Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol*. 2008;196:181-7.
- [19] Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci*. 2010;291:52-6.
- [20] Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2008;65:913-9.
- [21] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14.
- [22] Akman-Demir G, Tuzun E, Waters P, Icoz S, Kurtuncu M, Jarius S, et al. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol*. 2011;258:464-70.
- [23] Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci*. 2010;298:158-62.
- [24] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008;131:3072-80.
- [25] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007;130:1235-43.
- [26] Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol*. 2009;66:1164-7.
- [27] Chanson JB, Alame M, Collongues N, Blanc F, Fleury M, Rudolf G, et al. Evaluation of clinical interest of anti-aquaporin-4 autoantibody followup in neuromyelitis optica. *Clin Dev Immunol*. 2013;146219.
- [28] Chanson JB, De Seze J, Eliaou JF, Vincent T. Immunological follow-up of patients with neuromyelitis optica: is there a good biomarker? *Lupus*. 2013;22:229-32.
- [29] Dujmovic I, Mader S, Schanda K, Deisenhammer F, Stojavljevic N, Kostic J, et al. Temporal dynamics of cerebrospinal fluid anti-aquaporin-4 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol*. 2011;234:124-30.

ANTICORPS ANTINEURONNAUX À CIBLE INTRACELLULAIRE

JOËLLE GOETZ

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Laboratoire d'immunologie NHC, 1 place de l'hôpital,
67091 Strasbourg Cedex

Classés à l'heure actuelle en trois groupes selon la localisation de leurs cibles, les anticorps (Ac) antineuronaux reconnaissent

- des antigènes (Ag) intracellulaires nucléaires ou cytoplasmiques des neurones ou des cellules gliales ;
- des Ag neuronaux intracellulaires synaptiques, comme l'amphiphysine et la glutamate décarboxylase (GAD) présentes au niveau des vésicules synaptiques ;
- des Ag neuronaux membranaires synaptiques ou non [1].

La plupart des Ag reconnus par les Ac antineuronaux à cible intracellulaire (ACIC) sont aussi exprimés par des cellules tumorales (cancer pulmonaire à petites cellules, cancers génitaux, thymomes...) d'où leur nom d'Ag onconeuronaux, aussi les ACIC correspondants sont-ils appelés Ac anti-onconeuronaux (AON).

Rares, la plupart des ACIC constituent de véritables marqueurs diagnostiques des syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP), affections rares peu sensibles aux traitements immunomodulateurs et de mauvais pronostic fonctionnel neurologique [1, 2].

Pour chaque ACIC, nous détaillerons les antigènes cibles, leurs méthodes de détection, leur signification clinique et leur rôle dans la physiopathologie des syndromes qui leur sont associés.

1. Les ACIC et leurs cibles

La plupart des ACIC dirigés contre des constituants nucléaires et/ou cytoplasmiques des neurones ou des cellules gliales sont des AON. Les ACIC dirigés contre des protéines synaptiques ne sont pas toujours associés à un cancer : si les Ac anti-amphiphysine constituent de véritables AON, les Ac anti-GAD (traités dans le chapitre des Ac antineuronaux à cible membranaire avec les synaptopathies auto-immunes) sont associés dans moins de 10 % des cas à un cancer [1-3].

Parmi les ACIC de type anti-onconeuronaux, certains sont identifiés par des tests spécifiques : ce sont les AON bien caractérisés, très utiles dans le diagnostic des SNP classiques, contrairement aux AON partiellement identifiés/caractérisés ou potentiels dont la signification clinique est difficile à établir (cible non/mal connue, spécificité non confirmée par une autre technique, extrême rareté des cas décrits) [2, 4, 5].

1.1. Les Ac anti-onconeuronaux bien caractérisés

1.1.1. Ac anti-Hu ou ANNA-1

Découverts en 1985 par F. Graus chez un patient dont les deux premières lettres du nom étaient Hu, les Ac anti-Hu, encore appelés ANNA-1 (antineuronal nuclear antibodies de type 1), sont les ACIC les plus fréquents [6, 7].

Ces Ac reconnaissent quatre protéines de liaison à l'ARN qui présentent plus de 70 % d'homologie : alors que la protéine HuA (aussi appelée HuR) est ubiquitaire, HuB ou Hel-N1, HuC et HuD sont exprimées spécifiquement par le système nerveux, les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC) et la plupart des neuroblastomes. Ces protéines contiennent trois domaines de liaison à l'ARN homologues à ceux d'une protéine indispensable au développement du système nerveux de la drosophile appelée protéine ELAV (Embryonic Lethal Abnormal Vision). Comme cette protéine, les protéines Hu sont nécessaires au développement et au maintien du phénotype neuronal chez les mammifères. La protéine HuD est la cible principale des Ac anti-Hu, elle régule comme HuB la transcription des ARN riches en uridine. Le gène codant pour la protéine HuD est situé sur le bras court du chromosome 1 (1p34) et une protéine recombinante HuD de 43 kDa qui réagit avec tous les sérums anti-Hu positifs a pu être produite [7-9].

1.1.2. Ac anti-Yo ou PCA-1

Ce sont les premiers Ac antineuronaux décrits par J. Greenlee en 1983 chez une femme dont les deux premières lettres du nom étaient Yo et ce sont les plus fréquents après les Ac anti-Hu. Encore appelés PCA-1 (Purkinje cell antibody de type 1), les Ac anti-Yo reconnaissent deux protéines de 34 et 62 kDa codées par deux gènes CDR (Cerebellar Degeneration Related), CDR34 et CDR62, situés sur des chromosomes distincts (Xq27 pour CDR1 et 16q13 pour CDR2). La protéine CDR1 est un polypeptide de 223 acides aminés contenant 34 séquences répétées de six acides

aminés et un motif leucine-zipper, son ARN messager est exprimé préférentiellement dans les cellules de Purkinje et à un moindre degré dans le cortex cérébral. CDR2 est une protéine de 510 acides aminés contenant un domaine leucine-zipper, elle est exprimée par le cervelet, le tronc cérébral mais aussi la muqueuse intestinale, les CPPC et autres cellules tumorales. Une régulation post-transcriptionnelle de l'ARN messager de CDR2 qui est détectable dans tous les tissus limite l'expression des protéines CDR au cerveau et aux testicules chez l'individu sain [7, 8-10].

1.1.3. Ac anti-CV2

Découverts par J. Honnorat en 1996, les Ac anti-CV2 ont pour cible une protéine de 66 kDa initialement appelée POP66 (Paraneoplastic Oligodendrocyte Protein) appartenant à la famille des protéines homologues de la protéine Unc-33 (uncoordinated body movement) ou ULIP (Unc-33 like protein). Exprimée dans les oligodendrocytes et essentielle au guidage et à la croissance des axones, cette protéine est identique à la protéine CRMP5 (Collapsin Response Mediator Protein 5) exprimée spécifiquement par le système nerveux et nécessaire à la progression dorsale des axones [3, 7-11].

1.1.4. Ac anti-Ri ou ANNA-2

Découverts en 1991 par Luque chez une patiente souffrant d'ataxie cérébelleuse et d'oposoclonies associées à un cancer du sein, les Ac anti-Ri encore appelés ANNA-2 reconnaissent deux protéines de 55 et 80 kDa codées respectivement par les gènes NOVA-1 et NOVA-2 (Neuro-Oncological Ventral Antigen de type 1 et 2). Ces protéines qui contiennent trois domaines de liaison à l'ARN sont homologues à la ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène K (hn RNP K) impliquée dans la régulation et l'épissage des ARN messagers. Les protéines NOVA, comme les protéines Hu, sont indispensables au développement et au maintien du phénotype neuronal [8, 12].

1.1.5. Ac anti-Ma (Ma1, Ma2/Ta, Ma3)

La famille des protéines Ma est composée de trois protéines Ma1, Ma2 et Ma3 qui présentent des homologues de séquence et interviennent dans la biogenèse des ARN messagers.

Les Ac anti-Ma1 sont dirigés contre une phosphoprotéine de 37 kDa spécifique du cerveau et des cellules germinales testiculaires. Les Ac anti-Ma2 ou anti-Ta reconnaissent une protéine de 40 kDa présente dans le nucléole des neurones. Ils ont permis de cloner la protéine Ma2/Ta exprimée dans le cerveau et la tumeur des patients ayant ces Ac. Les patients ayant des Ac anti-Ma1 et/ou anti-Ma3 ont aussi des Ac anti-Ma2/Ta qui constitue l'autoantigène majeur du système Ma [7, 13-14].

1.1.6. Ac anti-amphiphysine

Rares, les Ac anti-amphiphysine décrits par F. Folli en 1993 reconnaissent l'amphiphysine I présente au niveau de la membrane des vésicules synaptiques des terminaisons synaptiques de la substance grise du cervelet. Par l'intermédiaire d'un domaine SH3 qui lie la dynamine, l'amphiphysine jouerait un rôle dans l'endocytose des vésicules synaptiques [15].

1.2. Les Ac anti-onconeuronaux partiellement caractérisés

1.2.1. Les Ac dirigés contre des cibles du noyau des neurones

ANNA-3

La cible des ANNA-3 (antineuronal nuclear antibodies de type 3) est une protéine du cervelet d'environ 170 kDa, de nature inconnue. Décrits par Chan en 2001 chez une dizaine de patients, les ANNA-3 marquent le noyau des cellules de Purkinje et des podocytes des glomérules rénaux [16].

Ac anti-Zic

Les Ac anti-Zic réagissent avec des protéines en doigt de zinc présentant une région repliée autour d'un ion central Zn⁺⁺ qui correspond à un site de fixation de l'ADN. Il existe plusieurs protéines Zic dans le système nerveux, dont les protéines Zic 1 à Zic 5 présentes dans les noyaux des cellules granulaires du cervelet. Ces protéines interviennent dans le développement du cervelet et présentent de nombreuses homologues de structure : le sérum des malades ayant des Ac anti-Zic 4 réagit quasi constamment avec la protéine Zic 1 et moins souvent avec Zic 2 [17].

Ac anti-SOX

Les protéines SOX sont des facteurs de transcription ayant un domaine HMG (high mobility group) de 79 acides aminés semblable au domaine SRY (Sex determining Region on Y-box) qui entraîne la masculinisation des embryons mâles. Elles sont regroupées en plusieurs familles dont certaines interviennent dans la neurogenèse comme les familles SOX-B1 (SOX1, SOX2, SOX3), SOX-B2 (SOX14, SOX21) et SOX-C (SOX4, SOX11, SOX12). Les Ac anti-SOX1 sont les plus fréquents, ils peuvent être présents isolément ou associés à des Ac anti-SOX2 ou anti-SOX3. Ils reconnaissent les noyaux des cellules gliales de Bergmann et correspondent aux AGNA (AntiGlial Nuclear Antibodies) décrits par Graus en 2005 chez 43 % des patients ayant un syndrome myasthénique de Lambert-Eaton associé à un CPPC [3, 18-19].

1.2.2. Ac dirigés contre des cibles cytoplasmiques des neurones ou des cellules gliales

PCA-2 (Purkinje cell antibody de type 2)

Décrits par Vernino en 2000 chez une dizaine de patients ayant un SNP associé à un CPPC, les Ac de type PCA-2 reconnaissent une protéine d'environ 280 kDa présente essentiellement dans le corps cellulaire et les dendrites des cellules de Purkinje [20].

Ac anti-Tr ou PCA-3 (Purkinje cell antibody de type 3)

Identifiés par Trotter en 1975, ces Ac sont rares et leur cible n'est pas connue [21].

Ac anti-MAZ

Souvent associés aux Ac anti-Tr, les Ac anti-MAZ reconnaissent un facteur de transcription, MAZ (Myc Associated Zinc finger protein), contenant six domaines à doigts de zinc et une région riche en proline dont certains transcrits sont exprimés préférentiellement au niveau du cerveau. MAZ joue un rôle dans la survie des neurones en se liant au récepteur DCC (Deleted in Colorectal Cancer) de la nétrine-1 [22].

Ac anticytoplasmiques des neurones très rares

Des Ac dirigés contre des composants cytoplasmiques plus rares (moins de 10 cas rapportés) ont été décrits chez des patients souffrant d'encéphalite limbique ou d'ataxie cérébelleuse.

Les Ac anti-BRSK2 dirigés contre la Brain Serine Threonine Kinase 2 impliquée dans la croissance des neurones ont été décrits chez un patient avec une encéphalite limbique associée à un CPPC [23].

Les Ac anti-AK5 dirigés contre l'adénylate kinase 5 intervenant dans la transmission synaptique ont été observés chez deux hommes ayant une encéphalite limbique résistante aux traitements immunomodulateurs [24].

Les Ac anti-protéine kinase C γ et les Ac anti-RhoGTPase Activating Protein 26 ou anti-Ca reconnaissent des protéines localisées dans le cytoplasme, les dendrites et les axones des cellules de Purkinje. La protéine kinase C γ joue un rôle dans la transmission synaptique, la RhoGTPase Activating Protein 26 intervient dans la croissance et le guidage neuronal [25, 26].

2. Méthodes de détection des ACIC

L'indication principale d'une recherche d'ACIC est la présence d'un syndrome neurologique suspect d'être d'origine paranéoplasique [27]. La recherche d'Ac antineuronaux s'effectue généralement dans le sérum, la recherche dans le LCR reste réservée à des cas particuliers et aux laboratoires des centres de référence des SNP. En pratique courante, selon les dernières recommandations du guide pratique 5-2012 de neuropathologie clinique, la recherche des ACIC commence par un dépistage (screening) suivi d'une identification de la cible en cas de positivité (test de confirmation), ou en cas de résultat douteux ou de manifestations cliniques très évocatrices de SNP [28].

2.1. Dépistage des ACIC

Les ACIC sont généralement détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de cerveau et/ou cervelet de primates ou par immunohistochimie sur des coupes de cerveau et/ou cervelet de rongeurs (rat, souris) ou de lapin. La localisation et l'aspect de la fluorescence au niveau des différentes structures du cerveau et/ou du cervelet orientent vers la (les) cible(s) des Ac antineuronaux (tableau I, figures 1 à 9).

L'identification de certaines cibles peut être complétée sur d'autres coupes d'organes :

- les Ac anti-Hu marquent le plexus myentérique sur des coupes d'estomac de rat ;
- les Ac anti-Ma marquent les noyaux des cellules germinales testiculaires sur des coupes de testicule ;
- les ANNA-3 marquent les podocytes du rein sur des coupes de rein de rat [29].

La présence d'Ac non spécifiques d'organe tels que les Ac antinucléaires ou les Ac anti-mitochondries peut être responsable d'une fluorescence nucléaire ou cytoplasmique non spécifique qu'il est possible d'éliminer en adsorbant préalablement le sérum avec un extrait de foie de veau [29].

2.2. Identification de la cible

Les AON bien caractérisés, très utiles pour le diagnostic des SNP, sont identifiés par immunodot à l'aide de troupes commerciales utilisant des protéines recombinantes (HuD, CDR62, CRMP5, NOVA, amphiphysine, Ma1, Ma2 et SOX1) [3, 27-30]. La sensibilité diagnostique des différentes techniques de détection des AON classiques se situe entre 30 et 40 %, leur spécificité diagnostique est supérieure à 97 % [30]. L'identification fine des spécificités rares reste réservée aux laboratoires spécialisés et aux centres de référence des SNP (immunoblots sur extraits de neurones ou homogénats de cerveau).

Parmi les 979 patients atteints de SNP répertoriés dans la base de données de l'Euronetwork des SNP, les ACIC les plus fréquents sont les Ac anti-Hu et les Ac anti-Yo. Les Ac anti-Ri, anti-CV2, anti-Ma/Ta et anti-amphiphysine sont beaucoup moins fréquents [6]. Cette répartition des Ac est retrouvée en pratique quotidienne dans nos laboratoires.

Les ACIC peuvent être présents isolément ou associés à d'autres spécificités antineuronales à cible intracellulaire et/ou membranaire.

Les Ac anti-Hu par exemple peuvent être associés à des Ac anti-Ri, anti-CV2, anti-amphiphysine ou anti-VGCC, les Ac anti-Yo sont généralement isolés, les Ac anti-CV2 peuvent être associés à des Ac anti-Ri, anti-Zic 4, anti-amphiphysine en plus des Ac anti-Hu [7, 31].

Les AON persistent des années après le diagnostic à l'exception des Ac anti-Tr qui ne sont présents que durant les premières semaines du SNP [5].

Tableau I : Structures marquées par les ACIC en immunofluorescence indirecte sur coupes de cervelet de singe/primate.

Ac	Marquage des noyaux			Marquage du cytoplasme			Couche moléculaire (CM)	Autres tissus +
	Neurones CG	Cell. Purkinje	Cell. gliales	Neurones CG	Cell. Purkinje	Cell. gliales		
Hu	++	0	0	0	+ homogène	0	Noyau des neurones	Plexus myentérique
Yo	0	0	0	0	++ granulaire	0	0	
CV2	0	0	0	0	0	Oligodend. SB	0	
Ri	++	0	0	0	+	0	Noyau des neurones	
Ma1	Nucléole ++	Nucléole ++	0	0	0	0	Nucléole des neurones	
Ma2/Ta	Nucléole ++	Nucléole ++	0	0	0	0	Nucléole des neurones	Testicules
Amphiphysine	0	0	0	++	0	0	++	
SOX-1	0	0	Cell. Bergmann	0	0	0	0	
Zic	++	0	0	0	0	0	0	
PCA-2	0	0	0	0	++ homogène	0	Dendrites s'infiltrant dans la CM	
Tr (PCA-3)	0	0	0	0	++ motté	0	M. punctiforme dendrites CP ++	
MAZ	0	0	0	+	++	0	0	
ANNA3	0	++	0	0	0	0	0	Podocytes du rein
BRSK2	0	0	0	++	0	0	++ (neuropile)	Testicules
AK5	0	0	0	++	0	0	0	
Prot. kinase C γ	0	0	0	0	++	0	0	
Ca	0	0	0	0	++	0	Dendrites CP ++	Axones CP dans SB

CG : couche granulaire, Cell : Cellules, Prot. : Protéine, Oligodend. : oligodendrocytes, SB : substance blanche, 0 : pas de marquage, CP : cellules de Purkinje

Tableau II - Manifestations cliniques des syndromes neurologiques paranéoplasiques

SNP	Syndrome	Manifestations cliniques
CLASSIQUE	Dégénérescence cérébelleuse subaiguë	Ataxie cérébelleuse, dysarthrie, nystagmus, diplopie, vertiges
	Neuropathie sensitive subaiguë de type Denny-Brown	Ataxie majeure, déficit sensitif ++, abolition des réflexes, paresthésies, douleurs distales ++
	Encéphalite limbique	Amnésie antérograde, troubles du sommeil, hallucinations, dépression, confusion, épilepsie, dysautonomie
	Encéphalomyélite	Atteinte diffuse du système nerveux touchant les structures temporomnéales, le tronc cérébral, la moëlle ou le ganglion rachidien
	Dysautonomie	Fièvre, hypersialorrhée, syndrome pseudo-occlusif, hypoventilation
	Opsoclonus-myoclonus	Mouvements oculaires anormaux anarchiques, myoclonies, ataxie
	Syndrome de Lambert-Eaton	Faiblesse musculaire, dysautonomie
NON TYPIQUE	Encéphalite du tronc cérébral	Dysphagie, dysarthrie, nystagmus, diplopie, vertiges
	Neuropathies sensitivomotrices subaiguës ou chroniques	Atteinte distale symétrique
	Syndrome de l'homme raide	Rigidité de la musculature axiale, des muscles proximaux des membres et spasmes douloureux

Tableau III - Place des Ac anti-onconeuronaux dans le diagnostic des SNP (d'après [4] et [5])

Manifestations neurologiques	Ac anti-onconeuronaux	Cancer	S. neurologique paranéoplasique (SNP)
Classiques	Présents ou absents	Présent	SNP défini
Compatibles	Présents		SNP défini
	Absents		SNP probable
Classiques ou compatibles	Présents et bien caractérisés	Absent	SNP défini
	Présents et partiellement caractérisés		SNP probable
	Absents		SNP probable si facteurs de risque de cancer

Tableau IV - Ac anti-onconeuronaux non classiques et SNP associés

Ac anti-	SNP	Cancer associé
PCA-2	Encéphalite limbique ou du tronc cérébral, ataxie cérébelleuse, syndrome de Lambert-Eaton, dysautonomie, neuropathie motrice	Cancer intrathoracique surtout pulmonaire à petites cellules ou non
Tr (PCA-3)	Encéphalite limbique ou du tronc cérébral, neuropathie sensitivomotrice, ataxie cérébelleuse	Maladie de Hodgkin
MAZ	Dégénérescence cérébelleuse	Maladie de Hodgkin
ANNA3	Neuropathie sensitivomotrice, encéphalite limbique ou du tronc cérébral, ataxie cérébelleuse, myélopathie	Cancer pulmonaire
BRSK2	Encéphalite limbique	CPPC
Protéine kinase Cγ	Dégénérescence cérébelleuse	Cancer pulmonaire non à petites cellules

Recherche d'ACIC sur coupes de cervelet : les principales images de fluorescence.

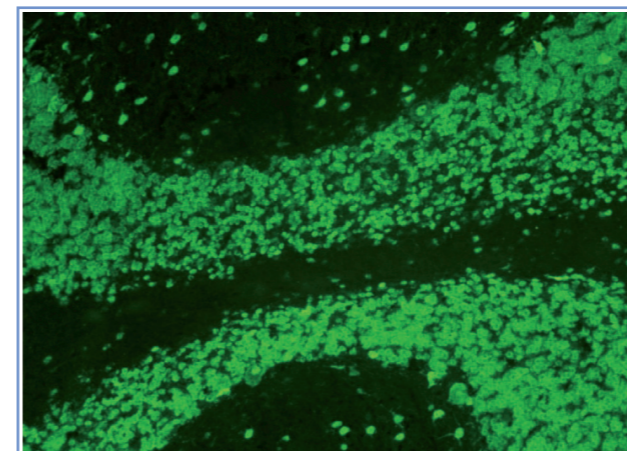


Figure 1 - Ac anti-Hu

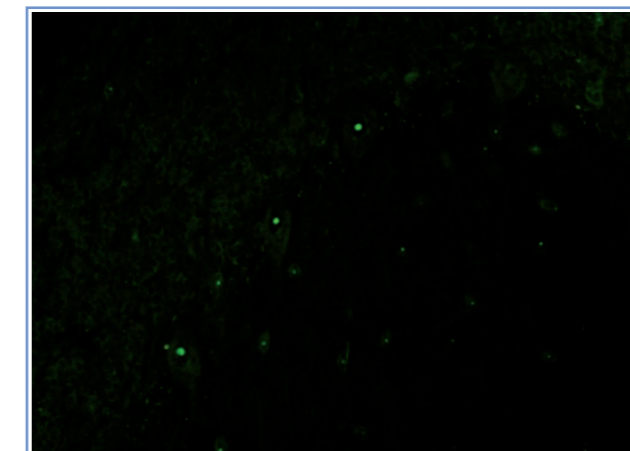


Figure 4 - Ac anti-Ma2/Ta

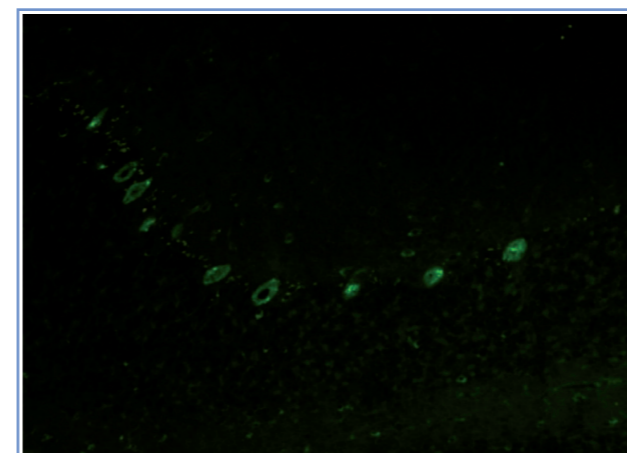


Figure 2 - Ac anti-Yo

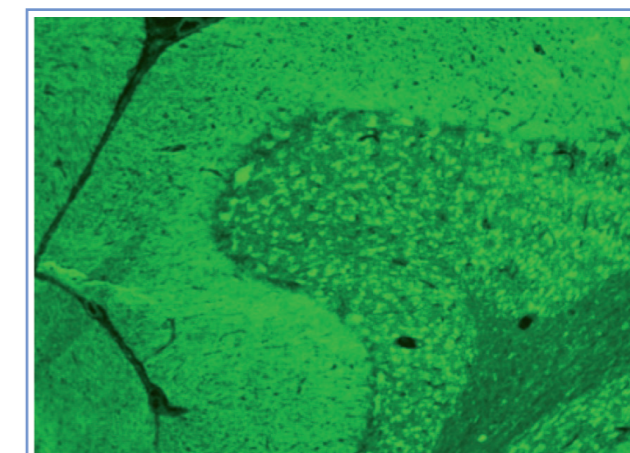


Figure 5 - Ac anti-amphiphysine

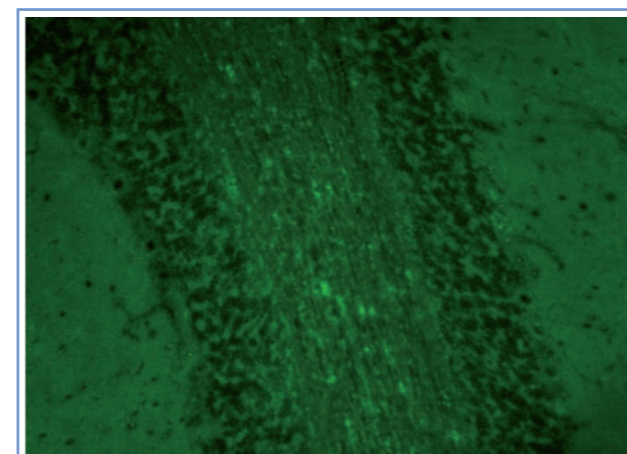


Figure 3 - Ac anti-CV2

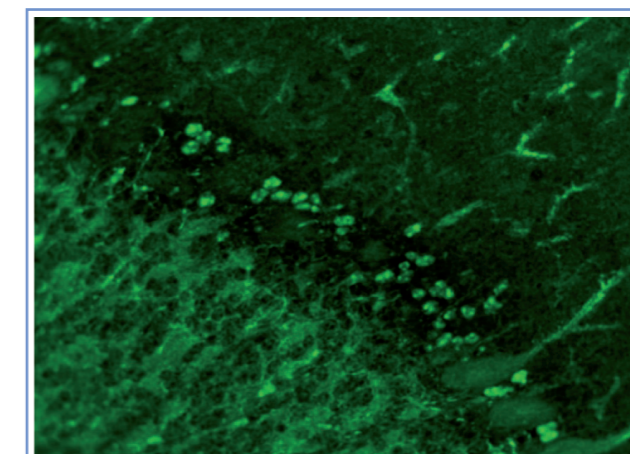


Figure 6 - Ac anti-SOX-1

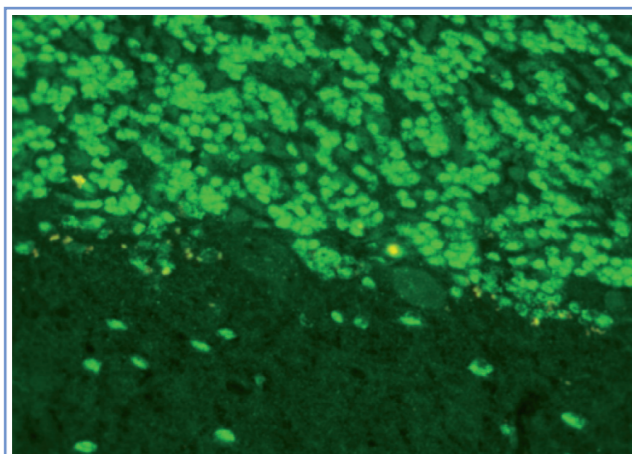


Figure 7 - Ac anti-Zic 4

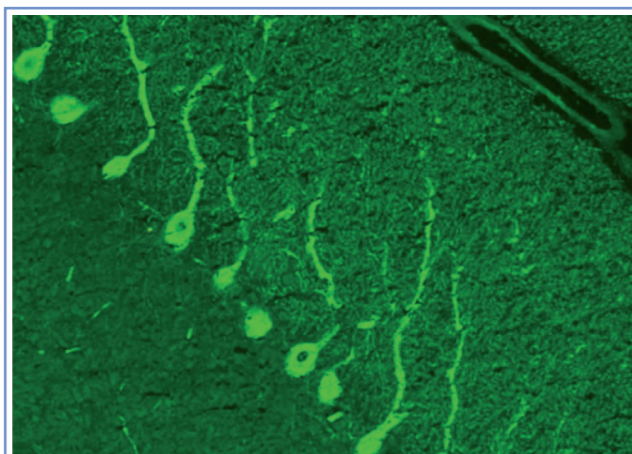


Figure 8 - Image de type PCA-2

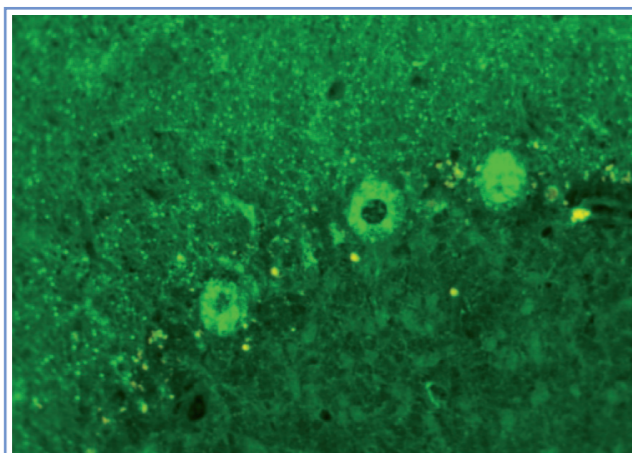


Figure 9 - Ac anti-Tr

3. Signification clinique

Les ACIC s'observent principalement chez des patients ayant un SNP c'est-à-dire souffrant de troubles neurologiques associés à un cancer mais non causés par le cancer lui-même ou des métastases, ni par des complications iatrogènes, infectieuses, vasculaires, cancéreuses ou tumorales.

3.1. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques

Survenant chez moins d'un patient ayant un cancer sur 10 000, l'atteinte neurologique débute de façon aiguë ou subaiguë (en moins de 12 semaines) et précède dans 80 % des cas le diagnostic du cancer [5, 6].

Si 85 % des SNP associés aux ACIC se manifestent par un nombre restreint de symptômes cliniques très évocateurs dits « classiques », d'autres syndromes neurologiques moins spécifiques peuvent être d'origine paranéoplasique. Les manifestations cliniques classiques (typiques) et celles moins spécifiques (non typiques) ou compatibles qui imposent la recherche d'ACIC sont résumées dans le tableau II.

Le diagnostic de SNP sera certain ou probable en fonction de l'atteinte neurologique, de la présence ou non d'AON ou d'un cancer (tableau III). Si la présence d'AON bien caractérisés associés à un syndrome neurologique classique ou compatible signe le diagnostic de SNP, l'absence d'AON n'élimine pas le diagnostic de SNP, celui-ci pouvant être défini par l'association d'un syndrome neurologique classique à un cancer diagnostiqué dans un intervalle ne dépassant pas trois ans [4, 5].

Lorsque le diagnostic de SNP est posé, il est impératif de rechercher un cancer associé et de le traiter le plus rapidement possible. Le bilan complémentaire à la recherche du cancer associé sera facilité et orienté par le tableau clinique et la spécificité des AON mis en évidence (figure 10).

3.2. Ac anti-onconeuronaux et SNP

3.2.1. Ac anti-onconeuronaux bien caractérisés et SNP [2-4, 6, 7]

Parmi les patients ayant des manifestations cliniques évocatrices de SNP et des AON classiques, le diagnostic de SNP est rarement remis en cause. Néanmoins pour 2 à 5 % d'entre eux aucune preuve d'un cancer associé n'a pu être donnée après 3 à 5 ans de suivi [3, 4].

Les Ac anti-Hu sont les AON les plus fréquents, les SNP qui leur sont associés sont dans la moitié des cas une neuropathie sensitive de type Denny-Brown, moins fréquemment une encéphalomyélite,

une encéphalite limbique ou une ataxie cérébelleuse subaiguë (environ 10% des cas), encore moins fréquemment une encéphalite du tronc, un syndrome pseudo-occlusif. La plupart des malades ont un cancer pulmonaire le plus souvent à petites cellules.

Si les Ac anti-Yo sont l'apanage des dégénérescences cérébelleuses associées aux cancers gynécologiques (sein ou ovaire dans 99 % des cas), les Ac anti-CV2 ne sont ni spécifiques d'un type de SNP ni d'un type de tumeur, un CPPC ou un thymome est retrouvé dans près de 70 % des cas.

Souvent observés au cours d'un syndrome de l'homme raide associé à un cancer du sein, les Ac anti-amphiphysine peuvent aussi être associés aux mêmes SNP que ceux associés aux Ac anti-Hu lorsque le malade a un CPPC.

Les Ac anti-Ri sont associés à un SNP surtout dominé par une atteinte du tronc cérébral, l'opsoclonus n'est pas constant. Le cancer associé est un cancer du sein ou un CPPC.

Les Ac anti-Ma2/Ta s'observent dans des encéphalites limbiques et/ou du tronc cérébral associées à un séminome testiculaire dans plus de la moitié des cas. Lorsque les Ac anti-Ma2 sont associés à des Ac anti-Ma1 ou 3 le tableau clinique est plus large.

3.2.2. Ac anti-onconeuronaux non classiques et SNP

Les SNP associés aux AON non classiques et les cancers qui leur sont associés figurent dans le tableau IV.

3.3. ACIC associés à des syndromes neurologiques non paranéoplasiques

Comme plus de 90 % des Ac anti-GAD (traités dans le chapitre suivant), certains ACIC très rares sont associés à des syndromes neurologiques non paranéoplasiques touchant le SNC :

- les Ac anti-adénylate kinase 5 ont été observés chez deux patients ayant une encéphalite limbique réfractaire [24] ;
- les Ac anti-Ca dirigés contre la RhoGTPase Activating Protein 26 ont été décrits chez une femme souffrant d'une ataxie cérébelleuse subaiguë inflammatoire sévère [26].

3.4. ACIC et cancers

Des AON bien caractérisés ont été mis en évidence chez des patients ayant un cancer mais sans SNP apparent, avec une fréquence largement inférieure à celle observée dans les SNP :

- les Ac anti-Hu sont les plus fréquents (5 % à 16 % si les titres faibles sont inclus) et sont essentiellement associés au CPPC, suivent les Ac anti-CV2 (2,9 % à 9 %) ;
- les spécificités anti-Ma2, anti-Yo, anti-amphiphysine,

anti-Ri sont rares au cours des cancers sans SNP [3, 4, 32].

Contrairement aux AON bien caractérisés associés aux SNP, les Ac anti-SOX-1 et les Ac anti-Zic 4 ont été classés comme des Ac associés au cancer

- d'une part parce que leur fréquence n'est pas plus importante chez les patients ayant un SNP par rapport à ceux ayant un cancer sans SNP,
- d'autre part parce que dans les SNP aucune synthèse intrathécale d'Ac anti-SOX ou anti-Zic n'a été démontrée [3].

La présence d'Ac anti-Zic chez des sujets ayant des manifestations neurologiques d'origine indéterminée est prédictive de cancer, le plus souvent d'un CPPC [17]. Les Ac anti-SOX1 sont un marqueur spécifique du CPPC, leur présence au cours d'un syndrome de Lambert-Eaton signe son origine paranéoplasique [18, 19].

4. Rôle pathogène des ACIC [1-3, 33-35]

Malgré la mauvaise accessibilité des ACIC aux neurones (Ag intracellulaires, présence de la barrière hémato-encéphalique), des études concernant la pathogénicité des ACIC ont été menées. A l'heure actuelle, le rôle direct des ACIC dans la survenue des SNP n'a pas été prouvé sauf pour les ACIC synaptiques de type anti-amphiphysine et anti-GAD associés au syndrome de l'homme raide (paranéoplasique pour les premiers, essentiellement auto-immun pour les seconds) et pour lesquels un effet in vivo a été décrit chez le rat.

Plusieurs équipes ont tenté, mais sans succès, de reproduire une atteinte neurologique ou des lésions cérébrales en immunisant des animaux avec des protéines recombinantes Hu ou Yo ou en injectant du sérum de patients ayant des Ac anti-Hu ou anti-Yo dans les ventricules cérébraux de rongeurs. Par contre, l'injection de peptides HuD est suivie d'une augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'Ag HuD.

Dans le sang ou le LCR des patients ayant un SNP et des Ac anti-Hu ou anti-Yo, ont été mis en évidence des lymphocytes T CD8+ spécifiques des Ag Hu ou Yo capables de tuer leur cible. Dans les lésions cérébrales des patients décédés de SNP avec Ac anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-Ma et anti-CV2, il existe une mort neuronale et une gliose avec des infiltrats parenchymateux et périvasculaires composés de lymphocytes T surtout de type CD8+. Il semble donc que les SNP associés à la plupart des Ac antineuronaux à cible intracellulaire nucléaire ou cytoplasmique bien caractérisés soient la conséquence d'une réaction immunitaire cellulaire dirigée contre les Ag neuronaux, probablement les mêmes que ceux reconnus par les Ac correspondants. D'autres travaux sont nécessaires pour préciser les mécanismes exacts qui conduisent à la mort des neurones.

Pour certains AON, en particulier les Ac anti-Zic 4 et anti-SOX-1, le rôle pathogène de la réponse immunitaire antineuronale dans la survenue du SNP reste à définir.

L'absence d'Ac antineuronaux chez certains patients ayant un SNP reste une autre énigme physiopathologique.

Du point de vue neurologique, le pronostic fonctionnel des SNP associés aux AON classiques est mauvais, les traitements immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs qui agissent sur l'immunité humorale étant peu efficaces sur une réaction auto-immune principalement à médiation cellulaire.

RÉFÉRENCES

[1] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigen-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:380-90.

[2] Honnorat J, Viacoz A. Nouveaux concepts des syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Rev Neurol*. 2011;167:729-36.

[3] Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257:509-17.

[4] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-40.

[5] Didelot A, Honnorat J. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Rev Med Interne*. 2011;32:605-11.

[6] Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol*. 2010;67:330-5.

[7] <http://www.pnseuronet.org/fr/antibody.php>

[8] Eichmüller SB, Bazhin AV. Onconeural versus paraneoplastic antigens? *Curr Med Chem*. 2007;14:2489-94.

[9] Musunuru K, Darnell RB. Paraneoplastic neurological disease antigens: RNA binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:239-62.

[10] Corradi JP, Yang C, Darnell JC, Dalmau J, Darnell RB. A post-transcriptional regulatory mechanism restricts expression of the paraneoplastic cerebellar degeneration antigen cdr2 to immune privileged tissues. *J Neurosci*. 1997;17:1406-15.

[11] Rogemond V, Honnorat J. Anti-CV-2 autoantibodies and paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2000;19:51-9.

[12] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type-2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2003;53:580-7.

[13] Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, et al. Mal, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 1999;122:27-39.

[14] Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol*. 2001;50:339-48.

[15] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stefan CL, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2005;58:96-107.

[16] Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol*. 2001;50:301-11.

[17] Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004;62:778-82.

[18] Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, Sabater L, Saiz A, Lang B, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol*. 2005;165:166-71.

[19] Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, Sabater L, Graus F, Hegeman IM, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol*. 2009;27:4260-7.

[20] Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol*. 2000;47:297-305.

[21] Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, Ferrer I, Reñe R, Marin C, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol*. 1997;74:55-61.

[22] Bataller L, Wade DF, Graus F, Rosenfeld MR, Dalmau J. The MAZ protein is an autoantigen of Hodgkin's disease and paraneoplastic cerebellar dysfunction. *Ann Neurol*. 2003;53:123-7.

[23] Sabater L, Gómez-Choco M, Saiz A, Graus F. BR serine/threonine kinase 2: a new autoantigen in paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2005;170:186-90.

[24] Tüzün E, Rossi JE, Karner SF, Centurion AF, Dalmau J. Adenylate kinase 5 autoimmunity in treatment refractory limbic encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2007;186:177-80.

[25] Sabater L, Bataller L, Carpentier AF, Alguirre-Cruz ML, Saiz A, Benyahia B, et al. Protein kinase C γ autoimmunity in paraneoplastic cerebellar degeneration and non-small-cell lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1359-62.

[26] Jarius S, Wandinger KP, Horn S, Heuer H, Wildemann B. A new Purkinje cell antibody (anti-Ca) associated with subacute cerebellar ataxia: immunological characterization. *J Neuroinflammation*. 2010;7:21.

[27] Rasputnig M, Vedeler CA, Storstein A. Onconeural antibodies in patients with neurological symptoms: detection and clinical significance. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;191:83-8.

[28] Höftberger R, Dalmau J, Graus F. Clinical neuropathology practice guide 5-2012: update guideline for the diagnosis of anti-neuronal antibodies. *Clin Neuropathol*. 2012;31:337-41.

[29] Humbel RL. Anticorps anti-onconeuronaux et syndromes neurologiques paranéoplasiques. GEAI l'info n°7, 2005, <http://www.geai-lesautoanticorps.fr>

[30] Tampoia M, Zucano A, Antico A, Giometto B, Bonaguri C, Alessio MG, et al. Diagnostic accuracy of different immunological methods for the detection of anti-neuronal antibodies in paraneoplastic neurological syndromes. *Immunol Invest*. 2010;39:186-95.

[31] Pittock SJ, Kryser TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol*. 2004;56:715-9.

[32] Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:1795-800.

[33] Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, Grünwald B, Wessig C, Wultsch T, et al. Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain*. 2010;133:3166-80.

[34] Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. [Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131:2553-63.

[35] McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2011;122:381-400.

ANTICORPS ANTINEURONNAUX À CIBLE MEMBRANAIRE

RENÉ-LOUIS HUMBEL

Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie,
37 rue Romain Fandel, BP143 - L-4002 Esch/Alzette,
Luxembourg

1. Introduction

Les autoanticorps anti-neurones connaissent un regain d'actualité. Les premiers ont été décrits en 1965. Ils peuvent être séparés en deux groupes. Le premier groupe, bien détaillé par Joëlle Goetz dans l'article précédent, comprend des anticorps dirigés contre des constituants intracellulaires des neurones. Le second groupe, de découverte récente, comprend des anticorps dirigés contre des constituants présents sur la membrane des neurones et sur les synapses. Du fait de leur localisation extracellulaire ces constituants sont particulièrement bien exposés et accessibles aux anticorps qui vont perturber le fonctionnement des synapses.

La transmission synaptique se déroule en plusieurs étapes, chacune étant sous la dépendance de facteurs spécifiques. Elle débute dans le compartiment présynaptique par le recrutement des vésicules synaptiques et leur arrimage à la membrane présynaptique. Les vésicules synaptiques sont de petits organites entourés d'une double membrane et qui renferment les neuro-médiateurs. Plusieurs protéines sont présentes dans la membrane des vésicules synaptiques et elles ont un rôle important dans leur fusion avec la membrane présynaptique et l'exocytose des neuro-médiateurs. Une fois libérés dans la fente synaptique, les neuro-médiateurs sont captés par les récepteurs de la membrane postsynaptique. Sur cette dernière se trouvent de nombreux récepteurs et canaux ioniques. Plusieurs éléments de ces structures synaptiques sont la cible des autoanticorps. Ceux-ci sont responsables de l'interruption de la communication synaptique.

Les affections associées à ces anticorps sont regroupés dans une entité clinique appelée encéphalite limbique qui définit une atteinte inflammatoire cérébrale affectant les parois internes des lobes temporaux dont l'hippocampe. L'encéphalite limbique se manifeste par des troubles cognitifs et des troubles neuropsychiatriques (tableau I). Elle peut survenir à tout âge, de 4 à 75 ans. Elle n'est pas toujours associée à un cancer et elle répond favorablement aux immunothérapies. Le diagnostic sérologique de ces affections est en pleine évolution grâce au développement de nouvelles méthodes, en particulier l'utilisation de cellules transfectées.

Tableau I – Symptomatologie des encéphalites limbiques

Troubles cognitifs	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de la mémoire antérograde • Confusion mentale
Troubles psychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression, anxiété • Confusion, psychose • Hallucinations, délire, démence • Agitation
Mouvements anormaux	<ul style="list-style-type: none"> • Myoclonies • Dystonie
Atteintes hypothalamiques	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthermie • Dysautonomie • Hyponatrémie
Troubles du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnie • Agrypnie
Crises d'épilepsie	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie temporale
Neuromyotonie	
Hyperexcitabilité des nerfs périphériques	<ul style="list-style-type: none"> • Crampes, fasciculations

2. Anticorps anti-neurones GABAergiques

Le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC) est l'acide gamma-aminobutyrique (le GABA). Il est impliqué dans 30 % des synapses du cerveau et intervient dans de nombreux processus physiologiques. Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique par une enzyme, la glutamate-décarboxylase (GAD), présente dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales GABAergiques. Il existe deux isoformes, nommées GAD65 et GAD67, issues de deux gènes différents, respectivement GAD2 et GAD1. Elles diffèrent par leur localisation cellulaire et leur mode de fonctionnement. La GAD65 est présente dans les cellules β de Langerhans du pancréas et le système nerveux. La GAD67 est uniquement présente dans le système nerveux, avec une localisation somatodendritique. Après libération dans la fente synaptique, le GABA est capté par les récepteurs postsynaptiques.

2.1. Anticorps anti-GAD

Des autoanticorps anti-GAD sont associés au diabète insulino-dépendant et un groupe particulier de maladies neurologiques. Dans le diabète ces anticorps sont dirigés contre la GAD65 présente dans les cellules β du pancréas. Ces anticorps reconnaissent des épitopes conformationnels situés sur la partie centrale de la molécule. Dans les maladies neurologiques les anticorps réagissent avec la GAD65 et la GAD67. Les titres sont très élevés et les épitopes reconnus sont situés sur les régions linéaires C-terminales qui possèdent également l'activité enzymatique de la GAD.

Les affections neurologiques associées aux anticorps anti-GAD sont dominées par des rigidités et des crampes musculaires (tableau II). Le prototype est la maladie de l'homme raide (stiff-man ou stiff-person syndrome) qui dans sa forme classique comporte la survenue progressive d'une hyperlordose, des spasmes musculaires douloureux. Il existe des formes atypiques dans lesquelles la rigidité est limitée aux quatre membres (stiff-limb) ou aux seuls membres inférieurs (stiff-leg), ou associées à des myoclonies surtout vélopalatines (jerking stiff-man). Des formes avec ataxie cérébelleuse, encéphalomyélite, épilepsie, ont également été décrites.

La recherche des anticorps anti-GAD associés aux maladies neurologiques est réalisée par différentes techniques (tableau III). En immunofluorescence sur coupe de cervelet on observe un marquage caractéristique autour des neurones de la couche des grains et accessoirement un marquage finement granulaire de la couche moléculaire. Les anticorps anti-GAD associés au diabète, même à des titres élevés, ne donnent pas

cet aspect. Par contre dans les deux affections on note un marquage des cellules bêta des îlots de Langerhans sur les coupes de pancréas de primate. Les anticorps anti-GAD associés aux affections neurologiques sont présents à des titres très élevés et peuvent poser des problèmes de « hook effect » dans leur détermination par radio-immunoprécipitation, d'où l'importance de tester le sérum à diverses dilutions. Etant donné que ces anticorps reconnaissent des épitopes linéaires, ils peuvent être mesurés par ELISA avec un coating classique (direct) ou par immunodot, ce qui n'est pas le cas dans le diabète où il faut utiliser un ELISA avec un système d'ancrage de la GAD (par exemple à l'aide du couple streptavidine-biotine).

Tableau II - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-GAD

Maladie du stiff-man
Forme classique :
<ul style="list-style-type: none"> • Raideur et rigidité des muscles axiaux • Lordose lombaire • Spasmes musculaires
Formes limitées (stiff-limb ou stiff-leg)
<ul style="list-style-type: none"> • Rigidité et spasmes distaux des 4 membres ou seulement des membres inférieurs
Formes atypiques
<ul style="list-style-type: none"> • avec myoclonies (jerking stiff-man) • avec nystagmus • avec ataxie cérébelleuse • avec encéphalomyélite progressive avec rigidité • avec dégénérescence paranéoplasique
Encéphalite limbique
Epilepsie

2.2. Anticorps anti-récepteur GABA B

Des autoanticorps reconnaissant le récepteur GABA B sont associés à certaines encéphalites limbiques. Elle affecte des sujets de 45 à 75 ans qui sont souvent porteurs d'une tumeur cancéreuse (poumon, ovaire). Le nombre de cas décrits est en augmentation avec le développement des méthodes de détection des autoanticorps. Le récepteur GABA B est un hétérodimère constitué de deux sous-unités B1 et B2. L'interaction des deux est nécessaire pour la liaison du GABA. Les autoanticorps se lient également à ce complexe. L'encéphalite limbique avec anticorps anti-GABA B associe (tableau IV) troubles de la mémoire, psychose, dystonie, épilepsie et troubles chroniques du sommeil (agrypnie).

Les anticorps anti-récepteurs GABA B se recherchent par immunofluorescence indirecte sur des cellules transfectées avec le gène du récepteur GABA B1.

Tableau III – Détection des anticorps anti-GAD

	Maladies neurologiques	Diabète
Anticorps anti-GAD65		
Épitopes conformationnels	+++	++
Épitopes linéaires	++	-
Inhibition de l'activité enzymatique de la GAD	+	-
Titre	+++	+ à ++
Anticorps anti-GAD67		
Épitopes linéaires	++	Rares
Méthodes RIA	+++	+ à ++
Méthodes ELISA		
Avec coating direct	++	-
Avec GAD biotinylée	+++	+ à ++
Immunofluorescence indirecte		
Sur cervelet	++	-
Sur pancréas (îlots)	++	+ à ++

Tableau IV - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-récepteur GABA B

• Troubles de la mémoire
• Confusion, désorientation, hallucinations
• Agitation, agressivité
• Dystonie orolinguale
• Epilepsie
Tumeur (50 %) : poumon, ovaire, thymus

Tableau V – Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-VGKC

Troubles cognitifs	• Perte de la mémoire antérograde • Confusion mentale
Troubles psychiatriques	• Dépression, anxiété, psychose • Confusion, démence • Agitation, hallucinations, délire
Mouvements anormaux	• Dystonie faciobrachiale • Myoclonies
Atteintes hypothalamiques	• Hyperthermie • Dysautonomie • Hyponatrémie
Troubles sévères du sommeil	• Insomnie • Agrypnie
Crises d'épilepsie	• Epilepsie temporale

3. Anticorps anti-canaux potassiques (VGKC)

Les canaux ioniques sont les éléments fondamentaux de la signalisation dans le système nerveux. On trouve une multitude de canaux ioniques, tous sélectifs vis-à-vis d'ions spécifiques. Les canaux potassiques sont des complexes protéiques qui permettent le passage rapide et sélectif des ions potassium à travers la membrane cellulaire et ainsi générer des signaux électriques dans les cellules. Les canaux potassiques voltage-dépendants (VGKC) sont la principale cible des autoanticorps du sous-groupe Kv1. Ils sont composés de quatre sous-unités transmembranaires α , associés à 4 sous-unités β intracellulaires. Les sous-unités β sont associées à différentes protéines qui permettent l'ancrage des VGKC à la membrane et assurent leur fonctionnement. Une glycoprotéine, la protéine Lgi1 (leucine-rich glioma inactivated) est un constituant majeur du complexe des VGKC Kv1.1, Kv1.2 et Kv1.6. Elle est sécrétée par les terminaisons synaptiques et s'associe avec d'autres protéines aux canaux. Elle est fortement exprimée dans le néocortex et l'hippocampe. Une majorité d'anticorps anti-VGKC sont en fait dirigés contre cette protéine. Une seconde protéine associée aux VGKC est la protéine Caspr2 (contactin-associated protein 2), un membre de la famille des neuroxines, qui assure l'adhérence des VGKC au niveau des juxtaparanodes neuronaux.

Les anticorps anti-VGKC sont associés à une encéphalite limbique de début aigu ou subaigu qui touche surtout les hommes âgés mais également les jeunes enfants. La symptomatologie clinique (tableau V) est variable avec toutefois une prédominance des troubles mnésiques et des troubles du comportement, des mouvements anormaux. Parmi les signes cliniques initiaux et évocateurs il faut citer des troubles du sommeil, une dystonie faciobrachiale, des douleurs, une hyponatrémie, une crise épileptique. Chez ces malades on trouve le plus souvent des anticorps anti-VGKC de spécificité anti-Lgi1. Chez ceux qui présentent des anticorps de spécificité anti-Caspr2 s'associent aux symptômes précédents des manifestations neuromusculaires, une neuromyotonie avec hyperexcitabilité des nerfs périphériques, des crampes, des fasciculations, regroupés dans le syndrome de Morvan. Celui-ci est souvent associé à un thymome. Les anticorps anti-VGKC non anti-Lgi1 ou anti-Caspr2 sont encore observés : soit ils sont spécifiques d'épitopes exprimés sur la sous-unité Kv1.1, soit ils reconnaissent des protéines autres que Lgi1 et Caspr2. Des anticorps anti-VGKC Kv1.1 ont été rapportés dans des cas d'épilepsie chez l'enfant mais également chez des sujets âgés avec encéphalite limbique. Ainsi, la recherche des anticorps anti-VGKC par radio-immunoprécipitation ne peut être remplacée par la seule recherche des anticorps anti-Lgi1 et anti-Caspr2 par immunofluorescence sur cellules transfectées.

Les anticorps anti-VGKC se recherchent par radio-immunoprécipitation. La solution antigénique est un extrait de cerveau de rat dans lequel les canaux potassiques Kv1 ont été spécifiquement marqués par la dendrotoxine, elle-même couplée à l'iode 125. Cette méthode détecte les anticorps anti-VGKC Kv1 proprement dits, y compris les anticorps dirigés contre les protéines associées à ces canaux, en particulier Lgi1, Caspr2 et contactine. L'immunofluorescence sur des cellules transfectées permet d'identifier les anticorps contre les protéines Lgi1 et Caspr2. Il existerait, d'après les auteurs anglo-saxons, des manifestations neurologiques spécifiques à chacun de ces deux types d'anticorps mais ceci n'a pas été observé par les auteurs américains. Ainsi les anticorps anti-Caspr2 seraient plus fréquents dans le syndrome de Morvan et associés à une tumeur cancéreuse.

Il existe des cas où la recherche des anticorps anti-VGKC donne des résultats nettement positifs mais où ils ne sont ni anti-Lgi1 ni anti-Caspr2. De tels cas ont été observés chez des enfants souffrant d'épilepsie temporale.

4. Les anticorps anti-récepteurs du glutamate

Le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs à effet excitateur du cerveau. Il assure près de 90 % des transmissions synaptiques. Il est formé dans les mitochondries des neurones pour être stocké dans les vésicules synaptiques des neurones glutamatergiques. Après libération dans la fente synaptique, le glutamate est capté par les récepteurs spécifiques localisés sur la membrane postsynaptique. Il existe plusieurs types de récepteurs pour le glutamate, dont les récepteurs ionotropes (NMDAR, AMPR) et les récepteurs métabotropiques (mGluR1 et mGluR5) contre lesquels existent des autoanticorps.

4.1. Anticorps anti-récepteurs ionotropes NMDA (NMDAR) et AMP (AMPR)

Les récepteurs du glutamate NMDA (NMDAR) et AMP (AMPR) sont largement exprimés dans le SNC. Ils sont constitués de l'association de sous-unités réunies en tétramères, enserrées dans la membrane des neurones. On y trouve trois régions différentes :

- la région extracellulaire aminoterminal où se trouve le site de capture du glutamate;
- le domaine transmembranaire;
- la région intracellulaire carboxyterminale.

4.1.1. Anticorps anti-NMDAR

Le récepteur NMDAR résulte de l'assemblage de deux sous-unités NR1 et NR2. C'est sur cette dernière que se trouve le site de liaison du glutamate. Les autoanticorps quant à eux se fixent sur l'extrémité N-terminale extracellulaire de la sous-unité NR1. Les récepteurs NMDAR sont largement répandus dans tout le système nerveux avec une densité élevée dans l'hippocampe. Ils sont responsables de la neurotransmission synaptique rapide qui règle les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Les anticorps anti-NMDAR sont associés à une entité clinique particulière marquée par l'existence de manifestations neuropsychiatriques avec développement rapide d'une irritabilité, de dépression, de confusion, de mouvements anormaux, de convulsions et de crises d'épilepsie (tableau VI). Souvent, une phase prodromale évoquant une infection virale précède l'apparition des troubles du comportement. L'affection peut apparaître chez les jeunes enfants avec prédominance des troubles psychiatriques. Chez les jeunes filles, un tératome de l'ovaire est souvent présent. L'instauration précoce d'une immunothérapie peut améliorer la symptomatologie.

Les anticorps anti-NMDAR marquent plus ou moins fortement la couche moléculaire du cervelet. Mais la méthode la plus sensible est l'immunofluorescence sur des cellules transfectées.

4.1.2. Anticorps anti-récepteur AMPR

Les récepteurs AMPR sont les acteurs majeurs de la transmission synaptique rapide. Le récepteur est formé des sous-unités GluR1 et GluR2. Les autoanticorps se fixent sur les sous-unités GluR1 dans 30 % des cas et GluR2 dans 60 % des cas.

L'encéphalite limbique avec anti-AMPR est plus rare que celle qui est associée aux anti-NMDAR. Elle se manifeste par des troubles de la mémoire, des troubles du comportement, une ataxie de la marche, des crises d'épilepsie (tableau VII). Chez environ 50 % des malades on trouve une tumeur, en particulier du thymus, du poumon ou du sein.

Les anticorps anti-AMPR marquent la couche moléculaire du cervelet. Leur identification se fait par immunofluorescence sur cellules transfectées avec les gènes des deux sous-unités GluR1 et GluR2.

4.2. Anticorps anti-récepteurs métabotropes mGlu1 et mGlu5

Les récepteurs mGluR1 et mGluR5 participent aux phénomènes de potentialisation. Ils se présentent sous forme d'homodimères. Le récepteur mGluR1 est exprimé dans le cytoplasme des cellules de Purkinje et

l'hippocampe, alors que le récepteur mGluR5 est plus fortement exprimé dans l'hippocampe. Les autoanticorps contre ces deux récepteurs se lient aux domaines N-terminaux extracellulaires.

Les anticorps anti-mGluR1 sont associés à une encéphalite limbique marquée par une ataxie, une dysarthrie avec troubles de l'élocution. Une maladie de Hodgkin est fortement associée (tableau VIII).

Les anticorps anti-mGluR5 ont été décrits dans une maladie appelée le syndrome d'Ophélie qui rappelle les troubles psychiatriques présentés par Ophélie à la suite du dépit amoureux provoqué par Hamlet dans l'œuvre de Shakespeare. Le premier cas a été décrit par un médecin canadien chez sa propre fille qui a présenté un tableau clinique subaigu sévère associant une perte de mémoire, une dépression et des hallucinations (tableau IX). Une maladie de Hodgkin a été découverte par la suite. Une association à des autoanticorps contre le récepteur mGluR5 a été montrée en 2011.

Tableau VI - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-NMDAR

- Dépression, confusion
- Irritabilité, agressivité
- Mnésie, démence progressive
- Dyskinésies orofaciales
- Posture dystonique
- Choréoathétose
- Désintégration du langage

Tableau VII - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-AMPR

- Perte de la mémoire à court terme
- Changement de comportement
- Confusion
- Nystagmus
- Ataxie de la marche
- Épilepsie
- Tumeur (50 %) : thymus, poumon, sein

Tableau VIII - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-mGluR1

- Ataxie cérébelleuse subaiguë
- Dysarthrie
- Troubles oculomoteurs
- Tumeur : maladie de Hodgkin

Tableau IX - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-mGluR5

- « Syndrome d'Ophélie » :
- Perte de mémoire
- Dépression, confusion
- Hallucinations
- Asthénie
- Tumeur : maladie de Hodgkin

Tableau X - Manifestations cliniques associées aux anticorps anti-récepteur de la glycine

- Rigidité musculaire abdominale et paraspinale
- Spasmes musculaires
- Myoclonie
- Dysphagie, dysarthrie
- Épilepsie

5. Anticorps anti-récepteur de la glycine (GlyR)

La glycine (ou glyco-colle) est un acide aminé courant qui joue un rôle important comme neurotransmetteur et neuromodulateur. Elle est libérée par les terminaisons présynaptiques et agit sur deux récepteurs-canaux, l'un sélectif pour la glycine (GlyR), l'autre pour le récepteur du glutamate NMDAR. Le récepteur GlyR est un pentamère formé des sous-unités α et β présentes dans le cerveau et la moelle épinière. La sous-unité α est exprimée dans le cerveau alors que la sous-unité $\alpha 2$ est présente dans la moelle épinière. Les anticorps anti-GlyR1 α sont associés à une encéphalite limbique associant une rigidité musculaire, des spasmes, des myoclonies et des crises épileptiques (tableau X). Une maladie de Hodgkin a été observée dans de rares cas. Les anticorps anti-GlyR1 α sont quelquefois associés à des anticorps anti-GAD.

Les anticorps anti-récepteur de la glycine ne marquent généralement pas les coupes de cervelet ni de la moelle épinière. Leur recherche est réalisée sur des cellules transfectées.

GROUPE D'ÉTUDE DE L'AUTO-IMMUNITÉ



ASSOCIATION GEAI
CHU Hôpital Larrey
Laboratoire d'Immunologie
et d'Immunopathologie
49033 ANGERS Cedex 01

RENÉ-LOUIS HUMBEL

Président du GEAI · LLIP
L-4149 ESCH-SUR-ALZETTE LUXEMBOURG
Tél. : 00 352 488 288 380 Fax : 00 352 488 288 385
E.mail : rlumbel@llip.lu

JOËLLE GOETZ

Vice-Présidente du GEAI · Nouvel Hôpital Civil
Laboratoire Centre d'Immunologie
1 place de l'hôpital - 67098 STRASBOURG Cedex
Tél. : 03 88 12 75 26 - Fax : 03 88 12 81 34
Courriel : joelle.goetz@chru-strasbourg.fr

ALAIN CHEVAILLER

Trésorier du GEAI CHU Hôpital Larrey
Laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie
Institut de Biologie en Santé
4 rue Larrey - 49933 ANGERS Cedex 9
Tél. : 02 41 35 47 89 ou 02 41 35 35 77
Fax : 02 41 35 47 83
E.mail : alchevailer@chu-angers.fr

ISABEL ABREU

Universidade Nova de Lisboa
Faculdade de Ciências Médicas
Departamento Universitário de Imunologia
Campo Santana, 130 1169-056 Lisboa
Tél. : +351 21 880 30 45 - Fax : +351 21 885 34 80
E.mail : iabreu.imuno@fcm.unl.pt

XAVIER BOSSUYT

K.U. LEUVEN
Laboratoriumgeneeskende
Herestraat 49 B-3000 LEUVEN BELGIQUE
Tél : 0032 16 347009 - Fax : 0032 16 347931
E.mail : xavier.bossuyt@uzleuven.be

PASCALE CHRÉTIEN

CHU de Bicêtre
Laboratoire d'immunologie
78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICÊTRE
Tél. : 01 45 21 36 09
E.mail : pascale.chretien@bct.aphp.fr

SOPHIE DESPLAT-JEGO

Hôpital de la Conception - Pavillon Cornil
Laboratoire d'Immunologie
147 Boulevard Baille 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tél : 04 91 38 39 07 - Fax : 04 91 38 36 33
E.mail : sophie.jego-desplat@ap-hm.fr

SYLVAIN DUBUCQUOI

Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille
Laboratoire d'Immunologie
Bd Jules Leclercq 59037 LILLE CEDEX
Tél : 03 20 44 55 74 - Fax : 03 20 44 69 54
E.mail : sylvain.dubucquoi@chru-lille.fr

NICOLE FABIEN

HC LYON SUD
Laboratoire d'immunologie
UF Autoimmunité et Système Complément
69495 PIERRE-BENITE Cedex
Tél. : 04 78 86 66 83 - Fax : 04 78 56 90 60
E.mail : nicole.fabien@chu-lyon.fr

FRANÇOISE FORTENFANT

Secrétaire adjointe du GEAI
Hôpital Rangueil
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Jean Poulhes - 31403 TOULOUSE Cedex 4
Tél. : 05 61 32 34 27 (direct) ou 05 61 32 34 31 (sec)
Fax : 05 61 32 34 30
E.mail : fortenfant.f@chu-toulouse.fr

SOPHIE HÛE

CHU Henri Mondor
Service d'immunologie biologique
51, av. du Mal de Lattre de Tassigny - 94100 CRETEIL
Tél. : 01 49 81 48 86
E.mail : sophie.hue@hmn.aphp.fr

CATHERINE JOHANET

Secrétaire du GEAI
CHU Saint-Antoine
Unité d'auto immunité
Département d'immunologie biologique
184 rue du faubourg St-Antoine - 75571 PARIS Cedex 12
Tél. : 01 49 28 20 11 - Fax : 01 49 28 30 46
E.mail : catherine.johanet@sat.aphp.fr

DANIELA LAKOMY

CHU - Plateau Technique de Biologie
Laboratoire d'Immunologie
2, rue Angélique Ducoudray 21079 DI JON Cedex
Tél. : 03 80 29 56 92 ou 03 80 29 32 26 (labo)
ou 03 80 29 30 31 (standard)
Fax : 03 80 29 37 87
E.mail : daniela.lakomy@chu-dijon.fr

NILS-OLIVIER OLSSON

8bis, rue Joseph Tournois
21000 DIJON
E.mail : nils.olsson@wanadoo.fr

JEAN SIBILIA

CHU Hautepierre
Service Rhumatologie
67098 STRASBOURG
Tél. : 03 88 12 79 53 ou 03 88 12 79 55
Fax : 03 88 12 81 50
E.mail : jean.sibilia@wanadoo.fr

THIERRY VINCENT

CHU Saint Elói
Laboratoire d'Immunologie
80 Avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Tél : 04 67 33 71 35 - Fax : 04 67 33 71 29
E.mail : t-vincent@chu-montpellier.fr



RÉDACTEUR EN CHEF : Nils-Olivier OLSSON - ÉQUIPE DE RÉDACTION : Christiane CAUDIE, Pascale CHRETIEN, Nicole FABIEN, Lorna GARNIER, Joëlle GOETZ, René-Louis HUMBEL, Jean Claude MONIER, Nils-Olivier OLSSON, Thierry VINCENT - INFOGRAPHISTE : Carole LUSSIER
Directeur de publication : association GEAI
Association GEAI - CHU Hôpital Larrey - Laboratoire d'Immunologie et d'Immunopathologie - 49033 Angers Cedex 01
Site Internet : <http://geai-lesautoanticorps.fr>
Email : geai.lesautoanticorps@gmail.com