



Bivalence des IgG4 anti-NF155

Arthur ATTAL (MD)

Alexandre JENTZER (MD, PhD)

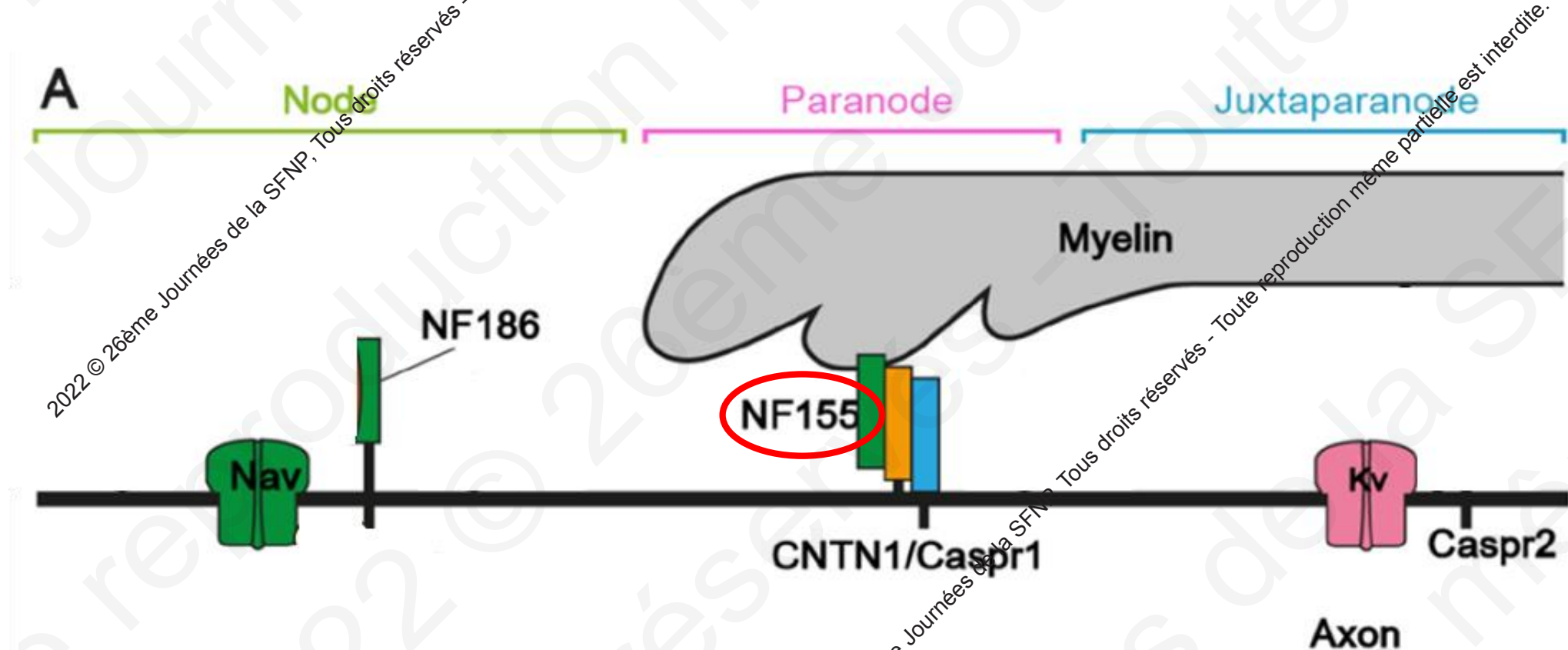
Coordonné par Jérôme DEVAUX (PhD)

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

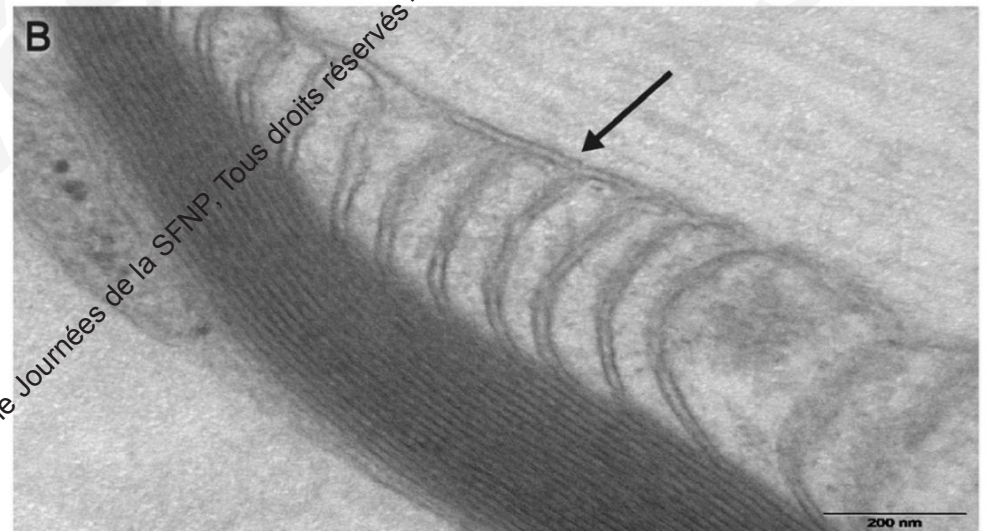
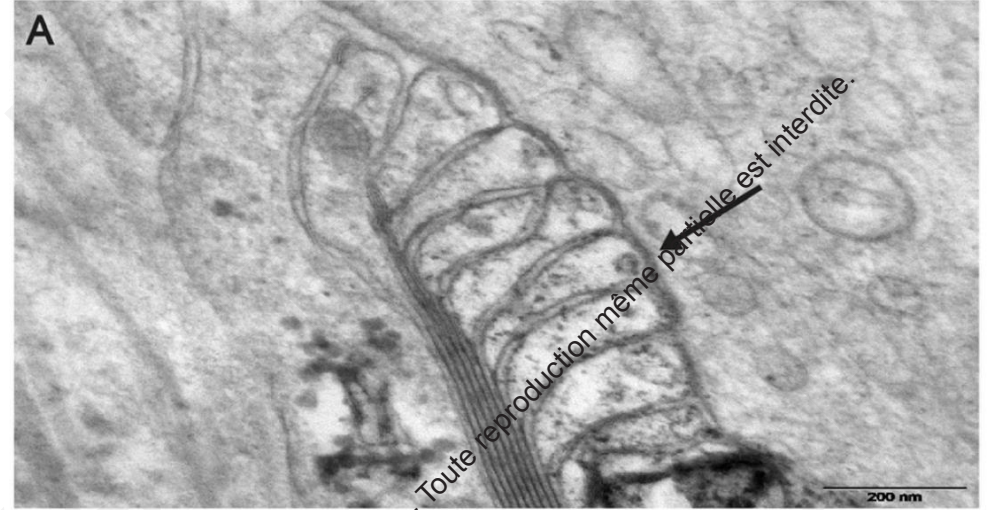
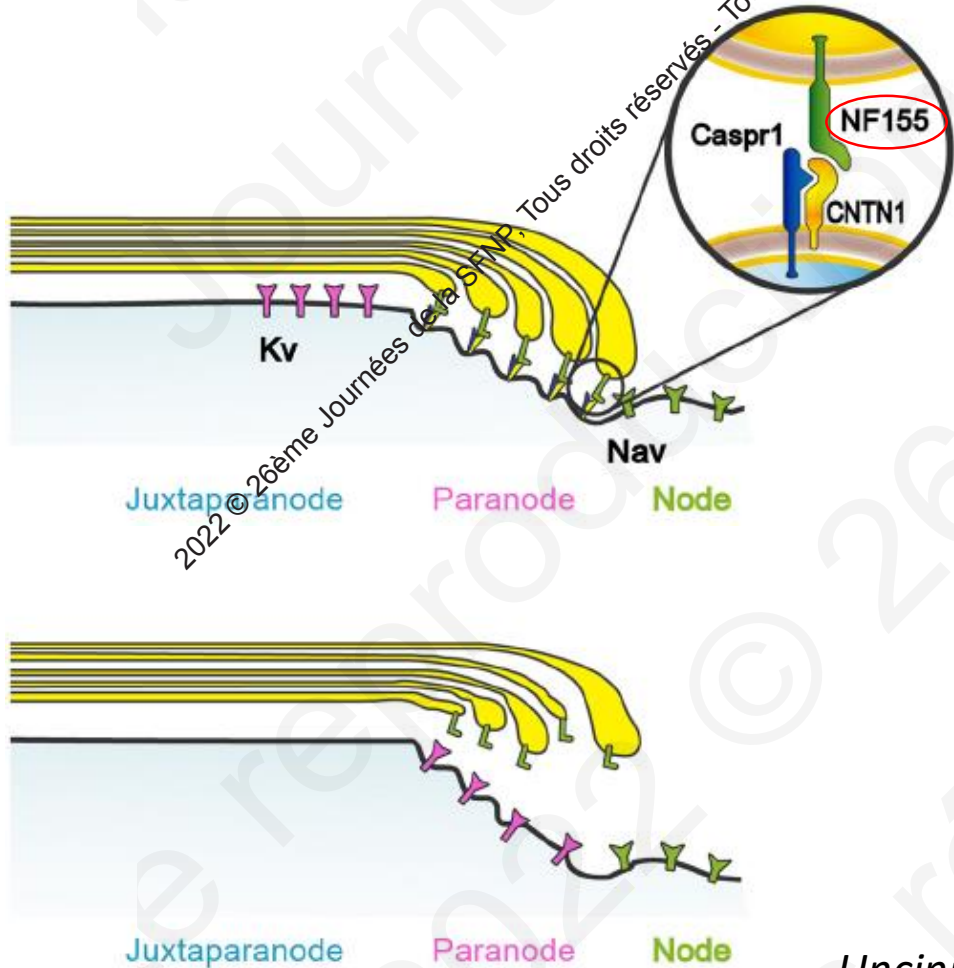
2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Emergence des nodopathies auto-immunes

Années 2010 découvertes d'Ac dirigés contre le nœud ou le paranœud chez des patients PIDC



Emergence des nodopathies auto-immunes



Emergence des nodopathies auto-immunes

Recommandation EFNS/PNS 2021 sur les PIDC :
Création du groupe des nodopathies auto-immunes
distinct des PIDC

Ac anti CNTN 1

Ac anti NF 155

Ac anti CASPR 1

Ac anti NF186

1 à 25% des « anciennes PIDC »



Spécificité clinique, ENMG et thérapeutique

Neuropathie IgG4 anti NF155

Clinique

- Installation subaiguë (30%)
- Déficit moteur **distal** ++ ou proximodistal
- Ataxie ++
- Tremblement de posture et d'action (2/3)
- QNLS plus sévère

- Atteinte combinée SNC/SNP ? Atteinte cérébelleuse ? Atteinte des nerf crâniens ?

Neuropathie IgG4 anti NF155

Electrophysiologie

Critères électrodiagnostiques EFNS/PNS 2021 habituellement remplis !
Anomalies marquées, d'allure « *démyélinisant* »

Comparativement aux PIDC classiques :

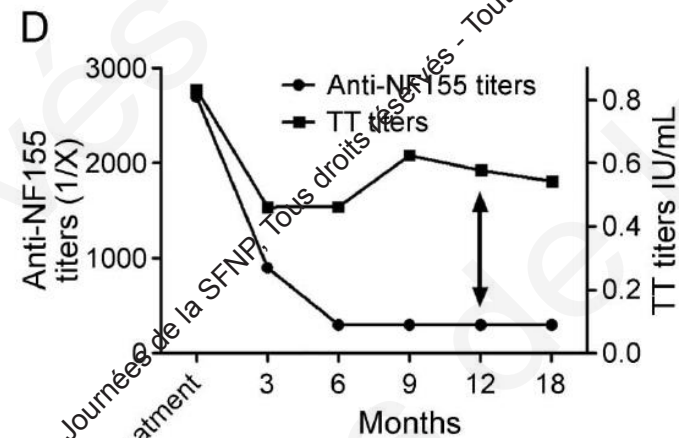
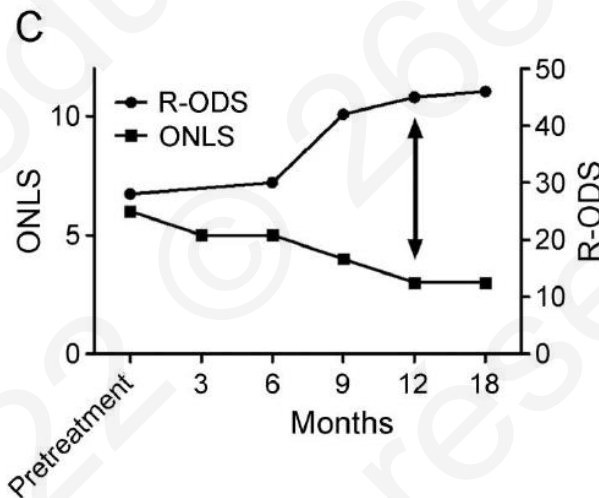
- ↗ Latences distales motrices
- ↗ Latences des ondes F
- ↘ VCM médian ulnaire
- ↘ SNAP

- CMAP similaires
- VCS similaires
- Proportion de BC similaire

Neuropathie IgG4 anti NF155

Traitement

- Réfractaire aux IgIV : 10-20% de répondeurs
- Réponse partielle aux corticostéroïdes et aux plasmaphéreses
- Efficacité du Rituximab : $\approx 75\%$ de répondeurs



Neuropathie IgG4 anti NF155

Quand y penser ?

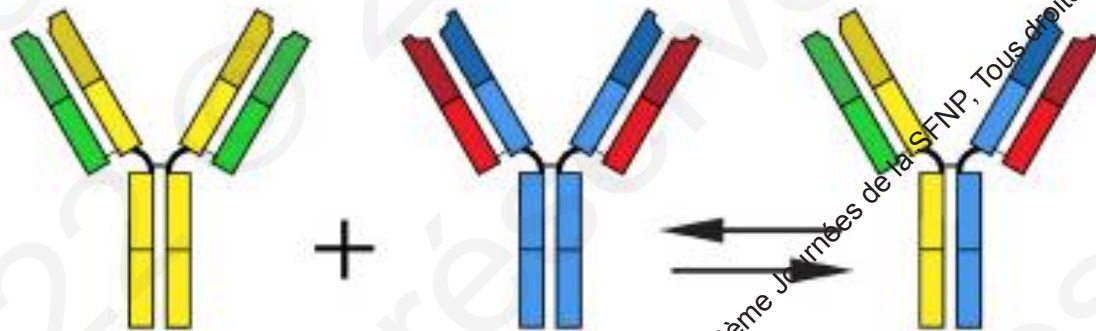
Tableau de PRN avec :

- Absence de réponse aux IgIV
- Début subaigu
- Atteinte sévère, prédominance distale
- Tremblement
- Hyperprotéinorachie élevée

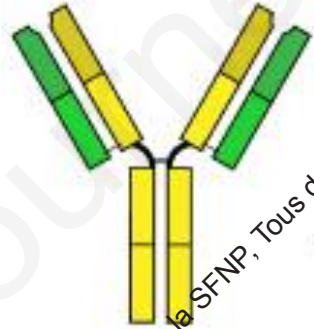


Mode d'action des IgG4

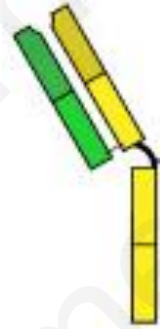
- Impliqués dans diverses pathologies auto-immunes: myasthénie anti-MuSK, encéphalite limbique, pemphigus...
- Particularités des IgG4
 - Absence d'activation du complément
 - Faible affinité pour les récepteurs activateurs FcγR
 - Mécanisme de **Fab-arm exchange**



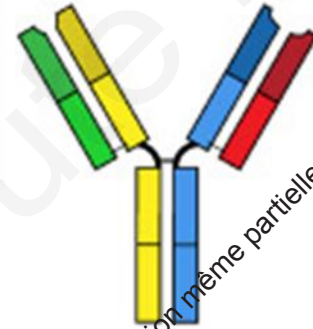
Mode d'action des IgG4



Bivalent
monospécifique



Monovalent
(monospécifique)



Bivalent
bispécifique

Implication en pathologie avec l'**exemple de la myasthénie anti-MuSK**

➡ Potentialisation de l'effet pathogène après fab-arm exchange

Quel est le mécanisme physiopathologique des IgG4 anti-NF155 ?

Leur valence et le fab-arm exchange impactent-ils la pathogénicité ?

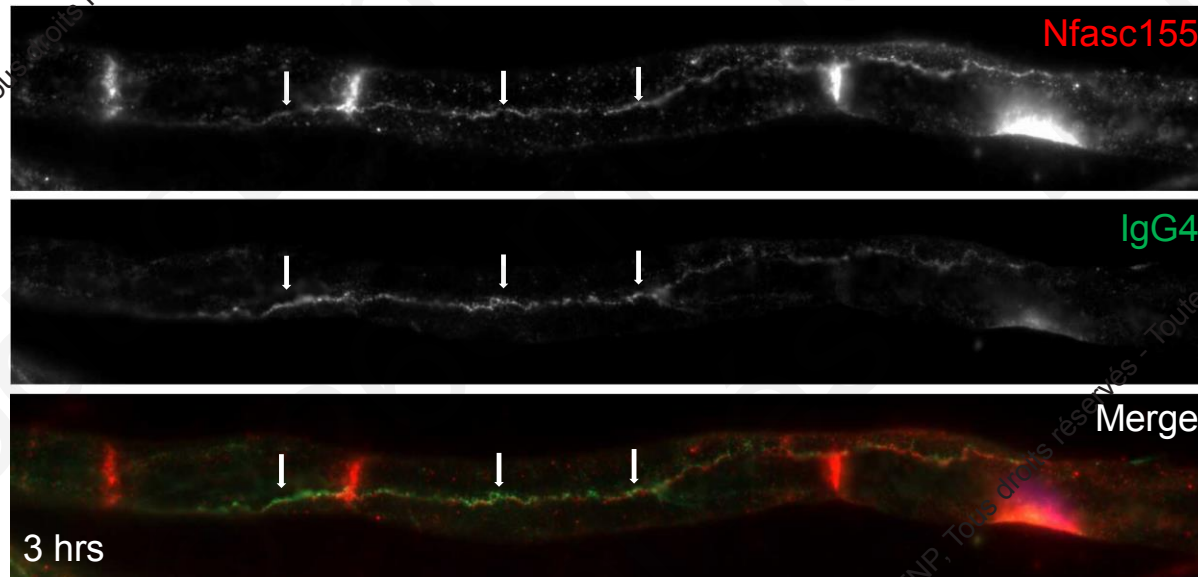
2022 ©

2022 ©

Les pistes du mécanisme physiopathologique des anticorps anti-Nfasc155 d'isotype IgG4 ?

L'intérêt du Fab-arm exchange dans la myasthénie à anti-MUSK

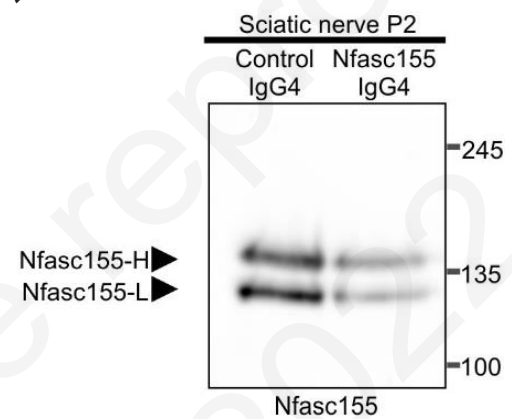
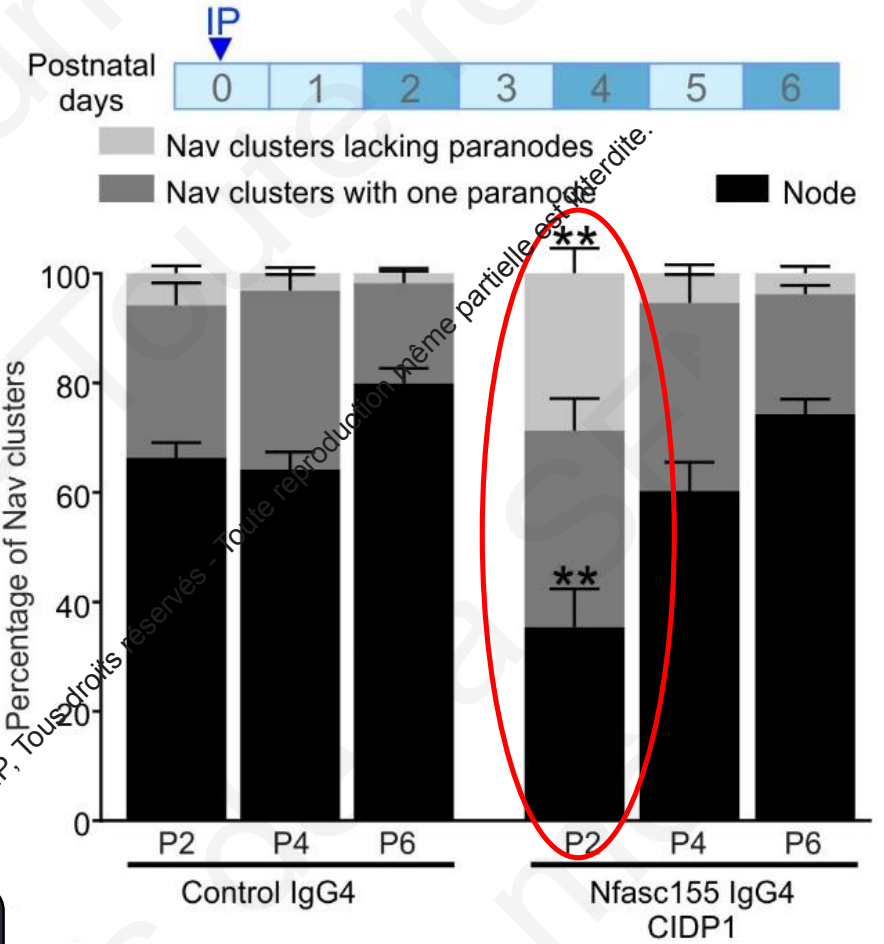
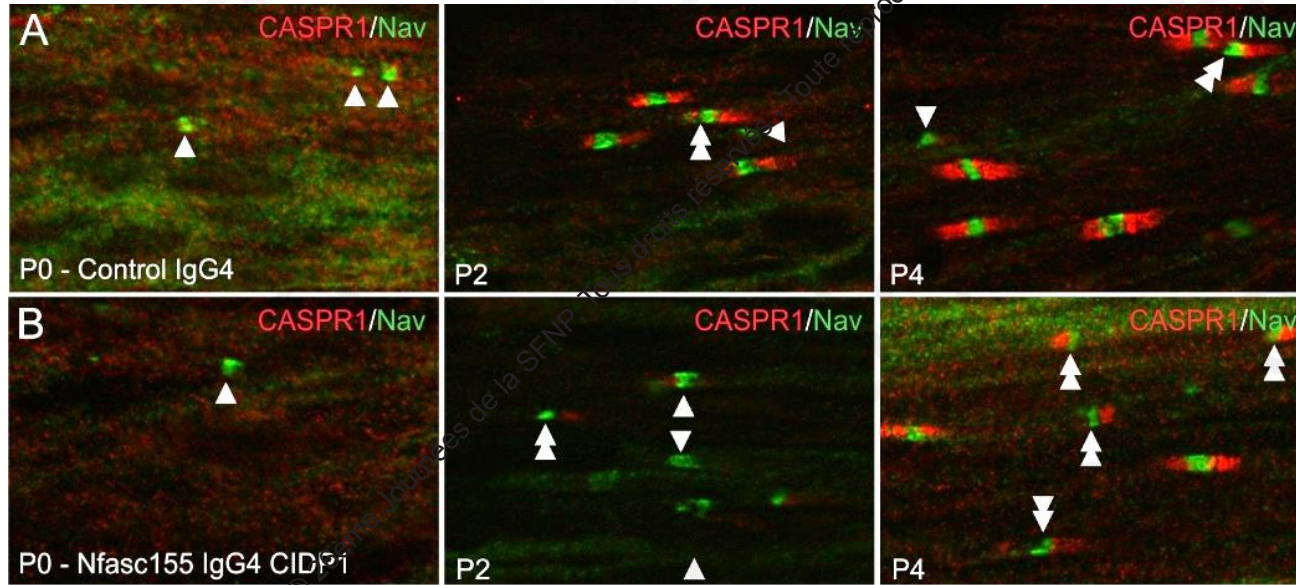
Fibres de nerf sciatique incubées *in vitro* pendant 3H00



Colocalisation de la Nfasc155 avec les anticorps IgG4 des patients atteints de paranodopathies à Nfasc155

Etude du Fab-arm exchange ...

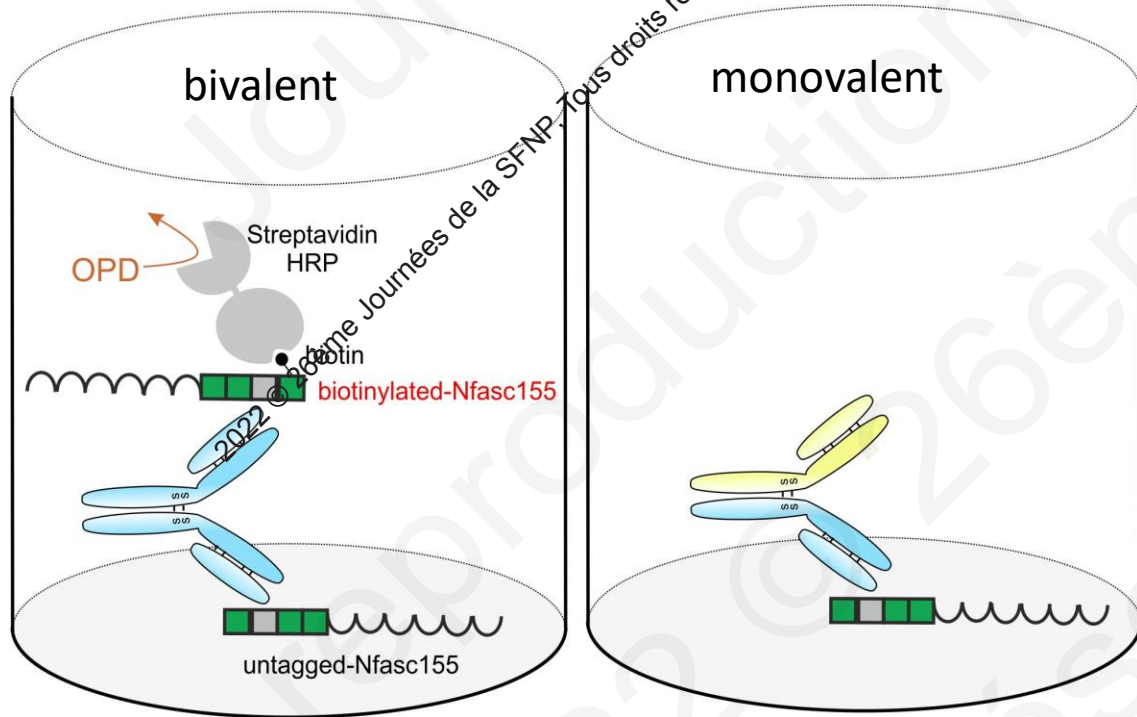
Les anticorps IgG4 anti-Nfasc155 altèrent la formation des paranoeuds et induisent la déplétion de la Nfasc155



Quel mécanisme autour des IgG4 ?...

Bivalents ou Monovalents ? Les hypothèses...

Tests *in vitro*



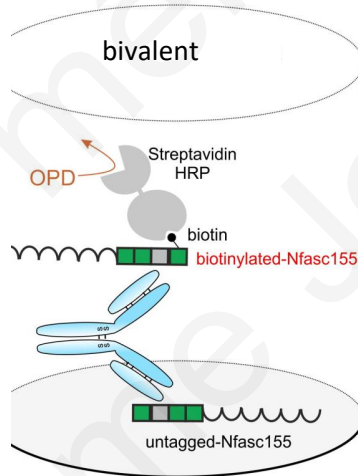
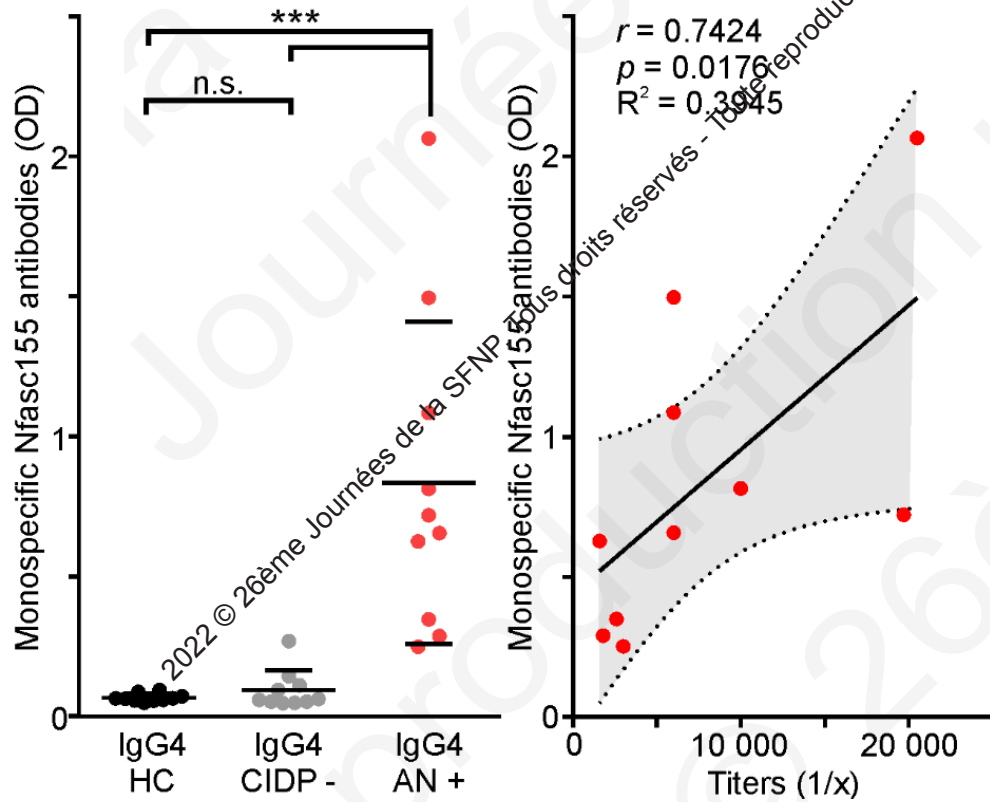
Si les IgG4 anti-Nfasc155 sont **bivalents** (monospécifiques) :

- Cross-linking des antigènes
- Le Fab-arm exchange *in vitro* devrait réduire le cross-linking des antigènes

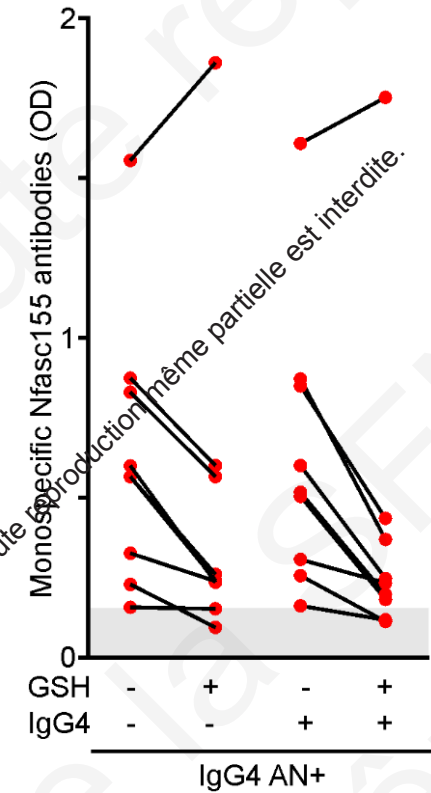
Si les IgG4 anti-Nfasc155 sont **monovalents** (bispécifiques) :

- Absence cross-linking des antigènes
- Le Fab-arm exchange *in vitro* ne devrait pas avoir d'impact sur le cross-linking des antigènes

Bivalence et monospécificité des anti-Nfasc155



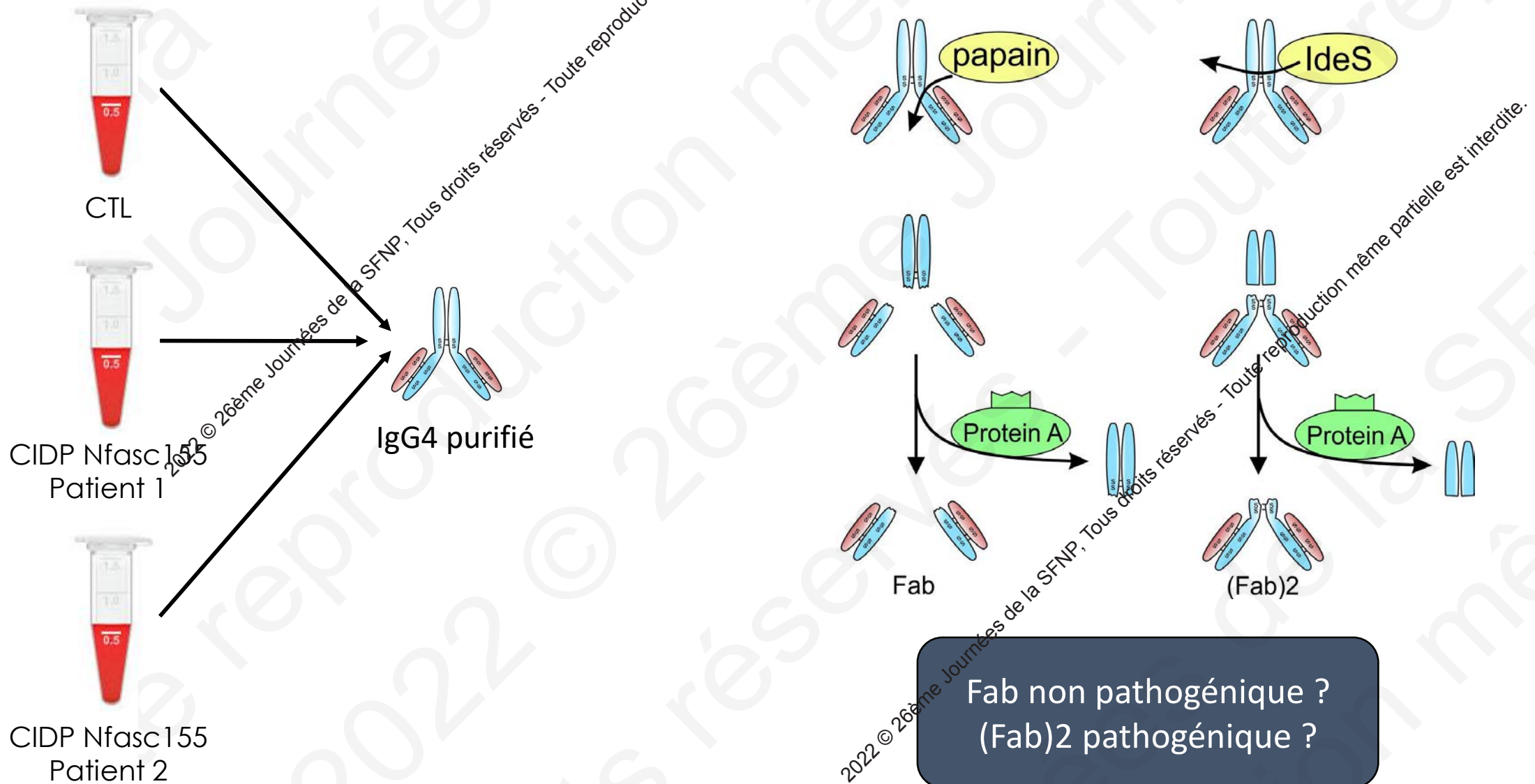
Incubation avec la glutathione



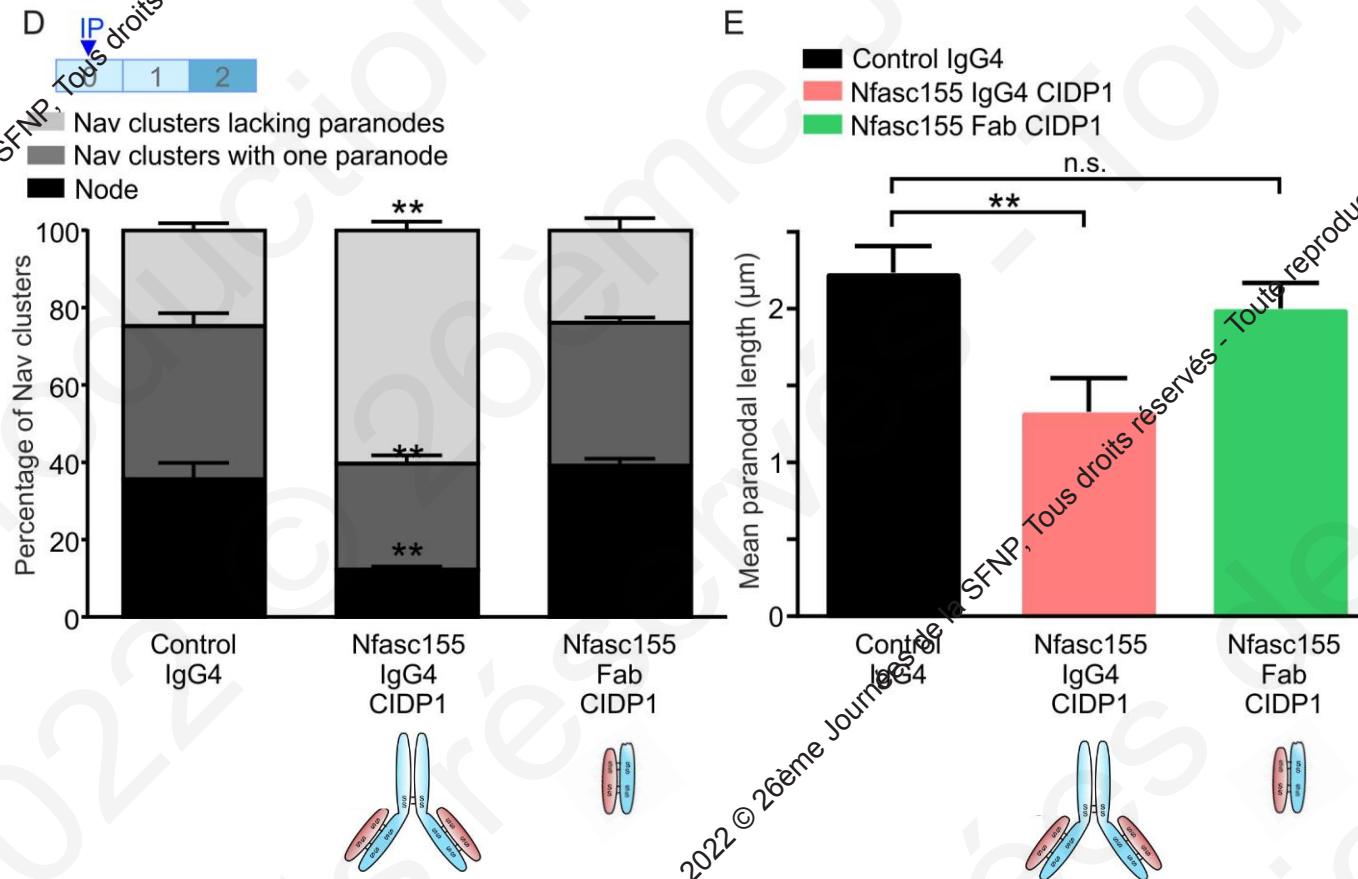
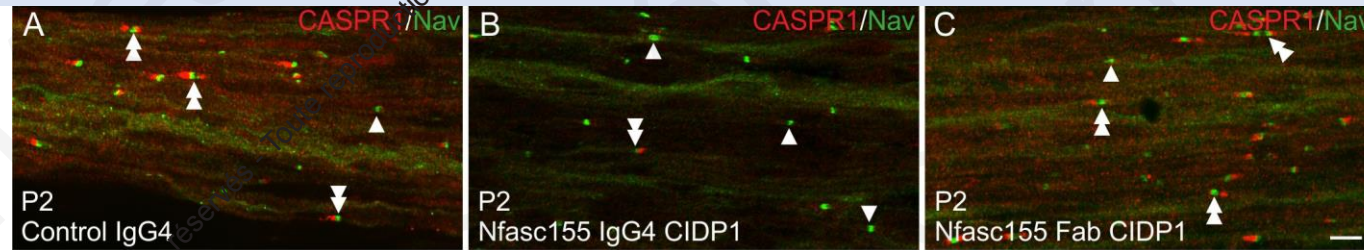
Cross-linking des antigènes
Le taux d'anticorps monospécifiques Nfasc155 (OD) est corrélé aux titres d'IgG4 anti-Nfasc155

Les IgG4 anti-Nfasc155 peuvent subir le FAE *in vitro*

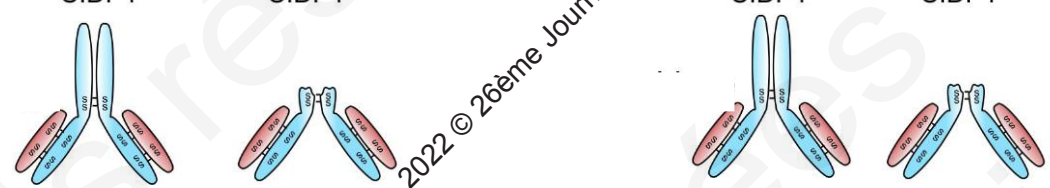
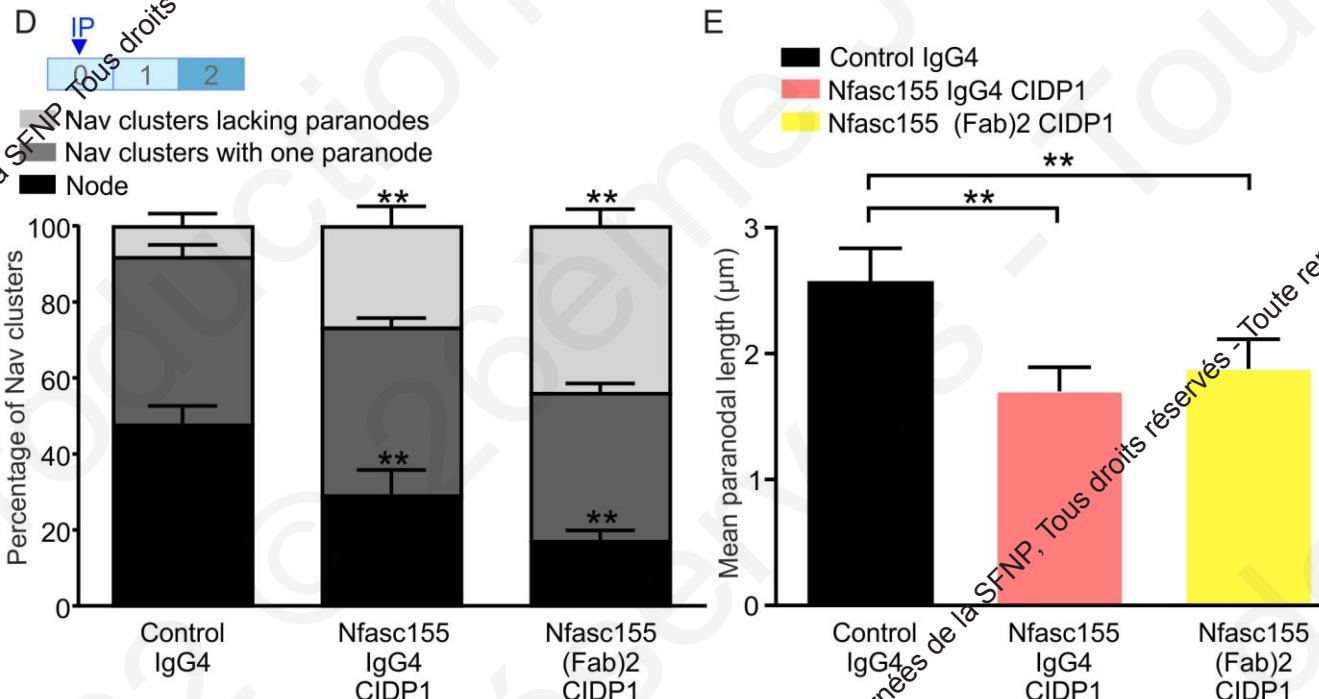
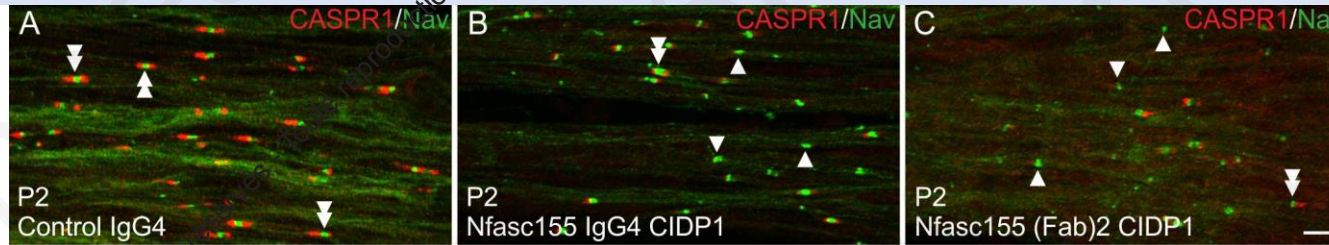
Confirmer l'hypothèse de la bivalence *in vitro*



Fab anti-Nfasc155 n'a aucun effet pathogénique *in vivo*

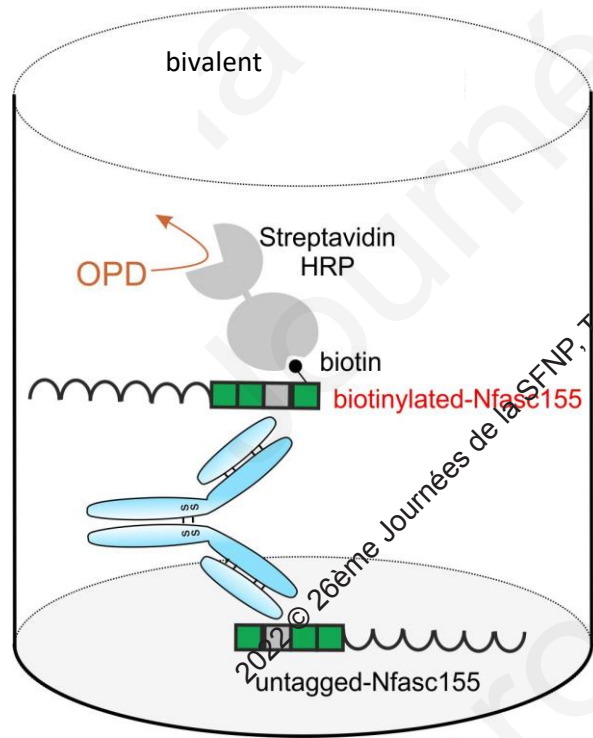


(Fab)2 anti-Nfasc155 a un effet pathogénique *in vivo*



2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

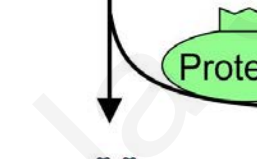
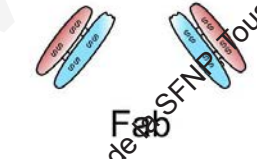
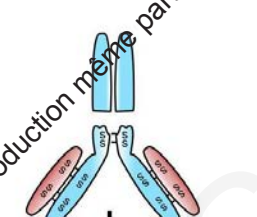
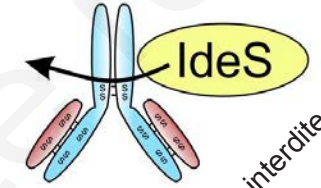
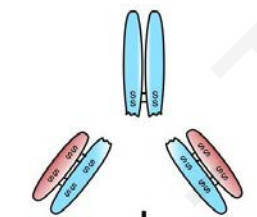
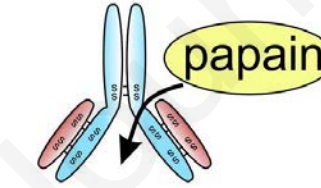
Les IgG4 anti-Nfasc155 pathogéniques sont bivalents et monospécifiques



Cross-linking des antigènes
Impact du Fab-arm exchange



Incubation avec
la glutathione

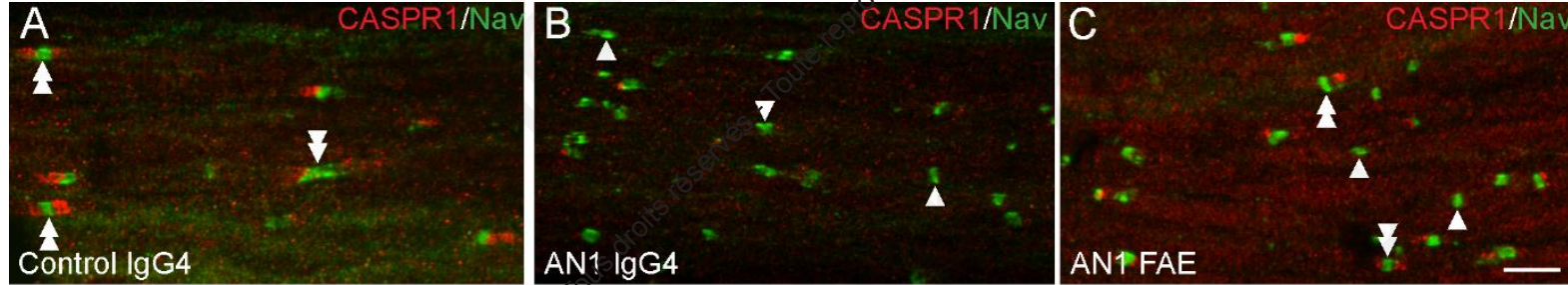


Fab
non
pathogénique

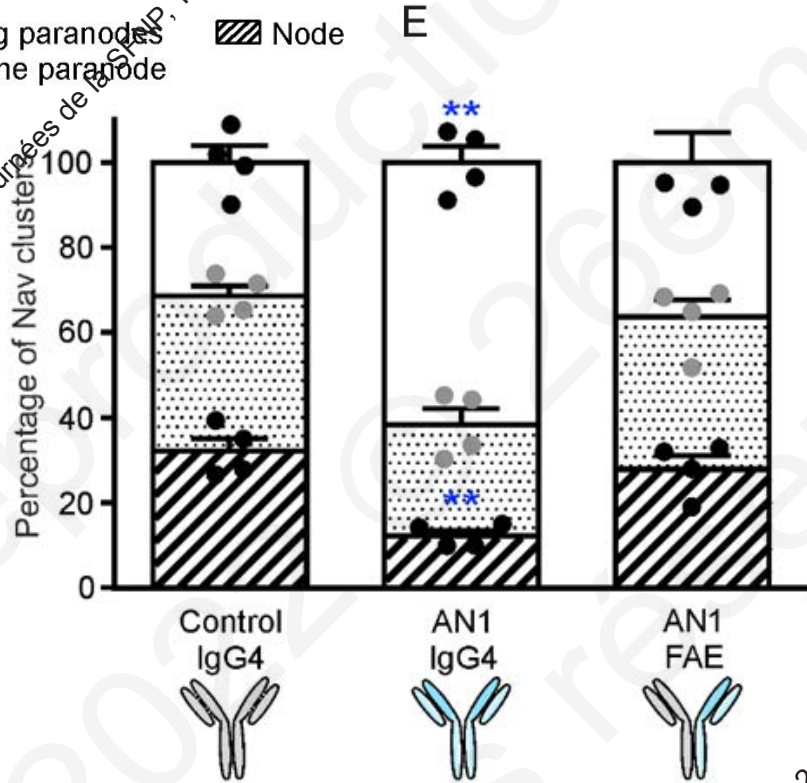
(Fab)2
pathogénique

2022 © 26ème Journées de la SFNP - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

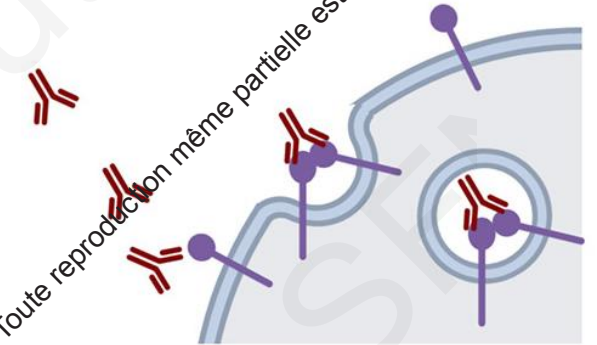
Le FAE diminue la pathogénicité des IgG4 anti-Nfasc155 *in vivo*



D Nav clusters lacking paranodes
 Node
 Nav clusters with one paranode



Hypothèse physiopathologique



Cross-linking and endocytosis

Une future direction pour la thérapeutique ? :

Favoriser le FAE *in vivo* ?

Intérêt des agents réducteurs ?

IvIG enrichie en IgG4 ?



Remerciements

Jérôme Devaux



Montpellier

Clémence Roué
Mallory Poncelet
Guillaume Taieb
Elisa Vegezzi

SPAIN

Luis Querol
Isabel Illa

ITALY

Andrea Cortese
Diego Franciotta

France

Jean-Michel Vallat
Constance Manso
Mourad Mekaouche
Ludivine Kouton
Emilien Delmont
Frédéric Bourdain
Philippe Merle
Adrien Wang

Laurent Magy
Maya Belghazi
Riccardo Curro
Shahram Attarian
Jean-Marc Boulesteix
Thierry Maisonobe
Karine Viala

