



HAL
open science

Étude prospective multicentrique d'une cohorte de patients atteints de polyradiculonévrite chronique associée à des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier : caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques

Ludivine Kouton

► **To cite this version:**

Ludivine Kouton. Étude prospective multicentrique d'une cohorte de patients atteints de polyradiculonévrite chronique associée à des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier : caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01942543

HAL Id: dumas-01942543

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01942543v1>

Submitted on 3 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Etude prospective multicentrique d'une cohorte de patients
atteints de polyradiculonévrite chronique associée à des
anticorps dirigés contre le noeud de Ranvier:
caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Avril 2018

Par Madame Ludivine KOUTON

Née le 21 août 1987 à Les Ulis (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram	Président
Monsieur le Docteur DELMONT Emilien	Directeur
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) BOUCRAUT Joseph	Assesseur
Monsieur le Professeur PEREON Yann	Assesseur
Monsieur le Docteur DEVAUX Jérôme	Assesseur

**Etude prospective multicentrique d'une cohorte de patients
atteints de polyradiculonévrite chronique associée à des anticorps
dirigés contre le noeud de Ranvier:
caractéristiques cliniques, biologiques et électrophysiologiques**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Avril 2018

Par Madame Ludivine KOUTON

Née le 21 août 1987 à Les Ulis (91)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram	Président
Monsieur le Docteur DELMONT Emilien	Directeur
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) BOUCRAUT Joseph	Assesseur
Monsieur le Professeur PEREON Yann	Assesseur
Monsieur le Docteur DEVAUX Jérôme	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE AMI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Héléne
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
; MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

PIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. A mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanie (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRÉ Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Shahram ATTARIAN : vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je sais l'importance que vous portez à ces événements, je vous en remercie d'avantage. Merci pour votre bienveillance, pour vos enseignements précieux, pour vos encouragements à toujours plus travailler nos présentations afin de faire briller le service. J'espère que vous serez fier de ce travail, je me réjouis pour ma part de poursuivre mon apprentissage à vos côtés, et de suivre vos pas, non pas de neurologue marseillais mais de médecin, au service des malades, depuis les bancs des facultés d'Orsay et du Kremlin Bicêtre.

A Monsieur le Docteur Emilien DELMONT : que dire sinon mille mercis ! Merci pour ta patience, ta gentillesse, ton dévouement et pour le temps que tu as passé sur ce travail, je me suis même demandé si tu n'y avais pas plus travaillé que moi parfois ! Merci pour ton aide et ton soutien sans faille, pour ton apprentissage aussi de la neurologie, merci de m'avoir fait partager cette année-recherche où j'ai continué d'apprendre beaucoup. J'espère que ce travail est à la hauteur de tes attentes. Les mots manquent, je ne suis pas sûre que j'y serai arrivé sans toi, alors vraiment merci !

A Monsieur le Professeur Gilles KAPLANSKI : vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et d'accepter de juger ce travail. Votre opinion scientifique a beaucoup de valeur à mes yeux. Mais je voudrai avant tout vous remercier pour votre gentillesse et votre disponibilité, pour votre ferveur à enseigner tout en simplicité. Vous savoir dans ce jury représente pour moi, la transversalité de la médecine à laquelle je tiens, nous ne sommes pas spécialistes mais médecin avant tout. Je vous remercie pour ces 6 mois passés dans votre service où j'ai beaucoup appris, je garderai en tant que neurologue le signe du gant de toilette en tête ! Merci d'être resté disponible depuis.

A Monsieur le Dr José BOUCRAUT : je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et d'avoir participé à ce travail qui est aussi le vôtre. Je vous remercie avant tout d'avoir encadré mes premiers pas dans la recherche et de m'avoir appris à aimer les cellules, puisque c'est là votre premier conseil ! Votre motivation quotidienne est un bel exemple à suivre. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

A Monsieur le Professeur Yann PEREON : je vous remercie de venir de si loin pour assister à cette thèse et commenter ce travail. Il me tarde de faire le chemin inverse dans quelques jours, je vous remercie donc de m'accueillir pour les 6 mois à venir dans votre service. Merci également pour vos enseignements dispensés en DIU, j'espère en recevoir davantage en travaillant à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Jérôme DEVAUX : je te remercie de revenir sur tes terres pour juger et participer à ce jury de thèse. Je suis fière de pouvoir te compter parmi les membres de mon jury et de te faire participer à une première thèse de médecine. Je ne saurai te remercier pour tout ce que tu m'as transmis, pour ta rigueur scientifique, pour ta gentillesse (et tes coups de sang) et ta disponibilité, pour t'avoir côtoyé en toute simplicité, toi la star du nerf périphérique, pendant ces quelques mois (et pour ton amour pour le numéro 23). Je suis déçue de t'avoir vu partir et ne pas pouvoir continuer à travailler à tes côtés. Merci pour tout !

Merci à tous d'être présent et d'avoir su rester patient pour découvrir ce travail qui a tardé à arriver jusqu'à vous. Merci pour les valeurs et apprentissages que vous m'avez transmis.

Merci à tous ceux que j'ai croisé au cours de ces longues années avant d'en arriver là, le bac c'était il y a 13 ans...

Merci aux patients, vous êtes nos premiers interlocuteurs, nos premiers professeurs, merci de votre exigence qui nous pousse à nous surpasser et à nous remettre en question, merci pour votre humilité malgré votre position de faiblesse lorsque vous arrivez entre nos mains.

Merci à tout le personnel médical et paramédical des hôpitaux de Paris Sud (puisque c'est leur nouveau nom !) et de Marseille, Toulon et Avignon. Merci pour tout ce que chacun m'a apporté et enseigné, j'espère vous avoir toujours montré mon respect et ma motivation, et je suis ravie d'avoir été une externe assez impliquée pour reconnaître (et être reconnue par) une IDE à des kilomètres dans un nouveau service des années après (un bisou Bénédicte !).

Merci à tous les professeurs de neurologie et leurs associés pour avoir fait de moi le neurologue que je serai : les Pr AZULAY et EUSEBIO pour leurs enseignements des mouvements anormaux malgré un premier semestre compliqué, les Pr PELLETIER et AUDOIN pour leur enseignement des maladies inflammatoires du SNC, le premier pour être un coordinateur de DES à notre écoute et disponible pour ses internes, le second pour ces gardes partagées dont ma première thrombolyse d'interne dans les anciens sous-sols de la Timone, le Pr POUJET pour être resté dans les parages et avoir continué à nous enseigner une infime partie de ce savoir immense, les Pr CECCALDI, FELICIAN et BARTOLOMEI que je n'aurai malheureusement croisé qu'en journée de DES et desquels je n'aurai pu profiter pleinement de leur apprentissage au moyen d'un semestre entier dans leur service, au Dr KAPHAN, finalement presque professeur de son unité, à Caroline et Nadia qui ont encadré mes quelques mois de vasculaire. Merci à tout le 9^{ème} étage, à celles avec lesquelles je travaillerai de près : Emma, Annie et Aude-Marie pour votre gentillesse, vos enseignements et votre patience, Armelle pour ta disponibilité et ta gentillesse malgré ce poste de pneumologue attaché à la Timone (sache que la VNI aura maintenant moins de secret pour moi) ; ou de plus loin Tatiana et Frédérique (merci pour votre aide quotidienne lors de mon premier semestre). Et à tous les autres qui peuplent ce 9^{ème} étage, les IDE (Gaële, Pascale et Aïcha en tête, Anissa qui en est partie), la kiné Clémentine (merci pour le barbecue !), Carole et les secrétaires toujours de bonne humeur et pleines de motivation (Katia, Katinga et Chantal, merci encore) ainsi que Féfé et Nathalie, reines de leurs salles du bout du couloir ! Merci aux neurologues de Toulon dans un semestre où j'aurai probablement le plus appris et grandi dans la neurologie, au Pr ALLA, à Anthony, Solène et Delphine et toute leur équipe (une pensée à Simon et Myriam).

Merci à tous ceux croisés dans mes autres stages et qui ont fait de moi le médecin que je serai : les pédiatres d'Avignon, Karin et Rodolphe (et leur équipe paramédicale si chouette) à la Conception et aux réanimateurs (le Pr GAINNIER et son équipe : Julien, Lucas, Axel, Fouad, Jérémy, Elisa et Dominique) malgré leur aversion mesurée pour les neurologues, je me suis finalement sentie pas si mal accueillie (!), quel super semestre en votre compagnie, merci de m'avoir rassuré pour ma future gestion des urgences vitales.

Mais que seraient ces semestres sans mes coininternes...

A Emilie, la première (et l'unique !), merci pour tout, tu sais à quel point ça a été dur mais t'étais là ! J'espère qu'on ira plus souvent boire quelques bières et qu'on retournera vite à l'Ummagumma. Aux coininternes du bureau, Manon (à notre passion commune pour ma vie en l'air, ce soir peut-être que

moi aussi je serai un bœuf de Kobé, à vite pour des soirées parisiennes, merci pour la relecture tu me l'as bien rendue !), à Stan pour ta patience et ton amour de la science et de la neurologie et à Jean-Philippe (pour ces derniers mots réconfortants que je n'oublierai pas).

A Alizée ma neuropsychologue préférée, à notre amour commun du service, à ton adresse si marseillaise que je n'oublierai pas (heureusement que t'as changé pour une très bonne nouvelle !), à vite !!

Aux militaires : Pauline (à cette sonnerie de thrombolyse qui résonnera toujours dans ma tête avec nos douces voix, à ces restaurants sur la Ciotat et à tous ces chouettes moments passés ensemble) et à Guillaume (avec ton cœur sur la main, t'es devenu médecin bien avant moi finalement, il est loin ton premier semestre).

Aux civils de l'internat qui ont permis d'atténuer la grisaille d'un hiver toulonnais : Poulet (malgré ce que tu racontes), Thomas, Dara, Jess, Lilith.

Aux avignonnais, quelle épopée, que dire, que retenir !! A Sophia, de cointerne à coloc en passant par covoyageuse on aura vécu des sacrés trucs (Nenad, les garçons, Berlin, Bagan, Perpi...), j'espère qu'il nous restera encore mille trucs à découvrir (en attendant courage maintenant ça va être ton tour) ; à Juliette, merci pour cette coloc les filles (rassurez vous, Raz et l'appart se portent bien même s'il manque ta main verte pour égayer la terrasse) et merci à toi pour tes sourires, ton optimisme, j'espère qu'on se fera une petite session ski l'année prochaine ; à Xavier l'avignonnais par « alliance » et le coloc de transition (à ta machine à café, ton imprimante 3D et aux bières à partager qu'il me tarde de retrouver) ; à ma Perrine (aux voyages, au soleil et à la mer, au ski et à toutes les soirées à chanter à tue-tête qui nous attendent, courage à toi et merci pour le soutien, tu deviens ma jumelle de thèse ce soir) ; à ma Nina (même si tu seras loin je penserai fort à toi, au volley et à toutes ces jolies fêtes ensemble, j'espère que t'es partie avec ton bomba dans les valises) ; à mon Soja (ma rhum team, mon acolyte de la fan zone, ma partenaire de soirées, quel sacré été mojo que cet été 2016 !), à Noé (qui n'aime pas être cité, merci pour tout et bon vent à toi le breton sur une planche ou dans une future île lointaine), à Paulette (pour m'avoir remise au volley, et parce que je te vois pas assez souvent), à Guillaume (et ses T-shirts trop petits), à Toto (au bar aux gorilles et à Berlin-et à ton papa !), à Stan (et cette raclette qui m'attend), à Clem sur son île lointaine, à Alice (au squash qu'on avait commencé) et à Nico (toujours là, toujours partant, où est-ce qu'on part alors pour fêter mai ? à ton amour pour une bonne mousse bien fraîche en toute circonstance) et à sa douce (merci de réussir à filtrer quelques blagues...)

Aux garçons avec qui j'ai passé un an d'internat, Vincent (croulasse c'est quand même pas très classe) et Antoine (la science infuse mélangée à un parfum de foot sur un air de Booba qui va bien). Merci pour tout les gars, je me souviendrai toujours de ce repas du 1^{er} novembre après un an à vos côtés, dure dure la séparation pour moi. A Jojo l'anguille qui a fait partie de cette aventure les 6 premiers mois et à Carole qui a assuré les 6 suivants (c'était chouette de te retrouver après Toulon et de pas être seule avec les 2 énergumènes, heureusement que t'étais là pour proposer les apéros après le stage).

A Lucie, noyée dans ce monde d'internes qui fut ma co-stagiaire de sciences préférée, heureusement que t'étais là, à nos cafés et à nos cellules (et à ta thèse, une vraie pour toi !). A Constance pour ces 3 autres mois au laboratoire, merci pour tout et ces repas à 12h tout pile, je m'y suis bien habituée.

Merci d'ailleurs aux JNLF de m'avoir permis d'être nourrie et logée pendant mon année recherche qui a permis les fondations de ce travail.

Et à ce semestre, de thèse normalement, mais surtout de franche rigolade et de camaraderie. Ça a été la colonie de vacances à l'hôpital pendant 6 mois et j'ai rarement été aussi contente de me lever pour aller travailler le matin ! A Thomas, mon co-thésard avignonnais (sois mon guide ;-), montre moi le chemin de la thèse, merci de m'avoir fait travailler), à Bichon (pour cette relecture, pour ce champagne et pour tes crêpes sans gluten), à Justine (pour tes talents d'auteur et cette absence de stress), à Camille (pour toujours rendre service, pour cette virée à l'Estaque et parce que finalement on restera co-internes sans que tu deviennes mon interne !), à Marine (pour ta méconnaissance ethnique, Antilles / Algérie, mais pour tes dons de choipeau ?! courage pour ta thèse), à Marc (voilà un MIR qui sait ce qu'il veut), à Guillaume (on t'attend pour l'apéro !), à Thibault (allez Paris, je n'oublierai pas cette balle récupérée ballon au pied au cœur d'un match de foot et VNI) et à JB (ok JB-google, fais nous encore d'autres blagues !).

Aux autres internes de neuro avec qui je n'ai pas travaillé mais qui m'ont accompagné pendant tout cet internat. Ceux qui ne le sont plus : Lauréline (vive la montagne, vive ton mariage, vive les rhums arrangés), à Hanna, Boris et Sylvain (les forces tranquilles) à Amandine (devenue entre temps ma chef et partie vers de nouveaux horizons), Charline (la première chef de notre crew) et à ceux qui le sont toujours : Stéphan (parce qu'on resigne encore pour 2ans), Cyril (un jour promis je te dirai en avance ce que je veux faire), à Agnès (qui me précède de très peu, bien joué !), à Julie (de la surexcitée à la future endormie), à Etienne (qui suis mes pas, promis je me dépêche), à Sarah (que j'ai connu D4 !), à Noëlle (la réa c'est chouette, t'as bien choisi), à Marie (qui fut aussi ma D4, je suis contente de te retrouver là dans les piscines de Montpellier malgré mes atermoiements neurologiques, t'es au top !), à Sophie (et aux boîtes de nuit toulousaines), à Anaé, Clémentine, Sofiène, Léa, à l'avant-dernière promo (belle team) Bérangère, Alexandre, Florent, Vincent, Tanguy et aux derniers que je ne connais que peu Fred, Tatiana, Marine et Valentin. Et puis à Pierre, le pirate aventurier voyageur, amateur de bonnes choses (et de rhum donc !), rentre vite qu'on trinque !

Aux autres internes et rencontres marseillaises : à tout ceux qui ont gravité autour de la coloc rue Fénelon, pour ces sorties improbables et ces beaux moments partagés et à la team loutre de la Timone, vous avez été mes premiers copains, mes premiers repères marseillais, mes premiers rires et mes premières sorties, à nos restos du jeudi et toutes les belles choses qui en ont découlé. En particulier à toi Marie (il s'était dit à Paris qu'on se rencontrerait, ça n'a pas raté) et à toi Marie (à tes sourires sushi et aux autres souvenirs).

A ceux qui sont arrivés avec moi en ramenant un peu de KB avec eux et surtout à toi Priya, c'est un peu comme ci on avait toujours été copines de loin à KB et de près maintenant, finis vite ton voyage et reviens nous le raconter.

A tous mes copains de KB parce que c'est avec eux que j'ai grandi (et mes souvenirs de médecine de la fac à l'AS en passant par le CRIT sont avec vous), à toute cette promo ECN2012, euh non en fait 2013 c'est mieux ! A mon Kéké, à Léo, à Guillaume, à nos aventures péruviennes (et à ma Jum), à Charlooz (à nous le hit machine), à Nico (mon binôme), à Cécile (et à ta patience à gérer mes remontées de dernières minutes), à Cindyk, à Sarah, à Bridoux, à Cyrielle (et au lycée avec toi, merci pour la p1, merci pour la coloc, merci pour tout), à Ien-ien (ravie de t'avoir revue), à Joey (même si on

se sera pas assez vues à Marseille), à Laurete, à Titou (et à ses films), à ma Marie (quelle drôle et belle rencontre de P1, à notre grossesse de la D4).

Et merci à toute la vie en dehors de la médecine, heureusement qu'il y a pas que ça (même si ça prend quand même 4 pages).

Merci à mes colocs, Victor sur ses yachts, Camille à Luminy, de rester loin de cette médecine.

Merci à mes copines du volley et en particulier à ma Caro et à ma Poul (à tous nos souvenirs, Noirmoutier et la Turballe en tête mais pas que, ça va bientôt faire 15ans...) et à ma Raph et cette épopée extraordinaire qu'on s'est offerte de la Nouvelle Zélande à la Nouvelle Calédonie (au quad dans les vignes, à Terry, Mo, Rod et même Victorien en passant par Malamoutmout au milieu d'un décor de rêve).

Merci aux volleyeurs marseillais qui ont pris le relais et surtout au SMUC2 sans qui le SMUC1 ne serait rien ! Merci à toi Ju pour nos extras post-volley, à Cédric pour les stats (c'est un métier !), à toute l'équipe et à nos futures victoires...

Merci à toi Pierre, d'avoir été là beaucoup, pour ces nombreuses soirées à gare de Lyon et ces voyages au ski tous parsemés de souvenirs...

Merci à ma Bilos, grâce à laquelle il est au moins sorti quelque chose de bien de cette année en enfer, choisir MPSI et avoir la moyenne en français et en allemand, faut dire que c'était pas gagné. Les débilos ont survécu, la prépa a perdu ! Vive nous et vive les belles choses qui nous attendent.

Et enfin merci à toi ma Nina (probablement la plus vieille à être là ce soir), aux colonies de vacances (et à tous les autres anims que j'y ai croisés), à Shreck et Fiona, aux 5èmes, au hameau, à Béber et Manu, aux cafés parisiens, à Babouche et Raz, à nous !! Je t'aime fort !

A tous les autres amis que je n'ai pas cités mais que je garde dans un coin de la tête et au fond de mon cœur.

A ma famille, si petite en France, si grande au Bénin

A mes grands-oncles et tantes (en particulier ceux toujours là : Michel, Manou et Rita), mes oncles et tantes et mes cousins (vous êtes trop nombreux pour tous vous citer), ça y est, il est l'heure du Dr KOUTON ! Un jour qui sait je viendrai faire de la neurologie au Bénin...

A mon papi, merci pour cette grande famille que tu nous as offerte, tu es parti trop vite, je pense que tu serais fier (sans le dire !) aujourd'hui.

A Iya, tu l'auras vue la thèse d'un de tes petits enfants (et malgré la SNCF), merci pour tes débats politisés passionnés (ne t'inquiète pas tu es encore loin de nos malades en neurologie), merci pour ta culture, merci d'avoir aimé l'Afrique (avec Paul et Virginie) et de nous l'avoir faite découvrir.

A Mamie, même si tu n'as pas pu venir, il faudrait qu'un jour tu viennes à Marseille. Merci pour les choses simples. J'espère te voir vite.

A mes tantes, Sénami, Hélène et Chantal, à toutes être enseignantes, j'ai voulu changer de voie, c'est donc un peu grâce à vous si j'en suis là ! A Kenny et Jonathan, mes cousins, j'ai été votre père-Noël !

A Marc, mon parrain, merci pour tout, tu as gagné le titre du meilleur parrain, sache que je fais des envieux à la maison, merci pour le ski quand j'étais petite, merci pour la game boy de mes 10ans, merci de m'avoir gâtée aussi à 30ans... Et un bisou à toutes tes filles, surtout à toi Charlotte !

A William et Annabelle, ma fratrie ! Pour le premier, à nos retrouvailles quand on est devenus un peu plus grands (à trop être proches, l'adolescence a été difficile !), les soirées n'en ont été que meilleures, à tous ces moments partagés, à ces quelques points sur mon menton, à Junior que je te prêtais, à mon rôle de grande sœur qui me tient à cœur mais il est temps que tu deviennes un vrai business man ! A la seconde, à ton quart de siècle qui approche (et qui sait à la fin des caprices !) à des secrets partagés entre filles (parce qu'il faut au moins être sœurs pour ça), à ton amour, à ta chiantise de petite dernière, au voyage à Lisbonne et à tous ces autres beaux moments partagés. Continue de grandir et ne t'enterre pas dans le Nord, il y fait trop froid.

A mes parents pour tout ce que vous m'avez appris, tout ce que vous m'avez donné, tout ce qu'on a partagé et tout ce que vous m'avez aimée ! Peut-être que je vous le dis pas assez voire pas du tout (mais faut pas trop en demander !), mais je vous aime fort. Merci de toujours vous soucier de ce que je deviens, merci de nous avoir fait partager vos valeurs humaines et vos valeurs pratiques. Merci de nous avoir mis au sport quand on était petits (pas merci pour le vélo), merci de nous avoir transmis le goût de l'effort, merci de nous avoir fait comprendre que l'école c'était important et merci de nous avoir toujours soutenus pour en être arrivé là ! On vous le rendra !

Il y a probablement encore beaucoup à dire, et je me souviendrai par ailleurs toujours de mon premier cadeau d'interne, un livre relatant la psychanalyse du petit Prince, la phrase retenue par la famille en guise de remerciements était la suivante (et c'est celle que je vous livre pour achever ces remerciements) :

« L'essentiel est invisible »

Alors Merci à tous encore.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1. Le nœud de Ranvier dans le système nerveux périphérique et sa structure.....	3
2. Concept de la nodo-paranodopathie.	5
3. Données électrophysiologiques.....	7
4. La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.....	9
5. Objectifs.....	11
ARTICLE EN ANGLAIS, version soumise au JNNP	12
Abstract	12
Backgrounds	12
Methods	12
Results	12
Conclusion	12
Authors.....	13
Introduction.....	13
Materials and Methods	14
Patients.....	14
Cell culture and transfection	15
Flow cytometry	15
Cell binding assay.....	15
Immunostaining on tissue	16
ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)	16
Statistics.....	16
Results	16
Characterization of CIDP patients with antibodies against the node of Ranvier	17
Comparison between CIDP with and without antibodies against paranodal proteins	19
Discussion.....	22
ARTICLE EN FRANCAIS.....	25
Introduction.....	25
Matériels et méthodes.....	26
Patients.....	26
Culture cellulaire et transfection	27
Cytométrie en flux.....	27
Culture cellulaire et immunomarquage	27

Immunomarquage sur tissu et incubation in vitro	28
ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)	28
Analyse statistique	28
Résultats	29
Caractérisation des patients atteints de PIDC associées à des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier.....	29
Comparaison entre les patients PIDC avec et sans anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier	30
Discussion	31
CONCLUSION	35
REFERENCES	36
ANNEXES	39
Abreviations (anglais).....	39
Abréviations (français)	40
Figure 1.....	41
Tableau 1	42
Figure 2.....	43
Tableau 2	44
Tableau 3	45
Questionnaire envoyé aux neurologues	46
Fiche de renseignement clinique pour la recherche des anticorps anti-nœud de Ranvier	46
Critères EFNS/PNS (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010)	47

INTRODUCTION

1. Le nœud de Ranvier dans le système nerveux périphérique et sa structure

La myéline est formée par l'enroulement autour de l'axone d'une cellule de Schwann. La gaine de myéline forme une gaine isolante tout au long de l'axone à l'exception du nœud de Ranvier (ou étranglement annulaire décrit par Louis-Antoine Ranvier). Les fibres myélinisées sont organisées en quatre domaines : le nœud de Ranvier, le paranœud, le juxtapanœud et l'inter-nœud. La myélinisation des fibres nerveuses périphériques permet la propagation rapide et sûre du potentiel d'action. Ces derniers sont régénérés au niveau du nœud de Ranvier par des canaux sodiques voltage-dépendants.

L'agrégation des canaux sodiques est dépendante du contact axo-gliale médié à la fois par des protéines transmembranaires et cytoplasmiques (Faivre-Sarrailh and Devaux, 2013). La connaissance de la formation et de la composition du nœud de Ranvier a fortement progressé au cours des dernières années. Différentes organisations sont donc rapportées : une organisation anatomique (faite de 4 domaines) (Stathopoulos et al., 2015; Willison and Scherer, 2014), une organisation biophysique (correspondant à la distribution non uniforme des canaux ioniques) et une organisation moléculaire (protéines constituant le nœud et glycolipides responsables de la stabilité axogliale).

Au nœud de Ranvier, l'axone est à nu, seulement recouvert des microvilli des cellules de Schwann. Les canaux sodiques et canaux potassiques sont ancrés au cytosquelette d'actine au moyen de protéines cytosoliques : l'ankyrine G et la spectrine β IV. L'ankyrine G a un rôle primordial dans la formation du nœud de Ranvier tandis que la spectrine β IV semble nécessaire à la maintenance de complexes nodaux. Ce complexe cytosolique se lie à une molécule d'adhérence transmembranaire au niveau de l'axone qui est la neurofascine 186 (NF186). Cette protéine appartient à la famille L1 et présente une région cytoplasmique, un domaine transmembranaire, et une région extracellulaire glycosylée avec quatre domaines de type Fibronectin III, un domaine mucine, et six domaines de type immunoglobuline (Ig). Le contact axo-gliale au niveau du nœud est assuré par la liaison de la NF186 avec deux molécules d'adhérence gliales: la gliomédine et la neuron-glia-related cell adhesion molecule (NrCAM) qui sont sécrétées au niveau des microvillosités, terminaisons de la cellule de Schwann qui recouvrent le nœud de Ranvier.

La région paranodale est également fondamentale pour la formation du nœud de Ranvier et la propagation rapide de l'influx nerveux. L'espace intercellulaire y est particulièrement diminué et présente une jonction adhérente particulière appelée bandes transverses ou jonctions de type septée. Il s'agit d'un point de vue anatomique de boucle de myéline non compacte et fortement attachée. Les jonctions septées limitent le passage des solutés et des protéines transmembranaires du nœud de Ranvier vers l'inter-nœud. Elles sont constituées par un complexe protéique formé de trois molécules d'adhérence. On retrouve deux protéines axonales qui sont la contactine 1 (CNTN1) et la contactin

associated protein 1 (CASPR1, également appelée paranodine) ainsi qu'une protéine gliale, la neurofascine 155 (NF155). CASPR1 ne comporte qu'un seul segment transmembranaire, une courte queue C-terminale cytoplasmique et une grande région extracellulaire glycosylée comprenant plusieurs domaines protéiques. CNTN1 appartient à la famille L1, mais ne traverse pas la membrane et est attachée à la membrane par glypiation. Ces deux dernières forment un complexe hétérodimérique. L'association de ces deux protéines est indispensable pour l'adressage de CASPR1 à la membrane. Si l'une des protéines n'est pas présente, les jonctions paranodales ne peuvent se former, les boucles gliales sont mal attachées à l'axone avec une rupture du contact axo-glial et les bandes transverses sont absentes. Cela résulte en un ralentissement des vitesses de conduction. Ce complexe protéique est relié au niveau du cytosquelette par la protéine 4.1B en particulier au niveau de la queue cytosolique de CASPR1.

La dernière région précédant l'inter-noeud (qui correspond à de la myéline compacte) est la région juxtapanodale. Elle est caractérisée par un enrichissement en canaux potassiques voltage dépendants Kv1.1/1.2/1.4/1.6. Ces canaux sont associés à un complexe similaire à celui retrouvé au niveau du paranœud. On retrouve une protéine d'adhérence transmembranaire du côté axonal nommée CASPR2 qui se lie à la contactine 2 (ou transient axonal glycoprotéin1 ; TAG1) une protéine d'adhérence axonale. CASPR2 est ancrée au cytosquelette via la protéine 4.1B également présente au niveau juxtapanodal. En extracellulaire, ce complexe se lie la protéine contactine 2 également exprimée au niveau de la cellule de Schwann. Ce complexe est indispensable pour l'accumulation des canaux potassiques au niveau des juxtapanœuds.

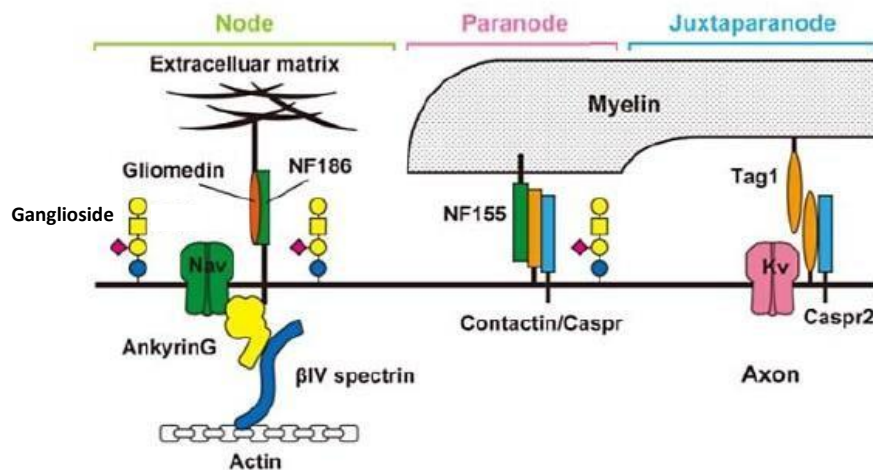


Figure 1 : Structure du nœud de Ranvier. D'après Uncini and Vallat, 2017

Au niveau de la région nodale, les canaux sodiques voltage dépendants (Nav) sont associés au complexe de molécules d'adhérence NFasc186 / gliomedin (/ NrCAM, non représenté sur ce schéma) via l'ankyrine G.

Au niveau de la région paranodale, le complexe NFasc155/CNTN1/CASPR1 forme les bandes transverses.

La région juxtaparanodale est caractérisée par un enrichissement en canaux potassiques voltage dépendants (Kv1).

Dans les PIDC, les auto-anticorps se fixent aux molécules d'adhérence et entraînent la dissociation des différents complexes axo-gliaux et la désorganisation du nœud et des boucles gliales, le tout entraîne une diminution de la vitesse de conduction. A noter, les gangliosides sont présents dans toutes les régions du Nœud de Ranvier.

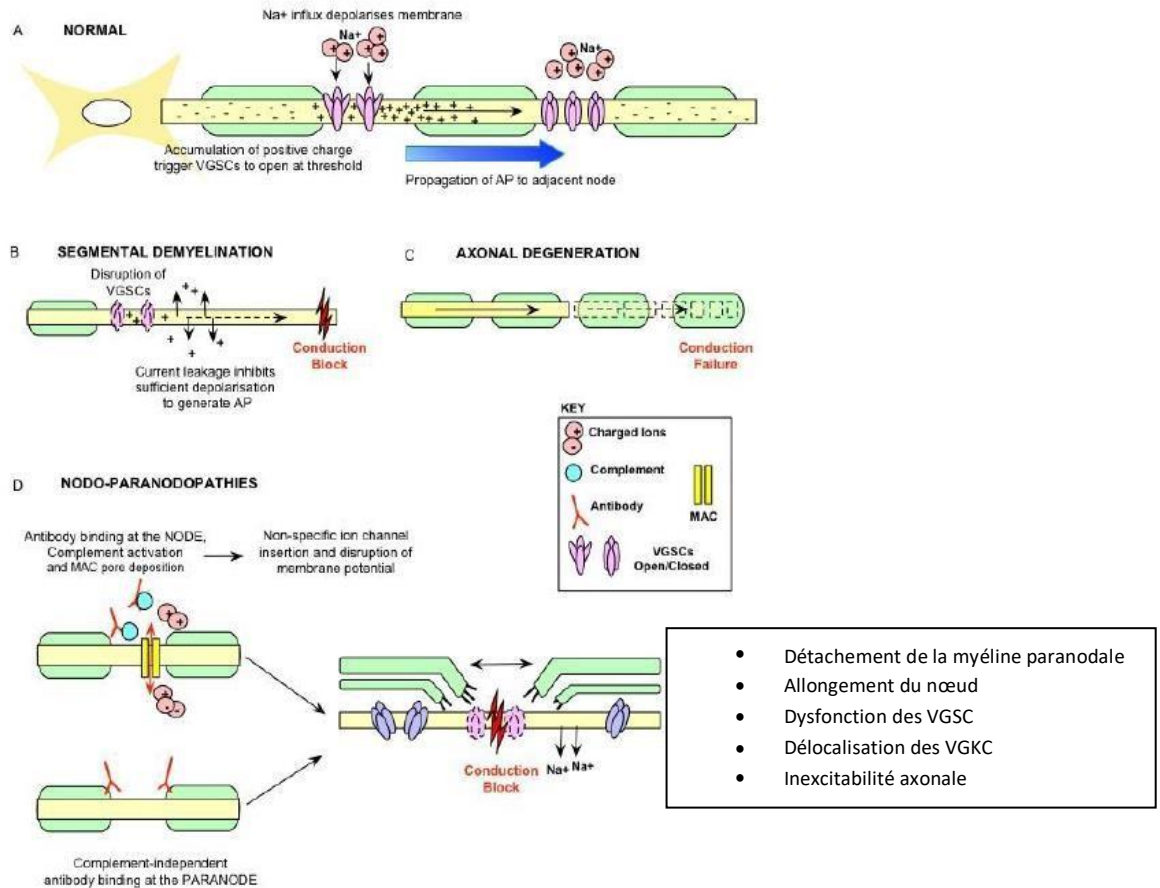
2. Concept de la nodo-paranodopathie.

Les neuropathies inflammatoires sont reconnues d'origine dysimmune et la connaissance de cette organisation protéique du nœud a permis la découverte de nombreuses cibles antigéniques.

On retrouve ainsi au niveau du nœud des anticorps dirigés contre les gangliosides responsables de pathologies comme les AMAN (Acute motor axonal neuropathy), les AMSAN (Acute motor and sensory axonal neuropathy), les NMM (neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction), les CANOMAD (Chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, monoclonal IgM paraprotein, cold agglutinins disialosyl antibodies) ; mais aussi dirigés contre la gliomédine (responsables de NMM et de PIDA (polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante aiguë)) ou la NF186 (responsables d'AMAN, de PIDA et de PIDC). Au niveau du paranœud, les anticorps identifiés sont dirigés contre d'autres gangliosides (responsables de variantes de syndrome de Guillain Barré comme le syndrome de Miller- Fisher ou la forme pharyngo-cervico-brachiale), contre la NF155, la CNTN1 et CASPR1 qui sont impliquées dans des polyradiculonévrites démyélinisantes. Au niveau du juxtaparanœud, aucune neuropathie spécifique n'a été retrouvée mais des associations avec des cas de neuromyotonie (associée aux anti-CASPR2) ont été rapportées (Fehmi et al., 2018).

C'est à partir des différentes variantes de syndrome de Guillain-Barré que les classifications électrophysiologiques actuelles ont été remises en question et qu'une nouvelle catégorie en prenant en compte ces biomarqueurs sérologiques est née : les nodo-paranodopathies.

En effet, Uncini et Kuwabara ont décrit en 2013 un continuum physiopathologique entre les blocs de conduction nerveuse (jusqu'alors caractéristiques de démyélinisation) et la dégénérescence axonale (Uncini et al., 2013; Uncini and Kuwabara, 2015). Les blocs de conduction « axonaux » étaient dus au détachement de la myéline paranodale, à l'allongement secondaire du nœud ce qui conduisait à une dysfonction ou une interruption des canaux sodiques dépendants du voltage, d'où une altération de l'homéostasie eau-ions et pour finir à une polarisation anormale de l'axone menant à un axone inexcitable. La dégénérescence axonale pouvait donc être secondaire aux blocs de conduction.



- Détachement de la myéline paranodale
- Allongement du nœud
- Dysfonction des VGSC
- Délocalisation des VGSC
- Inexcitabilité axonale

Figure 2 : Représentation schématique de la conduction saltatoire sur un axone sain et en fonction de différentes atteintes pathologiques. D'après Fehmi et al., 2018

A) L'accumulation de charges positives provoque l'ouverture des canaux sodiques, ce qui permet à un afflux de sodium de dépoláriser la membrane et de propager le potentiel d'action vers le nœud adjacent.

B) La démyélinisation conduit à la disparition des canaux sodiques voltage-dépendant (VGSC) et donc à une altération de la dépolárisation (d'où des blocs de conduction et un ralentissement de la conduction)

C) La dégénérescence axonale entraîne un échec de la conduction nerveuse (réversible ou non)

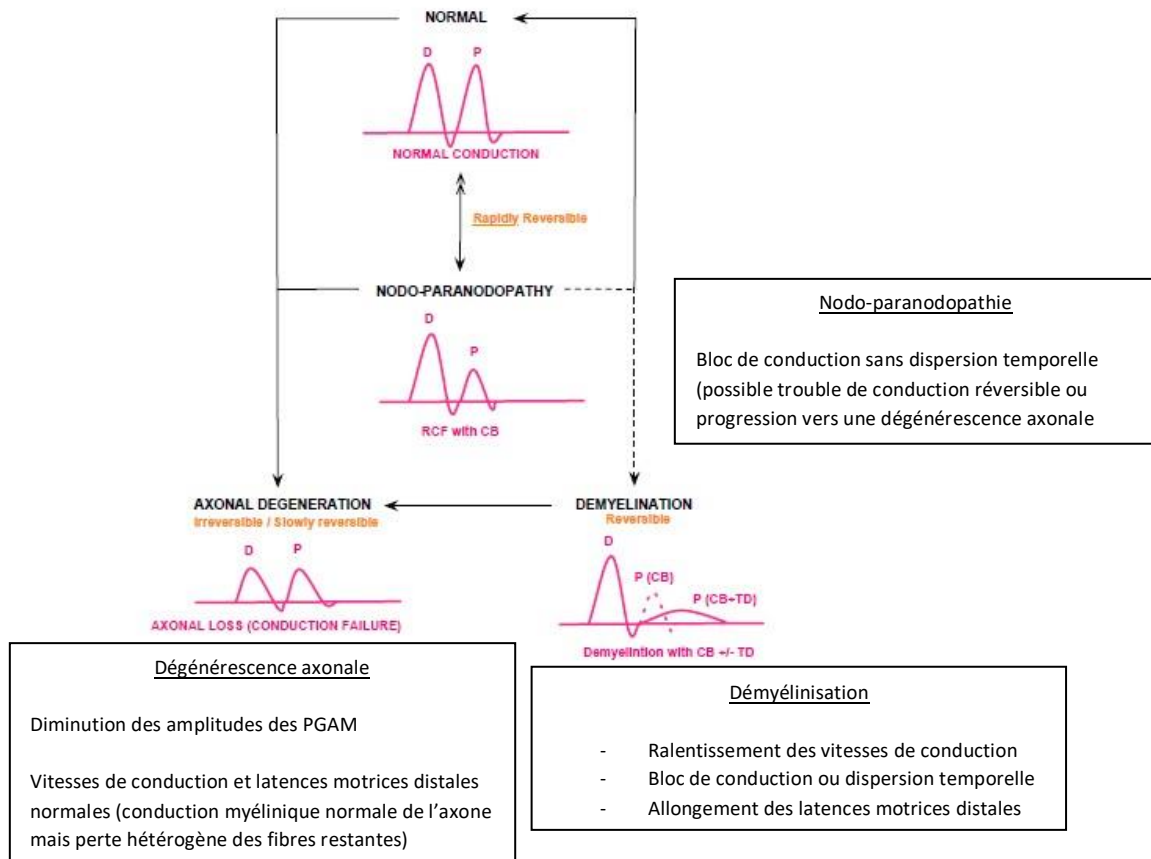
D) Les anticorps se fixent au niveau du nœud, activant la cascade immunologique (et l'activation du complément) ou au niveau du paranœud sans faire intervenir la cascade du complément et sont responsables d'une désorganisation structurale en association à l'absence de propagation du potentiel d'action.

3. Données électrophysiologiques

Traditionnellement, des blocs de conduction ou des vitesses de conduction nerveuse abaissées étaient en faveur d'une démyélinisation tandis que la dégénérescence axonale était caractérisée par des amplitudes diminuées des potentiels d'action moteurs (PGAM) et associée à un moins bon pronostic. Cependant, la notion de « reversible conduction failure » (RCF) a permis de mettre en évidence des atteintes axonales de bon pronostic avec des blocs de conduction sans vraie démyélinisation. Ceci était corrélé à une réaction dysimmune dirigée contre un antigène exprimé au niveau du nœud ou du paranœud (Uncini and Kuwabara, 2015).

De nouveaux critères, basés sur les électroneuromyogrammes (ENMG), ont ainsi été proposés pour les syndromes de Guillain Barré (par Rajabally et al. puis par Uncini et al.) comprenant : les PIDA, les Guillain Barré axonaux (AMAN et AMSAN), les « inexcitables » et les « équivoques ». Cette distinction apparaît comme importante pour le pronostic de la pathologie, en fonction de la réversibilité de la lésion nerveuse engendrée.

En effet, à la suite d'un bloc de conduction démyélinisant, la restauration de la conduction s'effectuera au moyen d'une augmentation de l'expression et de la densité des ions sodiques grâce à une remyélinisation, un processus relativement lent. La remyélinisation implique une désynchronisation de la conduction et donc la présence d'une dispersion temporelle. S'il y a dégénérescence axonale, il s'agit souvent d'une dysfonction de la pompe Na/K ce qui mène à une augmentation des ions Na⁺ axoplasmique donc à une dépolarisation de la membrane puis à une inhibition des canaux sodiques transitoires et ainsi à un échec de conduction. Si cette dysfonction persiste, on notera une inversion de l'échangeur Na/Ca avec une accumulation du calcium axoplasmique ce qui conduira à un clivage protéolytique, à des dommages mitochondriaux et également à une dégénérescence wallérienne (de mauvais pronostic). Un bloc de conduction axonal secondaire à la présence antigénique sera lui néanmoins réversible rapidement et sans dispersion temporelle par restauration de la pompe Na/K. Une atteinte axonale de ce type sera donc considérée comme de bon pronostic.



3 : Evolution des caractéristiques électrophysiologiques des Nodoparapathies. D'après Fehmi et al., 2018

Un bloc de conduction (CB sur le schéma) correspond à une diminution d'amplitude des PGAM (potentiel global d'action moteur) proximaux (P) par rapport aux distaux (D).

Un tracé peut revenir rapidement à la conduction normale (reversible conduction failure «RCF») chez certains patients, et on observera alors une amélioration clinique rapide et une normalisation du tracé à l'électroneuromyogramme. Cependant, cet état pourrait évoluer vers une dégénérescence axonale, révélée par une majoration de la diminution des amplitudes des PGAM. Quand il y a démyélinisation, le retour à la conduction normale peut être obtenu par remyélinisation, bien que cela soit long, et généralement on note la présence de dispersion temporelle (DT) (représentant différents degrés de myélinisation). A noter que les axones démyélinisés chroniquement peuvent ensuite dégénérer.

4. La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

La désorganisation des nœuds de Ranvier ainsi que les processus de démyélinisation sont responsables de pathologies démyélinisantes que ce soit au niveau central ou périphérique.

Nous nous sommes intéressés en particulier à une pathologie dénommée polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), qui présente des caractéristiques hétérogènes. En effet, il s'agit d'une maladie chronique, progressive et handicapante entraînant des déficits moteurs et sensitifs des quatre membres souvent symétriques et bilatéraux ainsi que des troubles de l'équilibre et de la coordination.

Les critères diagnostiques cliniques retenus pour une PIDC typique sont : une atteinte progressive chronique (évolution supérieure à 2 mois ou par poussées) avec un déficit sensitif de toutes les extrémités et un déficit moteur proximodistal symétrique en association à une aréflexie ou une hyporéflexie tendineuse des 4 membres. Les PIDC atypiques sont définies par une atteinte à prédominance distale ou une atteinte asymétrique ou une atteinte focale ou purement motrice ou purement sensitive (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010).

Les examens complémentaires permettant de conforter le diagnostic sont :

- une dissociation albuminocytologique à l'analyse du liquide cérébro-rachidien (avec moins de 10 éléments retrouvés et une hyperprotéinorachie)
- des signes de démyélinisation à l'ENMG (allongement des latences distales, réduction des vitesses de conduction, allongement des ondes F, présence de blocs de conduction ou de dispersion temporelle)
- la réalisation d'une biopsie de nerf (objectivant des signes de démyélinisation et ou de remyélinisation : bulbe d'oignon, infiltration de cellules mononuclées, œdème endoneural).
- la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) retrouvant des hypersignaux après injection de gadolinium et / ou une hypertrophie des racines nerveuses (cervicales, lombosacrées ou de la queue de cheval) ou du plexus brachial ou du plexus lombosacré
- Des anomalies de conduction périphérique sur les potentiels évoqués moteurs et sensitifs

Ces pathologies sont considérées comme dysimmunes et les traitements de référence comprennent les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), ainsi que les échanges plasmatiques. La réponse au traitement immunomodulateur est par ailleurs un des critères diagnostiques en faveur de PIDC.

Toutefois, les mécanismes immuns et physiopathologiques responsables de cette pathologie sont encore méconnus. Il a récemment été observé que certaines formes évoluaient par poussées avec des rémissions cliniques ou électrophysiologiques rapides ce qui laissait suggérer l'implication d'auto-anticorps ciblant le nœud de Ranvier. Depuis peu, il a été mis en évidence que des molécules d'adhérence du nœud de Ranvier et du paranœud sont la cible des auto-anticorps dans la PIDC : CNTN1 (Doppler et al., 2015; Miura et al., 2015; Querol et al., 2013), NF155 (Devaux et al., 2016;

Kadoya et al., 2016; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015; Querol et al., 2014), et récemment NF186 (Delmont et al., 2017). Ces anticorps sont d'isotype IgG4, isotype qui ne permet pas l'activation de la voie classique du complément. Ces auto-anticorps sont associés à des sous-groupes de patients atteints de PIDC présentant des signes cliniques distinctifs (comme la présence d'une ataxie ou d'un tremblement) et une absence de réponse aux IgIV. Au plan anatomopathologique, on ne retrouve pas les signes de démyélinisation habituels, mais une modification de l'ultrastructure avec une désorganisation de la région paranodale (Doppler et al., 2015; Koike et al., 2017; Vallat et al., 2017). Le profil électrophysiologique de ces PIDC a peu été décrit, certains rapportent une perte axonale et d'autres des signes de démyélinisation.

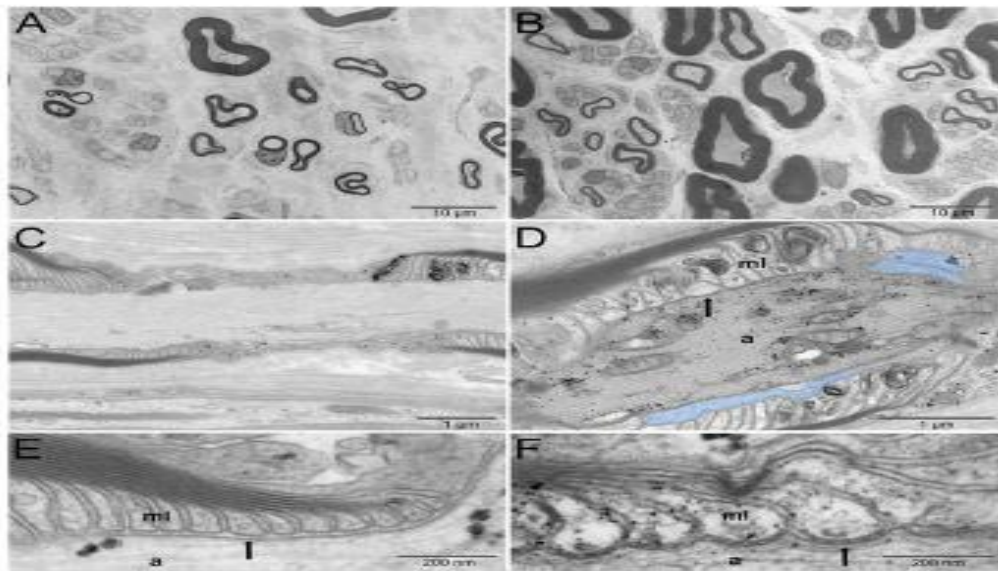


Figure 4 : Biopsie de nerf sural chez un patient ayant des anticorps anti-Nfasc155 montrant une altération de la région paranodale. D'après Vallat et al., 2017

A et B : coupes transverses de nerf sural chez le patient positif (A) et chez un patient séronégatif (B). On note la raréfaction des axones myélinisés de gros calibre.

C, D et E : Altération de l'ultrastructure du paranœud chez un patient positif (coupes longitudinales) : on observe un élargissement des nœuds de Ranvier (C) ce qui laisse suggérer une perte de la myéline. Des processus cellulaires (bleu) s'interposent entre la myéline et l'axone et sont responsables d'un élargissement entre l'axone (a) et les boucles de myéline (ml) ainsi que d'une perte des bandes transverses.

F : coupe longitudinale au niveau du para nœud chez un sujet sain.

5. Objectifs

L'objectif principal est donc de caractériser cliniquement, biologiquement et électrophysiologiquement ces PIDC associées aux anticorps dirigés contre les protéines du nœud de Ranvier dans une cohorte prospective multicentrique regroupant des centres hospitaliers français, suisses et belges. L'étude des sérums a été faite, après la mise au point de la technique, par cytométrie en flux, qui permet d'obtenir des résultats avec des données quantitatives. Dans un premier temps, nous chercherons si les caractéristiques des patients avec anticorps anti nœud de Ranvier de notre cohorte correspondent à celles rapportées dans les précédentes études.

Dans un second temps, il s'agira de décrire les troubles de la conduction nerveuse retrouvés dans ces PIDC et de les comparer aux ENMG de PIDC sans anticorps dans une cohorte de patients non sélectionnés suivis dans le service de neurologie de Marseille. En effet, au vu des données électrophysiologiques retrouvées pour les syndromes de Guillain Barré, se pose la question d'une atteinte plutôt axonale avec des blocs de conduction axonaux par atteinte antigénique au niveau du paranœud ou d'une atteinte démyélinisante caractéristique des PIDC sans anticorps.

ARTICLE EN ANGLAIS, version soumise au JNNP

Clinical, biological and electrophysiological description of a prospective and multicentric cohort of CIDP patients with antibodies against the node of Ranvier

Abstract

Backgrounds

Chronic inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) with antibodies against proteins of the node of Ranvier, Neurofascin 155 (Nfasc155) or Contactin (CNTN1), have been recently reported. Our objective was to characterize their clinical, biological and especially electrophysiological features in a prospective and multicentric cohort.

Methods

IgG4 antibodies against CNTN1 and Nfasc155 were assessed with flow cytometry in 411 CIDP patients. Fifty-five sera were also tested with cell-based assay, immunostaining on teased nerve fibers and ELISA techniques. Clinical and electrophysiological data were analyzed in positive patients and compared with those of 40 seronegative CIDP.

Results

The different diagnostic biologic assays showed no discrepancies. Twelve patients had IgG4 antibodies against Nfasc155 and 5 against CNTN1. Compared to other CIDP, these patients had more frequently: subacute onset (5/17), sensory ataxia (16/17), postural tremor (10/17) and ineffective intravenous immunoglobulins (IVIg) treatment (11/16). Nerve conduction studies showed in all cases a demyelinating sensory and motor neuropathy fulfilling the EFNS/PNS diagnostic criteria of CIDP. Conduction blocks or temporal dispersion were observed in 10/17 patients. Modified F ratio and terminal latency index were normal, excluding a demyelinating process predominating in the proximal part or in the distal part of the nerves. Electrophysiology did not permit to distinguish patients with and without antibodies against paranodal proteins.

Conclusion

Detection of antibodies against Nfasc155 and CNTN1 is clinically relevant because CIDP patients with IgG4 antibodies against paranodal proteins have specific characteristics and are usually resistant to IVIg therapy. Electrophysiology shows a demyelinating neuropathy undistinguishable from classical CIDP.

Authors :

KOUTON, Ludivine; BOUCRAUT, Joseph; DEVAUX, Jérôme; BRODOVITCH, Alex; TARD, Céline; ANTOINE, Jean-Christophe; CAMDESSANCHE, Jean-Philippe; CAUQUIL, cecile; CIRON, Jonathan; DARRIGOL, Sylvie; ECHANIZ-LAGUNA, Andoni; GARCIA, Jeanne; JUNTAS MORALES, Raul; KREMER, Laurent; KUNTZER, Thierry; LABEYRIE, Celine; LEGER, Jean-Marc; MERLE, Philippe Edouard; NOURY, Jean-Baptiste; ATTARIAN, Shahram; DELMONT, Emilien.

Introduction

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) is a group of acquired immune-mediated diseases. Symptoms are usually bilateral and symmetric, including motor and sensory impairment, and sensory ataxia. Nerve conduction studies and nerve biopsies are in favor of a primarily demyelinating process. Immune-modulating therapies such as corticosteroids (CTS), intravenous immunoglobulins (IVIg), plasma exchange (PE) and immunosuppressant drugs (IS) are therapeutic options for CIDP.

Large range of physiopathologic processes could explain the diversity of CIDP patients. Auto-antibodies directed against the node of Ranvier have been recently described, making it a new target of immune response (Devaux et al., 2012). The node of Ranvier is the excitable region of the axon where are regenerated the action potential. It is bordered by the paranodal regions where the myelinating Schwann cells closely contact the axons (Stathopoulos et al., 2015; Willison and Scherer, 2014). In some patients, the auto-antibodies are specifically directed against cell adhesion molecules of nodes of Ranvier, neurofascin-186 (Nfasc186) or of the paranodal region: contactin-1 (CNTN1), neurofascin-155 (Nfasc155) and contactin associated protein-1 (Caspr1).

Antibodies anti-Nfasc155 have been initially reported in patients with central and peripheral demyelination (Kawamura et al., 2013) but it has not been confirmed in a recent study (Cortese et al., 2016). Antibodies against Nfasc155 and CNTN1 are now specific biomarkers of a subgroup of CIDP patients. Both antibodies have an IgG4 isotype and have been associated with sensory ataxia, postural tremor, poor response to IVIg and ultrastructural modifications of paranodal junctions in nerves biopsies (Doppler et al., 2015; Koike et al., 2017; Miura et al., 2015; Querol et al., 2014; Vallat et al., 2017). The description of these auto-antibodies is recent and data concerning patients' follow-up and electrophysiological details have not been extensively reported.

Detection of IgG4 antibodies against Nfasc155, Caspr1, and CNTN1 has been proposed in routine in our laboratory for 18 months. The aim of this study was to characterize clinical, biological and electrophysiological features of CIDP associated with these antibodies in a prospective and multicentric cohort. We stressed our work on the description of the electrophysiological features, which have been poorly described.

Materials and Methods

Patients

CIDP patients' sera were collected from neurological departments throughout France, Belgium and Switzerland, and were prospectively screened in the laboratory of immunology of Marseille for antibodies against paranodal proteins of the node of Ranvier, CNTN1, Caspr1 and Nfasc155. In addition, a cohort of 40 seronegative CIDP patients seen in our reference center for neuromuscular diseases and ALS in Marseille, France, was compared to the patients seropositive for Nfasc155, Caspr1, or CNTN1. The 40 patients fulfilled probable or possible CIDP according to the EFNS / PNS criteria (2010). Informed consent was obtained from each participant. As data were obtained from available records, Ethics Committee approval was not required. Patients did not undergo any additional electrophysiological tests, imaging or cerebrospinal fluid examinations as part of the current study. Assessments were part of routine evaluation.

Epidemiologic, clinical and electrophysiological data were collected. Recorded parameters concerned: age, sex, disease progression (mode of onset), disease duration, affected site (central or peripheral), clinical signs (motor and sensory impairment, postural tremor, sensory ataxia, cranial nerves involvement, neuropathic pain), treatments and response, disability score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale), RODS (Rasch built overall disability scale), Rankin and nerve conduction study findings (demyelinating or axonal character, presence or not of conduction blocks). In addition, biological data were recorded: cerebrospinal fluid (CSF) biochemistry, CSF albuminocytologic dissociation, presence of monoclonal protein and complete electrophysiological data based on 8 nerves. The latter was bilaterally evaluated on median, ulnar, tibial and fibular nerves. Distal motor latency (DML), distal CMAP (compound muscle action potential) amplitude, sum of the CMAP amplitudes of all 8 nerves, motor conduction velocity at the forearm or at the leg, F-wave latency. Terminal latency index (TLI) was calculated using the formula: $\text{distal distance} / \text{forearm conduction velocity} / \text{DML}$. $\text{TLI} < 0,25$ was indicative of prominent distal conduction slowing. Modified F ratio (MFR) was calculated using the formula: $(\text{F-wave latency} + \text{DML} - 2 * \text{PML} - 1) / 2 * \text{DML}$, where PML is proximal motor latency. $\text{MFR} > 2.5$ for median nerve and >3.25 for ulnar nerve were indicative of prominent proximal conduction slowing (Attarian et al., 2001). DML, sensory nerve action potentials (SNAP) amplitudes and sensory conduction velocity were recorded on median, ulnar, sural and radial nerves. SNAP amplitudes of the sural, median and ulnar nerves were added to calculate a sum score of sensory amplitude. As CIDP is a symmetric disease, we chose to compare the mean value between left and right nerves.

Cell culture and transfection

Human embryonic kidney cells (HEK) were maintained in Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium (DMEM) supplemented with 10% fetal calf serum, 1% of L-glutamine and 1% of penicillin / streptomycin. Cells were plated in 6-well plates at a density of 300000 cells/wells. The day after, cells were transfected with plasmids encoding Nfasc155 or CNTN1 and Caspr1 (human constructs have been previously described (Devaux et al., 2016; Miura et al., 2015) associated with plasmid tdTomato using the transfection reagent JetPEI (Polyplus transfection). For antibodies detection, co-transfections were realized with 0.3µg of plasmid of tdTomato and 1.5µg of plasmids of interest diluted with 100µL of NaCl 150mM. Optimal cells expression was observed 48 hours after the transfection.

Flow cytometry

Approximately 200000 HEK cells were incubated in a volume of 100µL of PBS (phosphate buffered saline)-fetal calf serum-Sodium Azide 0.02%. Then, they were washed and incubated for 30min in a solution containing anti-human IgG antibodies (Biorad), anti-IgG subclass (IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4 antibodies (The Biding Site), anti-IgA or anti-IgM (Biorad), which were incubated with FITC (Fluorescein isothiocyanate) conjugated mouse monoclonal antibodies. After a new wash, cells were re-suspended in PBS solution containing 5mmol/L EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) and paraformaldehyde (PAF) 2%. Data were analyzed on a cytometer FACSCanto (Becton Dickinson) using the software FACSDiva. Transfected cells were differentiated from non-transfected cells according to red fluorescence. Auto-antibodies' fixation was evaluated with the value of FITC fluorescence (emission spectrum at 510nm). Results were expressed with the mean of fluorescence (MFI), by subtracting MFI of transfected cells and non-transfected cells (Δ MFI).

Cell binding assay

HEK cells were plated on poly-L-lysine coated glass coverslips in 24-well plates at a density of 50000cells/wells and were transfected using plasmid of interest and jetPEI. The day after, we changed DMEM for Opti-MEM (Life technologies) for another 24 hours. Immunostaining were realized on living cells, HEK cells were incubated with patient serum diluted at 1:50 in Opti-MEM for 20 min at 37°C then washed, fixed 20 min with PAF 2% in PBS, and cells were blocked with blocking solution (PBS + 5% fish skin gelatin + 0.1% Triton-X100) for 30 min. Then cells were incubated for an hour with mouse monoclonal antibodies against Myc (1:200) for Nfasc155 or a goat antiserum against CNTN1 (1:2000), and then for 30 min with secondary antibodies diluted 1:500 (anti-donkey against goat antibodies or human antibodies, or anti-mouse antibodies against human antibodies IgG1/2/3/4). Cells were washed, revealed with DAPI and mounted with Mowiol, and then examined using an Apotome fluorescence microscope (Carl Zeiss MicroImaging).

Immunostaining on tissue

Mice were sacrificed, and sciatic nerves were dissected and fixed for 1 hour with PAF 2% in a PBS solution at 4°C then rinsed in PBS. Nerves were teased and dried on glass slides (superfrost plus), then stored at -20°C. For immunostaining, teased fibers were permeabilized by immersion in -20°C acetone for 10 min, blocked at room temperature for 1 hour with blocking solution and incubated overnight at 4°C with sera diluted at 1:200. The slides were washed in PBS and incubated with Alexa conjugated secondary antibodies diluted at 1:500 for 1 hour then washed, revealed with DAPI and mounted with Mowiol before been examined using Apotome fluorescence microscope (Carl Zeiss MicroImaging).

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

96-well plates were coated overnight at 4°C with 50ng human recombinant Nfasc155 and CNTN1 proteins (diluted at 1µg/mL in PBS). Wells were blocked with 100µL of saturation solution containing sodium casein 0.5% with PBS-T (0.05% Tween 20 in PBS) for 1 hour and washed 6 times with PBS-T, then incubated overnight with sera diluted at 1:500 (1:100 for IgG subclass) in saturation solution. The day after, HRP conjugated secondary antibodies diluted 1:2000 in saturation solution were added for 1 hour at 37°C. ELISA was developed with SIGMAFASTOPD tabs and optical densities (OD) were measured at 450nm.

Statistics

Quantitative data were expressed in mean +/- standard deviation. Data were compared using a Student's T-Test or a Mann-Whitney test and qualitative data were compared with a Chi2 test or a Fisher's exact test depending on the population distribution. Statistical and ROC (receiver operating characteristic) analysis were performed using IBM SPSS statistics software (version 20). Statistical significance was set for a two-sided p-value <0.05.

Results

During a 18 months period, 411 sera were tested by flow cytometry. Of those, 12 were positive for IgG4 antibodies against Nfasc155, 5 for IgG4 antibodies against CNTN1, and none for Caspr1.

Five positive sera (3 against Nfasc155 and 2 against CNTN1) and 50 negative sera with flow cytometry assay were also tested with cell-based assay, immunostaining on teased nerve fibers and ELISA techniques (figure 1). There were no discrepancies between these four different techniques. The positive sera with flow cytometry labeled the paranodal region on teased nerve and were reactive either with Nfasc155 or CNTN1 with cell-based assay and ELISA assay. Negative sera with flow

cytometry were also negative with the other techniques. Flow cytometry is thus a sensitive and specific technique to detect antibodies against CNTN1 and Nfasc155.

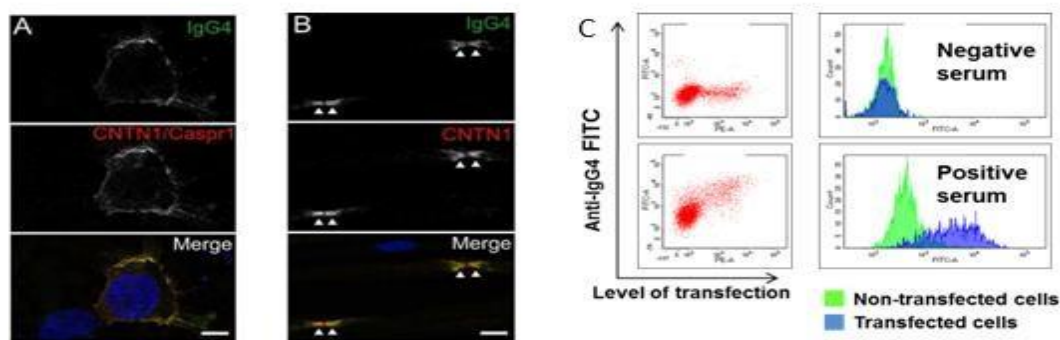


Figure 1: Antibody assays by flow cytometry and cell- and tissue-based immunohistochemistry

A-B: CNTN1/Caspr1-transfected HEK cells (A) and teased mouse sciatic nerves (B) were incubated with the serum from a CIDP patient positive for anti-CNTN1 IgG4 and goat anti-CNTN1 antibodies, then revealed with mouse anti-human IgG4 (green) and a donkey anti-goat IgG (red). Cell nuclei were revealed with DAPI (blue). CIDP patient IgG4 reacted specifically with CNTN1/Caspr1 on cell surface and against paranodal regions.

C: Flow cytometry result for two CIDP patients, respectively seronegative and seropositive for anti-CNTN1 antibody. HEK cells have been transfected with CNTN1, incubated with patients' sera, and revealed with secondary anti-IgG4 antibodies solution. Fluorescence on transfected cell (blue) and non-transfected cells (green) is compared. Positivity has been evaluated with the difference of fluorescence mean and summits. Analyze was performed with the application BD FACS Diva.

Characterization of CIDP patients with antibodies against the node of Ranvier

Data are summarized in table 1 and 2. Characteristics were strictly comparable between patients with anti-Nfasc155 antibodies or anti-CNTN1 antibodies (table 1), except for cranial nerve for which statistical analysis showed a trend of significance ($p=0.053$, only 1 patient anti-Nfasc155 out of 12, versus 3 patients anti-CNTN1 out of 5). We then aggregate the data of the patient with antibodies against Nfasc155 or CNTN1 in a single group called positive patients.

	IgG4 Ab antiNFasc155 positive	IgG4 Ab antiCNTN1 positive	AntiNFasc155 positive (review) ^a	AntiCNTN1 positive (review) ^b
Population Characteristics	N = 12	N = 5	n=74	n=20
Sex Ratio (Male/Female)	6/6	4/1	48/26	11/5
Age	52.33 (18)	66.6 (17)	29	63
Onset				
Acute	0/12	0/5		1/20 (5%)
Subacute	2/12 (17%)	3/5 (60%)	13/55 (24%)	5/20 (25%)
Chronic	10/12 (83%)	2/5 (40%)		14/20 (70%)
Clinical features				
Muscle weakness	10/12 (83%)	4/5 (80%)		20 (100%)
Sensory impairment	10/12 (83%)	4/5 (80%)		20 (100%)
Sensory ataxia	12/12 (100%)	4/5 (80%)	45/70 (64%)	14/16 (88%)
Tremor	8/12 (67%)	2/5 (40%)	31/70 (44%)	5/20 (25%)
Cranial nerve involvement	1/12 (8%)	3/5 (60%)	07/32 (22%)	
Neuropathic pain	5/12 (42%)	3/5 (60%)		
Treatments				
Use of CTS	11/12 (92%)	3/5 (60%)		14/20 (70%)
CTS Responder	8/11 (73%)	2/3 (67%)	34/70 (49%)	11/18 (61%)
Use of IVIg	11/12 (92%)	5/5 (100%)		15/20 (75%)
IVIg responder	4/11 (36%)	1/5 (20%)	16/70 (23%)	4/15 (27%)
use of PE	9/12 (75%)	1/5 (20%)		4/20 (20%)
PE Responder	5/9 (56%)	0/1 (0%)		2/4 (50%)
Use of IS	6/11 (55%)	3/5 (60%)		6/20 (30%)
IS Responder	4/6 (67%)	2/3 (67%)	2/2 (100%)	2/6 (33%)

Table 1: CIDP patients' features with antibodies directed against node of Ranvier and comparison with prior cohorts

Quantitative data are expressed in mean (standard deviation).

There was no significant difference between the populations except involvement of cranial nerves in our cohort between patients with Ab against CNTN1 and NFasc155 where p value is almost significant (0.053). $p < 0.05$ was considered significant

a : Taken from Devaux et al., 2016; Kadoya et al., 2016; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015; Querol et al., 2015, 2014

b: Taken from Doppler et al., 2015; Miura et al., 2015; Querol et al., 2013

Ab : antibody. CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. CNTN1: contactin 1. CTS: corticosteroids. PE: plasma exchange. IVIg: intravenous immunoglobulins. IS: immunosuppressive drugs. NFasc155: neurofascin 155. ONLS: Overall Neuropathy Limitation Scale. RODS: Rasch-built overall disability scale.

Average age was 56 years old (range 4-80). Onset of the disease was either subacute or chronic. Clinical features included muscle weakness and sensory impairment (82%), tremor (59%), sensory ataxia (94%), respiratory or deglutition failure (11%), neuropathic pain (47%). Cranial nerve involvement included peripheral facial palsy (3 patients) and bilateral facial palsy with ophthalmoparesis (1 patient). Dysautonomia was observed in 3 patients: 2 patients had orthostatic hypotension and one had dysuria. Clinical impairment was symmetric and bilateral, without argument for the diagnosis of Lewis and Sumner syndrome or focal CIDP. Disability was severe with a mean ONLS score of 4.5 and a mean Rankin score of 3. CSF study showed very high protein level (mean 2 g/l) in 12/17 (92%) patients.

Neurophysiological testing (Table 3) showed for the 17 patients a demyelinating process fulfilling the CIDP EFNS/PNS diagnostic criteria. DML and F waves latencies were prolonged. Motor conduction velocities were decreased. 10/17 patients (59%) had at least one conduction block or one

temporal dispersion on nerve conduction study. Terminal latencies index and modified F ratio were in normal range, excluding a demyelinating process predominant in the distal or proximal part of the nerves. CMAP amplitudes were decreased on tibial and fibular nerves. SNAP amplitudes were reduced in the median, ulnar and sural nerves with a non-length dependent distribution. Needle examination showed usually chronic neurogenic patterns with spontaneous activities.

Eleven patients (11/16, 69%) were resistant to IVIg treatment, whereas 10/14 (71%) showed good response to CST. PE and IS were tested in more than 50% of included patients and were effective in respectively 50% (5/10) and 60% (6/10).

Table 1 shows that these patients exhibit clinical features similar to those previously reported.

Comparison between CIDP with and without antibodies against paranodal proteins

Data are summarized in table 2 and 3 and in figure 2. On the 411 tested patients, clinical informations were only available for 295 samples (table 2). Patients with antibodies against paranodal proteins showed more frequently tremor (59% vs. 26%, $p=0.01$) and sensory ataxia (94% vs. 60%, $p=0.004$). Electrophysiology was more frequently in favor of a demyelinating process in positive patients (17/17 vs. 175/271, $p=0.015$), but conduction blocks were found in the same proportion in both groups. Positive patients received more frequently CST, PE, and IS. Treatments had the same efficacy except for CST which were more efficient in positive patients (71% vs. 37%, $p=0.02$). Few patients were good responders to IVIg in both groups (47% and 31%).

	IgG4 Ab positive CIDP	Ab negative CIDP (All)	Marseille cohort ab negative CIDP	p value Ab positive vs all cohort	p value Ab positive vs Marseille cohort
Population Characteristics	N = 17	N = 295	N = 40		
Male/Female	10/7	181/112	26/14	NS	NS
Disease duration (yr)	5 (6)	7 (7)	8 (7)	NS	NS
Age (yr)	56.53 (19)	58.29 (16)	62.28 (13)	NS	NS
Onset					
Acute	0/17 (0%)	32/285 (11%)	1/40 (3%)	NS	NS
Subacute	5/17 (29%)	60/285 (21%)	1/40 (3%)	NS	0.01
Chronic	12/17 (71%)	193/285 (68%)	38/40 (95%)	NS	NS
Clinical features					
Muscle weakness	14/17 (82%)	211/295 (72%)	33/40 (83%)	NS	NS
Sensory impairment	14/17 (82%)	227/295 (77%)	36/40 (90%)	NS	NS
Sensory ataxia	16/17 (94%)	175/292 (60%)	13/40 (33%)	0.004	0.044
Tremor	10/17 (59%)	76/292 (26%)	7/39 (18%)	0.009	0.04
Cranial nerve involvement	4/17 (24%)	27/292 (9%)	6/40 (15%)	NS	NS
Neuropathic pain	8/17 (47%)	30/121 (10%)	16/40 (40%)	NS	NS
Severity scale					
ONLS	4.5 (2)	4.3 (3)	3.5 (2.5)	NS	NS
RODS	44 (17)	58 (26)	60 (19)	NS	NS
Rankin	3 (1)	2 (1)	2 (1)	NS	NS
Nerve conduction study					
Demyelinating neuropathy	17/17 (100%)	175/271 (65%)	30/40 (75%)	0.015	0.02
Conduction block or temporal dispersion	10/17 (59%)	80/269 (30%)	17/40 (43%)	NS	NS
Axonal neuropathy	0/17	110/271 (41%)	10/40 (25%)	0.004	0.02
Treatments					
Use of CST	14/17 (82%)	114/255 (45%)	12/40 (30%)	0.004	< 0.001
CST Responder	10/14 (71%)	42/114 (37%)	8/12 (67%)	0.019	NS
Use of IVIg	16/17 (94%)	205/273 (75%)	34/40 (85%)	NS	NS
IVIg responder	5/16 (31%)	96/205 (47%)	28/34 (82%)	NS	0.001
use of PE	10/17 (59%)	53/243 (22%)	6/40 (15%)	0.002	0.002
PE Responder	5/10 (50%)	28/53 (53%)	3/6 (50%)	NS	NS
Use of IS	9/16 (56%)	47/239 (20%)	8/40 (20%)	0.02	0.006
IS Responder	6/10 (60%)	17/45 (38%)	5/6 (83%)	NS	NS
Biochemistry					
CSF albuminocytologic dissociation	12/13 (92%)		29/39 (74%)		NS
CSF protein amounts (g/L)	2 (1)		1 (1)		0.026
monoclonal gammopathy	1/12 (8%)		6/40 (15%)		NS

Table 2: Comparison of CIDP patients' characteristics with and without antibodies directed against the node of Ranvier

Quantitative data are expressed in mean (standard deviation). NS: non significant
 p<0.05 was considered significant

Ab: antibody. CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. CTS: corticosteroids. PE: plasma exchange. IVIg: intravenous immunoglobulins. IS: immunosuppressive drugs. ONLS: Overall Neuropathy Limitation Scale. RODS: Rasch-built overall disability scale.

To avoid selection bias and to better characterize the electrophysiological data, we secondly compared positive patients to 40 randomly selected CIDP patients lacking antibodies against Nfasc155, Caspr1, or CNTN1 followed in the referral center for neuromuscular diseases of Marseille (Table 2 and 3). Subacute onset, tremor, sensory ataxia were more usual in patients with antibodies against the node of Ranvier. Protein level was higher (2 g/l vs. 1, p=0.026) and IVIg were less efficient (5/16 vs. 28/34, p=0.001) in positive patients. CST, PE and IS were as effective in both groups.

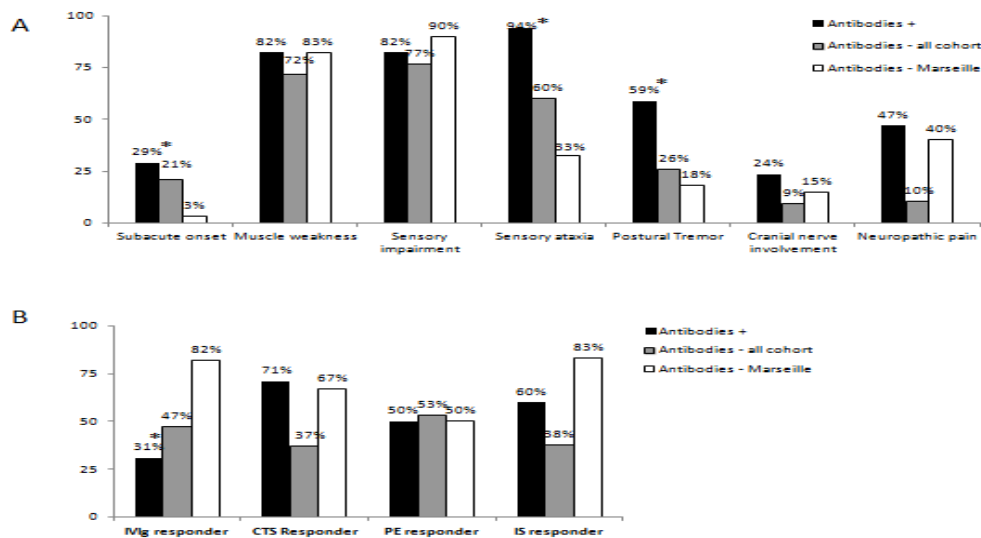


Figure 2: Comparison of CIDP patients with and without antibodies against paranodal proteins.

A : Clinical features for the 3 groups

B : Response to the treatments for the 3 groups

Patients had more frequently: subacute onset, sensory ataxia, postural tremor and ineffective IVIg treatment

*: p<0.05 patients with antibodies vs patients without antibodies from Marseille

CTS: corticosteroids, IS: immunosuppressant drugs, IVIg : intravenous immunoglobulins, PE: plasma exchange

Comparisons of electrophysiological studies are reported in table 3. Patients with antibodies against paranodal proteins presented stronger delays in DML on ulnar and median nerves, more prolonged F waves latencies on median nerves, a stronger reduction of nerve conduction velocities on median nerves and lowest sensory distal amplitudes on median and ulnar nerves. Number of conduction blocks and analysis of tibial, fibular and sural nerves were comparable in patients with and without antibodies. Despite these differences, ROC analysis of electrophysiological data did not give clear thresholds allowing distinguishing patients with and without antibodies with suitable sensitivity and specificity.

	Antibodies negative CIDP n=40	Antibodies positive CIDP n=17	p value
Motor nerve conduction study			
Distal motor latencies (ms)			
Median	5.43 (3)	7.23 (3)	0.029
Ulnar	3.8 (1)	5.1 (3)	0.02
Tibial	8.14 (8)	9.94 (5)	NS
Fibular	5.84 (3)	7.52 (4)	NS
CMAP Amplitude (mV)			
Median	5.67 (3)	6.95 (3)	NS
Ulnar	6.61 (3)	6.61 (3)	NS
Tibial	2.68 (3)	2.62 (3)	NS
Fibular	1.95 (2)	2 (1)	NS
Sum of CMAP	16.92 (8)	19.09 (9)	NS
Conduction velocities (m/s)			
Median	41.65 (11)	33.08 (12)	0.011
Ulnar	44.34 (14)	36.75 (14)	NS
Tibial	31.62 (12)	29.11 (13)	NS
Fibular	33.38 (11)	29 (11)	NS
F wave latency (ms)			
Median	32.70 (8)	42.65 (13)	0.029
Ulnar	34.35 (10)	37.79 (17)	NS
Tibial	60 (11)	67 (15)	NS
Fibular	56.51 (15)	56.38 (8)	NS
TLI			
Median	0.31 (0.1)	0.33 (0.1)	NS
Ulnar	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)	NS
MFR			
Median	1.14 (0.4)	1.13 (1)	NS
Ulnar	0.68 (0.4)	0.85 (0.4)	NS
Patients with Conduction blocks	13/40 (32.5%)	6/17 (35.3%)	NS
Patients with Temporal dispersion	4/40 (10%)	4/17 (23.5%)	NS
Sensory nerve conduction study			
Distal latencies (ms)			
Median	3.82 (3)	2.92 (2)	NS
Ulnar	2.89 (1)	2.50 (1)	NS
Sural	2.48 (1)	2.34 (1)	NS
Radial	2.35 (2)	1.85 (1)	NS
Amplitudes (microV)			
Median	8.92 (8)	3.71 (6)	0.033
Ulnar	9.41 (10)	2.79 (5)	0.002
Sural	6.51 (8)	6.44 (8)	NS
Radial	5.34 (11)	3.37 (5)	NS
Sum of median+ulnar+sural	24.85 (22)	12.54 (15)	0.041
Conduction velocities (m/s)			
Median	40.81 (16)	39.21 (18)	NS
Ulnar	38.81 (16)	41.42 (13)	NS
Sural	45.13 (14)	34.43 (19)	NS
Radial	41.53 (23)	35.49 (16)	NS
Needle examination			
Neurogenic chronic pattern	29/36 (81%)	14/16 (87.5%)	NS
Spontaneous activities	22/36 (61%)	10/16 (62.5%)	NS

Table 3: Comparison of electrophysiological data of CIDP patients with and without antibodies against the node of Ranvier

Quantitative data are expressed in mean (standard deviation). NS non significant
p<0.05 was considered significant

CMAP: compound muscle action potential. MFR: modified F ratio. SNAP: sensory nerve action potentials. TLI: terminal latency index.

Discussion

Detection of IgG4 antibodies against Nfasc155, Caspr1 and CNTN1 has been proposed in routine in our laboratory for 18 months. We report our results on the analysis of 411 sera from departments of Neurology throughout France, Switzerland and Belgium. Flow cytometry is a usual technique in our laboratory. It has already been used to detect antibodies against proteins of the node of Ranvier in previous studies (Beasley Shannon J. and Greer Judith M., 2015; Fujita et al., 2018; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015). We have tested 55 sera with 4 different assays including flow cytometry, cell-based assay, immunostaining on teased nerve fibers and ELISA without discrepancy between these tests. On positive sera, fluorescence intensity obtained with flow cytometry is correlated with OD obtained with ELISA (our observation; Kadoya et al., 2016). Compared to other assays, benefits of flow cytometry are: 1) to analyze a large number of sera at the same time; 2) to give objective numerical results that can be compared between samples; and 3) to allow detection of unspecific reactivity against non transfected cells (false positive). Quantification of the titer of the antibodies is of interest because their levels varied in parallel with the clinical and electrophysiological changes in CIDP patients with antibodies against NF155 (Fujita et al., 2018).

In this prospective cohort of 411 sera, we have detected 17 samples positive for IgG4 antibodies against paranodal proteins, with respectively 12 patients with anti-Nfasc155 antibodies and 5 patients with anti-CNTN1 antibodies. It represents an incidence of 4% of tested sera, corresponding to the lower range of incidence described in literature (range 4-16%) (Mathey et al., 2017; Ogata et al., 2015). It could be explained by several hypotheses. Firstly, other studies have retrospectively analyzed banks of sera of CIDP patients, whereas we have prospectively analyzed sera sent for a routine detection of antibodies against paranodal proteins. Secondly, only IgG4 antibody isotypes were considered as positive samples.

Clinical characteristics of the patients with antibodies against paranodal proteins fitted to prior descriptions. These patients show a higher frequency of subacute onset, sensory ataxia and postural tremor. There was a statistical trend to a more frequent involvement of cranial nerves in patients with antibodies against CNTN1, but this association must be confirmed in larger cohorts. Ataxia was previously associated with antibodies against CNTN1 (Doppler et al., 2015; Miura et al., 2015; Querol et al., 2013) and tremor with antibodies against Nfasc155 (Devaux et al., 2016; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015; Querol et al., 2014). In our study, patients with these different antibodies exhibit these symptoms in the same proportions and were not clinically distinguishable. Patients with antibodies against CNTN1 were thought to be older than patients with antibodies against Nfasc155, but mean age was similar in both populations in our study. We confirm that patients with antibodies against paranodal proteins have higher proteins amount in the CSF than other CIDP patients which correlates with hypertrophy and edema observed on the MRI (magnetic resonance imagery) of cervical and lumbar roots (Ogata et al., 2015).

In this cohort, nerve conduction studies showed a clear demyelinating neuropathy in all the CIDP patients presenting antibodies against paranodal proteins with conduction blocks, reduced nerve conduction velocities and prolonged DML and F waves latencies. The features of demyelination were heterogeneously distributed along the nerves without distal or proximal predominance. SNAP amplitudes were reduced with a non-length dependent distribution. Despite some statistical differences, it was impossible to determine an electrophysiological pattern permitting to distinguish seropositive from seronegative CIDP. The first description of CIDP with antibodies against CNTN1 (Querol et al., 2013) reported an axonal loss in 3 patients without determining if it was a primitive or a secondary axonal involvement. Recent publications (Delmont et al., 2017; Ogata et al., 2015) are in favor of a demyelinating neuropathy. An electrophysiological analysis of 13 patients with antibodies against Nfasc155 showed prolonged DML and F waves latencies (Ogata et al., 2015). A non-length dependent decrease of SNAP amplitudes was reported in other 3 patients with antibodies against Nfasc155 (Garg et al., 2017). Reversible conduction failure and slow remyelination process over few years have been published (Koike et al., 2018). In another case, clinical remission was associated with autoantibody depletion and disappearance of conduction block, suggesting a nodo-paranodopathy (Delmont et al., 2017).

Patients with antibodies against the node of Ranvier are usually not improved by IVIg. Only 5/16 (31%) were good responders to IVIg in our cohort. Difference was clearly significant when compared to the 40 non-selected CIDP patients from Marseille (28/34, 82%, $p=0.001$), but not when compared to the global cohort of the tested patients (96/205, 47%, $p>0.05$). This is likely due to a selection bias, as centers may have sent us samples for test especially if CIDP patients showed an atypical presentation or when patients were resistant to IVIg. Efficiency of CST and PE was similar in patients with and without antibodies against paranodal proteins. Response to IS was comparable but few patients have received rituximab at the time of the data collection (Querol et al., 2015). Positive patients received significantly more treatments, which could be explained by an initial failure to IVIg treatment and by a more severe impairment at disease onset.

Nfasc155 and CNTN1 are expressed at paranodal regions of the myelinated axons. These proteins maintain the close adhesion between the axon and the paranodal myelin loop, and help myelin insulation and rapid nerve propagation (Boyle et al., 2001). It has been recently proposed that Nfasc155- and CNTN1-positive CIDP patients should be included in the group of nodo-paranodopathy (Uncini and Vallat, 2017). This term was first employed to explain the physiopathology of acute motor axonal neuropathy (Uncini et al., 2013) where anti-ganglioside antibodies target the axolemma of the node of Ranvier and induce reversible or permanent conduction failures. In order to explain the reversible conduction failure in some patients, it was hypothesizing that autoantibodies may target the nodes of Ranvier and lead to functional alterations. Recently, we identified a subgroup of CIDP patients with anti-Nfasc186 IgG whose electrophysiological and clinical features fit with the concept of nodo-paranodopathy (Delmont et al., 2017). In these patients, electrophysiological examination

shows an "axonal" electrophysiological pattern with conduction blocks and reduced action potential amplitude. Neuropathies associated with antibodies against Nfasc155 or CNTN1 are tremendously different and are associated with a "demyelinating" electrophysiological pattern with reduced conduction velocities. Our study indicates that the electrophysiological characteristics of these patients cannot be distinguished from that of CIDP patients. However, more refined electrophysiological investigations such as axonal excitability studies support the hypothesis of a disruption of the paranodal seal (Garg et al 2017).

The clinical and electrophysiological differences between patients with antibodies to Nfasc186 or paranodal proteins are likely related to the different pathogenic mechanisms of these antibodies. In CIDP associated with antibodies against Nfasc155 or CNTN1, skin and sural nerve biopsies show disorganization of the paranodal region and a node lengthening observed on nerve biopsies (Doppler et al., 2015; Koike et al., 2017; Vallat et al., 2017). IgG4 anti-CNTN1 antibodies has been shown to block the interaction of Caspr1/CNTN1 complex with Nfasc155 (Labasque et al., 2014) and infiltrate paranodal regions (Manso et al., 2016). This mechanism is likely responsible for the disorganization of the paranodal regions and conduction slowing. In keeping, in Caspr1 deficient mice, there is a disappearance of the Caspr1/CNTN1/Nfasc155 complex (Boyle et al., 2001). Interestingly, these mice have electrophysiological features of a demyelinating neuropathy with reduced conduction velocities.

Routine detection of antibodies against proteins of the node of Ranvier permits to adapt the therapy and to improve the prognosis in a subgroup of CIDP patients. Even if it's concern a minority of CIDP patients, finding these auto-antibodies allow understanding of new physiopathologic concepts and so, new classification with identification of different antigenic targets and new mechanisms of nerve lesion. Global understanding of electrophysiology should be reevaluated with possibly the loss of the actual dichotomy "demyelinating versus axonal" because we found here that a paranodopathy can lead to a demyelinating neuropathy.

ARTICLE EN FRANCAIS

Titre : Description clinique, biologique et électrophysiologique d'une cohorte prospective et multicentrique de patients atteints de PIDC avec des auto-anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier

Introduction

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) sont des pathologies acquises dysimmunes. Elles sont responsables de déficits sensitifs et moteurs souvent symétriques et bilatéraux, de troubles de l'équilibre et de la coordination. Des critères de démyélinisation électrophysiologiques et anatomo-pathologiques permettent d'en affirmer le diagnostic. Le traitement repose sur une thérapie immunomodulatrice avec l'utilisation de corticoïdes (CTC), d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), d'échanges plasmatiques (EP) ou d'immunosuppresseurs (IS).

Différents processus physiopathologiques permettent d'expliquer la diversité phénotypique des patients atteints de PIDC. Le nœud de Ranvier semble être une des cibles de la réponse immune avec la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre celui-ci (Devaux et al., 2012). C'est en effet au niveau du nœud de Ranvier que sont générés les potentiels d'action. Il est bordé par les régions paranodales où les cellules de Schwann myélinisées sont au contact de l'axone (Stathopoulos et al., 2015; Willison and Scherer, 2014). Chez certains patients, les anticorps sont directement dirigés contre des molécules d'adhérence du complexe protéique situé au niveau de la région nodale (la neurofascine 186 (Nfasc186)) ou de la région paranodale : la contactine 1 (CNTN1), la neurofascine 155 (Nfasc155) et la contactine associated protein 1 (CASPR1).

Les anticorps anti-Nfasc155 ont initialement été rapportés chez des patients atteints de démyélinisation centrale et périphérique (Kawamura et al., 2013). Les anticorps anti-NF155 et anti-CNTN1 sont cependant maintenant des biomarqueurs spécifiques d'un sous-groupe de patients PIDC. Ce sont des isotypes IgG4 qui sont notés pour ces 2 auto-anticorps et ils sont associés à une ataxie proprioceptive, à des tremblements de posture, à une faible réponse aux IgIV et à des modifications de l'ultrastructure au niveau des jonctions septées sur biopsies nerveuses (Devaux et al., 2016; Doppler et al., 2015; Koike et al., 2017; Miura et al., 2015; Querol et al., 2014; Vallat et al., 2017). La description de ces auto-anticorps est récente et les données concernant leur suivi ainsi que les caractéristiques électrophysiologiques sont pauvres.

La détection des anticorps anti-NFasc155, anti-CASPR1 et anti-CNTN1 a été proposée en routine dans notre laboratoire depuis 18 mois.

L'objectif principal de cette étude était donc de caractériser cliniquement, biologiquement et

électrophysiologiquement ces PIDC associées aux anticorps dirigés contre les protéines du nœud de Ranvier dans une cohorte prospective multicentrique. Dans un second temps, il s'agira de décrire les troubles de la conduction nerveuse retrouvés dans ces PIDC jusqu'alors peu décrits.

Matériels et méthodes :

Patients

Les sérums de patients diagnostiqués PIDC de différents centres hospitaliers français, belges et suisses ont été analysés de façon prospective afin de mettre en évidence des auto-anticorps contre les protéines du paranœud (NFasc155, CNTN1 et CASPR1) dans le laboratoire d'immunologie de l'hôpital de La Conception à Marseille. En parallèle, une cohorte de 40 patients PIDC consécutifs séronégatifs issus du centre de référence Maladies Neuromusculaires et SLA de Marseille a été comparée aux patients pour lesquels les anticorps anti nœud de Ranvier avaient été retrouvés. Ces 40 patients remplissaient les critères diagnostiques de PIDC probable ou possible selon les critères EFN/PNS 2010. Les cliniciens responsables des patients dont nous avons testé les sérums nous ont communiqué les données cliniques et électrophysiologiques de ceux-ci au moyen d'un questionnaire où étaient colligées les informations suivantes : âge, sexe, évolutivité de la maladie (mode de début et année de début des symptômes), le siège de la pathologie (central et/ou périphérique), la présence ou non de signes cliniques (déficit moteur et sensitif, tremblement, ataxie, atteinte des paires crâniennes, douleur neuropathique), les traitements entrepris (et la réponse à ceux-ci), les scores de sévérité (ONLS, RODS, Rankin) et les caractéristiques électrophysiologiques (caractère démyélinisant ou axonal, ainsi que la présence ou non de blocs de conduction). Un consentement éclairé a été obtenu pour chaque patient. Comme les données ont été reprises à partir des dossiers disponibles, l'approbation du comité d'éthique n'était pas requise. Les patients n'ont pas subi de tests électrophysiologiques, d'imagerie ou d'exams du liquide céphalo-rachidien supplémentaires dans le cadre de la présente étude.

En plus des informations initiales, ont été recueillies chez les 40 patients suivis à Marseille et chez les patients avec anticorps anti paranœud des données biologiques (valeur de la protéinorachie, présence d'une dissociation albuminocytologique lors de l'étude du liquide céphalorachidien (LCR), présence d'une gammopathie monoclonale) et électrophysiologiques (données motrices et sensitives pour 8 nerfs). Ainsi, nous avons évalué pour les nerfs moteurs médians, ulnaires, tibiaux et fibulaires, droits et gauches, les latences motrices distales (LMD), les surfaces, les amplitudes des PGAM (potentiel global d'action moteur) distaux, les durées, les vitesses de conceptions motrices et les latences des ondes F et calculé la somme des amplitudes des PGAM distaux sur ces 8 nerfs ainsi que les indices de latences terminales (ILT) et les ratios modifiés des ondes F (MFR) aux membres supérieurs. Ils étaient respectivement calculés comme suit : $ILT = \text{distance distale} / \text{vitesse de conduction à l'avant-bras} / LMD$ (un $ILT < 0.25$ était en faveur d'un ralentissement de la conduction distale), $MFR = (\text{latence de l'onde F} + LMD - 2 * \text{latence motrice proximale} - 1) / 2 / LMD$ ($MFR > 2.5$ pour le nerf médian et 3.25 pour le nerf ulnaire était en faveur d'un ralentissement de la conduction proximale) (Attarian et al.,

2001). Pour les nerfs sensitifs médians, ulnaires, radiaux et saphènes droits et gauches, nous avons analysé les latences, les surfaces, les durées et les amplitudes et calculé la somme des amplitudes des potentiels sensitifs pour les nerfs médians, ulnaires et saphènes. La PIDC étant une maladie a priori symétrique, nous avons choisi de comparer la valeur moyenne des nerfs droits et gauches pour chaque valeur de chaque nerf étudié.

Culture cellulaire et transfection

Des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) ont été cultivées dans un milieu complet DMEM (Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium) associé à du SVF (sérum de veau foetal) 10%, 1% de L-glutamine et 1% de pénicilline/streptomycine). Les cellules étaient ensemencées dans des plaques de culture 6 puits dans ce même milieu à la concentration de 300000 cellules par puits.

Les plasmides utilisés pour la transfection étaient le tdTomatoRedFP et les plasmides codant pour les protéines d'intérêt NF155, CASPR1 et CNTN1. Les constructions ont été précédemment décrites (Devaux et al., 2016; Miura et al., 2015). L'agent transfectant était le jet PEI (polyplus transfection). Pour la détection d'anticorps, ont été réalisées des cotransfections avec 0.3µg de plasmide codant pour le tdTomato et 1.5µg pour la protéine cible dilués dans 100µL de NaCl 150mM. Le niveau d'expression optimal était observé à 48h de la transfection.

Cytométrie en flux

Environ 200000 cellules HEK étaient incubées dans un volume de 100µL de PBS (phosphate buffered saline)-SVF-Azide de sodium 0.02%. Elles étaient ensuite lavées et incubées 30mn dans une solution d'anticorps secondaires anti-IgG totales (Biorad), anti-IgG1, anti-IgG2, anti-IgG3, anti-IgG4 (The Binding Site), anti-IgA ou anti-IgM (Biorad) marqués au FITC (Fluorescein isothiocyanate). Après un nouveau lavage, les cellules étaient fixées en présence de PBS-EDTA5mM (ethylenediaminetetraacetic acid) contenant 2% de paraformaldéhyde (PAF). Les données étaient acquises sur un cytomètre FACSCanto (Becton Dickinson) et analysées avec le logiciel FACSDiva. Les cellules transfectées étaient différenciées des cellules non transfectées en fonction de la fluorescence rouge. La fixation des autoanticorps était évaluée par le niveau de fluorescence du FITC (pic du spectre d'émission à 510 nm). Les données étaient exprimées en moyenne de fluorescence (MFI) en réalisant la soustraction de la MFI observée sur les cellules non transfectées de la MFI observée sur les cellules transfectées (Δ MFI).

Culture cellulaire et immunomarquage

Des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) ont été ensemencées à une densité de 50 000 cellules par puits dans une plaque de 24 puits contenant des lamelles de verre préalablement traitées avec de la poly-L-lysine. Un jour après, les cellules ont été transfectées à l'aide de JetPEI pendant 24 heures, puis le milieu de culture a été remplacé avec de l'Optimem (Life technologies) et les cellules

ont été laissées 24 heures de plus en culture. Les immunomarquages en vivant ont été réalisés : les cellules HEK ont été incubées avec les sérums des patients dilués au 1/50 dans de l'Optimem pendant 20 minutes à 37°C puis lavées, fixées 20mn avec de la PAF2% dans du PBS et bloquées avec une solution de blocage (PBS + 5% fish skin gelatin + 0.1% Triton-X100) pendant 30 minutes. Les cellules ont été incubées avec l'anticorps primaire de chèvre contre la CNTN1 et la CASPR1 dilué au 1/2000 et un anticorps primaire de souris anti-Myc contre la NFasc155 (1/200) pendant une heure, puis pendant 30mn avec les anticorps secondaires (anticorps d'âne contre les anticorps de chèvre ou humains, ou anticorps de souris contre les isotypes d'anticorps humains IgG1/2/3/4) dilués au 1/500. Les cellules ont été lavées, révélées au DAPI, séchées et montées au Mowiol puis examinées en utilisant un microscope de fluorescence avec le mode Apotome (Carl Zeiss MicroImaging).

Immunomarquage sur tissu et incubation in vitro

Des souris ont été sacrifiées et leurs nerfs sciatiques disséqués, puis fixés pendant une heure avec de la PAF 2% dans du PBS sur de la glace. Après 3 lavages au PBS, les nerfs ont été dilacérés sur lame superfrost plus, puis congelés. Pour l'immunomarquage, le tissu a été post-fixé avec de l'acétone pendant 10 minutes à -20°C puis lavé une fois au PBS. Le tissu a ensuite été bloqué avec le tampon de blocage pendant une heure à température ambiante, puis incubé toute la nuit à 4°C avec les anticorps primaires et les sérums humains dilués au 1/200. Après trois lavages au PBS, le tissu a été incubé avec les anticorps secondaires dilués au 1/500 pendant 1 heure, puis lavé trois fois, marqué au DAPI et monté au Mowiol puis examiné en utilisant un microscope de fluorescence avec le mode Apotome (Carl Zeiss MicroImaging).

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

Des plaques à 96 puits étaient coâtées avec 50ng des protéines recombinantes NFasc155 et CNTN1 pendant toute la nuit à 4°C (diluées au 1µg/mL dans du PBS). Les puits étaient bloqués avec 100µL de solution de saturation contenant de la caséine de sodium (0.5%) et PBS-T (0.05% Tween 20 in PBS) pendant une heure et lavés 6 fois avec du PBS-T puis incubés toute la nuit avec les sérums dilués (1/500) dans la solution de saturation. Le lendemain, les anticorps secondaires (dilués au 1/2000 dans la solution de saturation) étaient ajoutés à 37°C pendant 1h. L'ELISA était ensuite développé avec des tablettes SIGMAFASTOPD et les densités optiques mesurées à 450nm.

Analyse statistique

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne +/- l'écart-type et ont été comparées en utilisant un test T de Student ou de Mann-Whitney, les données qualitatives ont été comparées avec un test de Chi2 ou un test exact de Fisher en fonction de la distribution paramétrique ou non des

populations. Les statistiques et les courbes ROC ont été obtenues en utilisant le logiciel statistique SPSS (version 20). Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

Pendant une période de 18 mois, 411 sérums ont été testés en cytométrie de flux. Nous avons mis en évidence pour 12 patients des anticorps anti-Nfasc155 d'isotype IgG4, pour 5 patients les anti-CNTN1 d'isotype IgG4 et aucun pour les anti-CASPR1.

Cinq sérums de patients positifs (3 anti-NFasc155 et 2 anti-CNTN1) et 50 sérums négatifs en cytométrie en flux ont également été testés en culture cellulaire, sur tissu et en ELISA (figure 1). Il n'y avait pas de résultats divergents entre ces 4 techniques. Les sérums positifs en cytométrie en flux marquaient la région paranodale sur les fibres des nerfs dissociées et montraient une réaction contre soit la NFasc155 soit la CNTN1 en culture cellulaire et en ELISA. Les sérums négatifs en cytométrie en flux étaient également négatifs avec les autres techniques. La cytométrie en flux apparaît donc comme sensible et spécifique pour la détection des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier.

Caractérisation des patients atteints de PIDC associées à des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier

Les données sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Les caractéristiques étaient strictement comparables entre les patients anti-NFasc155 et les anti-CNTN1 (tableau 1) en dehors de l'atteinte des paires crâniennes à la limite de la significativité ($p=0,053$, soit 1 patient sur 12 pour les anti-NFasc155 contre 3/5 patients anti-CNTN1). Cela nous a permis de regrouper les patients en un seul groupe nommé patients positifs (patients avec anticorps dirigés contre les protéines paranodales).

La moyenne d'âge au moment du prélèvement était de 56ans (de 4 à 80ans). Le début de la maladie était soit chronique soit subaigu (incluant un mode de début par poussées itératives). Les données cliniques retrouvaient un déficit moteur et sensitif dans 82% des cas, un tremblement postural dans 59% des cas, une ataxie proprioceptive dans 94% des cas, des troubles de la déglutition ou des difficultés respiratoires dans 11% des cas et des douleurs neuropathiques dans 47% des cas. L'atteinte des paires crâniennes correspondait à une paralysie faciale pour 3 patients ainsi qu'à une diplégie faciale associée à une ophthalmoparésie pour un patient. Une dysautonomie était observée pour 3 patients : 2 avaient une hypotension orthostatique et un avait une dysurie. Les déficits cliniques étaient symétriques et bilatéraux sans argument diagnostique pour un syndrome de Lewis et Sumner ou une PIDC focale. L'invalidité était sévère avec un score ONLS moyen à 4,5 et un Rankin moyen à 3. L'étude du LCR montrait une hyperprotéïnorachie élevée (moyenne de 2g/L) pour 12 des 17 patients.

Les données électrophysiologiques (tableau 3) montraient un processus démyélinisant pour les 17 patients et répondaient aux critères de PIDC établis par l'EFNS/PNS (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010). Les LMD et les latences des ondes F étaient augmentées. Les vitesses de conduction motrices étaient diminuées. Dix des 17 patients (59%) avaient au moins un bloc de conduction ou une dispersion temporelle à l'ENMG (électroneuromyogramme). Les ILT et les MFR étaient normales excluant un processus de démyélinisation prédominant sur les parties distale ou proximale des nerfs. Les amplitudes des PGAM étaient diminuées sur les nerfs tibiaux et fibulaires. La somme des amplitudes des potentiels sensitifs était diminuée pour les nerfs médians, ulnaires et saphènes avec une distribution non longueur dépendante. L'examen de détection montrait des tracés neurogènes chroniques avec des activités spontanées.

Sur les 16 patients ayant reçu des IgIV, onze étaient résistants à ce traitement alors que 10/14 (71%) montraient une bonne réponse aux CTC. Les EP et les IS étaient testés chez plus de 50% des patients et étaient efficaces respectivement dans 50% (5/10) et 60% (6/10) des cas.

Le tableau 1 montre que les patients avaient des caractéristiques cliniques similaires à celles déjà rapportées dans la littérature.

Comparaison entre les patients PIDC avec et sans anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier

Les données sont résumées dans les tableaux 2 et 3 et dans la figure 2. Sur les 411 patients testés, les informations cliniques étaient disponibles pour seulement 295 malades (tableau 2). Les patients avec des anticorps dirigés contre les protéines paranodales avaient plus fréquemment un tremblement (59% vs 26%, $p=0.01$) et une ataxie proprioceptive (94% vs 60%, $p=0.004$). L'étude électrophysiologique était significativement en faveur d'un processus démyélinisant (17/17 vs 175/271, $p=0.015$) mais les blocs de conduction étaient retrouvés dans les mêmes proportions dans les 2 groupes. Les patients positifs recevaient plus fréquemment des CTC, des IS et des EP mais les traitements avaient la même efficacité en dehors des corticoïdes qui étaient plus efficaces chez eux (71% vs 37%, $p=0.002$). Peu de patients répondaient aux IgIV dans les 2 groupes (47% et 31%).

Pour éviter les biais de sélection et mieux caractériser les données électrophysiologiques, nous avons comparé dans un second temps les patients positifs avec 40 patients CIDP consécutifs sans anticorps anti-NFasc155, anti-CNTN1 et anti-CASPR1 et suivis dans le centre de référence des maladies neuromusculaires de Marseille (tableaux 2 et 3). Un début subaigu, un tremblement, une ataxie proprioceptive étaient plus fréquents chez les patients positifs. Le taux de protéines dans le LCR était significativement plus haut (2g/L vs 1g/L, $p=0.026$) et les immunoglobulines étaient moins efficaces (5/16 vs 28/34, $p=0.001$) chez les patients positifs. Les CTC, les EP et les IS étaient efficaces dans les 2 groupes.

La comparaison des données électrophysiologiques est reportée dans le tableau 3. Les patients ayant des anticorps dirigés contre les protéines paranodales présentaient des LMD plus allongées pour les nerfs ulnaires et les nerfs médians, des latences des ondes F augmentées sur les nerfs médians, une réduction plus importante des vitesses de conduction motrices sur les nerfs médians et des amplitudes sensitives plus abaissées sur les nerfs médians et ulnaires. Le nombre de blocs de conduction et l'analyse des valeurs des nerfs tibiaux, fibulaires et saphènes étaient comparables pour les patients avec et sans anticorps. Malgré ces différences, les courbes ROC des données électrophysiologiques ne montraient pas d'éléments permettant de distinguer les patients des 2 groupes avec des valeurs de sensibilité et de sensibilité appropriées.

Discussion

La détection des anticorps d'isotypes IgG4 antiNFasc155, antiCNTN1 et anti-CASPR1 a été proposée en routine dans notre laboratoire pendant 18 mois. Nous rapportons ici l'analyse de 411 sérums de patients suivis dans des services de neurologie de France, de Suisse et de Belgique. La cytométrie en flux est un outil utilisé quotidiennement dans notre laboratoire. Elle a de plus déjà servi pour la détection des anticorps contre les protéines du nœud de Ranvier dans des études antérieures (Beasley Shannon J. and Greer Judith M., 2015; Fujita et al., 2018; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015). Nous avons testé 55 sérums avec 4 différentes techniques, incluant la cytométrie en flux, la culture cellulaire, l'immunomarquage sur tissu et l'ELISA sans divergence des résultats entre ces 4 méthodes. Pour les sérums positifs, l'intensité de fluorescence obtenue en cytométrie en flux est corrélée avec la densité optique obtenue en ELISA (notre observation; Kadoya et al., 2016). En comparaison aux autres outils, la cytométrie en flux a l'avantage : 1) de permettre l'analyse d'un grand nombre de sérums au même moment, 2) de donner des résultats numériques qui peuvent être comparés entre les différents échantillons et 3) de permettre la détection de réaction aspécifique contre les cellules non transfectées (et d'éviter les faux positifs). La quantification des titres des anticorps est intéressante car il semblerait que leur valeur serait corrélée aux modifications cliniques et électrophysiologiques des patients à anticorps anti-NFasc155 (Fujita et al., 2018).

Dans cette cohorte prospective de 411 patients, nous avons retrouvé 17 échantillons de sérums positifs contre les protéines paranodales (d'isotype IgG4) avec 12 patients anti-NFasc155 et 5 anti-CNTN1. Cela représente une incidence de 4% sur les sérums testés ce qui correspond aux valeurs basses des données de la littérature (de 4 à 16%) (Mathey et al., 2017; Ogata et al., 2015). Cela peut être expliqué par différentes hypothèses. En premier lieu, les précédentes études analysaient de façon rétrospective des banques de sérums de patients PIDC, alors que nous avons étudié nos échantillons de façon prospective lorsqu'ils étaient envoyés pour un examen de routine à la recherche d'anticorps contre les

protéines paranodales. Deuxièmement, seuls les isotypes IgG4 des anticorps étaient considérés comme des échantillons positifs.

Les caractéristiques cliniques des patients positifs correspondaient aux descriptions antérieures. Ainsi ces patients avaient un mode de début plus volontiers subaigu, une ataxie proprioceptive et un tremblement d'attitude. Il existe une tendance à la significativité pour une atteinte des paires crâniennes chez les patients ayant des anti-CNTN1 mais cette association devra être confirmée dans des cohortes plus nombreuses. L'ataxie était initialement décrite chez les patients avec des anti-CNTN1 (Doppler et al., 2015; Miura et al., 2015; Querol et al., 2013) et les tremblements chez les patients ayant des anticorps anti-NFasc155 (Devaux et al., 2016; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015; Querol et al., 2014). Dans notre étude, les patients séropositifs, quelque soit leur anticorps, avaient ces symptômes dans les mêmes proportions et n'étaient pas cliniquement distincts. Les patients ayant des anticorps anti-CNTN1 étaient plus âgés dans les études précédentes que les patients ayant des anticorps anti-NFasc155, mais l'âge moyen était comparable dans notre population. Nous avons également confirmé que les patients positifs avait une protéinorachie plus élevée que les patients séronégatifs ce qui est corrélé à une hypertrophie des racines et des plexus ou à de l'œdème sur ces structures observés à l'imagerie par résonance magnétique des racines cervicales et lombaires (Ogata et al., 2015).

Dans cette cohorte, l'étude de la conduction nerveuse a montré chez tous les patients atteints de PIDC avec des auto-anticorps, une neuropathie démyélinisante avec des blocs de conduction, une diminution des vitesses de conduction nerveuse, un allongement des LMD et des latences des ondes F. Il s'agissait d'une démyélinisation hétérogène dans sa distribution sans prédominance proximale ou distale. La somme des amplitudes des potentiels sensitifs était réduite avec une atteinte plutôt non longueur-dépendante. Malgré quelques différences statistiques, il était impossible de déterminer un pattern électrophysiologique permettant de distinguer les PIDC associées aux anticorps contre les protéines paranodales et les PIDC séronégatives. La première description des PIDC associées à des anticorps anti-CNTN1 (Querol et al., 2013) rapportait une perte axonale importante sans toutefois préciser s'il agissait d'une dégénérescence axonale primitive ou secondaire. Des publications récentes décrivaient plutôt des neuropathies démyélinisantes. L'analyse électrophysiologique de 13 patients atteints de PIDC avec des anticorps anti-NFasc155 retrouvait également un allongement significatif des LMD et des latences des ondes F (Ogata et al., 2015). Une diminution non longueur dépendante des amplitudes des potentiels sensitifs a été rapportée chez 3 autres patients ayant des anti-NFasc155 (Garg et al., 2017). Des troubles de la conduction réversibles (« reversible conduction failure ») et un processus de remyélinisation lent sur plusieurs années a été publié (Koike et al., 2018). Dans d'autres cas, une rémission clinique était associée à des anticorps indétectables et la disparition des blocs de conduction à l'ENMG suggérant une nodoparanodopathie (Delmont et al., 2017).

Les patients ayant des anticorps dirigés contre les protéines paranodales sont décrits comme non répondeurs à un traitement par IgIV. Pour seulement 5 patients sur 16 (31%) dans notre cohorte, le traitement par IgIV était considéré comme efficace. La différence était clairement significative si on la comparait au groupe de 40 patients non sélectionnés et séronégatifs de Marseille (28/34, 82% ; $p=0.001$), mais pas lorsqu'on la comparait à la cohorte globale de patients testés (96/205, 47% ; $p>0.05$). Ceci était probablement dû à un biais de sélection, les différents centres nous ayant envoyé des sérums de patients qui présentaient des PIDC atypiques ou qui étaient justement résistants aux traitements et qui pouvaient donc correspondre aux critères décrits dans la littérature. L'efficacité des CTC et des EP était similaire chez les patients séropositifs et séronégatifs. La réponse aux IS était comparable également mais peu de patients avaient reçu du Rituximab au moment de la collecte des données. Ce traitement est actuellement considéré comme une alternative thérapeutique efficace pour les patients avec anticorps anti protéines paranodales (Querol et al., 2015). Les patients positifs recevaient significativement plus de traitements ce qui peut s'expliquer par un échec initial des IgIV et par une atteinte sévère au début de la maladie.

La NFasc155 et la CNTN1 sont exprimées au niveau de la région paranodale des axones myélinisés. Ces protéines permettent de maintenir un contact entre l'axone et la boucle de myéline paranodale et de faciliter la propagation rapide de la conduction nerveuse grâce aux propriétés isolantes de la gaine de myéline (Boyle et al., 2001). Il a récemment été proposé que les patients atteints de PIDC associée à des anti-NFasc 155 et anti-CNTN1 soient inclus dans le groupe des nodoparanodopathies (Uncini and Vallat, 2017). Ce terme avait été employé pour la première fois pour expliquer la physiopathologie des neuropathies aiguës axonales motrices (Uncini et al., 2013) pour lesquelles les anticorps anti-gangliosides étaient dirigés contre l'axone au niveau du nœud de Ranvier et étaient responsables de troubles de la conduction réversibles ou permanents. Afin d'expliquer la réversibilité de ces troubles de conduction, l'hypothèse retenue était que les anticorps ciblaient les nœuds de Ranvier et conduisaient à des altérations fonctionnelles. Il y a peu, nous avons identifié un sous-groupe de patients PIDC avec des anticorps anti-NFasc186 qui répondaient aux critères cliniques et électrophysiologiques de nodopathies (Delmont et al., 2017). Chez ces patients, l'ENMG montrait un profil électrophysiologique axonal avec des blocs de conduction et des amplitudes des potentiels d'action diminuées. Les neuropathies associées aux anticorps anti-NFasc155 et anti-CNTN1 semblent franchement différentes puisqu'elles sont associées à un profil électrophysiologique démyélinisant avec des vitesses de conduction réduites. Notre étude prouve que les caractéristiques électrophysiologiques de ces patients ne peuvent être distinguées de celles des autres patients PIDC. Cependant, des investigations électrophysiologiques plus fines telles que les études d'excitabilité axonale soutiennent l'hypothèse d'une perturbation de la région paranodale (Garg et al., 2017).

Les différences cliniques et électrophysiologiques entre les patients avec des anticorps anti-NFasc186 et ceux avec des anticorps contre les protéines paranodales sont probablement liées à des mécanismes

pathogéniques différents entre ces anticorps. Dans les PIDC associées aux anticorps anti-NFasc155 ou anti-CNTN1, les biopsies de peau ou de nerf saphène montrent une désorganisation de la région paranodale et un allongement du nœud (Doppler et al., 2015; Koike et al., 2017; Vallat et al., 2017). Les IgG4 anti-CNTN1 sont responsables d'un blocage de l'interaction du complexe CASPR1-CNTN1 avec la Nfasc155 (Labasque et al., 2014) et infiltrent la région paranodale (Manso et al., 2016). Ce mécanisme est responsable de la désorganisation observée et d'un ralentissement de la conduction. Chez les souris déficientes en CASPR1, il y a une disparition du complexe CASPR1-CNTN1-Nfasc155 (Boyle et al., 2001) et la constitution d'une neuropathie périphérique caractérisée par des ralentissements des vitesses de conduction nerveuse.

La détection en routine des anticorps dirigés contre les protéines du nœud de Ranvier permet d'adapter le traitement de patients appartenant à un sous-groupe de PIDC. Même si cela concerne une minorité de patients, trouver ces auto-anticorps permet de comprendre de nouveaux concepts physiopathologiques et d'établir de nouvelles classifications avec l'identification de différentes cibles antigéniques et de nouveaux mécanismes de lésions nerveuses. La compréhension globale des données électrophysiologiques pourra être réévaluée avec la possibilité de la perte de la dichotomie actuelle «processus démyélinisant versus processus axonal» puisque nous retrouvons ici qu'une paranodopathie peut mener à une neuropathie dite démyélinisante à l'ENMG.

CONCLUSION

Ce travail a permis de caractériser un sous-groupe de patients atteints de polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). En effet, nous avons établi au cours de ce travail que 4% des PIDC sont associées à des anticorps dirigés contre le nœud de Ranvier, les anticorps anti-neurofascine 155 et les anticorps anti-contactine 1. Cette atteinte la rattache à une nouvelle entité dénommée nodoparanodopathie.

Il s'agit de la première étude prospective sur le sujet. Notre cohorte regroupait 411 patients issus de plusieurs hôpitaux francophones (France, Suisse, Belgique) pour lesquels nous avons étudié les sérums en cytométrie de flux. Dix-sept patients étaient positifs pour les anticorps anti nœud de Ranvier (12 auto-anticorps anti-neurofascine 155 et 5 anti-contactine 1). Au cours de cette étude, nous avons pu confirmer les caractéristiques cliniques des patients déjà mises en évidence au cours des précédentes études ; en plus du déficit sensitivo-moteur propre à l'atteinte périphérique de cette maladie, les patients présentent 2 signes cliniques distinctifs : un tremblement et une ataxie proprioceptive. Dans la littérature, ces PIDC sont également distinguables par rapport aux PIDC sans ces auto-anticorps, par une résistance au traitement de première intention que sont les immunoglobulines intra-veineuses, nos résultats répondaient également à ce critère.

L'originalité de ce travail consistait en l'étude plus fine des données électrophysiologiques de ces malades, ce qui n'avait pas été rapporté pour le moment. Nous avons donc comparé dans un second temps notre groupe de patients positifs à un groupe de 40 patients PIDC séronégatifs suivis à Marseille. Ceci nous a permis d'établir que ce sous-groupe de PIDC correspond, à l'électroneuromyogramme, à une polyneuropathie sensitive et motrice démyélinisante sans critère spécifique permettant de la distinguer d'une PIDC sans auto-anticorps. Nous n'avons pas mis en lumière d'atteinte axonale comme cela aurait pu être suggéré par l'atteinte des anticorps au niveau du complexe protéique axoglial formé par les molécules cibles (la neurofascine 155 et la contactine 1).

Même s'il s'agit d'une minorité de patients, retrouver ces autoanticorps permet de comprendre et d'aboutir à de nouveaux concepts physiopathologiques et par conséquent à de nouvelles classifications avec identification de cible antigénique et de mécanisme d'action d'atteinte nerveuse. A fortiori, cela permettra l'amélioration des critères diagnostiques et pronostiques de ces pathologies et permettra une meilleure prise en charge thérapeutique. La compréhension globale de l'électrophysiologie va pouvoir être réévaluée avec possiblement la perte de la dichotomie actuelle « démyélinisant versus axonal », puisqu'on retrouve ici une nouvelle maladie classée dans le groupe des paranodopathies avec une atteinte démyélinisante secondaire à une lésion de l'axone au niveau du nœud de Ranvier.

REFERENCES

- Attarian, S., Azulay, J.P., Boucraut, J., Escande, N., Pouget, J., 2001. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathies. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 112, 457–463.
- Beasley Shannon J., Greer Judith M., 2015. Autoantibodies and their potential roles in diseases of the nervous system. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 6, 370–386. <https://doi.org/10.1111/cen3.12269>
- Boyle, M.E., Berglund, E.O., Murai, K.K., Weber, L., Peles, E., Ranscht, B., 2001. Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron* 30, 385–397.
- Cortese, A., Devaux, J.J., Zardini, E., Manso, C., Taieb, G., Carra Dallièrè, C., Merle, P., Osera, C., Romagnolo, S., Visigalli, N., Piscosquito, G., Salsano, E., Alfonsi, E., Moglia, A., Pareyson, D., Marchioni, E., Franciotta, D., 2016. Neurofascin-155 as a putative antigen in combined central and peripheral demyelination. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* 3, e238. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000238>
- Delmont, E., Manso, C., Querol, L., Cortese, A., Berardinelli, A., Lozza, A., Belghazi, M., Malissart, P., Labauge, P., Taieb, G., Yuki, N., Illa, I., Attarian, S., Devaux, J.J., 2017. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain J. Neurol.* 140, 1851–1858. <https://doi.org/10.1093/brain/awx124>
- Devaux, J.J., Miura, Y., Fukami, Y., Inoue, T., Manso, C., Belghazi, M., Sekiguchi, K., Kokubun, N., Ichikawa, H., Wong, A.H.Y., Yuki, N., 2016. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 86, 800–807. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002418>
- Devaux, J.J., Odaka, M., Yuki, N., 2012. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome. *J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS* 17, 62–71. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00372.x>
- Doppler, K., Appeltshausen, L., Wilhelmi, K., Villmann, C., Dib-Hajj, S.D., Waxman, S.G., Mäurer, M., Weishaupt, A., Sommer, C., 2015. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 720–728. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309916>
- Faivre-Sarrailh, C., Devaux, J.J., 2013. Neuro-glial interactions at the nodes of Ranvier: implication in health and diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 7, 196. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00196>
- Fehmi, J., Scherer, S.S., Willison, H.J., Rinaldi, S., 2018. Nodes, paranodes and neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89, 61–71. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315480>
- Fujita, A., Ogata, H., Yamasaki, R., Matsushita, T., Kira, J.-I., 2018. Parallel fluctuation of anti-neurofascin 155 antibody levels with clinico-electrophysiological findings in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neurol. Sci.* 384, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.035>
- Garg, N., Park, S.B., Yiannikas, C., Vucic, S., Howells, J., Noto, Y.-I., Mathey, E.K., Pollard, J.D., Kiernan, M.C., 2017. Neurofascin-155 IGG4 Neuropathy: Pathophysiological Insights, Spectrum of Clinical Severity and Response To treatment. *Muscle Nerve.* <https://doi.org/10.1002/mus.26010>
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS* 15, 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x>
- Kadoya, M., Kaida, K., Koike, H., Takazaki, H., Ogata, H., Moriguchi, K., Shimizu, J., Nagata, E., Takizawa, S., Chiba, A., Yamasaki, R., Kira, J.-I., Sobue, G., Ikewaki, K., 2016. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J. Neuroimmunol.* 301, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.10.013>

- Kawamura, N., Yamasaki, R., Yonekawa, T., Matsushita, T., Kusunoki, S., Nagayama, S., Fukuda, Y., Ogata, H., Matsuse, D., Murai, H., Kira, J.-I., 2013. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 81, 714–722. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a1aa9c>
- Koike, H., Kadoya, M., Kaida, K.-I., Ikeda, S., Kawagashira, Y., Iijima, M., Kato, D., Ogata, H., Yamasaki, R., Matsukawa, N., Kira, J.-I., Katsuno, M., Sobue, G., 2017. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 465–473. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314895>
- Koike, H., Nishi, R., Ikeda, S., Kawagashira, Y., Iijima, M., Atsuta, N., Nakamura, T., Hirayama, M., Ogata, H., Yamasaki, R., Kira, J.-I., Katsuno, M., Sobue, G., 2018. Restoration of a Conduction Block after the Long-term Treatment of CIDP with Anti-neurofascin 155 Antibodies: Follow-up of a Case over 23 Years. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0455-17>
- Labasque, M., Hivert, B., Nogales-Gadea, G., Querol, L., Illa, I., Faivre-Sarrailh, C., 2014. Specific contactin N-glycans are implicated in neurofascin binding and autoimmune targeting in peripheral neuropathies. *J. Biol. Chem.* 289, 7907–7918. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.528489>
- Manso, C., Querol, L., Mekaouche, M., Illa, I., Devaux, J.J., 2016. Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. *Brain J. Neurol.* 139, 1700–1712. <https://doi.org/10.1093/brain/aww062>
- Mathey, E.K., Garg, N., Park, S.B., Nguyen, T., Baker, S., Yuki, N., Yiannikas, C., Lin, C.S., Spies, J.M., Ghaoui, R., Barnett, M.H., Vucic, S., Pollard, J.D., Kiernan, M.C., 2017. Autoantibody responses to nodal and paranodal antigens in chronic inflammatory neuropathies. *J. Neuroimmunol.* 309, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.05.002>
- Miura, Y., Devaux, J.J., Fukami, Y., Manso, C., Belghazi, M., Wong, A.H.Y., Yuki, N., CNTN1-CIDP Study Group, 2015. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain J. Neurol.* 138, 1484–1491. <https://doi.org/10.1093/brain/awv054>
- Ng, J.K.M., Malotka, J., Kawakami, N., Derfuss, T., Khademi, M., Olsson, T., Linington, C., Odaka, M., Tackenberg, B., Prüss, H., Schwab, J.M., Harms, L., Harms, H., Sommer, C., Rasband, M.N., Eshed-Eisenbach, Y., Peles, E., Hohlfeld, R., Yuki, N., Dornmair, K., Meinel, E., 2012. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 79, 2241–2248. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827689ad>
- Ogata, H., Yamasaki, R., Hiwatashi, A., Oka, N., Kawamura, N., Matsuse, D., Kuwahara, M., Suzuki, H., Kusunoki, S., Fujimoto, Y., Ikezoe, K., Kishida, H., Tanaka, F., Matsushita, T., Murai, H., Kira, J.-I., 2015. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2, 960–971. <https://doi.org/10.1002/acn3.248>
- Querol, L., Nogales-Gadea, G., Rojas-García, R., Diaz-Manera, J., Pardo, J., Ortega-Moreno, A., Sedano, M.J., Gallardo, E., Berciano, J., Blesa, R., Dalmau, J., Illa, I., 2014. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 82, 879–886. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000205>
- Querol, L., Nogales-Gadea, G., Rojas-García, R., Martínez-Hernández, E., Diaz-Manera, J., Suárez-Calvet, X., Navas, M., Araque, J., Gallardo, E., Illa, I., 2013. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann. Neurol.* 73, 370–380. <https://doi.org/10.1002/ana.23794>
- Querol, L., Rojas-García, R., Diaz-Manera, J., Barcena, J., Pardo, J., Ortega-Moreno, A., Sedano, M.J., Seró-Ballesteros, L., Carvajal, A., Ortiz, N., Gallardo, E., Illa, I., 2015. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* 2, e149. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000149>
- Stathopoulos, P., Alexopoulos, H., Dalakas, M.C., 2015. Autoimmune antigenic targets at the node of Ranvier in demyelinating disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 143–156. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.260>
- Uncini, A., Kuwabara, S., 2015. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 1186–1195. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310097>

- Uncini, A., Susuki, K., Yuki, N., 2013. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 124, 1928–1934. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.025>
- Uncini, A., Vallat, J.-M., 2017. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317192>
- Vallat, J.-M., Yuki, N., Sekiguchi, K., Kokubun, N., Oka, N., Mathis, S., Magy, L., Sherman, D.L., Brophy, P.J., Devaux, J.J., 2017. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies. *Neuromuscul. Disord. NMD* 27, 290–293. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.008>
- Willison, H., Scherer, S.S., 2014. Ranvier revisited: novel nodal antigens stimulate interest in GBS pathogenesis. *Neurology* 83, 106–108. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000581>

ANNEXES

Abbreviations (anglais) :

CASPR1: contactine associated protein 1

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy

CMAP: compound muscle action potential

CNTN1: contactine 1

CSF: cerebrospinal fluid

CTS: Corticosteroids

DMEM: Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium

DML: Distal motor latency

EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FITC: Fluorescein isothiocyanate

HEK: Human embryonic kidney

IS: immunosuppressant drugs

IVIg: intravenous immunoglobulins

MFI: mean of fluorescence

MFR: Modified F ratio

Neurofascine: NFasc

OD : optic density

ONLS: Overall Neuropathy Limitations Scale

PAF: paraformaldehyde

PBS: phosphate buffered saline

PE: plasma exchange

ROC: receiver operating characteristic

RODS: Rasch built overall disability scale

SNAP: sensory nerve action potential

TLI: Terminal latency index

Abréviations (français)

CASPR1 : contactine associated protein 1

CNTN1 : contactine 1

CTC : Corticoïdes

DMEM : Dulbecco/Vogt modified Eagle's minimal essential medium

EDTA : ethylenediaminetetraacetic acid

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

ENMG : électroneuromyogramme

EP : échanges plasmatiques

FITC : Fluorescein isothiocyanate

HEK : Human embryonic kidney (cellules rénales embryonnaires humaines)

IgIV : immunoglobulines intra-veineuses

ILT : index des latences terminales

IS : immunosuppresseurs

LCR : liquide céphalorachidien

LMD : latence motrice distale

MFI : moyenne de fluorescence

MFR : ratio modifié des ondes F

Neurofascine : NFasc

ONLS: Overall Neuropathy Limitations Scale

PAF : paraformaldehyde

PBS : phosphate buffered saline

PGAM : potentiel global d'action moteur

PIDA : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante aiguë

PIDC : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

ROC : receiver operating characteristic

RODS: Rasch built overall disability scale

SVF : sérum de veau fœtal

Figure 1

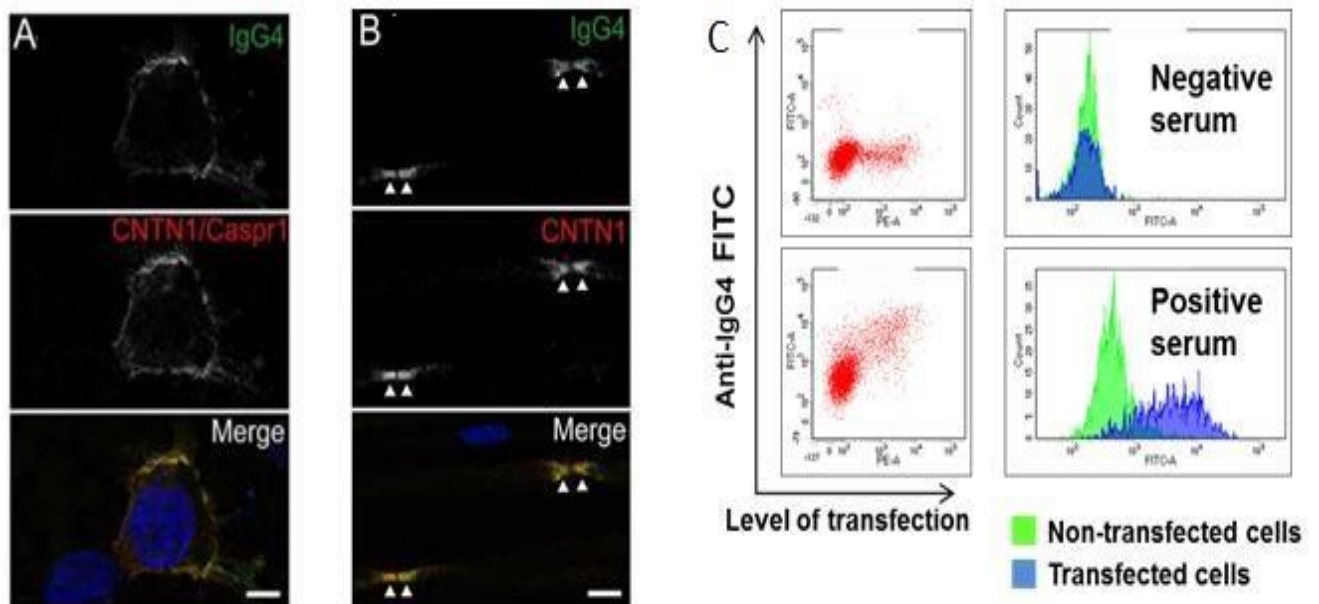


Figure 1: Détection des anticorps en cytométrie de flux, culture cellulaire et immunomarquage

A-B: Les cellules transfectées avec les protéines CNTN1/Caspr1 (A) et les nerfs sciatiques de souris teasés (B) ont été incubés avec le sérum d'un patient ayant un anticorps anti-CNTN1 IgG4 positif et un anticorps primaire anti-CNTN1, puis révélés avec un anticorps de souris contre les IgG4 humain (vert) et des anticorps contre la CNTN1 (rouge). Les noyaux sont marqués au DAPI (bleu). Les IgG4 du patient PIDC réagissent spécifiquement avec CNTN1 à la surface des cellules ainsi que contre les régions paranodales.

C: La figure représente les résultats en cytométrie en flux de 2 patients PIDC, respectivement séropositif et séronégatif pour les anticorps anti-CNTN1. Des cellules HEK ont été transfectées avec CNTN1 et incubées avec les sérums des patients puis révélées avec un anticorps secondaire anti-IgG4. La fluorescence des cellules transfectées (bleu) et non transfectées (vert) a été comparée. La positivité a été établie par rapport à la différence des valeurs moyennes de fluorescence et la valeur des sommets. L'analyse a été réalisée grâce au logiciel BD FACS Diva.

Tableau 1 :

	IgG4 Ab antiNFasc155 positive	IgG4 Ab antiCNTN1 positive	AntiNFasc155 positive (review) ^a	AntiCNTN1 positive (review) ^b
Population Characteristics	N = 12	N = 5	n=74	n=20
Sex Ratio (Male/Female)	6/6	4/1	48/26	11/5
Age	52.33 (18)	66.6 (17)	29	63
Onset				
Acute	0/12	0/5		1/20 (5%)
Subacute	2/12 (17%)	3/5 (60%)	13/55 (24%)	5/20 (25%)
Chronic	10/12 (83%)	2/5 (40%)		14/20 (70%)
Clinical features				
Muscle weakness	10/12 (83%)	4/5 (80%)		20 (100%)
Sensory impairment	10/12 (83%)	4/5 (80%)		20 (100%)
Sensory ataxia	12/12 (100%)	4/5 (80%)	45/70 (64%)	14/16 (88%)
Tremor	8/12 (67%)	2/5 (40%)	31/70 (44%)	5/20 (25%)
Cranial nerve involvement	1/12 (8%)	3/5 (60%)	07/32 (22%)	
Neuropathic pain	5/12 (42%)	3/5 (60%)		
Treatments				
Use of CTS	11/12 (92%)	3/5 (60%)		14/20 (70%)
CTS Responder	8/11 (73%)	2/3 (67%)	34/70 (49%)	11/18 (61%)
Use of IVIg	11/12 (92%)	5/5 (100%)		15/20 (75%)
IVIg responder	4/11 (36%)	1/5 (20%)	16/70 (23%)	4/15 (27%)
use of PE	9/12 (75%)	1/5 (20%)		4/20 (20%)
PE Responder	5/9 (56%)	0/1 (0%)		2/4 (50%)
Use of IS	6/11 (55%)	3/5 (60%)		6/20 (30%)
IS Responder	4/6 (67%)	2/3 (67%)	2/2 (100%)	2/6 (33%)

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients PIDC avec des anticorps dirigés contre les protéines paranodales comparées aux études antérieures.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne (écart type).

Il n'existait aucune différence significative entre ces populations en dehors de la valeur de l'atteinte des paires crâniennes à la limite de la significativité entre les patients ayant des anti-NFasc155 et les patients anti-CNTN1 (p=0.053).

a : D'après Devaux et al., 2016; Kadoya et al., 2016; Ng et al., 2012; Ogata et al., 2015; Querol et al., 2015, 2014

b: D'après Doppler et al., 2015; Miura et al., 2015; Querol et al., 2013

Figure 2

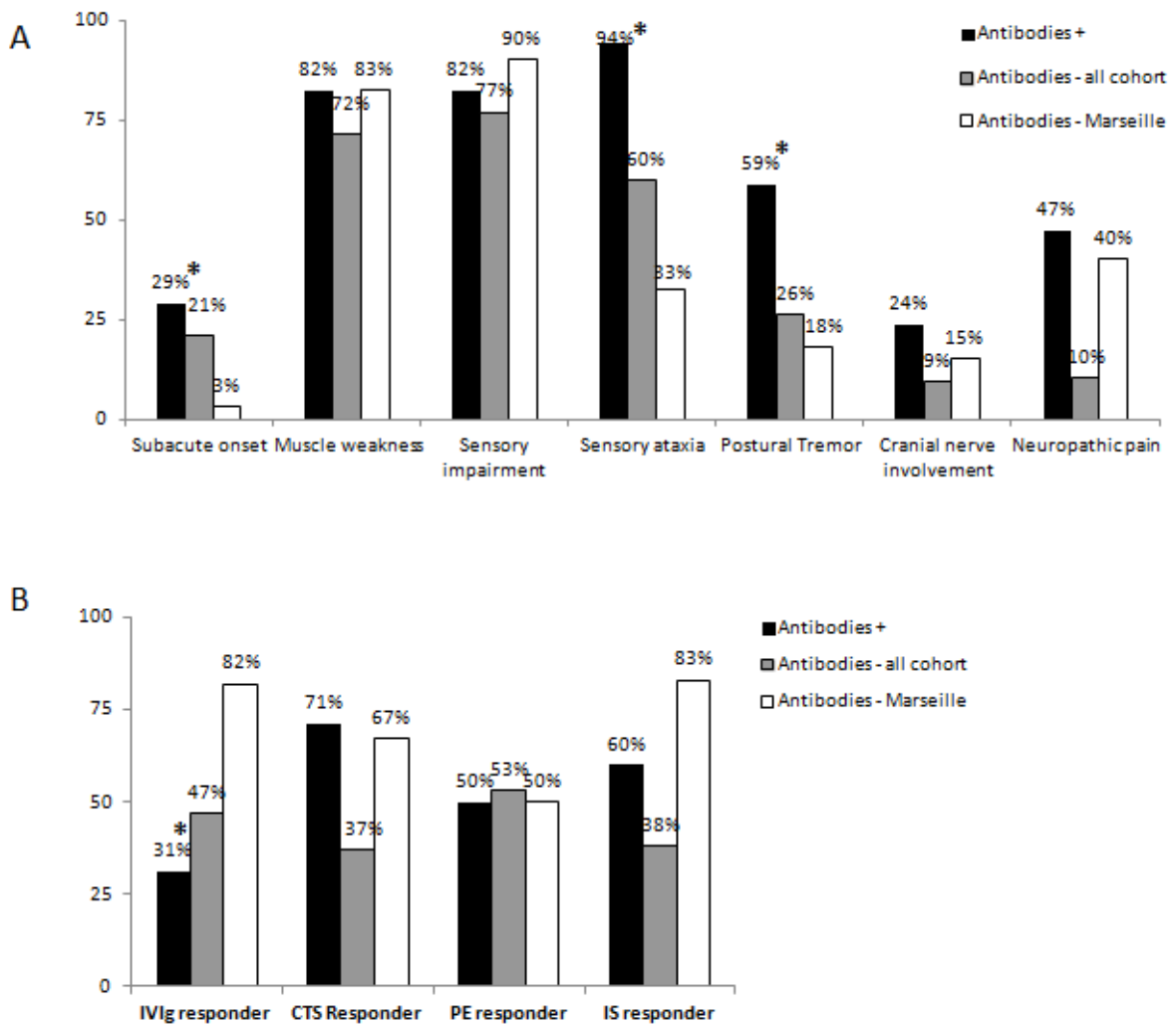


Figure 2: Comparaison entre les patients PIDC avec et sans anticorps dirigés contre les protéines paranodales

A : Caractéristiques cliniques des 3 groupes

B : Réponse aux différents traitements dans les 3 groupes

Les patients positifs avaient significativement plus fréquemment un mode de début de maladie subaigu, une ataxie proprioceptive, un tremblement postural et on notait une résistance aux IgIV.

*: $p < 0.05$, valeur significative pour le sous-groupe comparant les patients positifs et les patients séronégatifs de la cohorte marseillaise.

Tableau 2 :

	IgG4 Ab positive CIDP	Ab negative CIDP (All)	Marseille cohort ab negative CIDP	p value Ab positive vs all cohort	p value Ab positive vs Marseille cohort
Population Characteristics	N = 17	N = 295	N = 40		
Male/Female	10/7	181/112	26/14	NS	NS
Disease duration (yr)	5 (6)	7 (7)	8 (7)	NS	NS
Age (yr)	56.53 (19)	58.29 (16)	62.28 (13)	NS	NS
Onset					
Acute	0/17 (0%)	32/285 (11%)	1/40 (3%)	NS	NS
Subacute	5/17 (29%)	60/285 (21%)	1/40 (3%)	NS	0.01
Chronic	12/17 (71%)	193/285 (68%)	38/40 (95%)	NS	NS
Clinical features					
Muscle weakness	14/17 (82%)	211/295 (72%)	33/40 (83%)	NS	NS
Sensory impairment	14/17 (82%)	227/295 (77%)	36/40 (90%)	NS	NS
Sensory ataxia	16/17 (94%)	175/292 (60%)	13/40 (33%)	0.004	0.044
Tremor	10/17 (59%)	76/292 (26%)	7/39 (18%)	0.009	0.04
Cranial nerve involvement	4/17 (24%)	27/292 (9%)	6/40 (15%)	NS	NS
Neuropathic pain	8/17 (47%)	30/121 (10%)	16/40 (40%)	NS	NS
Severity scale					
ONLS	4.5 (2)	4.3 (3)	3.5 (2.5)	NS	NS
RODS	44 (17)	58 (26)	60 (19)	NS	NS
Rankin	3 (1)	2 (1)	2 (1)	NS	NS
Nerve conduction study					
Demyelinating neuropathy	17/17 (100%)	175/271 (65%)	30/40 (75%)	0.015	0.02
Conduction block or temporal dispersion	10/17 (59%)	80/269 (30%)	17/40 (43%)	NS	NS
Axonal neuropathy	0/17	110/271 (41%)	10/40 (25%)	0.004	0.02
Treatments					
Use of CTS	14/17 (82%)	114/255 (45%)	12/40 (30%)	0.004	< 0.001
CTS Responder	10/14 (71%)	42/114 (37%)	8/12 (67%)	0.019	NS
Use of IVIg	16/17 (94%)	205/273 (75%)	34/40 (85%)	NS	NS
IVIg responder	5/16 (31%)	96/205 (47%)	28/34 (82%)	NS	0.001
use of PE	10/17 (59%)	53/243 (22%)	6/40 (15%)	0.002	0.002
PE Responder	5/10 (50%)	28/53 (53%)	3/6 (50%)	NS	NS
Use of IS	9/16 (56%)	47/239 (20%)	8/40 (20%)	0.02	0.006
IS Responder	6/10 (60%)	17/45 (38%)	5/6 (83%)	NS	NS
Biochemistry					
CSF albuminocytologic dissociation	12/13 (92%)		29/39 (74%)		NS
CSF protein amounts (g/L)	2 (1)		1 (1)		0.026
monoclonal gammopathy	1/12 (8%)		6/40 (15%)		NS

Tableau 2: Comparaison des caractéristiques des patients PIDC avec et sans anticorps dirigés contre les protéines paranodales.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne (écart type). NS: non significatif.

p<0.05 était considéré significatif.

Tableau 3 :

	Antibodies negative CIDP	Antibodies positive CIDP	p value
Motor nerve conduction study	n=40	n=17	
Distal motor latencies (ms)			
Median	5.43 (3)	7.23 (3)	0.029
Ulnar	3.8 (1)	5.1 (3)	0.02
Tibial	8.14 (8)	9.94 (5)	NS
Fibular	5.84 (3)	7.52 (4)	NS
CMAP Amplitude (mV)			
Median	5.67 (3)	6.95 (3)	NS
Ulnar	6.61 (3)	6.61 (3)	NS
Tibial	2.68 (3)	2.62 (3)	NS
Fibular	1.95 (2)	2 (1)	NS
Sum of CMAP	16.92 (8)	19.09 (9)	NS
Conduction velocities (m/s)			
Median	41.65 (11)	33.08 (12)	0.011
Ulnar	44.34 (14)	36.75 (14)	NS
Tibial	31.62 (12)	29.11 (13)	NS
Fibular	33.38 (11)	29 (11)	NS
F wave latency (ms)			
Median	32.70 (8)	42.65 (13)	0.029
Ulnar	34.35 (10)	37.79 (17)	NS
Tibial	60 (11)	67 (15)	NS
Fibular	56.51 (15)	56.38 (8)	NS
TLI			
Median	0.31 (0.1)	0.33 (0.1)	NS
Ulnar	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)	NS
MFR			
Median	1.14 (0.4)	1.13 (1)	NS
Ulnar	0.68 (0.4)	0.85 (0.4)	NS
Patients with Conduction blocks	13/40 (32.5%)	6/17 (35.3%)	NS
Patients with Temporal dispersion	4/40 (10%)	4/17 (23.5%)	NS
Sensory nerves conduction study			
Distal latencies (ms)			
Median	3.82 (3)	2.92 (2)	NS
Ulnar	2.89 (1)	2.50 (1)	NS
Sural	2.48 (1)	2.34 (1)	NS
Radial	2.35 (2)	1.85 (1)	NS
Amplitudes (microV)			
Median	8.92 (8)	3.71 (6)	0.033
Ulnar	9.41 (10)	2.79 (5)	0.002
Sural	6.51 (8)	6.44 (8)	NS
Radial	5.34 (11)	3.37 (5)	NS
Sum of median+ulnar+sural	24.85 (22)	12.54 (15)	0.041
Conduction velocities (m/s)			
Median	40.81 (16)	39.21 (18)	NS
Ulnar	38.81 (16)	41.42 (13)	NS
Sural	45.13 (14)	34.43 (19)	NS
Radial	41.53 (23)	35.49 (16)	NS
Needle examination			
Neurogenic chronic pattern	29/36 (81%)	14/16 (87.5%)	NS
Spontaneous activities	22/36 (61%)	10/16 (62.5%)	NS

Table 3: Comparaison des données électrophysiologiques des patients PIDC avec et sans anticorps dirigés contre les protéines paranodales.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne (écart type). NS: non significatif.

p<0.05 était considéré significatif.

Questionnaire envoyé aux neurologues

Fiche de renseignement clinique pour la recherche des anticorps anti-glycoprotéines du nœud de Ranvier associés aux PIDC

Cocher les auto-anticorps demandés

- Anticorps anti-neurofascine 155
- Anticorps anti-contactine-1
- Anticorps anti-neurofascine 186
- Anticorps anti-capsr1

Date de la demande :

Nom du patient :

Médecin Prescripteur :

Prénom :

e-mail :

Date de naissance :

Tableau Clinique

Neuropathie périphérique

Démyélinisation centrale et périphérique

Date de début des symptômes :

Mode évolutif

Aigu

Subaigu

Chronique

Déficit clinique

Déficit moteur

Hypoesthésie /
Paresthésies

Ataxie
proprioceptive

Tremblement

Paires crâniennes

Douleurs
neuropathiques

Autre :

Scores fonctionnels

RODS

ONLS

Rankin

Electroneuromyogramme

Démyélinisant

Bloc de conduction

Axonal

Réponse thérapeutique

	Efficace	Inefficace	Non testé
Corticoïdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunoglobulines intra veineuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echanges Plasmatiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunosuppresseurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lesquels :			

Modalités d'envoi :

- Nature du prélèvement : sérum décanté adressé à température ambiante
- Associer
 - le bon de commande (sans le nom) 1^{ère} page
 - et la fiche de renseignement clinique 2^{ème} page
- **Adresse d'envoi** : Laboratoire d'Immunologie, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille 13385 Marseille cedex 5. A l'attention du Dr J Boucraut.

Critères EFNS/PNS (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010):

Table 1. Electrodiagnostic criteria.

- (1) Definite: at least one of the following
- Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
 - Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves, or
 - Prolongation of F-wave latency $\geq 30\%$ above ULN in two nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN values), or
 - Absence of F-waves in two nerves if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve, or
 - Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve, or
 - Abnormal temporal dispersion ($> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in ≥ 2 nerves, or
 - Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥ 1 nerve (median ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, peroneal ≥ 7.6 ms, tibial ≥ 8.8 ms)^b + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve
- (2) Probable
 $\geq 30\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + ≥ 1 other demyelinating parameter^a in ≥ 1 other nerve
- (3) Possible
 As in (1) but in only one nerve
 To apply these criteria, the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head), and tibial nerves on one side are tested. If criteria are not fulfilled, the same nerves are tested at the other side, and/or the ulnar and median nerves are stimulated bilaterally at the axilla and at Erb's point. Motor conduction block is not considered in the ulnar nerve across the elbow and at least 50% amplitude reduction between Erb's point and the wrist is required for probable conduction block. Temperatures should be maintained to at least 33°C at the palm and 30°C at the external malleolus (good practice points).
 CMAP, compound muscle action potential; ULN, upper limit of normal values; LLN, lower limit of normal values.

^aAny nerve meeting any of the criteria (a-g).

^bLoose S. et al. (Loose et al., 2009).

Table 4. Clinical diagnostic criteria.

- (1) Inclusion criteria
- Typical CIDP
 Chronically progressive, stepwise, or recurrent symmetric proximal and distal weakness and sensory dysfunction of all extremities, developing over at least 2 months; cranial nerves may be affected; and
 Absent or reduced tendon reflexes in all extremities
 - Atypical CIDP (still considered CIDP but with different features) One of the following, but otherwise as in (a) (tendon reflexes may be normal in unaffected limbs):
 Predominantly distal (distal acquired demyelinating symmetric, DADS) or
 Asymmetric (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM), Lewis-Sumner syndrome) or
 Focal (e.g., involvement of the brachial or lumbosacral plexus or of one or more peripheral nerves in one upper or lower limb)
 Pure motor or
 Pure sensory (including chronic immune sensory polyradiculopathy affecting the central process of the primary sensory neuron)
- (2) Exclusion criteria
 Borrelia burgdorferi infection (Lyme disease), diphtheria, drug or toxin exposure probably to have caused the neuropathy
 Hereditary demyelinating neuropathy
 Prominent sphincter disturbance
 Diagnosis of multifocal motor neuropathy
 IgM monoclonal gammopathy with high titre antibodies to myelin-associated glycoprotein
 Other causes for a demyelinating neuropathy including POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma, diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. PNS lymphoma and amyloidosis may occasionally have demyelinating features

Table 5. Supportive criteria.

- Elevated CSF protein with leukocyte count $< 10/\text{mm}^3$ (level A recommendation)
- MRI showing gadolinium enhancement and/or hypertrophy of the cauda equina, lumbosacral or cervical nerve roots, or the brachial or lumbosacral plexuses (level C recommendation)
- Abnormal sensory electrophysiology in at least one nerve (Good Practice Points):
 - Normal sural with abnormal median (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome) or radial sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes; or
 - Conduction velocity $< 80\%$ of lower limit of normal ($< 70\%$ if SNAP amplitude $< 80\%$ of lower limit of normal); or
 - Delayed somatosensory evoked potentials without central nervous system disease
- Objective clinical improvement following immunomodulatory treatment (level A recommendation)
- Nerve biopsy showing unequivocal evidence of demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fibre analysis (Good Practice Points)

Table 6. Diagnostic categories.

- Definite CIDP
 Clinical criteria 1 (a or b) and 2 with electrodiagnostic criterion 1; or
 Probable CIDP + at least one supportive criterion; or
 Possible CIDP + at least two supportive criteria
- Probable CIDP
 Clinical criteria 1 (a or b) and 2 with electrodiagnostic criterion 2; or
 Possible CIDP + at least one supportive criterion
- Possible CIDP
 Clinical criteria 1 (a or b) and 2 with electrodiagnostic criterion 3
 CIDP (definite, probable, possible) associated with concomitant diseases.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction :

Les anticorps dirigés contre les protéines du nœud de Ranvier, la neurofascine 155 (NFasc155) et la contactine 1 (CNTN1) sont responsables d'un sous-groupe de patients atteints de polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Le but de l'étude était de caractériser les données cliniques, biologiques et en particulier électrophysiologiques, jusqu'alors peu décrites, des PIDC associées à ces auto-anticorps et de les comparer à un groupe de PIDC typique.

Méthodes :

Les anticorps anti-CNTN1 et anti-Nfasc155 ont été détectés par cytométrie en flux dans une cohorte prospective de 411 patients PIDC recrutés dans des hôpitaux français, suisses et belges. Cinquante-cinq sérums positifs et négatifs ont également été testés en culture cellulaire, en immunomarquage sur tissu et en ELISA. Les données électrophysiologiques des patients positifs ont été analysées et comparées avec celles de 40 patients PIDC séronégatifs suivis dans le service de neurologie de Marseille.

Résultats :

Nous avons mis en évidence des anticorps anti-NFasc155 de type IgG4 chez 12 patients et anti-CNTN1 de type IgG4 chez 5 patients en cytométrie en flux. Il n'y avait pas de divergence entre les résultats obtenus avec les 4 différentes techniques. Les caractéristiques cliniques significatives étaient : un mode de début subaigu (5/17), une ataxie proprioceptive (16/17), un tremblement (10/17), l'absence de réponse au traitement par immunoglobulines intraveineuses (11/16). L'étude de la conduction nerveuse montrait pour les 17 patients une neuropathie démyélinisante sensitive et motrice qui répondait aux critères diagnostiques EFNS/PNS de PIDC. Des blocs de conduction ou une dispersion temporelle étaient observés chez 10/17 patients.

En comparaison aux patients séronégatifs, les patients avec les anticorps dirigés contre les protéines paranodales avaient des latences motrices distales plus allongées sur les nerfs médians et ulnaires, des vitesses de conduction nerveuse diminuées sur les nerfs médians, des latences des ondes F augmentées sur les nerfs médians et des amplitudes des potentiels sensitifs abaissées sur les nerfs médians et ulnaires. Le nombre de blocs de conduction et l'analyse des nerfs fibulaires, tibiaux et saphènes étaient comparables dans les 2 groupes.

Conclusion :

Les patients ayant des anticorps dirigés contre les protéines paranodales ont des caractéristiques cliniques correspondant aux descriptions antérieures. Ils ont aussi des critères de démyélinisation lors de l'étude de la conduction nerveuse cependant non distincts des patients ayant une PIDC séronégative.

Mots-clés : anticorps dirigés contre les protéines paranodales, bloc de conduction, contactine 1, cytométrie en flux, étude électrophysiologique, neurofascine 155, nœud de Ranvier, polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, traitement.