

Caractéristiques des NMOSD

Epidémiologie

Une méta-analyse étudiant l'épidémiologie de la NMO dans le monde, selon les critères de Wingerchuk de 2006, retrouvait des incidences variables entre les pays, allant de 0.053/100000 personnes par an à Cuba à 0.4/100000 personnes par an dans le sud du Danemark. La prévalence allait de 0.51/100000 à Cuba à 4.4/100000 dans le sud du Danemark. On remarquait une prédominance féminine et un âge moyen de début allant de 30 ans pour l'Iran à 39.5 ans pour le sud du pays de Galles⁷. Il existerait une prédilection pour les non-caucasiens, même si toutes les populations semblent touchées⁸. Bien que les cas de NMOSD soient habituellement sporadiques quelques formes familiales ont été rapportées⁹.

Critères diagnostiques

En 2015, l'équipe de Wingerchuk propose de nouveaux critères diagnostiques de NMOSD. Ceux-ci sont utilisés actuellement.

Pour les patients présentant des anticorps anti-AQP4, il suffit d'un seul événement clinique, correspondant à 1 de 6 régions neuro-anatomiques, pour confirmer le diagnostic :

- Névrite optique
- Myélite aiguë
- Syndrome de l'area postrema : épisode sans autre explication de hoquet ou de nausées et vomissements.
- Syndrome d'atteinte aiguë du tronc cérébral.
- Narcolepsie symptomatique ou syndrome d'atteinte aiguë d'encéphalique avec des lésions IRM spécifiques de NMOSD.
- Symptomatologie évoquant une atteinte cérébrale avec lésions typiques de NMOSD.

Pour les patients ne présentant pas d'anticorps anti-AQP4, il est nécessaire, lors d'une ou plusieurs poussées, qu'il y ait une atteinte d'au moins 2 des 6 régions du système nerveux central décrites ci-dessus, dont au moins 1 des 3 atteintes les plus typiques :

- Névrite optique (nécessite une IRM encéphalique ne montrant pas d'atteinte ou des anomalies non spécifiques de la substance blanche, ainsi qu'une atteinte de plus de la moitié du nerf optique ou du chiasma optique (Hypersignal T2 ou prise de contraste de gadolinium en T1)).
- Syndrome de l'area postrema (nécessite une atteinte IRM de la moëlle allongée postérieure/area postrema).
- Atteinte médullaire (nécessite une atteinte médullaire à l'IRM s'étendant sur plus de 3 segments vertébraux consécutifs pour les myélites aiguës extensives, sur plus de 3 segments vertébraux consécutifs pour les atrophies médullaires focales chez des patients ayant une histoire clinique de poussée médullaire)¹⁰.

Ces critères diagnostiques nous permettent de réaliser qu'il existe une hétérogénéité au sein des NMOSD. Il convient de noter que parmi les NMOSD AQP4-IgG séronégatives, certains présentent des anticorps anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) ayant des caractéristiques différentes de celles retrouvées chez les NMOSD avec anticorps anti-AQP4 (les hommes sont plus touchés, les poussées sont moins fréquentes et concernent habituellement les nerfs optiques et la partie caudale de la moëlle épinière, la récupération de ces dernières serait par ailleurs meilleure)¹¹.

Biologie

Anticorps anti-AQP4

Une majorité de patients atteints de NMOSD présentent une positivité pour les anticorps anti-AQP4¹².

Leur pathogénicité a été démontrée in vivo chez les rats, en induisant les mêmes lésions spécifiques du SNC que chez les humains¹³.

L'AQP4 est une protéine de canal hydrique. Elle est exprimée de manière importante dans le SNC, spécialement au niveau des pieds astrocytaires du nerf optique, de la moëlle épinière, de l'hypothalamus et de l'area postrema. Cette protéine est présente sous 2 isoformes M1 et M23, dont le ratio M1/M23 est plus élevé dans les sites de prédilection de la maladie^{14,15}.

Le mécanisme aboutissant à l'apparition de ces anticorps n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, il semblerait que dans un premier temps, les peptides de l'AQP4 soient reconnus par les lymphocytes T devenant ainsi des Lymphocytes T Helper 17 qui activeraient à leur tour les lymphocytes B, qui deviendraient des plasmablastes sécrétant des anticorps anti-AQP4 de type IgG1. Ce processus aurait lieu en dehors du SNC.

Le pied astrocytaire, constituant de la barrière hémato-encéphalique, est en lien étroit avec la lamina basale de l'endothélium, rendant le domaine extra-cellulaire des canaux AQP4 accessibles aux anticorps. Ceci déclenche ensuite une activation de la voie classique du complément par le C1q aboutissant à des lésions lytiques. Il existe par ailleurs une activation astrocytaire entraînant une réaction inflammatoire via le signalement NF-kB. L'activation du complément engendre une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, aboutissant à un afflux de leucocytes dont les polynucléaires éosinophiles (PNE) et neutrophiles (PNN) qui sont détectés en grand nombre dans la LCR en phase aiguë de la maladie (PNN et PNE > 5/mm³, leucocytes > 50/mm³).

Ces différents processus aboutissent à une démyélinisation, des lésions axonales et de la nécrose^{16,17}.

Anticorps anti-MOG

La MOG est une glycoprotéine membranaire spécifiquement exprimée dans le système nerveux central le plus souvent au niveau de la surface la plus externe de la gaine de myéline¹⁸.

La physiopathologie des anticorps anti-MOG reste incertaine. Des titres élevés ont été retrouvés dans les populations pédiatriques et moins fréquemment dans les populations adultes atteintes d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), de sclérose en plaques (SEP), de NMOSD sans anticorps anti-AQP4 ainsi que dans certains cas isolés de névrite optique ou de myélite transverse¹⁹.

Les données de la littérature indiquent que les anticorps anti-MOG pourraient induire une cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps ainsi qu'une cytotoxicité médiée par le complément, à l'origine d'une démyélinisation ainsi que de lésions axonales²⁰.

Imagerie

Il existe par ailleurs des caractéristiques à la neuro-imagerie évocatrices de NMOSD décrites par l'équipe de Wingerchuk en 2015¹⁰.

IRM médullaire en situation aiguë :

- Atteinte extensive longitudinale de myélite transverse : hypersignal T2 sur au moins 3 segments vertébraux, avec atteinte prédominante cordonale centrale et prise de contraste après injection de gadolinium sur les séquences T1. Il peut par ailleurs exister d'autres caractéristiques comme une extension rostrale de la lésion au tronc cérébral, ainsi qu'une hypointensité T1 correspondant aux régions en hyperintensité T2.

IRM médullaire en situation chronique :

- Atrophie extensive longitudinale sur au moins 3 segments vertébraux, avec ou sans anomalie de signal diffuse ou focale de la région atrophiée.

IRM nerf optique :

- Hypersignal T2 uni- ou bi-latéral, ou réhaussement au gadolinium du nerf optique ou du chiasma optique. Les lésions sont longues (plus de la moitié de la distance de l'orbite au chiasma) et postérieures.

IRM cérébrale :

- Hypersignaux T2 au niveau de la moëlle allongée dorsale (particulièrement de l'area postrema), souvent bilatéraux ou contigus à une atteinte de la moëlle cervicale haute.
- Atteinte périépendymaire du 4^e ventricule au niveau du tronc cérébral ou du cervelet.
- Lésions de l'hypothalamus, thalamus ou périépendymaire du 3^e ventricule.
- Lésions larges, confluentes, uni- ou bi-latérales sous-corticales ou de la substance blanche profonde.
- Atteinte de plus de la moitié de la longueur du corps calleux, diffuse, hétérogène ou oedémateuse.

- Atteinte longue des voies corico-spinales, uni- ou bi-latérales, atteignant de manière contiguë la capsule interne et le pédoncule cérébral.
- Atteintes extensives périépendymaires souvent associées à un réhaussement au gadolinium.

Pronostic

La maladie évolue habituellement par des poussées récurrentes. Celles-ci peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment lors d'atteintes médullaires cervicales étendues. Les patients peuvent garder des séquelles de ces épisodes, notamment motrices, sensibles, optiques et vésico-sphinctériennes, qui en s'accumulant peuvent conduire à un état grabataire⁴.

Une étude sur 71 patients atteints de NMO entre 1950 et 1997 retrouvait dans les formes récurrentes, un taux de mortalité proche d'un tiers, en lien essentiellement avec les poussées de myélite cervicale qui entraînaient des états de détresse respiratoire. Parmi les patients toujours vivants à la fin de l'étude, 60% avaient une acuité visuelle sur au moins un œil $< 1/10$, et 50% une mono- ou para-plégie⁴. Ces données sont en partie liées à l'arsenal thérapeutique limité dont nous disposions à l'époque. Une étude multicentrique sur 175 patients entre 2009 et 2011, avec une durée d'observation moyenne de 57.5 mois, rapportait un taux de mortalité de 6% avec une moyenne d'aggravation de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) de 0.65 par an²¹. La découverte de traitements de poussée ainsi que l'apparition de traitements de fond ont donc changé le pronostic de ces patients.

III - Traitements

Traitement de la poussée

Le traitement d'une poussée de NMO repose sur l'utilisation de corticoïdes, en général la Methylprednisolone à posologie de 1 gramme par jour, par voie intraveineuse, sur 3 à 5 jours en fonction de l'effet et de la tolérance. Un patient ne répondant pas à ce traitement devrait bénéficier de 5 à 7 échanges plasmatiques^{17,22}. Certaines études incitent à utiliser les corticoïdes et les échanges plasmatiques de manière concomitante²³.

Prévention des poussées

En raison des conséquences potentielles des poussées, la mise en place d'un traitement de fond est nécessaire, quel que soit le statut sérologique du patient²⁴.

Contrairement à la SEP, l'utilisation de traitements immunomodulateurs semble inefficace et pourrait même aggraver l'état des patients. Ce sont les immunosuppresseurs qui paraissent les plus efficaces²⁵. Les plus couramment utilisés sont le Rituximab, l'Azathioprine et le Mycophenolate Mofetil²².

Une étude comparant ces 3 traitements chez des patients atteints de NMO retrouvait une diminution plus importante du taux annuel de poussées sous Rituximab (de 2.89 à 0.33) et sous Mycophenolate Mofetil (de 2.61 à 0.33) par rapport à l'Azathioprine (de 2.26 à 0.63)²⁶. Une autre étude, montrait une diminution plus importante du taux annuel de poussées chez les patients sous Rituximab (de 1.17 à 0.25) en comparaison à des patients traités par Mycophénolate Mofétil, Azathioprine ou Cyclophosphamide²⁷.

Mycophénolate Mofétil

Le Mycophénolate Mofétil est un inhibiteur réversible de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase, enzyme nécessaire à la synthèse de guanosine. Il agit comme un immunosuppresseur en entravant la synthèse des lymphocytes B et T²².

D'après certaines études, cette molécule permettrait une diminution de la fréquence des poussées et stabiliserait ou diminuerait les séquelles neurologiques^{28,29}. Des effets secondaires sont fréquemment rapportés, mineurs pour la plupart (troubles du transit, douleurs abdominales, nausées, céphalées), mais parfois plus graves (leucopénie, infections opportunistes)^{22,29}.

Azathioprine

L'Azathioprine agit sur la prolifération lymphocytaire par antagonisme purinique au niveau des ADN et ARN endogènes²².

Son association avec la Prednisone à posologie de 2-3mg/kg/jour améliorerait l'EDSS et permettrait une diminution de la fréquence des poussées. Toutefois, il existe des problèmes de tolérance de ce traitement³⁰. Les principaux effets secondaires sont l'apparition de nausées, de diarrhées, de leucopénie, d'une cytolyse hépatique. Il existe par ailleurs une augmentation du risque de lymphome²².

Immunoglobulines intraveineuses

Bien que les mécanismes d'effet de ce traitement ne soient pas entièrement connus, il semblerait que l'efficacité soit due à des modulations de l'immunité cellulaire et humorale entraînant une diminution de l'inflammation, une inhibition de la production d'auto-anticorps ainsi qu'une modification du fonctionnement cytokinique et du complément^{31,32}.

Une étude récente suggère son efficacité dans le cadre des maladies associées aux anticorps anti-MOG³³.

Rituximab

Généralités et mécanisme d'action

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin de type IgG1. Il a pour cible l'antigène de surface CD20 présents sur les lymphocytes du stade pré-B au stade B mémoire, mais aussi sur les lymphocytes B anormaux³⁴. La fonction biologique exacte du CD20 est actuellement inconnue. Une hypothèse est qu'il agirait

en tant que canal calcique et régulerait les premières étapes de l'activation des lymphocytes B.

Le Rituximab agit via trois principaux modes d'action ³⁵:

- Cytotoxicité médiée par le complément, liée à la capacité de la portion Fc à fixer le C1q permettant l'activation du complément par sa voie classique.
- Cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC).
- Apoptose induite.

L'effet du Riuximab dans les maladies auto-immunes pourrait être dû à deux effets essentiellement :

- Diminution du pool de cellules B progénitrices assurant le réapprovisionnement régulier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.
- Diminution de l'interaction lymphocytaire B et T aboutissant normalement à l'activation lymphocytaire T, puis à l'activation cytokinique et enfin à l'inflammation³⁶.

Application

Les molécules anti-CD20 ont initialement été utilisées pour le traitement de lymphomes B non Hodgkiniens chez les adultes³⁷, puis pour de multiples maladies auto-immunes dont la dermatomyosite et la polymyosite³⁸, la polyarthrite rhumatoïde³⁹, la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique⁴⁰. Ces traitements anti-CD20 font émergence depuis les dernières années comme traitements de fond dans le domaine des pathologies inflammatoires du système nerveux central, notamment les NMOSD⁴¹ et la SEP^{42,43}.

Posologie

En fonction des pratiques habituelles des équipes, dans le cadre des maladies associées aux anticorps anti-MOG et AQP4, la première administration de Rituximab se fait par voie intraveineuse à dose de 375 mg/m² par semaine durant 4 semaines⁴⁴ ou à dose de 1000mg à deux reprises, à deux semaines d'intervalle³⁹. Les cures sont ensuite espacées à tous les 6 mois⁴¹ ou réadministrées en cas de réémergence de lymphocytes B mémoires CD27 positifs⁴⁵.

Effets secondaires immunitaires

Une étude de cohorte récente a soulevé des problèmes de sécurité en lien avec l'utilisation des agents anti-CD20 comme traitement d'entretien de la SEP. En effet, en comparaison à d'autres traitements de fond, le Rituximab administré tous les 6 à 12 mois semble présenter un plus haut risque infectieux⁴⁶.

Dans différentes pathologies non-neurologiques, l'hypogammaglobulinémie et plus particulièrement la réduction des taux sériques d'immunoglobuline G se sont avérés être des facteurs prédictifs d'infection chez les patients sous Rituximab⁴⁷⁻⁵¹.

Effets secondaires infectieux

Le risque d'une hypogammaglobulinémie est la susceptibilité accrue aux infections notamment bactériennes à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque, haemophilus influenzae) ou atypiques (mycoplasma pneumoniae) fréquemment localisées au niveau pulmonaire, bronchique ou sinusien⁵². En outre, il existerait une susceptibilité accrue aux infections virales et fongiques.

Il convient de noter que le traitement anti-CD20 entrainerait une diminution des réponses humorales pour les antigènes auxquels le patient a déjà été exposé et parfois une absence de réponse pour les antigènes auxquels il n'a jamais été exposé⁵³.

Une étude récente a mis en évidence différents facteurs de risque infectieux chez les patients atteints de pathologie inflammatoire du SNC sous Rituximab : durée du traitement anti-CD20, le sexe masculin, le taux d'incapacité, un traitement précédent par immunosuppresseur, une lymphopénie et une hypogammaglobulinémie⁵⁴.