

Neuromyéélite optique de Devic : évolution des concepts

Hatteb S. ; Daoudi S.

Affiliation : Service de neurologie CHU Tizi Ouzou - Faculté de médecine de Tizi Ouzou
Université Mouloud Mammeri
Service de neurologie, Hôpital Belloua, Tizi Ouzou

Résumé

La Neuro-Myéélite Optique (NMO) est une pathologie inflammatoire du système nerveux central. Elle a été classiquement décrite comme l'association d'une Névrite Optique (NO) récurrente ou bilatérale et d'une Myéélite Aiguë Transverse Longitudinale Étendue (MATLE). L'identification de l'anticorps anti aquaporine-4 (AQP4) a considérablement modifié le concept de la NMO(1). Le spectre de la NMO (NMOSD = NMO Spectrum Disorder) a été élaboré pour comprendre des situations incluant une séropositivité à l'AQP4 et l'un des événements index de la maladie (névrite optique récidivante ou bilatérale et une MATLE). A l'opposé, d'autres patients porteurs d'une NO ou MATLE associés à des lésions typiques de NMO à l'IRM cérébrale demeurent séronégatifs à l'AQP4. La majorité des patients NMO montrent des lésions asymptomatiques à l'IRM cérébrale, parmi ces lésions certaines sont considérées comme typiques de la NMO. Certains patients séropositifs à l'AQP4 présentent des symptômes d'atteinte du tronc cérébral, de l'hypothalamus ou d'encéphalopathie, précédant un événement index ou survenant isolément sans évidence d'atteinte optique ou médullaire. Un spectre NMO élargi est proposé pour inclure tous ces cas.

Mots-clés : neuromyéélite optique ; Aquaporine-4 ; spectre clinique

Abstract

Neuromyelitis optica : Concepts in evolution

Neuromyelitis Optica (NMO) is an inflammatory disease of the central nervous system. It was classically described as a combination of optic neuritis (ON) and longitudinally extensive transverse myelitis (LETM). The identification of anti-aquaporin 4 antibody has significantly altered the concept of NMO. The clinical spec-

trum of NMO (NMO Spectrum Disorder = NMOSD) was developed to include situations with positive test to AQP4 antibodies and one of the core clinical of the disease (relapsing or bilateral optic neuritis and (LETM). In contrast, other patients with ON or LETM associated with NMO typical lesions on brain MRI remain seronegative to AQP4 antibodies. The majority of NMO patients showed asymptomatic lesions on brain MRI, among these lesions, some are considered typical of NMO. Some seropositive patients for AQP-4 antibodies, showed symptoms of brainstem, hypothalamus or encephalopathy, preceding an index clinical event, occurring without evidence of ON or myelitis. An expanded NMO spectrum is proposed to include all these cases.

Key words : Neuromyelitis optica aquaporin-4 – clinical spectrum

Introduction

La neuromyéélite optique de Devic (NMO) est une pathologie inflammatoire du système nerveux central (SNC) associant habituellement des poussées de névrite optique et de myéélite aiguë transverse étendue (MATLE) sur au moins trois segments vertébraux [1]. C'est une pathologie décrite depuis plus d'un siècle, elle reste rare mais de pronostic sévère. Pendant longtemps, la NMO a été considérée comme une variante sévère de sclérose en plaques (SEP). Elle a été par la suite définitivement reconnue comme une maladie auto-immune à part entière, notamment depuis la découverte de son biomarqueur : l'anticorps anti-aquaporine 4, dirigé contre un canal hydrique du SNC [2]. Actuellement, elle constitue l'un des principaux diagnostics différentiels de la SEP. La découverte de ce biomarqueur [3], qui désormais fait partie des critères diagnostiques, a permis d'élargir le spectre clinique et radiologique de la maladie. Selon les derniers critères

Tirés à part : Hatteb S., Service de neurologie CHU Tizi Ouzou - Faculté de médecine de Tizi Ouzou Université Mouloud Mammeri

diagnostiques (IPND 2015), l'association de la NO et de la MATLE n'est plus obligatoire pour poser le diagnostic de NMOSD ; avec séropositivité à l'anticorps anti-AQP-4, un seul de ces deux éléments cliniques devient suffisant au diagnostic [4-5].

Historique

L'association névrite optique-myérite a initialement été décrite par Giovanni Battista Pescetto en Italie en 1844 [6]. Quelques autres cas ont été rapportés jusqu'en 1894 quand Eugène Devic a publié son cas [7], et avec son élève Fernand Gault, il fit une revue de littérature de 16 autres cas décrits, donnant ainsi une description systématique de la maladie [3]. Pour plus d'un siècle, les termes de NMO et de maladie de Devic ont été employés pour désigner des patients porteurs d'une pathologie considérée comme une variante de sclérose en plaques (SEP), dans laquelle les symptômes étaient confinés au nerf optique et à la moelle épinière, survenant simultanément ou avec un intervalle de quelques semaines, et ayant le plus souvent un mauvais pronostic [5].

Ces dernières années le concept traditionnel de NMO a profondément changé, vu les résultats d'analyse clinique de cohortes plus larges, des données de l'IRM ayant caractérisé la MATLE, et révélé les lésions cérébrales asymptomatiques chez la plupart des patients, ainsi que les données immunologiques suggérant un processus auto-immun humoral et finalement la découverte en 2004 des anticorps NMO-IgG et de l'AQP4 comme marqueur spécifique de la maladie et de sa cible antigénique.

Actuellement, la NMO est considérée comme une canalopathie auto-immune à AQP4 « aquaporinopathie » du système nerveux central [8], causant des lésions variables prédominant sur le nerf optique et la moelle épinière, ainsi que d'autres structures du SNC exprimant hautement l'AQP4. L'identification de l'anticorps spécifique au cours de présentations cliniques limitées de la maladie, et l'association fréquente de névrite optique et de myélites à d'autres maladies systémiques auto-immunes a abouti à considérer la NMO comme un spectre de troubles affectant le SNC [2]. De là, le perfectionnement de tests immunologiques, et leur application à des patients présentant des tableaux cliniques atypiques, continue d'augmenter le champ de la maladie, suggérant une adaptation continue des critères diagnostiques [2].

Données épidémiologiques

Ces dernières années ont été marquées par la multiplication d'études de cohorte de taille importante, renforçant ainsi les connaissances épidémiologiques de la NMO : études du groupe français NOMADMUS [9], étude danoise populationnelle [10], cohorte allemande NEMOS [11], collaborations britannique et japonaise [12], collaboration multi-centrique américaine [13]. Les caractéristiques épidémiologiques de la maladie qui en ressortent sont marquées par un âge médian de déclaration de la NMO autour de 40 ans, avec existence de formes à début pédiatrique ou à début très tardif après 80 ans. Le sex-ratio est variable selon les études et selon le statut sérologique des patients. Il est estimé supérieur à 5 F/1 H chez les patients séropositifs et proche de 1 chez les séronégatifs. D'abord décrite comme monophasique, il semble que la plupart des patients NMO développent des poussées au fil du temps. La fréquence des poussées est cependant d'estimation difficile car elle dépend du statut anti-AQP4. Par ailleurs, le passage, ces dernières années de cohortes d'histoire naturelle à des cohortes traitées, complique aussi cette estimation. Le tableau inaugural semblerait associé à l'âge de début de la maladie. Avant 50 ans, le mode d'entrée dans une NMO se fait le plus souvent par une poussée de névrite optique. Les formes tardives débutent plutôt par un épisode de myélite. Ceci expliquerait l'évolution plus rapide vers un handicap moteur irréversible des formes à début tardif. Quant à la prévalence globale de la NMO selon MSIF (Multiple Sclerosis International Federation), elle varie selon les pays (par 100.000 habitants) : Cuba 0.52 ; Danemark 4.4 ; France 0.5 ; Allemagne 1.3 ; Iran 1.29 ; Iraq 0.05 ; Japon 2.75 ; Koweït 0.45 ; Arabie Saoudite 0.07 ; Libye 0.08 ; Tunisie 0.09 ; Afrique du sud 5 ; Uruguay 1 ; Paraguay 5 (14).

Définition actuelle du spectre de la NMO

Au cours du dernier siècle, on a vu augmenter le nombre de cas de patients présentant une association de neuropathie optique et de myélite, ce qui a poussé les auteurs à formuler des critères diagnostiques de la NMO afin de guider les praticiens [3, 4, 5]. Tous ces auteurs exigeaient l'absence de signes d'atteinte cérébrale hormis « des symptômes mineurs d'atteinte du tronc cérébral ».

Suite à l'incorporation de l'IRM dans la pratique clinique, certains auteurs incluaient comme critère diagnostique la normalité de l'IRM cérébrale [10], tandis que d'autres envisageaient le diagnostic de NMO même chez des patients avec lésions cérébrales mais « non compatibles avec des lésions de SEP » [5].

La découverte de l'anticorps spécifique de la NMO [1] et de l'AQP4 comme son antigène cible les années suivantes [15], est reconnu comme tournant dans le concept et la compréhension de la maladie. L'AQP-4 est le plus abondant canal hydrique dans le système nerveux central, exprimé dans les podocytes astrocytaires au contact des vaisseaux du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques. Les régions périventriculaires, l'hypothalamus et le tronc cérébral sont aussi considérés comme des sites de haute expression de l'AQP-4 qui est particulièrement concentrée au contact de la pie-mère et les cellules épendymaires au contact du LCR. Son expression est nécessaire pour la régulation du flux hydrique à la barrière sang-cerveau et l'interface LCR-cerveau [16]. L'AQP-4 est aussi retrouvée dans d'autres organes tels que reins, estomac, voies respiratoires, glandes et muscles squelettiques [17]. Cependant, l'absence d'atteinte de ces organes au cours de la NMO séropositive demeure inexpiquée.

La découverte de l'anti-AQP4 comme marqueur sensible et hautement spécifique de la maladie, a conduit à inclure sa détection dans les critères diagnostiques révisés 2006 [18].

La séropositivité à l'AQP-4 chez des patients dont les signes cliniques ne correspondent pas forcément aux critères diagnostic 2006 de la NMO définie, a abouti à la reconnaissance de la maladie comme un spectre de désordre auto-immun impliquant l'AQP-4 du SNC, plus que d'une situation clinique restrictive ou l'association d'une névrite optique et d'une myélite transverse est absolument requise pour le diagnostic [18]. De ce fait, 19-31 % des patients séropositifs ont une forme limitée de NMO (névrite optique ou myélite) [19-20], et dans une étude, 20 % des séropositifs ne remplissent pas les critères 2006 même après 10 années de suivi de la maladie [21].

La définition actuelle du NMOSD englobe des situations cliniques où les patients présentent en plus de la séropositivité à l'AQP-4, quand elle est présente, au moins un élément clinique clé (MATLE sur au moins 3 segments vertébraux, ou névrite optique récidivante ou bilatérale). En cas de séronégativité de l'anticorps anti-AQP4, les critères diagnostiques actuels sont plus stricts exigeant la présence de deux critères majeurs [22]. Il est aussi reconnu l'association d'une NO ou une LETM avec un trouble auto-immun systémique, ou avec des lésions cérébrales à l'IRM reconnues comme typiques de la NMO [22].

Données du LCR des patients NMO

À la phase aiguë d'une poussée de NMO, une pléiocytose lymphocytaire (> 50 éléments blanc/mL) associée à des polynucléaires neutrophiles (> 5 éléments/mL) est classiquement décrite [23]. De plus, la présence de bandes oligoclonales à l'isofocalisation du LCR est

moins fréquente qu'au cours de la SEP. Récemment, une étude exhaustive des caractéristiques cellulaires du LCR a été conduite chez 89 patients [13] Les résultats confirment :

- Une pléiocytose est présente dans 50 % des cas, modérée (médiane de 19 cellules/mL). Elle inclut de nombreux types de cellules immunes : lymphocytes et monocytes, lymphocytes activés, plasmocytes mais aussi, et à la différence de la SEP, neutrophiles et éosinophiles.
- La présence de bandes oligoclonales d'IgG est rare et fluctuante, le plus souvent associée aux poussées.

Critères diagnostiques

La forme classique de NMO décrite par Devic associe une névrite optique bilatérale et myélite aiguë.

Depuis, plusieurs critères diagnostics ont été évoqués, les plus récents sont ceux de l'équipe de la Mayo clinic (USA).

a. Critères diagnostic de la neuromyéélite optique : Wingerchuk 2006 [18]

Critères absolus
- Névrite optique - Myélite aiguë
Critères mineurs : au moins 2 critères mineurs
- IRM cérébrale : normale ou avec des lésions non spécifiques de la substance blanche - IRM médullaire : lésion transversale étendue ≥ 3 corps vertébraux - AQP4-IgG : séropositif

b. Spectre NMO : Wingerchuk 2007 [22]

La découverte de l'anticorps spécifique à la neuromyéélite optique a permis d'élargir le spectre clinique de pathologies associées à la maladie de Devic, ainsi sont considérés spectre NMO les conditions suivantes :

- La neuromyéélite optique
- Formes limites de NMO :
- Névrite optique isolée récidivante ou bilatérale
- Myélite étendue idiopathique isolée ou récidivante
- Formes optico-spinale de la sclérose en plaques
- Névrite optique ou myélite avec maladie auto-immune
- Névrite optique ou myélite avec lésions cérébrale typique de NMO à l'IRM (Hypothalamus, thalamus, région péri ventriculaire, tronc cérébral)

c. Spectre NMO : classification IPND 2015 [4]

Selon l'IPND (international panel for NMO diagnosis),

il ne serait plus nécessaire de différencier neuromyérite optique et spectre NMO, les 02 pathologies ayant la même évolution et une thérapeutique commune il serait plus judicieux de classer les patients avec une symptomatologie équivoque selon le séro-statut (AQ4 IgG positif, négatif ou inconnu)

NMO SD avec AQ4 IgG positif :

- ≥ 1 critère clinique caractéristique
- AQ4 IgG positif en utilisant le meilleur test diagnostic
- Éliminer les diagnostics différentiels

NMO SD avec AQ4 IgG négatif ou inconnu :

- ≥ 2 critères cliniques caractéristiques
- Au moins 01 critère doit être : Névrite optique, LETM, Syndrome de l'area postrema
- Dissémination dans l'espace
- Critères IRM additionnels
- AQ4 IgG négatif (meilleur test diagnostic) ou inconnu
- Exclusion des diagnostics différentiels

Définition d'un critère clinique caractéristique :

1. Névrite optique
2. Myélite aiguë
3. Syndrome de l'area postrema : Nausées, vomissements, hoquets incoercibles
4. Autres syndromes du tronc cérébral
5. Narcolepsie symptomatique ou syndrome d'encéphalopathie aiguë associé à des lésions d'encéphalopathies typiques de NMO sur l'IRM cérébrale
6. Syndrome cérébral aigu avec des lésions cérébrales typiques de NMO sur l'IRM cérébrale.

Critères IRM additionnels

- Syndrome de l'area postrema : lésion bulbaire postérieure
- Myélite : LETM

Névrite optique : IRM normale ou lésion uni ou bilatérale des nerfs optiques ou lésion du chiasma.

Détection des anticorps anti-AQP4

Depuis leur découverte en 2004, les Ac anti-AQP4 ont pris une importance cruciale dans le diagnostic de la NMO. Ils sont aussi un biomarqueur pronostic. Leur présence permet en effet de prédire la conversion des épisodes isolés de myélite transverse ou de névrite optique vers la NMO. Par ailleurs, chez les patients NMO, le taux d'Ac semble corrélé avec l'activité de la maladie. Une élévation des Ac anti-AQP4 est ainsi observée lors des rechutes. Enfin, cette découverte a permis l'élargissement du spectre de la maladie et l'intégration de patients avec des formes limitées mais séropositifs pour les anti-AQP4. La détection de ces auto-anticorps est

donc capitale dans la prise en charge de la maladie. Il n'existe toujours pas de méthode de référence reconnue pour l'identification de cet auto-anticorps [24], les tests les plus sensibles et les plus spécifiques sont basés sur l'immunocytochimie (cell-based assay), utilisant la protéine recombinante AQP4 (25-26).

Auto-anticorps anti-MOG

Ils ont été récemment mis en évidence dans le sérum de patients NMO (27). À noter que la technique de détection utilisée repose sur le cell-based assay, beaucoup plus spécifique que les tests précédents basés sur l'ELISA. De façon intéressante, les Ac anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) sont retrouvés uniquement dans le sérum des patients NMO et NMOSD séronégatifs pour les anti-AQP4. Leur mécanisme physiopathologique serait différent chez ces patients et affecterait directement l'oligodendrocyte.

Traitement

Le traitement des poussées de neuromyérite optique constitue une urgence, et fait appel aux perfusions de méthylprednisolone à raison d'1g par jour pendant 3 à 5 jours, et doit parfois être renouvelé 1 à 2 semaines plus tard en cas d'amélioration insuffisante, avec corticothérapie orale en relais dans certains cas.

Les échanges plasmatiques [5 à 7] sont à proposer rapidement si les perfusions de méthylprednisolone s'avèrent insuffisamment efficaces, ou en cas d'atteinte sévère.

La distinction entre sclérose en plaques et NMO est importante surtout pour le traitement de fond car les deux pathologies relèvent de thérapeutiques différentes : le traitement de la NMO privilégie actuellement les immunosuppresseurs contrairement à la SEP où les traitements de référence font appel aux immunomodulateurs (en première ligne) tels que l'Interféron bêta ou l'Acétate de glatiramer. Il semble que l'interféron-bêta puisse même aggraver la neuromyérite optique, quelques cas de poussées sévères ayant été décrits sous interféron. De même, le Natalizumab et le Fingolimod (utilisés dans la SEP comme traitement de 2^e ligne), n'ont pas montré d'efficacité et ont même pu induire une aggravation.

Lorsque la maladie n'est pas très sévère, il est préférable, pour des raisons de tolérance et de coût, d'utiliser des traitements par voie orale (Azathioprine, Mycophenolate mofetil voire Methotrexate®).

Si la maladie est plus sévère il est préconisé d'utiliser des traitements par voie injectable (Endoxan®, Mitoxantrone®, Rituximab). Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti CD 20, a montré son

efficacité dans la NMO, et peut être recommandé en première ou en deuxième ligne.

Cependant, la recherche sur les médicaments dans la NMO se heurte au problème du faible nombre de patients, ce qui rend plus difficile les études sur plusieurs centaines de patients comme dans la sclérose en plaques [24].

Références

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, *et al.* A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004 ; 364 : 2106–2112.
2. Marco A. *Lana-Peixoto I, Dagoberto Callegaro* ; The expanded spectrum of neuromyelitis optica – evidences for a new definition ; *Arq Neuropsiquiatr* 2012 ; 70(10) : 807–813
3. Gault F. De la neuromyélie optique aigüe. Lyon : Thèse ; 1894.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennet JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, *et al.* international consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015 ; 85 : 177–89.
5. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, *et al.* Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 382–387.
6. Jarius S, Wildemann B. ‘Nolemiel’ accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2012 ; 313 : 182–184.
7. Devic E. Myélite optique compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)* 1894 ; 8 : 1033–1034.
8. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies : a decade later. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Jun 10. doi : 10.1111/nyas. 12794
9. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, *et al.* Neuromyelitis optica in France : a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010 ; 74 : 736–42.
10. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 2011 ; 76 : 1589–95.
11. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, *et al.* Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011 ; 8 : 184.
12. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, *et al.* Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012 ; 135 : 1834–49.
13. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, *et al.* Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica : results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011 ; 306 : 82–90.
14. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world : a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int.* 2015 ; 2015 : 174720. doi : 10.1155/2015/174720
15. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal MS binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 473–477.
16. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, *et al.*, Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007 ; 130 : 1194–1205.
17. Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med* 2012 ; 63 : 303–316.
18. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 ; 66 : 1485–1489.
19. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, *et al.* High-risk syndrome for neuromyelitis optica : a descriptive and comparative study. *Mult Scler* 2011 ; 17 : 720–724.
20. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, *et al.* Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort : comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 1360–1364.
21. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology* 2012 ; 78 : 1179–1185.
22. Wingerchuk D. M., Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 805–815.
23. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O’Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome). *Neurology* 1999 ; 53 : 1107–14.
24. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, *et al.* EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 1019–32.
25. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudeau P, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, *et al.* Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica : distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 2013 ; 80 : 2194–200.
26. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Vilalobos A, *et al.* Serologic diagnosis of NMO : a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012 ; 78 : 665–71 [discussion 669].
27. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, *et al.* Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012 ; 79 : 1273–7.