**La Neuromyélite Optique – état de la question en 2021**

La neuromyélite optique (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder* : NMOSD) est une affection démyélinisante inflammatoire du système nerveux central qui diffère nettement de la sclérose en plaques (SEP). Néanmoins, ces deux maladies partagent des points communs historiques et des mécanismes dysimmunitaires.

La fréquence du NMOSD est rare dans les pays occidentaux. Cette affection est plus fréquente en Asie (Japon). Les données épidémiologiques actuelles permettent de considérer que le NMOSD est observé avec une incidence de 1 % des patients SEP (soit 150 patients environ en Belgique). Pendant de nombreuses années, la maladie a été considérée comme une forme particulière de SEP, responsable d’une atteinte préférentielle des voies optiques et de la moelle épinière. Le pronostic fonctionnel était assez péjoratif, avec des patients qui présentaient rapidement des troubles visuels et moteurs sévères dans les cinq années qui suivaient les premières manifestations. Initialement appelée maladie de Devic, elle a été longtemps traitée comme une SEP. Contrairement à la SEP, le handicap observé chez des patients qui souffrent de NMOSD est la conséquence des poussées qui peuvent être très aigües. Il n’y a pas de formes progressives de NMOSD.

Les progrès de l’IRM et de l’immunologie ont complètement changé le cadre de cette affection. L’IRM a permis de détecter des lésions différentes de celles initialement décrites (atteinte cérébrale supra-tentorielle, atteinte du tronc cérébral et de la région périaqueducale).

En 2004, une importante publication a permis de démontrer la présence d’anticorps spécifiques dirigés contre un canal à l’eau (AQP4Ab), situé sur la membrane des astrocytes. Les astrocytes sont des cellules très importantes du système nerveux central (SNC) qui sont indispensables à la fonction des neurones. Ils sont une sorte de « pont fonctionnel » entre les vaisseaux sanguins et les autres cellules (neurones et oligodendocytes). Les anticorps anti-AQP4 sont des IgG1 fabriqués par des cellules immunitaires (plasmocytes dérivés des lymphocytes B). Ils sont présents chez environ 80 % des patients adultes qui souffrent de NMOSD. L’activation de ces lymphocytes B et leur évolution vers des plasmocytes qui synthétisent les AQP4Ab dépend d’une stimulation par des lymphocytes T de la famille des Th17 (T *helper*). Les anticorps sont produits dans le sang périphérique et franchissent la barrière hémato-encéphalique. Ils se fixent sur les pieds astrocytaires (prolongement des astrocytes vers les vaisseaux sanguins capillaires). Cela provoque une activation du système du complément. Ce dernier est un ensemble de molécules qui participent à la réaction inflammatoire et à ses conséquences toxiques pour les cellules. La réaction inflammatoire est donc liée à l’activation du complément (CDC) et des anticorps (ADCC). Les astrocytes sont le siège d’un œdème et une rupture de la barrière hémato-encéphalique se met en place. La souffrance des astrocytes provoque un dysfonctionnement des neurones et des oligodendrocytes. Cet ensemble de phénomènes permet l’arrivée massive d’autres globules blancs (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) qui aboutissent à une inflammation très importante du tissu. Les neurones sont rapidement soumis à un stress cellulaire majeur, ne fonctionnent plus et meurent. Cette cascade inflammatoire est donc très rapide et aboutit aux symptômes que le patient ressent. Le rôle pathogène (responsable de la maladie) des AQP4Ab a été démontré par le déclenchement d’un NMOSD chez des animaux de laboratoire à qui on a administré du sérum de malades atteints.

Un autre anticorps dirigé contre une protéine de la myéline (MOG) a été associé au NMOSD. Son rôle exact est moins clair. Il n’est retrouvé que chez 4 à 11 % des patients qui présentent ce tableau clinique, plus souvent chez des sujets plus jeunes, voire des enfants. Seule la persistance de ces anticorps anti-MOG est un élément qui conduit à l’instauration d’un traitement spécifique. Les analyses microscopiques du tissu atteint ont montré des anomalies réversibles de la myéline, sans activation du complément et sans infiltration inflammatoire importante.

Enfin, dans 14 à 22 % des cas de NMOSD, aucun anticorps anti-AQP4 ou anti-MOG n’est mis en évidence et les critères de diagnostic sont plus stricts avant de considérer qu’il s’agit bien de cette maladie.

Les critères de diagnostic du NMOSD ont été clarifiés et publiés en 2015 avec des conséquences importantes dans la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, en présence d’une seule manifestation typique de la maladie, la démonstration d’un AQP4Ab dans le sang, permet de poser le diagnostic et d’instaurer un traitement de fond efficace destiné à éviter la survenue de rechutes. Ces dernières peuvent être sévères et associées à un handicap résiduel important. La prise en charge des patients dès le stade précoce est donc fondamentale.

**La stratégie thérapeutique**

**Les poussées aigües de NMOSD**

Les poussées peuvent être responsable d’un handicap important et le traitement précoce des rechutes est un élément fondamental. Habituellement, la première phase de traitement d’une poussée consiste en l’administration intraveineuse d’une haute dose de cortisone, comme cela est le cas dans la sclérose en plaques. Le patient va recevoir 1000 mg de Solumedrol par voie intraveineuse, par jour, pendant 3 à 5 jours consécutifs. Le délai de prise en charge doit être le plus court possible, dès que la rechute est identifiée. L’évolution du tableau déficitaire sous traitement est généralement rapide. Si une amélioration significative n’est pas obtenue après quelques jours, des échanges plasmatiques (PLEX ou plasmaphérèses) sont recommandés. Les PLEX sont une technique qui permet d’extraire les anticorps anormaux du sang à l’aide d’une filtration qui est très proche de ce qui est effectuée au cours d’une dialyse. Cela sous-entend que la mise en place d’un cathéter veineux central de gros calibre doit être effectuée, du moins transitoirement. Le patient est alors raccordé à une machine qui filtre le sang. Ce dernier passe sur une membrane qui retient les anticorps. Le sang est ensuite réinjecté au patient lui-même. Les PLEX sont généralement réalisés à raison de 5 à 7 séances sur une période de 2 semaines. Contrairement à la pratique dans le domaine de la SEP, le traitement par corticoïdes et/ou PLEX doit être suivi d’une période de corticothérapie par voie orale pendant quelques semaines. Certains auteurs recommandent même l’utilisation d’une immunosuppresseur puissant dans les suites immédiates des PLEX pour éviter tout phénomène de rebond. Jusqu’à l’heure actuelle, aucune donnée scientifique ne permet de prédire la réponse au traitement par corticoïdes ou PLEX, en particulier en fonction de la présence des anti-AQP4Ab. Certaines études observationnelles semblent montrer que les patients qui présentent un NMOSD associé à des anticorps anti-MOG ont une réponse particulièrement favorable aux corticoïdes mais avec un risque relativement élevé de rebond à l’arrêt du traitement.

**Les traitements « classiques » de maintenance**

**Le Rituximab**

Il s’agit d’un anticorps monoclonal cytotoxique chimérique dirigé contre le récepteur CD20. Un anticorps monoclonal est fabriqué par des cellules qui synthétisent systématiquement la même molécule qui reconnaît sa cible avec une précision parfaite. Lorsque l’anticorps se fixe sur son récepteur, il induit une cascade d’évènements qui va provoquer la destruction de la cellule. Ce médicament a été initialement développé et approuvé dans le traitement de tumeurs lymphatiques (lymphomes). Les cellules qui portent la carte d’identité CD20 sont essentiellement des lymphocytes B. Une petite proportion de lymphocytes T sont également porteurs de cet identifiant. Le terme chimérique signifie qu’une partie de l’anticorps comporte des séquences d’acides aminés qui viennent de la souris. Après perfusion de cet anticorps monoclonal, la molécule persistent dans l’organisme pour une période de 120 heures à 6 mois. Plusieurs schémas posologiques sont recommandés mais la plupart des centres utilisent une dose initiale de 1 gr répétée après 15 jours ou 375 mg/m2 toutes les semaines pendant 4 semaines. Le médicament va détruire tous les lymphocytes B après environ 1 mois. Il faut cependant signaler que seule une très petite proportion (1%) du médicament franchit la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le liquide céphalo-rachidien. L’efficacité du Rituximab n’a pas été étudiée dans des essais internationaux classiques. Les données actuelles reposent sur des séries publiées et des analyses post-hoc. L’effet favorable du médicament est important, de l’ordre de 80 % de réduction de la fréquence des poussées, en particulier chez les patients NMOSD AQP4Ab positifs. L’utilisation de ce médicament l’a porté en première ligne des traitements de fond du NMOSD, a fortiori avec un profil de sécurité favorable. Les effets secondaires sont avant tout représentés par des réactions aux infusions et le développement d’une diminution du taux de globules blancs avec parfois une diminution des taux d’immunoglobulines (anticorps qui nous défendent vis-à-vis des infections). L’utilisation régulière du Rituximab en Belgique n’a été possible que depuis un peu plus de 2 ans.

**Le Mycophénolate Mofétil (MMF)**

Le MMF a été initialement utilisé dans le traitement antirejet chez des patients greffés. Cette molécule exerce des effets d’inhibition de la prolifération cellulaire, en particulier sur les lymphocytes mais aussi les macrophages et les cellules dendritiques. Le MMF diminue la production des anticorps. La dose habituelle est de 1500 à 3000 mg par jour en deux prises. L’effet favorable du MMF dans le NMOSD n’a été évalué que de manière rétrospective avec des résultats assez variables mais globalement positifs. Le médicament nécessite souvent plusieurs mois pour atteindre sa pleine efficacité et son association avec des corticoïdes est courante, surtout au début du traitement. Des taux de 15 à 25 % d’intolérance sont rapportés, essentiellement sous la forme de troubles digestifs ou d’infections.

**L’Azathioprine (AZA)**

Ce médicament a été aussi initialement utilisé comme antirejet à partir des années 1960. Il s’agit d’une pro-drogue qui est modifiée par l’organisme en molécules actives. Ces dernières exercent un effet d’inhibition de prolifération lymphocytaire avec une réduction de la synthèse des anticorps. Les doses varient entre 1 et 4 mg/kg/jour. Des problèmes d’intolérance digestive sont relativement fréquents (4 %). Des infections sévères et une toxicité hépatique sont également rapportés dans 2 % des cas. Le maintien des corticoïdes pendant 3 à 6 mois est nécessaire pour atteindre la pleine efficacité de l’AZA. Les données scientifiques sont assez conflictuelles en ce qui concerne l’efficacité relative de l’AZA par rapport au MMF ou au Rituximab.

**La Mitoxantrone (MITOX)**

Ce médicament est un produit de chimiothérapie initialement utilisé dans le traitement de certains cancers (surtout le cancer du sein). Les effets immunologiques de cette molécule sont larges : inhibition de la fonction des lymphocytes B (dont la sécrétion d’anticorps), inhibition de certains types de lymphocytes T et réduction de la production de cytokines (molécules de communication entre les acteurs de la réaction immunitaires) pro-inflammatoires. Plusieurs publications scientifiques rapportent des effets favorables importants dans le NMOSD mais les séries sont généralement assez limitées et plusieurs facteurs confondants rendent délicate l’interprétation des résultats. Le risque d’induction d’une leucémie est estimé à 1 % à dix ans, ce qui limite nettement l’utilisation de ce médicament actuellement.

**Le Cyclophosphamide (CYC)**

Le CYC est aussi une pro-drogue qui interfère avec la division cellulaire. L’effet immunosuppresseur est large, tant sur les lymphocytes B que les lymphocytes T. Il exerce aussi une action de modification de la balance immune en faveur d’une régulation. Les premières utilisation de ce médicament dans le NMOSD viennent du traitement de patients qui présentaient plusieurs affections auto-immunes en association avec le NMOSD (lupus, maladie de Sjögren). Le nombre de cas rapportés est limité. La dose orale usuelle est de 50 mg par jour.

**Les médicaments de dernière génération et en cours de mise au point**

**Inebilizumab (MEDI-551)**

Il s’agit d’un anticorps monoclonal cytotoxique humanisé dirigé contre le CD19, de type IgG1 kappa. Son action toxique sur les lymphocytes est dépendante de l’activation du système du complément et est théoriquement plus large que celle produite par le Rituximab. En 2019, une étude de phase 2 a été publiée dans un importante revue scientifique (*The Lancet*). Cette étude a regroupé 230 patients traités par la molécule active ou un placebo. Le recrutement dans la phase double aveugle a été précocement arrêté compte tenu de la rapide démonstration d’un effet favorable important du médicament avec un bon profil de tolérance.

**Satralizumab (SA237)**

Il s’agit aussi d’un anticorps monoclonal humanisé (IgG2) qui est dirigé contre l’interleukine-6. L’interleukine-6 est une cytokine pro-inflammatoire largement synthétisée par les lymphocytes B et T mais aussi les monocytes et les fibroblastes. Il s’agit d’une molécule très proche d’un autre anticorps monoclonal anti-IL6, le Tocilizumab, utilisé en rhumatologie. L’action concerne non seulement les cellules productrices d’anticorps mais aussi la perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique. Une étude de phase III a été publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* en novembre 2019 avec la démonstration d’un effet favorable très marqué par rapport au placebo chez 83 patients inclus, alors qu’ils recevaient par ailleurs un traitement immunosuppresseur classique.

**Eculizumab**

Il s’agit toujours d’une anticorps monoclonal humanisé qui, cette fois, se fixe sur la fraction terminale d’une composante du système du complément (C5). Il provoque un blocage de cette filière pro-inflammatoire. Ce médicament est déjà approuvé aux USA pour d’autres maladies auto-immunes (hémoglobuniurie paroxystique, syndrome hémolytique urémique atypique et myasthénie grave). Les résultats d’une étude de phase III contre placebo ont été publiés dans le NEJM en 2019. Ils sont très nettement favorables. Une analyse intermédiaire des données d’extension de cette étude viennent d’être publiés, en février 2021, dans une autre grande revue scientifique internationale (*Annals of Neurology*). Un éditorial a rapporté ces effets très positifs et a souligné l’importance d’une vaccination préalable contre le méningocoque avant l’utilisation de ce médicament qui expose les patients à un risque plus élevé vis-à-vis de cette infection grave. Des développements sont en cours pour modifier la molécule et tenter de réduire la fréquence d’administration du médicament.

**Les molécules en cours de développement**

L’Ublituximab est un autre anticorps monoclonal anti-CD20 dirigé contre les cellules productrices d’anticorps. Des données récentes ont été acquises en traitement complémentaire (association avec les corticoïdes) des poussées de NMO. D’autres anticorps monoclonaux anti-CD19 ou des cellules T capables de destruction des cellules productrices d’anticorps (CAR-T cells) sont en cours d’évaluation. D’autres molécules sont en phases préliminaires d développement, chacune avec différents mécanismes d’action. Parmi elles, on citera l’Aquaporumab qui est un anticorps monoclonal destiné à se fixer au même récepteur que l’anticorps pathologique (AQP4Ab) mais avec une plus haute affinité et surtout un blocage des mécanismes d’attaque de la cellule cible. Il s’agit donc d’une molécule destinée à entrer en compétition avec l’anticorps pathologique et ainsi le bloquer. La restauration de l’intégrité de la barrière hémato-encéphalique est également une voie de recherche qui comporte notamment l’utilisation du bevacizumab. Cette molécule est utilisée en cancérologie et bloque un agent qui favorise le développement de nouveaux capillaires sanguins (VEGF). Des travaux menés chez un petit nombre de patients ont montré un effet favorable comme traitement de la poussée, en association avec des corticoïdes. D’autres voies de recherche s’attachent à agir sur les polynucléaires qui sont impliqués dans la cascade inflammatoire à l’origine des lésions de NMO. Un médicament utilisé dans des pathologies respiratoires aigües sévères pourrait être intéressant par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Un antihistaminique « simple », la cétirizine, pourrait avoir un effet favorable par son action sur les éosinophiles et limiterait le risque de rechute. Des travaux à petite échelle vont dans ce sens mais nécessitent des confirmations plus larges. Le Bortezomib est un médicament utilisé par les oncologues. Il s’agit d’un inhibiteur du protéasome qui est un système complexe de survie cellulaire. Il a été testé chez un petit nombre de patients NMO réfractaire à l’azathioprine ou au Rituximab avec des résultats intéressants.

**En conclusion**

Au cours des quinze dernières années, les NMOSD sont devenues une entité à part entière avec une compréhension des mécanismes physiopathologiques principaux qui sont en cause et qui diffèrent clairement de ceux de la SEP. La démonstration anticorps anormaux a permis de développer des approches pharmacologiques bien plus précises. Des efforts de coordination de la recherche clinique à l’échelon mondial ont permis d’aboutir à des études de haute valeur scientifique. Elles changent complètement le paradigme de prise en charge de cette maladie. Les années qui viennent permettront aux patients de bénéficier de nouveaux médicaments et d’une prise en charge optimisée qui leur permettra de modifier complètement le sombre pronostic fonctionnel auquel ils étaient soumis par le passé.

Dominique Dive, CHU de Liège, 21 février 2021.

Référence principale et schéma annexe : Collongues, N., et al. (2019). "Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options." Drugs **79**(2): 125-142.