

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 juillet 2024
Par Mme BEN YEDDER Amel**

**PLACE DES TRAITEMENTS DE FOND DANS LA PRISE EN CHARGE DES
TROUBLES DU SPECTRE DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE**

Membres du jury :

Président : Mr SERGHERAERT Eric, Docteur en pharmacie, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme PINÇON Claire, Docteure en statistique, Maître de Conférences des Universités, Biomathématiques Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme CHOUGAR Ania, Docteure en pharmacie, chef de projet médical Aixial, Boulogne Billancourt

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40 <https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS

A Monsieur Eric Sergheraert, merci d'avoir tout de suite accepté de présider cette thèse. Merci pour votre disponibilité et le temps que vous me consacrez, à lire et évaluer mon travail ainsi que pour tous les précieux enseignements que vous m'avez dispensés au fil de ces années d'étude.

A Madame Claire Pinçon, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir aiguillée sur la bonne démarche à suivre, vers l'objectivité et la rigueur intellectuelle, et de m'avoir poussée à exercer mon esprit critique. Merci de m'avoir rassurée dans les moments de stress avec bienveillance, de vous être rendue toujours disponible malgré des délais serrés, et pour votre humanité et votre empathie.

Aux membres de l'équipe règlementaire d'Alexion, **Giao, Nathalie, Camille, Mathilde et Maxence**, je tiens tout d'abord à vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Votre expertise et votre enthousiasme m'ont permis de vivre une expérience enrichissante et formatrice au cours de ces mois passés à vos côtés. Je suis reconnaissante pour les opportunités d'apprentissage que vous m'avez offertes et pour les moments de partage et de collaboration que nous avons vécus ensemble.

A Madame Nathalie Josse, je tiens à t'adresser mes sincères remerciements pour ton rôle essentiel pendant mon alternance. Merci pour ton mentorat et tes précieux conseils qui m'ont permis de développer mes compétences et ma confiance. Ta patience et ton approche pédagogique ont grandement contribué à mon épanouissement au sein de l'équipe. Je tiens à te remercier pour ton approche positive et tes encouragements constants.

A mes parents, mon frère et ma sœur, Merci pour votre présence et votre affection pudique mais pas moins présente.

A ma mère, merci d'avoir toujours cru en ma réussite lorsque j'étais remplie de doutes. Ta foi en mes capacités et ton exigence m'ont constamment poussée à l'avant. Ton intelligence et ton dévouement sont une source d'inspiration pour moi.

A mon père, merci pour ta positivité constante, tes encouragements enthousiastes et ton soutien inébranlable. Peu importe le chemin que je choisis, tu as toujours valorisé mes décisions et m'a soutenue avec un amour sincère. A vous deux, mes parents, je dois tout.

A mon grand-père baba Rachid, merci de m'avoir transmis tes valeurs de mérite, de travail, de sagesse et de bonté qui résonnent profondément en moi. Je sais que tu aurais été fier de voir ta petite-fille diplômée aujourd'hui. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à toi et tout ce que tu as fait pour nous. Tu resteras à jamais dans mon esprit et dans mon cœur.

A mon grand-père papi Abdelatif, j'espère pouvoir profiter de ta présence à nos côtés aussi longtemps que possible. Merci pour ton amour et ta générosité qui illuminent nos vies. Ton travail acharné et ta gentillesse sans égale sont pour moi une source constante d'admiration.

A Naima, tu as été pour moi une seconde maman. Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années d'étude, avec tant de bonté de cœur, tes belles valeurs ont influencé les miennes.

A Ania, merci d'avoir toujours été là pour me soutenir et me reconforter, pour nos moments de complicité, tes conseils avisés et nos fous rires. Merci de faire aujourd'hui partie de ce jury. Je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre.

A Amina, nos moments de complicité, nos rires et nos débats passionnés ont enrichi notre amitié d'une manière que je chérirai toujours. Tu as le don de dédramatiser avec humour et de me ramener à l'essentiel. Merci pour ton écoute attentive et ton amitié sincère qui ont fait de toi bien plus qu'une amie mais une véritable sœur.

A mes copines Ibtissem, Camillia et à tous mes amis, merci pour votre présence, votre écoute et vos encouragements tout au long de cette aventure. Nos moments ensemble ont illuminé mes journées et ont été un rappel constant de la richesse des liens qui nous unissent.

Enfin, un message de remerciement à tous mes professeurs.

A tous ceux qui me sont chers, ce mémoire est le fruit de votre contribution collective et de votre impact positif sur mon parcours.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : LA MALADIE	17
I. ÉPIDEMIOLOGIE.....	17
A. FACTEURS DE RISQUE	18
II. TABLEAU CLINIQUE	19
A. NERF OPTIQUE.....	19
B. MOELLE EPINIÈRE.....	20
C. AREA POSTREMA.....	21
D. AUTRES.....	21
E. ÉVOLUTION DE LA MALADIE	22
III. IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE	25
A. SYNDROME DE DYSFONCTION AUTONOME	25
B. IMPACT DES TROUBLES MOTEURS, SENSITIFS ET VISUELS.....	28
1. <i>Douleur</i>	29
2. <i>Fatigue</i>	34
3. <i>Stigma</i>	35
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	36
V. DIAGNOSTIC	42
A. RECHERCHE SYSTEMATIQUE ET OBLIGATOIRE DES AC ANTI AQP4 SERIQUES	43
1. <i>Dosage par CBA (Cellular Based Assay)</i>	43
2. <i>Comparaison de la présentation de la maladie chez les positifs/négatifs</i>	44
B. EXAMENS D'IMAGERIE.....	45
C. PONCTION LOMBAIRE.....	48
D. CRITERES DIAGNOSTIQUES INTERNATIONAUX DE 2015.....	48
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	50
1. <i>MOG/MOGAD</i>	50
2. <i>Sclérose En Plaques</i>	51
PARTIE 2 : TRAITEMENTS	54
VI. TRAITEMENT DE LA POUSSEE.....	54
VII. TRAITEMENTS DE FOND.....	55
A. RAVULIZUMAB.....	56
1. <i>Mécanisme d'action</i>	56
2. <i>Données cliniques</i>	57
a) Conception de l'étude.....	57
b) Critères	58
c) Efficacité.....	60
d) Sécurité	62
e) Discussion.....	64
B. SATRALIZUMAB	67
1. <i>Mécanisme d'action</i>	67
2. <i>Données cliniques</i>	67
a) Critères	68

b)	SAkuraStar.....	68
c)	SAkuraSky.....	70
d)	Sécurité.....	72
e)	Discussion.....	74
C.	INEBILIZUMAB.....	76
1.	<i>Mécanisme d'action</i>	76
2.	<i>Données cliniques</i>	76
a)	Critères.....	77
b)	Efficacité.....	78
c)	Sécurité.....	80
d)	Discussion.....	81
VIII.	STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....	82
A.	COMPARATIF DES DONNEES CLINIQUES ET DES CARACTERISTIQUES DES THERAPIES APPROUVEES.....	82
B.	RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE.....	86
1.	<i>NMO positive</i>	86
2.	<i>NMO doublement négative</i>	87
3.	<i>Grossesse</i>	88
C.	ENJEUX ACTUELS.....	89
1.	<i>Tolérance</i>	89
2.	<i>Disponibilité</i>	90
3.	<i>Biomarqueurs</i>	92
IX.	CONCLUSION.....	93
	BIBLIOGRAPHIE.....	95

LISTE DES ABREVIATIONS

NMO : Neuromyéélite optique
NMOSD : Troubles du spectre de la neuromyéélite optique
Ac anti AQP4 : Anticorps anti-aquaporine 4
EP : Échange Plasmatique
AMM : Autorisation de Mise Sur Le Marché
LT : Lymphocyte T
LTh : Lymphocyte T helper
LB : Lymphocyte B
IL : Interleukine
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
IgG : Immunoglobuline G
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
SEP : Sclérose En Plaques
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
MAC : Complexe d'Attaque Membranaire
ADCC : Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity
CDC : Complement Dependent Cytotoxicity
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MOGAD: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease
EDSS : Expanded Disability Status Scale
EAAT2 : Excitatory Amino Acid Transporter 2
KCC2 : Potassium-Chloride Cotransporter 2
NMDA: N-Methyl-D-Aspartate
P2X3 : Purinergic Receptor P2X, Ligand-Gated Ion Channel 3
GABA : Acide γ -aminobutyrique
RCP : Résumé Des Caractéristiques du Produit
OCT : Tomographie en Cohérence Optique
IV : Intraveineuse
EI : Évènement indésirable
HAS : Haute Autorité de Santé
CT : Commission de la Transparence

INTRODUCTION

Une maladie est dite rare lorsque sa prévalence est inférieure à 1 cas sur 2000 personnes tandis qu'une maladie est considérée ultra rare dès lors que sa prévalence est inférieure à 20 cas sur 1 million de personnes. La prévalence mondiale de l'ensemble des maladies rares est de 300 millions de personnes, en Europe ce chiffre s'élève à 30 millions ; en France entre 3 et 4 millions patients sont touchés par l'une des 7000 maladies rares identifiées à ce jour ce qui en fait un enjeu de santé publique important. Elles concernent principalement des enfants et sont, dans la grande majorité des cas, d'origine génétique. Ce sont des maladies le plus souvent graves et chroniques, affectant la qualité de vie des patients, liées aux déficits moteurs, cognitifs et sensoriels qu'elles entraînent. (1,2)

Pour seulement 5% de ces maladies il existe une solution thérapeutique. De plus, l'errance diagnostique est grande pour ces patients : environ 1/4 des patients mettent en moyenne 5 ans avant d'obtenir un diagnostic. Pour améliorer la prise en charge, une centaine de centres de référence multi-risques pour la prise en charge des maladies rares, composés de centres de compétences et de centres de référence, ont été créés entre 2017 et 2022. (1,3) Les troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) ou neuromyéélite optique (NMO) font partie de ces maladies rares, avec une population estimée à environ 7300 cas dans toute l'Europe, et entre 500 et 1000 patients en France. (4)

La NMO est caractérisée par une altération immunologique touchant le système nerveux central ; elle évolue lors de crises récurrentes appelées poussées, provoquant de lourdes séquelles handicapantes et pouvant être mortelles. Elle est causée par une origine auto immune entraînant une inflammation et une destruction de la myéline au niveau du nerf optique et de la moelle épinière, appelées respectivement névrite optique et myéélite aiguë transverse. La répétition des crises aiguës et les séquelles qui en résultent sont la cause de handicaps parfois définitifs aboutissant à la cécité, la tétraplégie et au décès des patients d'où l'importance d'un diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement adéquat afin de réduire le risque de survenue des poussées au long cours. (5)

Dans un premier temps, nous allons voir la clinique, ainsi que son impact sur la qualité de vie des patients. Ensuite, nous analyserons le mécanisme physiopathologique à l'origine de la maladie et les modalités de son diagnostic.

Dans un second temps, nous examinerons les traitements disponibles et les données cliniques qui justifient leur utilisation. Nous discuterons de leur place dans la stratégie thérapeutique actuelle. Enfin, nous aborderons les enjeux actuels et futurs liés à la NMO.

PARTIE 1 : LA MALADIE

I. Épidémiologie

Initialement, la pathologie a été découverte par Eugene Devic en 1884. L'épidémiologie reste imprécise du fait du sous-diagnostic de la maladie. Néanmoins la prévalence de la NMO se situerait entre 0,1 et 4/ 100 000 tandis que l'incidence est estimée à 0,05-0,40 pour 100 000 habitants. Cette maladie apparait en moyenne vers 40 ans bien qu'il existe des formes chez le sujet âgé et chez les enfants (15 à 20%). Il existe une nette prédominance féminine (9:1) qui indique que des facteurs féminins pourraient être mis en cause dans le développement de la maladie.

La prévalence de la maladie varie en fonction de facteurs ethniques et géographiques. Selon une étude de 2017 publiée par l'académie américaine de neurologie, la NMO affecte davantage les populations afro caribéennes et asiatiques par rapport aux populations caucasiennes. (6)

La prévalence de la NMO serait 3 fois plus élevée chez les populations asiatiques comparativement aux populations non asiatiques, selon une autre étude.

Ainsi les populations européennes seraient les moins touchées tandis qu'au sein de l'Asie, les pays de l'est (Chine, Japon, Corée) sont les plus fortement touchés par la NMO. En effet, dans le nord du Japon il a par exemple été observé une prévalence particulièrement élevée, estimée à 4,1 cas pour 100 000 personnes, avec un âge moyen d'apparition à 45,2 ans et un ratio femme homme de 12 pour 2 ; en comparaison une étude épidémiologique dans le sud de l'Inde met en évidence une prévalence de 2,6 cas pour 100 000 personnes. En dehors de l'Asie la prévalence chez les populations blanches se situerait autour de 1 cas pour 100 000 personnes.

De plus il est noté une fréquence d'apparition de la NMO augmentée dans les populations noires par rapport aux populations blanches : en Martinique, où la population est majoritairement noire à 90%, la prévalence a été estimée être 2,6 fois plus élevée que dans le comté d'Olmsted aux États-Unis, où la population est principalement blanche à hauteur de 82%. Néanmoins il est difficile de donner une estimation précise du fait du manque de ressources disponibles dans certains pays africains, en termes de diagnostic et de disponibilité des tests pour la détection des anticorps auto-immuns spécifiques de la maladie.

(6)

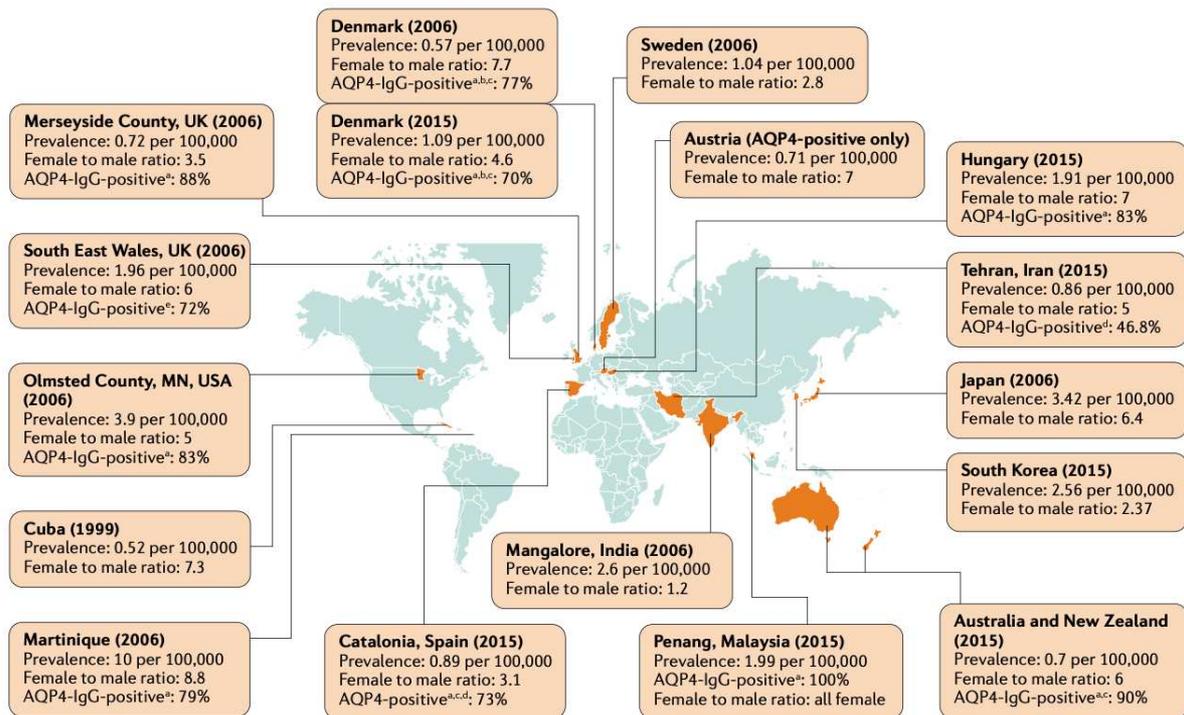


Figure 1 : Prévalence de la NMO selon différentes études (6)

LA NMO est une maladie largement sporadique avec une très faible proportion de cas familiaux identifiés (3%), mais les disparités constatées suggèrent qu'une implication potentielle de facteurs ethniques (génétiques et environnementaux) pourrait contribuer à l'étiologie multifactorielle de la maladie. (7,8)

Une découverte majeure a permis de mettre en avant la présence d'auto-anticorps spécifiques dans la NMO : en effet, la majorité des patients présentent des auto-anticorps (Ac), dirigés contre un élément du soi, un récepteur physiologique appelé aquaporine 4 (AQP4). L'étude du ratio homme/femme parmi des patients séropositifs et séronégatifs à l'Ac AQP4 montrent que les femmes auraient plus de chances de développer des anticorps auto-immuns que les hommes. (9)

A. Facteurs de risque

Le sexe féminin représente le facteur de risque le plus significatif dans la NMO. (6)

Plusieurs études montrent que des facteurs génétiques sont mis en cause de façon significative, notamment diverses variations alléliques.

Estrada K. et al ont réalisé une étude génétique sur l'ensemble du génome dans le but d'identifier les facteurs de risque génétiques de la NMO. Leur recherche a mis en évidence un lien entre des variations génétiques dans la région codant pour le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité aussi appelé HLA) et la prédisposition des individus d'origine européenne à développer une NMO à AQP4 IgG positive.

Plusieurs études montrent notamment que l'allèle HLA-DRB1*03 est mis en cause dans des populations séropositives originaires de différents pays, dont les Pays-Bas, le Mexique, l'Inde, l'Espagne et le Brésil. L'allèle HLA-DPB1*0501 dans les populations

japonaises et chinoises (absent chez les populations européennes), a été associé avec l'apparition de la pathologie chez des patients séropositifs.

Ainsi, les variations alléliques spécifiques pourraient altérer le HLA des cellules présentatrices d'antigène, comme les cellules dendritiques, leur permettant de reconnaître et de se lier à l'AQP4. En conséquence, ces cellules pourraient présenter des fragments antigéniques de l'AQP4 aux lymphocytes T qui vont alors s'activer et déclencher une réponse immunitaire, conduisant à la production d'anticorps auto-immuns dirigés contre l'AQP4.

Ce phénomène anormal de reconnaissance du soi résulte probablement de la combinaison de facteurs génétiques et d'un déclencheur environnemental puisque des Ac auto-immuns sont présents pendant les périodes de rémission. Une infection, pourrait être la cause d'une rupture de tolérance puisque dans de nombreux cas, les poussées de NMO sont précédées par des infections, principalement respiratoires, bien qu'aucun type d'infection spécifique n'ait pu être associé avec le déclenchement de la maladie.

Dans ce contexte, les infections infantiles pourraient constituer un facteur protecteur, il a été suggéré que le contact à un âge précoce avec d'autres enfants pouvait potentiellement réduire le risque de contracter la maladie. (6)

D'autre part les chercheurs ont montré un vif intérêt pour le gène du récepteur AQP4 en raison de son rôle central dans la physiopathologie de la NMO. L'existence de variants génétiques pourrait notamment modifier sa structure et renforcer son potentiel immunogène. Ogasawara et al ont identifié cinq SNP (Single Nucleotide Polymorphism) dans la séquence nucléotidique de l'AQP4 chez des patients atteints de NMO par rapport à des individus sains. Notamment, chez les patients atteints de NMO, la fréquence de l'allèle T au niveau du site 810 bp (rs2075575) a été significativement plus élevée. Matiello et al ont mené une autre étude qui a suggéré le lien entre un autre allèle (rs22695167) et la NMO.(8)

Cependant, malgré ces découvertes, des études de validation supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre ces variations génétiques du récepteur à l'AQP4 et le développement de la maladie. (8)

Parmi les facteurs environnementaux, de faibles taux de vitamine D pourraient également jouer un rôle dans la NMO ; aussi, le tabagisme serait un facteur aggravant de la maladie, associé à des poussées d'intensité plus sévères. Toutefois ces hypothèses restent à confirmer. (6)

II. Tableau clinique

Le tableau clinique de la NMO varie en fonction de la localisation des lésions : moelle épinière, nerf optique et area postrema (région localisée à la partie dorsale du tronc cérébral). (10)

A. Nerf optique

L'atteinte la plus fréquente et profonde touche le nerf optique et cause une baisse de la vision sévère pouvant aller jusqu'à la cécité, celle-ci peut toucher l'un ou les 2 yeux.

Lors d'une poussée la baisse de la capacité visuelle s'installe rapidement, en 24h à 72h, avec l'apparition d'une tache noire au centre du champs visuel appelé scotome central.

De plus, la névrite optique entraîne des douleurs oculaires amplifiées par les mouvements, maux de tête, l'apparition de flash lumineux (phosphène) et une altération de la perception des couleurs. Lors des examens, une anomalie de la réaction de la pupille à la lumière, ainsi qu'un gonflement du disque optique visible au fond d'œil peuvent être observés. (9)

Les rechutes sont fréquentes, avec une persistance de nombreuses séquelles. En moyenne, « la moitié des patients atteint de NMO depuis plus de 5 ans présenteront une cécité touchant l'un ou les 2 yeux, ou nécessiteront une hospitalisation ». (7)

Dans une étude menée par Jarius et al sur une cohorte d'individus caucasiens souffrant de NMO, parmi tous les patients ayant déjà subi une névrite optique, sans distinction de leur statut sérologique, les deux yeux ont été atteints au moins une fois, que ce soit de façon simultanée ou non, chez 76,1% des patients suivi au long cours sur une période de 100 mois et plus, tandis que l'atteinte bilatérale simultanée a été observée chez 32,6 % des patients.

Durant des poussées de névrite optique, 158 évaluations ophtalmologiques ont été réalisées. Parmi celles-ci, 96 (provenant de 62 patients) ont mis en évidence une déficience visuelle sévère touchant un ou les deux yeux, (acuité visuelle inférieure ou égale à 0,1).

(11)

B. Moelle épinière

Au niveau de la moelle épinière la destruction de la myéline résultant d'un mécanisme inflammatoire, est appelée myélite transverse aiguë, cette atteinte est retrouvée chez près d'un quart des patients atteints de NMO.

Les symptômes s'installent violemment et présentent une intensité maximale entre 4h et 3 semaines. Les lésions de la moelle épinière ont plusieurs manifestations : (9,12)

- Des troubles moteurs qui se caractérisent par une baisse de la force musculaire allant jusqu'à la paralysie au niveau des 4 membres (tétraplégie), les lésions de la moelle épinière sont aussi responsables de douleurs à court et long terme : des sensations douloureuses passagères mais fréquentes sous forme de spasmes, sont liées à la répétition des contractures musculaires, un état de rigidité musculaire non volontaire « spasticité » est aussi à l'origine de douleurs.
- Des troubles sensitifs, avec une altération de la perception causant des sensations de picotements, d'engourdissement et de brûlures, sont fréquentes au niveau du tronc où elles sont décrites « en forme de ceinture ». Des troubles la coordination témoignent d'une atteinte de la sensibilité profonde. L'apparition de douleurs neuropathiques, d'une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie), de douleurs anormales survenant à la suite de stimulations légères tel que le toucher (allodynie), sont des signes courants. Un autre signe caractéristique de la NMO est le prurit neuropathique « sine materia ».
- Une atteinte des fonctions vésico-sphinctériennes est à l'origine de dysfonctions urinaires, intestinales et sexuelles.

C. Area postrema

L'atteinte de l'Area postrema, dans le tronc cérébral, cause des « nausées, des vomissements et un hoquet » incoercible, durant plus de 48 heures. Le syndrome de l'area postrema touche beaucoup plus fréquemment le patient positif à l'Ac AQP4 par rapport au patient négatif.

Son diagnostic repose sur la présence de symptômes persistants sur plus de 48h en l'absence d'anomalies à l'imagerie indiquant une atteinte de l'area postrema, la disparition incomplète des symptômes malgré l'administration de traitement symptomatique, et l'élimination des causes alternatives.

(9,12)

D. Autres

De façon plus rare d'autres atteintes aiguës du tronc cérébral peuvent entraîner paralysie de la face, une atteinte des nerfs trijumeaux et crâniens et une vision double. Très rarement, un syndrome diencephalique est retrouvé avec des signes tels que des troubles du sommeil, une hyperphagie, une dysrégulation thermique, ou une hyponatrémie.

(12)

En raison des symptômes proches, la NMO a longtemps été assimilée à une forme particulière de sclérose en plaque (SEP). (9) Cependant la SEP se différencie de la NMO par une évolution lentement progressive, et un handicap qui s'installe surtout en dehors des périodes de crises. De plus, les poussées liées à la NMO sont généralement plus sévères et la récupération post poussée moins bonne. (13)

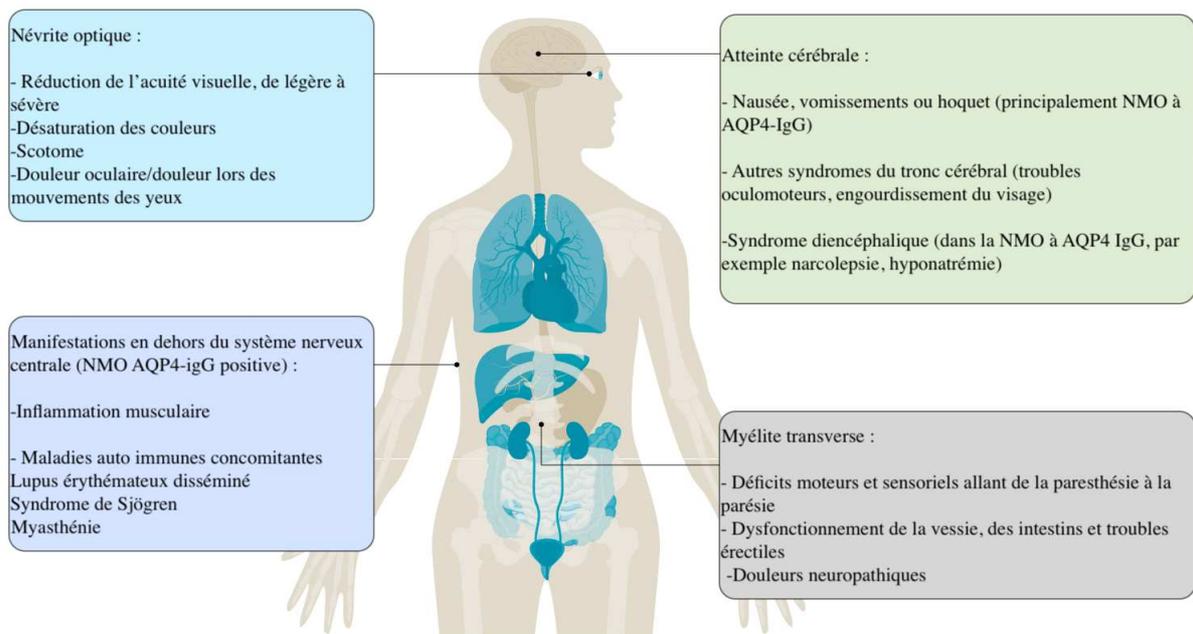


Figure 2 : Présentation clinique de la NMO (1)

E. Évolution de la maladie

Les crises se répètent au cours du temps chez la majorité des patients (90%) et peuvent être espacées de mois ou d'années. Dans une cohorte de 138 patients le temps médian entre la première et la deuxième poussée variait entre 1 et 216 mois, pour une médiane de 8,5 mois.

(11)

Les séquelles résiduelles sont fréquentes dès la première poussée. Selon une étude, une absence de récupération ou une récupération incomplète après la première poussée de myélite a été observée chez 76 % des patients, tandis que seulement 24 % se sont complètement rétablis. En ce qui concerne la récupération après l'ensemble des attaques de myélite, 83 % des patients ont conservé des séquelles partielles ou totales, seuls 17 % se sont complètement rétablis.

(11,14)

En l'absence de prise en charge, la NMOSD est fatale, principalement dû à une insuffisance respiratoire ou à une défaillance d'organes causées par les atteintes médullaires. (9)

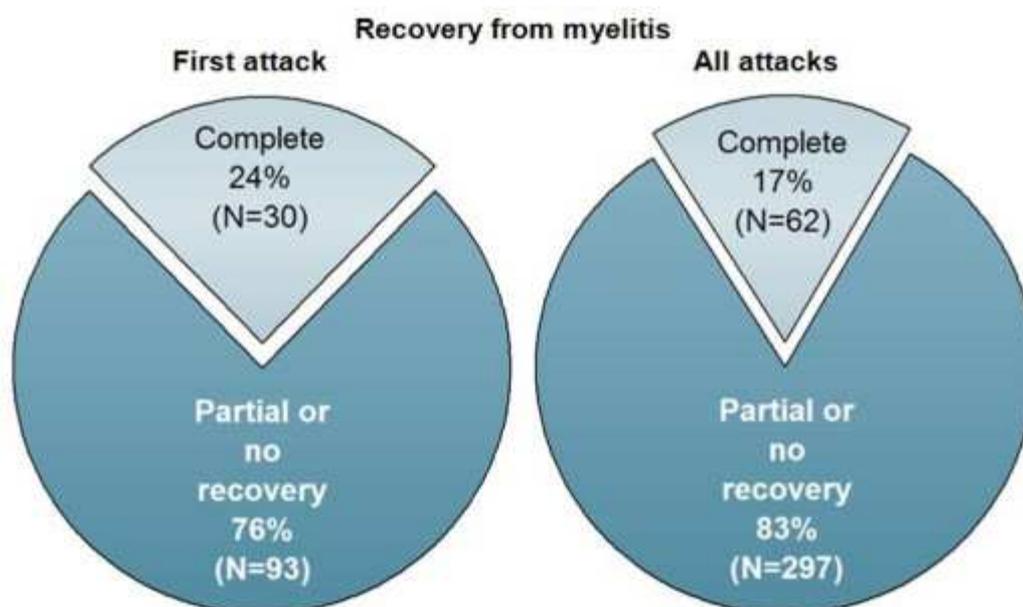


Figure 3 : Rétablissement post poussées dans la NMO (11)

L'échelle EDSS (Expanded Disability Scale) est la plus couramment utilisée pour estimer le degré de handicap, le score obtenu à la suite de l'évaluation faite par le neurologue varie de 0 à 10 et permet d'évaluer différentes fonctions appelées systèmes fonctionnels (SF) dont la capacité motrice et de marche, les fonctions associées au cervelet comme l'équilibre, celles du tronc cérébral telles que la respiration, mais aussi la sensibilité, la capacité visuelle ainsi que les systèmes cognitifs et vésico-sphinctériens.

(15)

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

Figure 4 : Échelle EDSS simplifiée (*Expanded Disability Status Scale*) (16)

Le degré de handicap s'accroît à mesure que la durée médiane de la maladie augmente. (fig 5)

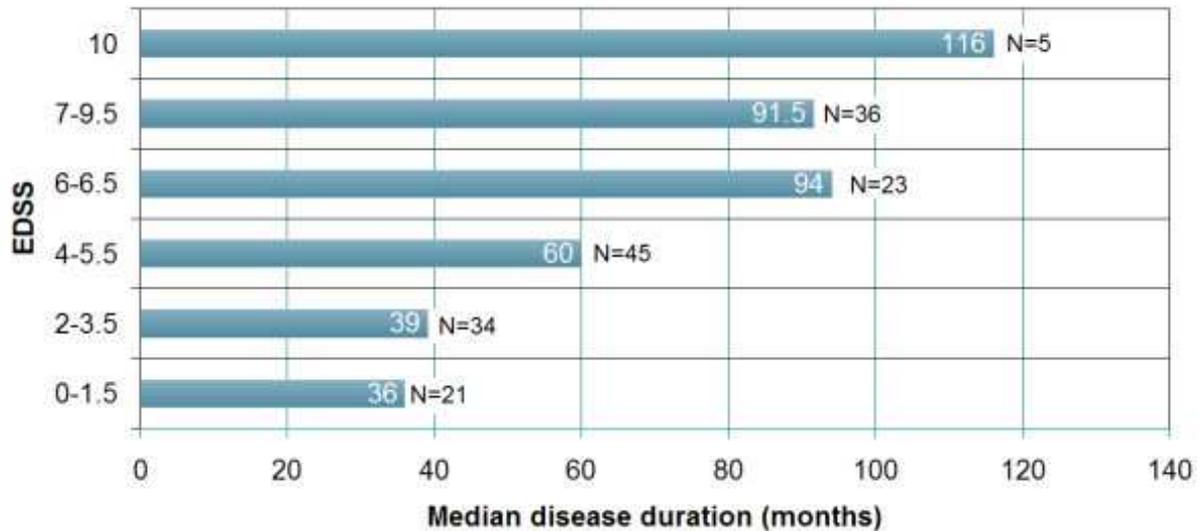


Figure : 5 Score EDSS lors du dernier suivi et durée médiane de la maladie chez 165 patients atteints de NMO (11)

Au cours de cette étude, la durée médiane de la maladie était de 58 mois avec un score EDSS médian de 5 correspondant à un périmètre de marche amoindri et un handicap entravant la capacité à mener une activité normale au cours de la journée. Les dégradations neurologiques liées aux poussées ont entraîné le décès de 5 patients (EDSS =10). (11)

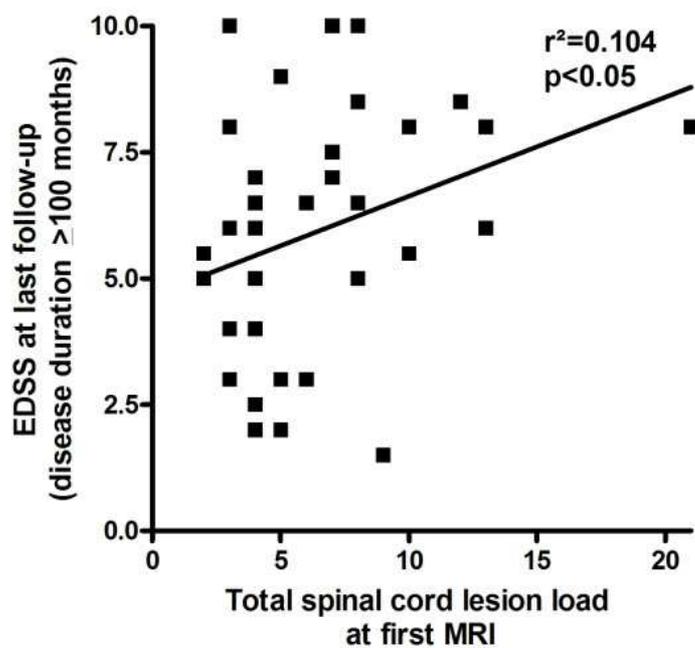


Figure 6 : EDSS en fonction du nombre de lésions de la moelle épinière (11)

Le degré de handicap est directement lié à la sévérité de l'atteinte de la moelle épinière : comme illustré sur la figure 6, le score EDSS mesuré lors de la dernière évaluation chez des patients suivi au long cours est corrélé au nombre total de lésions de la moelle épinière observées lors de la première IRM réalisée. (11)

III. Impact sur la qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de maladies rares est réduite, non seulement par rapport à la population générale, mais aussi par rapport à celle des patients souffrant d'affections chroniques fréquentes. (17)

A. Syndrome de dysfonction autonome

Dans une étude observationnelle transversale publiée en 2023 portant sur une cohorte de 63 patients atteints de NMO, l'impact des symptômes dysautonomiques sur le quotidien des malades a été caractérisé en comparaison à un groupe de 63 volontaires sains. Dans cette étude, le fardeau que représente le dysfonctionnement du système autonome a été quantifié grâce au Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS-31). (18)

Ce questionnaire simple de 31 questions permet une évaluation des différents aspects constitutifs de la fonction autonome dont une évaluation de l'hypotension orthostatique, la vasomotricité, la production des sécrétions (salive, sueur, larmes..), la fonction gastro intestinale, vésicale et pupillaire. Ce score est d'autant plus élevé que l'atteinte des fonctions autonomes est importante. (19)

Afin de déterminer le lien avec l'apparition de troubles anxieux et de dépression chez les patients NMO, l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) a été utilisée dont le score augmente lorsque la sévérité des troubles anxieux et dépressifs augmente. La qualité du sommeil et la fatigue ont été évaluées chez les patients grâce aux échelles Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) et Fatigue Severity Scale (FSS). De même, tous les patients ont répondu à un auto-questionnaire appelé SF36 permettant de quantifier l'impact global sur leur qualité de vie par le biais 36 questions, un score élevé étant associé à une meilleure qualité de vie. Ce test permet de mesurer la qualité de vie par une évaluation de l'état de santé général (physique et mental), la capacité de réaliser les tâches quotidiennes allant d'une activité requérant un effort physique important, telle que la pratique d'un sport, aux activités les plus simples, telles que prendre une douche, la capacité (physique et émotionnelle) à mener une activité professionnelle et à réaliser les tâches domestiques, et une évaluation de la douleur et de son impact.

(18)

Dans cette étude le score relatif à la fonction autonome (issu du test Compass 31) chez les patients atteints de NMO était significativement plus élevé en comparaison au groupe de volontaires sains. Ainsi les résultats issus du test Compass 31 montrent que tous les patients atteints de NMO inclus présentent des troubles de la fonction autonome : 63,5% souffrent d'hypotension orthostatique et ressentent ainsi une gêne lors du passage de la station assise/allongé à la station debout, 66,7 % des patients présentent des troubles circulatoires se manifestant notamment par des

rougeurs/pâleurs cutanées, 90,5 % souffrent de troubles sécrétoires tels qu'une sécheresse buccale, oculaire ou une production de sueur anormale. La présence de troubles gastro intestinaux est retrouvée chez 95,2% des patients atteints de NMO tels que nausées, constipation, diarrhée, douleurs abdominales. 77,8% des patients souffrent de dysfonction urinaire, pouvant être une incontinence ou une rétention urinaire (difficulté à vider la vessie) rendant parfois nécessaire l'utilisation de couches et le recours à des auto-sondages plusieurs fois par jour, douloureux pour les patients. De même, les infections urinaires fréquentes provoquent des brûlures à la miction. 92,1% des patients ont présenté une anomalie de la contraction/dilatation pupillaire causant des troubles de la vision et une sensibilité accrue à la lumière.

(18,20)

La comparaison du score Compass 31 entre les patients NMO et le groupe de volontaires sains montre que les patients souffrant de NMO présentent des scores significativement plus élevés pour les troubles orthostatiques et vasomoteurs, ainsi qu'une atteinte de la fonction sécrétoire, vésicale et pupillaire plus importante : (18)

	NMOSD (n = 63)	HC (n = 63)	P value
COMPASS-31, moyenne [écart type] (intervalle)	17.2 [10.3] (1–43)	11.6 [7.3] (0–32)	0.002
Hypotension orthostatique	1.8 [2.3] (0–10)	1.1 [1.9] (0–6)	0.003
Troubles vasomoteurs	0.8 [1.7] (0–6)	0.2 [0.8] (0–5)	0.007
Troubles sécréto-moteurs	2.1 [1.7] (0–6)	1.3 [1.4] (0–6)	0.006
Troubles gastro intestinaux	6.2 [4.0] (0–15)	5.2 [3.8] (0–16)	0.18
Troubles vésicaux	1.4 [1.7] (0–6)	0.4 [0.9] (0–4)	< 0.001
Troubles pupillo-moteurs	4.7 [3.5] (0–14)	3.4 [2.9] (0–10)	0.04

Tableau 1 : Évaluation comparative du score COMPASS 31 chez des patients atteints de NMO et des individus sains (18)

Cette étude a aussi mis en évidence que les scores Compass 31 élevés sont corrélés à un nombre plus important de poussées, de lésions de la moelle épinière, mais aussi d'épisodes anxieux et dépressifs, de troubles du sommeil et une sensation de fatigue accrue chez les patients atteints de NMO. L'analyse statistique met aussi en évidence que la sévérité de l'atteinte du système autonome est corrélée à la durée de la maladie et au degré de handicap (représenté par l'EDSS). De plus, le degré de handicap, le niveau de fatigue et le nombre total de lésions de la moelle épinière sont des prédictors de la sévérité de la dysfonction autonome chez les patients NMO. (Fig 7) (18)

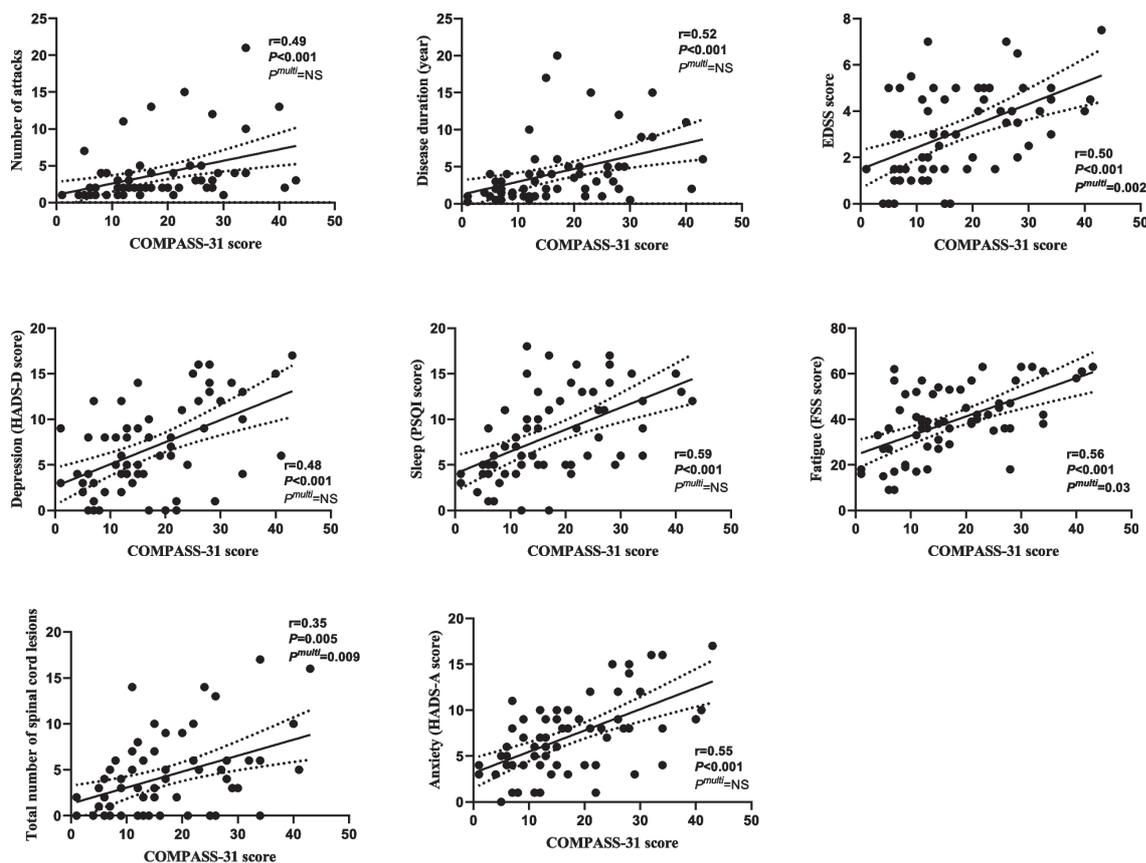


Figure 7 : Analyse de corrélation et de régression linéaire multiple entre le score COMPASS-31 et plusieurs variables indépendantes chez les patients souffrant de NMO (18)

Une P value $< 0,05$ a été considérée significative. Les différents scores sont basés sur les échelles COMPASS-31 : Composite Autonomic Symptom Score 31 ; EDSS : Expanded Disability Status Scale; HADS-A : Hospital Anxiety and Depression Scale–Anxiety; HADS-D : Hospital Anxiety and Depression Scale–Depression; PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index; FSS : Fatigue Severity Scale, des valeurs plus élevées indiquant une dégradation de l'état.

Par ailleurs les résultats de cette étude ont permis de démontrer pour la première fois le lien entre la dysfonction du système autonome et les répercussions sur la qualité de vie des malades : le score Compass 31 est un facteur de corrélation indépendant influençant toutes les composantes de qualité de vie de l'échelle SF36 chez les patients souffrant de NMO (tableau 2).

Variables	B	S.E	95%CI	P
Physical Functioning				
COMPASS-31	-1.88	0.44	-2.76 to -0.99	< 0.001
Role Physical				
COMPASS-31	-1.95	0.65	-3.27 to -0.64	0.004
Bodily Pain				
COMPASS-31	-1.12	0.29	-1.71 to -0.54	< 0.001
General Health				
COMPASS-31	-1.18	0.27	-1.72 to -0.63	< 0.001
BMI	-1.28	0.57	-2.43 to -0.13	0.030
Vitality				
COMPASS-31	-1.15	0.35	-1.85 to -0.46	0.002
Social Functioning				
COMPASS-31	-1.43	0.38	-2.19 to -0.67	< 0.001
Role Emotional				
COMPASS-31	-2.60	0.66	-3.94 to -1.27	< 0.001
Mental Health				
COMPASS-31	-0.58	0.19	-0.96 to -0.21	0.003
Reported Health Transition				
COMPASS-31	1.14	0.53	0.08 to 2.20	0.035

Tableau 2 : Influence du dysfonctionnement autonome sur la qualité de vie dans la NMO (18)

L'atteinte de la fonction autonome chez les patients souffrant de NMO représente ainsi un lourd fardeau quotidien qui porte atteinte à leur santé physique, mentale, et à la capacité de mener une vie sociale et émotionnelle normale, réduisant ainsi la qualité de vie. (18)

B. Impact des troubles moteurs, sensitifs et visuels

Selon l'association NMO France, le fardeau de la maladie est important du fait des séquelles motrices, sensitives et visuelles, graves et invalidantes, résultant des poussées.

En raison de la paralysie observée chez les patients atteints de NMO, leur capacité de marche est souvent considérablement réduite voire inexistante, cette situation entraîne la révocation du permis de conduire, et les rend dépendants au quotidien. L'adaptation du domicile devient alors impérative, et certains patients doivent être placés dans des structures spécialisées, ce qui perturbe profondément leur vie et les éloigne de leur cercle social. La détérioration de la vision pouvant aller jusqu'à la cécité est une séquelle parfois définitive, en lien avec la destruction du nerf optique, et l'installation de la cécité subite est très mal vécue. (20)

1. Douleur

L'atteinte de la sensibilité rend parfois « le simple effleurement d'un vêtement sur la peau douloureux » (20) Plus de 80 % des patients atteints de NMO souffrent de douleurs, souvent décrites par les patients comme étant terribles, atroces, insupportables.(21) Tant les patients possédant des auto Ac anti AQP4 que ceux qui n'en ont pas, souffrent de symptômes douloureux, causés par les lésions de la moelle épinière. Elles sont souvent réfractaires aux traitements. (9)

La gravité des douleurs n'est pas liée à l'avancement de la maladie, au nombre de poussées ou à l'âge, elles peuvent ainsi survenir de façon intense dès la première manifestation de la maladie. Dans la NMO les douleurs sont principalement d'origine neuropathiques ou liées aux spasmes toniques : (21)

- Dans une étude coréenne, 25% des patients ont souffert de spasmes toniques douloureux (pour un total de 40 patients souffrant de NMO inclus), ils se manifestent essentiellement dans les membres à la suite des poussées de myélite, (avec un délai moyen de 48 jours) et ne sont pas associés à de nouvelles dégradations neurologiques.
- Les douleurs neuropathiques, liées à une atteinte du système somatosensoriel sont essentiellement localisées au niveau du thorax de la taille, des jambes et du dos, celles-ci sont violentes et extrêmement difficiles à maîtriser dans la NMO. Elles sont associées à de nombreuses altérations sensorielles telles qu'une perte de sensibilité aux stimulations mécaniques et thermiques, une sensibilité accrue à la douleur d'origine thermique, des sensations douloureuses anormales lors de mouvements ou de changement de pressions tel qu'un toucher léger de la peau, appelés allodynie mécanique dynamique, ainsi que des sensations thermiques paradoxales où des stimuli devant être perçus comme chauds sont ressentis froids et inversement. Un prurit neuropathique « sine materia » peut survenir simultanément et dans les mêmes zones que les sensations douloureuses.

Dans une étude transversale observationnelle ayant pour objectif d'étudier la douleur dans la NMO, 29 patients positifs aux Ac anti AQP4 ont été suivis (22). 24 (83%) souffraient de douleurs et 4 patients (14%) subissaient des douleurs sévères. L'intensité de douleur médiane était de 3,4 sur l'échelle Pain Detect (allant de 0 à 10).

79,17% des patients AQP4+ ont ressenti des douleurs de type neuropathiques, 20,83% ont eu des douleurs cervicales ou des céphalées et 12,5% des patients ont ressenti des douleurs liées à la spasticité.

Les douleurs les plus intenses étaient localisées dans les membres pour la plupart des patients (70,8%) mais celles-ci survenaient aussi au niveau du thorax/hanche/dans la région glutéale et dans la zone de la tête et du cou.

Cette douleur chronique affecte le bien être, et a notamment des répercussions aussi bien sur le plan émotionnel que physique. La fatigue et l'état de santé général ont été évalués à l'aide d'échelles analogiques visuelles (VAS). Les patients ont été invités à placer un marqueur sur une ligne dont les extrémités correspondent aux extrêmes de la sensation mesurée, allant de "aucune fatigue" comme point de départ à "fatigue insupportable" comme point final. Ensuite, les résultats obtenus ont été associés à des nombres entre 0 (meilleur) et 100 (pire). De même, la qualité de vie a été évaluée grâce au Short Form 36 Health Survey (SF-36) comprenant une composante physique (Physical Component Summary PCS) et une composante mentale (Mental Component Summary MCS). Les résultats indiquent que l'intensité de la douleur a été corrélée à l'altération de la santé générale (évaluée par la VAS santé générale) ainsi qu'à la fatigue (évaluée par la VAS fatigue), à l'origine de nombreuses restrictions et à la qualité de vie tant sur le plan mental que physique (évaluée par le SF-36 PCS et le SF-36 MCS). (22)

Questionnaire PainDETECT	Patients atteints de NMO à AQP4-IgG-positive (n=29)	
	Nombre de patients souffrant de douleurs*	24
	Intensité de la douleur ressentie au moment de l'étude (0-10)	3,4 (0-7)
Grade de douleur au moment de l'étude	Pas de douleur (score=0)	12 (50.0%)
	Douleur légère (score entre 1 et 4)	9 (37.5%)
	Douleur modérée (score entre 5 et 6)	4 (16.67%)
	Douleur sévère (score entre 7 et 10)	4 (16.67%)
Corrélation : intensité de la douleur au moment de l'étude	VAS general health	0.000
	VAS fatigue	0.000
	SF-36 PCS	0.008
	SF-36 MCS	0.031

*Tableau 3 : Impact de la douleur dans la NMO *Patients souffrant de douleur actuelle ou de douleur au cours des quatre dernières semaines ≥ 1 , p-value: Pearson's Correlation Test (22)*

Les patients ont également rempli le Questionnaire de douleur McGill (MGQ), dans lequel ils devaient sélectionner jusqu'à 20 mots parmi une liste de 78 mots pour décrire au mieux leur expérience de la douleur. Ces mots sont classés en trois catégories :

- Sensoriel-discriminatif pour les mots décrivant des aspects tels que l'intensité et la durée de la douleur.
- Motivationnel-affectif pour les mots décrivant les émotions associées à la douleur.
- Cognitivo-évaluatif pour exprimer les pensées et interprétations liées à la douleur.

À partir des mots choisis par le patient, un score est calculé, pouvant varier de 0 à 78. Un score plus élevé reflète une douleur plus sévère. Les termes les plus fréquemment utilisés par patient atteint de NMO séropositifs étaient de nature sensitive-discriminative, tels que «flash», « piqûre » et « fourmillements ». Certains patients étaient sous traitement médicamenteux antalgiques au cours de l'étude, mais tous demeuraient affectés par des douleurs, soulignant ainsi l'inefficacité des prises en charge actuelles et la complexité de la gestion de ce problème dans la NMO. Par ailleurs, les douleurs neuropathiques étaient systématiquement associées à la présence de lésions de la moelle épinière, tandis que les autres types de douleur survenaient de manière indépendante. (Fig 8)

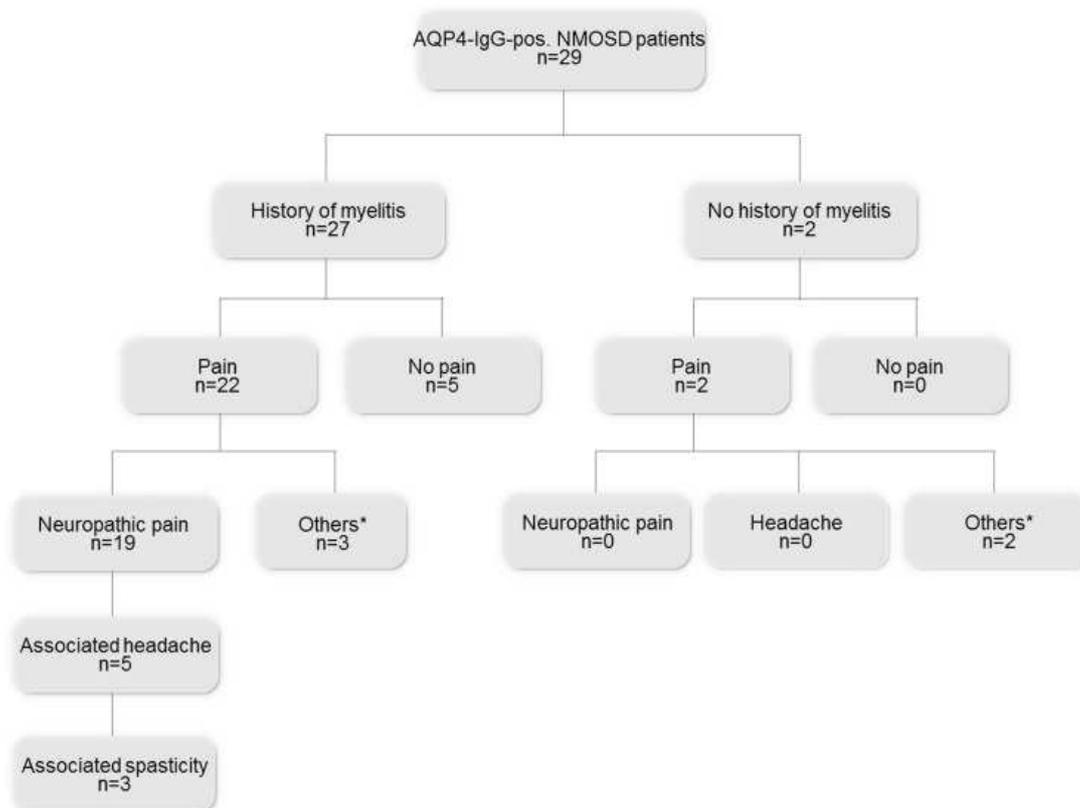


Figure 8 : Types de douleurs et antécédents de myélite dans la NMO (22)

Mécanismes de la douleur dans la NMO (21)

Les lésions inflammatoires du système nerveux central sont la cause de l'altération fonctionnelle et des symptômes douloureux. Cela s'explique par le fait que les lésions de la NMO affectent de nombreuses structures nerveuses impliquées dans la nociception :

-Les lésions inflammatoires de la moelle épinière se concentrent essentiellement dans la substance grise en raison de l'abondante présence des canaux AQP4, surtout au niveau du canal central et des cornes dorsales et ventrales de la moelle. Typiquement, les régions les plus touchées sont la moelle thoracique et cervicale.

-Au niveau encéphalique, des lésions sont souvent retrouvées au niveau de l'hypothalamus ou du troisième ventricule.

Comme nous le verrons de façon plus détaillée, l'attaque des auto-anticorps contre les canaux AQP4 présents sur les astrocytes provoque l'activation du complément avec le recrutement de cellules inflammatoires telles que les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles, les macrophages et les microglies dans le tissu, un processus aboutissant à la mort des astrocytes puis des oligodendrocytes entraînant une dégradation de la myéline et une mort neuronale subséquente. Il s'agit d'un mécanisme destructeur avec peu de mécanismes de réparation et une rare remyélinisation.

Initialement, l'AQP4 est coexprimé avec le transporteur d'acides aminés excitateurs EAAT2, l'attaque par les auto-anticorps induit ainsi la dégradation de l'AQP4 et de l'EAAT2. Or, ce dernier exerce une fonction cruciale dans le maintien de l'équilibre du glutamate au sein des astrocytes. Sa perte est ainsi responsable d'une accumulation de glutamate dans l'espace extracellulaire, d'où excitation neuronale excessive, à l'origine des symptômes douloureux.

De plus, le recrutement sur site des cellules inflammatoires, dont les polynucléaires neutrophiles et macrophages, cause une libération de cytokines tel que l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-17, de chimiokines et facteurs de croissance favorisant la perception et la sensibilité à la douleur.

En effet, le glutamate est un neurotransmetteur majeur de la nociception dans la corne dorsale de la moelle épinière, au niveau des synapses des fibres C. L'IL-1 β et le TNF libérés vont entraîner l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) post-synaptiques, favorisant l'entrée accrue de glutamate dans les neurones post-synaptiques, amplifiant ainsi la conduction du signal douloureux en favorisant la potentialisation à long terme (LTP) des synapses des fibres C. Ce phénomène contribue à la persistance et à l'aggravation de la douleur chronique (hyperalgésie). De même, l'IL-17 pourrait aussi être impliqué dans l'amplification de la réponse douloureuse induite par l'activation des récepteurs NMDA.

Par ailleurs les astrocytes s'activent en réponse à l'inflammation et libèrent de l'ATP qui va aussi influencer la transmission de la douleur. L'ATP agit en se liant et en activant les récepteurs P2X3 pré synaptiques, présents sur les terminaisons nerveuses afférentes primaires de la moelle épinière. Lorsqu'ils sont activés, ces

récepteurs P2X3 facilitent la transmission du glutamate et donc la signalisation de la douleur, favorisant ainsi l'état pro nociceptif observé dans la NMO.

D'autre part, le système inhibiteur de la douleur, médié par le récepteur KCC2 ainsi que les récepteurs au GABA et à la glycine, jouent un rôle crucial dans la prévention de la douleur spontanée et la régulation de la réponse aux stimuli douloureux. Ce système inhibiteur de la nociception est perturbé dans la NMO :

- Le récepteur KCC2, présent à la membrane neuronale post-synaptique dans la corne dorsale de la moelle épinière, régule un gradient anionique normal dans le neurone en expulsant les ions chlorure hors de la cellule, maintenant ainsi une concentration d'ions chlore plus faible dans le milieu intracellulaire par rapport au milieu extracellulaire. Cela est crucial pour le bon fonctionnement des récepteurs au GABA et à la glycine. En conditions normales, lorsque le GABA et la glycine se lient à leurs récepteurs respectifs, ils induisent l'ouverture de canaux membranaires spécifiques, entraînant l'entrée d'ions chlorures dans le neurone, ce qui induit une hyperpolarisation de la membrane cellulaire et inhibe ainsi l'excitabilité neuronale. Dans la NMO, les cellules gliales et les macrophages libèrent une molécule, le BDNF, qui inhibe l'expression du transporteur KCC2 à la surface neuronale, perturbant ainsi le système d'inhibition centrale de la nociception, à l'origine des anomalies de la sensibilité et des troubles douloureux observés dans la NMO. Notamment, les sensations paradoxales observées dans la NMO sont caractéristiques de ce phénomène de désinhibition.
- D'autre part, en conditions physiologiques, les astrocytes sont impliqués dans la transformation du glutamate en glutamine, forme qui pourra être libérée par l'astrocyte et transportée dans le neurone où elle sera reconvertie en glutamate, qui à son tour sera converti en GABA. La destruction des astrocytes interrompt ce processus et entraîne ainsi un blocage de la voie gabaergique inhibitrice de la nociception.
- Enfin, les lésions de la NMO pourraient également affecter l'inhibition nociceptive descendante, ces voies vont notamment depuis certaines régions du tronc cérébral vers la moelle épinière. Des lésions de NMO au niveau des zones du tronc cérébral impliquées pourraient provoquer une altération de ces voies. De même, des lésions qui s'étendraient de la substance grise à la substance blanche adjacente pourraient également altérer des voies inhibitrices descendantes.

(21)

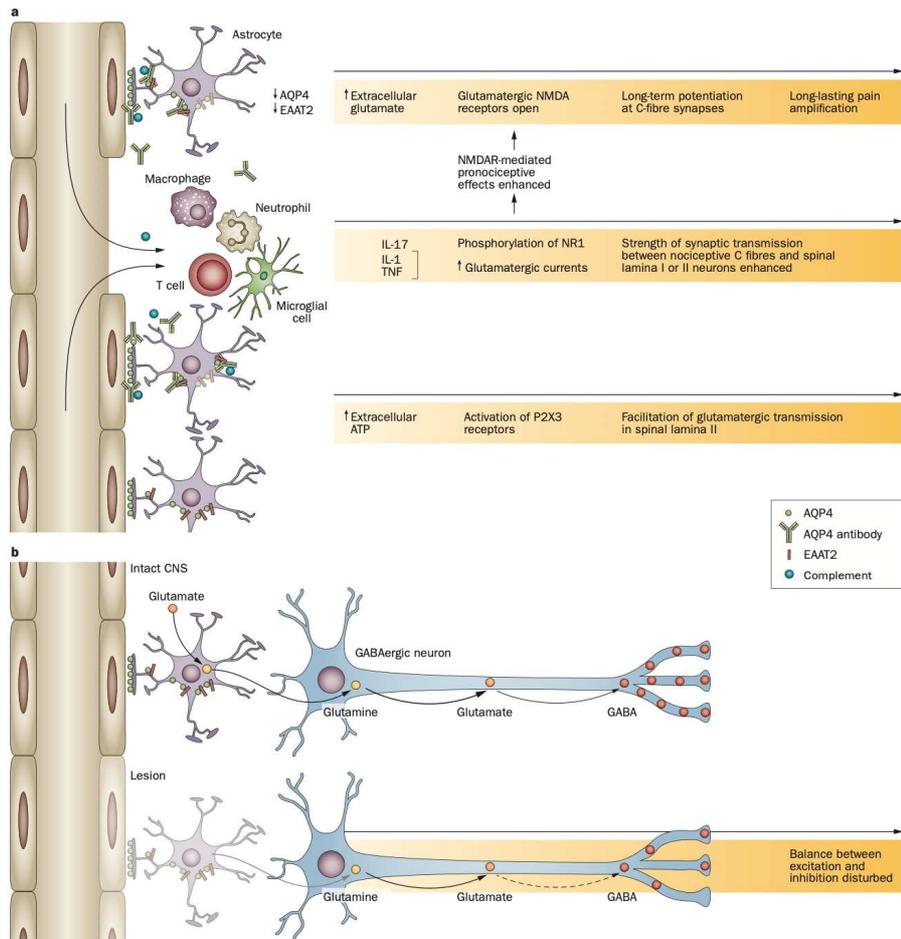


Figure 9 : Mécanismes de la douleur dans la NMO (21)

2. Fatigue (23)

La fatigue apparait comme un symptôme prépondérant chez les patients atteints de NMO avec un lourd retentissement sur la qualité de vie.

Dans une étude prospective ayant pour but d'évaluer la gravité de la fatigue grâce au score FACIT fatigue et le retentissement de celle-ci sur le quotidien des patients NMO, sur 35 patients ayant été inclus, tous ayant un statut séropositif aux Ac anti aquaporine 4, 71,4 % des patients souffraient de fatigue (23). Les résultats ont permis de mettre en évidence le lien entre la présence de fatigue et l'altération de la qualité de vie des patients, la fatigue a été associée à des épisodes dépressifs plus nombreux et à une détérioration de la qualité du sommeil.

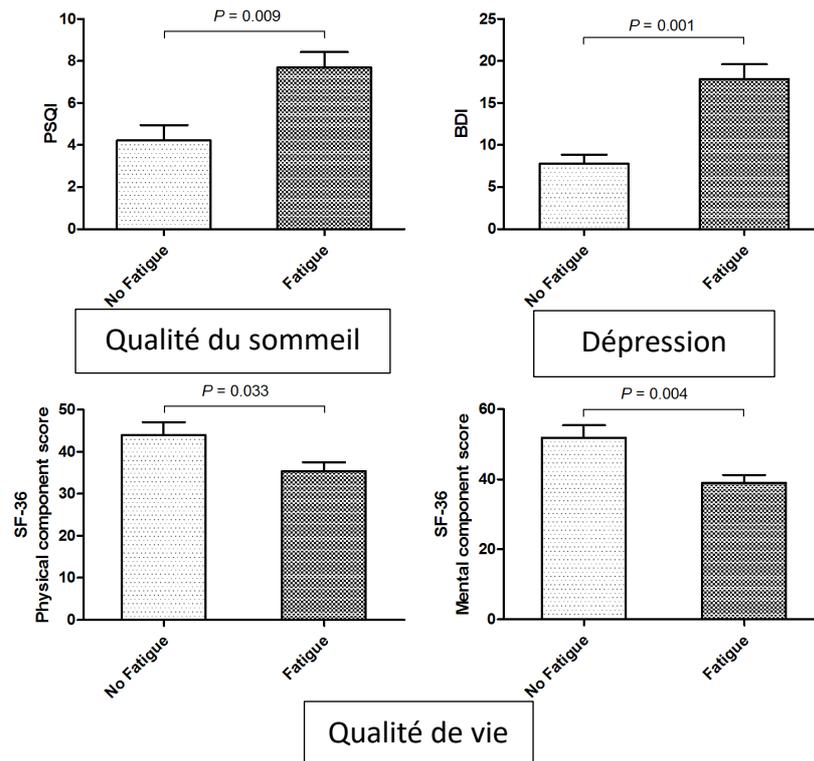


Figure 10 Comparaison de la qualité du sommeil, dépression et de la qualité de vie chez des patients atteints de NMO selon la présence de fatigue ou non. PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; BDI, Beck Depression Inventory, SF-36, Short-Form 36 Health Survey. (23)

De plus, une étude de régression linéaire multiple a permis de montrer que le niveau de fatigue, le degré de handicap des patients NMO, et la sévérité des douleurs sont des prédicteurs importants de la qualité de vie dans cette pathologie.

En effet, la fatigue est ressentie aussi bien sur le plan physique qu'intellectuel chez les patients, les troubles cognitifs entravent la concentration et peuvent parfois empêcher les patients de reconnaître leur famille. Sur le plan physique, une grande fatigue et des douleurs intenses peuvent affecter les yeux et les membres inférieurs. (23)

3. Stigma

La perception d'un stigma est un phénomène courant chez les patients atteints de maladies neurologiques. En effet ces derniers ont tendance à avoir une plus faible confiance en soi, des troubles psychologiques et un sentiment de résignation face à la maladie. (17)

L'avis de l'association NMO France dans le cadre d'un questionnaire de recueil de la HAS évoque les troubles psychologiques, la diminution de l'estime de soi lorsque la carrière professionnelle est compromise, ainsi que les difficultés rencontrées pour maintenir une vie familiale et conjugale normale, comme des conséquences graves pour les patients : la perte d'emploi peut conduire à une situation de précarité, les troubles entraînent un isolement rapide, une détérioration significative de la qualité de

vie et une diminution des opportunités dans la vie personnelle et professionnelle. L'impact émotionnel est considérable chez ces patients, confrontés à un stress lié au sentiment d'incompréhension et d'injustice face à la rareté de la maladie. La famille se sent également démunie, et le malade éprouve un fort sentiment de solitude et d'incompréhension, face à une maladie altérant les interactions sociales, professionnelles et intimes, pouvant mener à des séparations ou divorces.

(20)

Dans une étude observationnelle transversale multicentrique menée en Espagne sur 71 patients la présence d'un stigma a été identifiée chez 61,4% des patients atteints de NMO (évalué par SSCI-8 score) qui rapportent le plus souvent un sentiment d'être mis à l'écart, une gêne liée aux limitations physiques, un sentiment d'évitement à cause de la maladie et l'impression que leur entourage les culpabilise. (17)

La présence d'un stigma était fortement corrélée à une dégradation de la qualité de vie (tableau 4).

		Impact physique sur la qualité de vie (MSIS-29)	Impact psychologique sur la qualité de vie (MSIS-29)
Stigma (SSCI- 8)	R	0,576	0,608
	P	<0.0001	<0.0001

Tableau 4 : Analyse de corrélation entre la qualité de vie et le stigma chez des patients atteints de NMO, MSIS-29, 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale, SSCI-8, 8-item Stigma Scale for Chronic Illness (17)

Le stigma apparait comme un prédicteur de dépression : 43,6 % des patients souffraient d'une dépression concomitante au cours de l'étude. Ces données mettent en avant la nécessité de sensibiliser la population face à cette maladie souvent méconnue du fait de sa rareté afin de diminuer l'isolement et le mal être des patients.

IV. Physiopathologie

La découverte en 2004 des Ac anti AQP4 spécifiques de la NMO a été fondamentale pour mieux comprendre sa pathogenèse et a permis de différencier la NMO de la SEP. (24)

Une majorité des patients (plus de 80%) sont séropositifs pour l'Ac anti AQP4. (25) L'AQP4 est un canal hydrique fortement exprimé au niveau de la moelle épinière, du nerf optique, du tronc cérébral, de l'hypothalamus et dans les régions périventriculaires. Plus précisément, ce récepteur se trouve à de fortes concentrations au niveau des pieds astrocytaires du système nerveux central. Son rôle est de réguler le passage des molécules d'eau entre le sang et le cerveau.

(24)

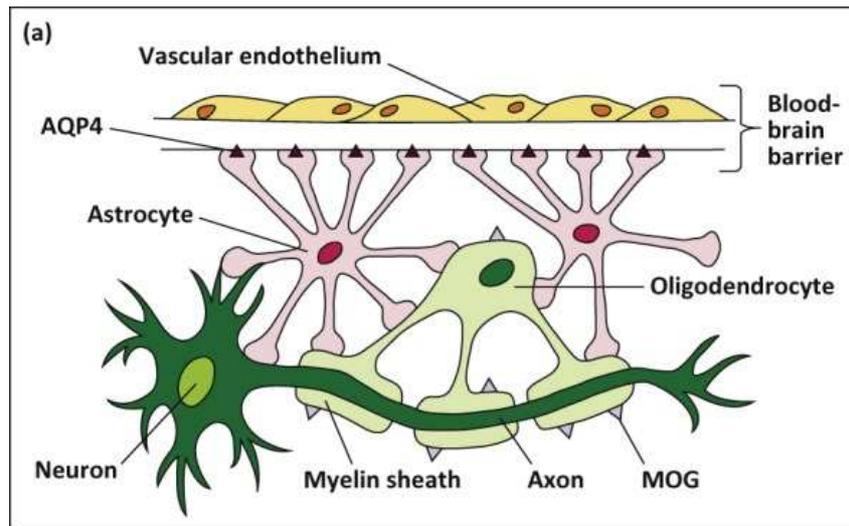
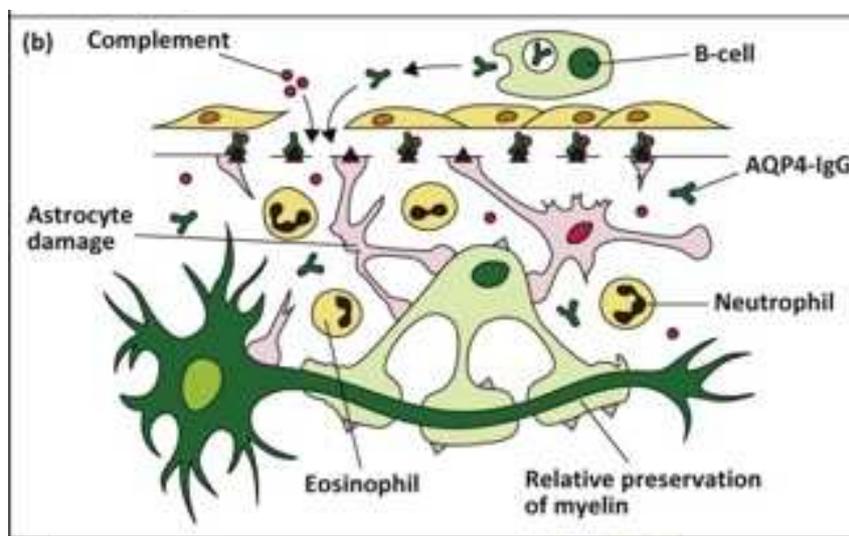


Figure 11 : Localisation des canaux AQP4 à la membrane astrocytaire au niveau de la barrière hémato encéphalique (13)



Dans la NMO, ces auto Ac traversent la barrière hémato encéphalique (BHE), se lient aux récepteurs AQP4 au niveau des astrocytes causant une activation du système du complément ce qui entraîne une destruction des astrocytes, puis une destruction des oligodendrocytes aboutissant à une dégradation de la myéline entourant les neurones à la fois dans la matière grise et la matière blanche du SNC. On y retrouve un phénomène de nécrose, et une dégradation vasculaire. Cela finit par engendrer une mort neuronale, dont l'ampleur dépend de la sévérité de la maladie.

En effet, tout d'abord il y'a la liaison de l'Ac à l'AQP4 ayant traversé la BHE à l'AQP4 membranaire sur les astrocytes.

Une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) s'enclenche, le complexe Ac-Ag active alors la voie classique du complément : le complexe C1q se lie au complexe Ag-Ac ce qui induit le clivage de C5 en C5a et C5b. Le C5b forme alors le complexe d'attaque membranaire qui provoque une dégradation de l'astrocyte tandis que les composants C3a et C5a augmentent la perméabilité vasculaire et recrutent des cellules effectrices inflammatoires : l'activation du complément entraîne ainsi une infiltration intense de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, mastocytes et macrophages qui provoquent de nombreuses lésions causant la destruction des

oligodendrocytes, une démyélinisation et la mort des neurones (complement-dependent cellular cytotoxicity CDCC).

Il existe également une toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : les neutrophiles, macrophages et cellules NK se lient aux anticorps grâce à leur récepteur Fc pour l'IgG, ce qui induit leur activation, une dégranulation et la formation de lésions. Des études ont montré que l'AQP4-IgG associée aux cellules NK, peut entraîner la mort des cellules astrocytaires humaines.

Cette toxicité cellulaire dépendante des Ac AQP4 aggrave et intensifie donc le développement des lésions de NMO de façon concomitante à l'action du complément. (13,24,26–28)

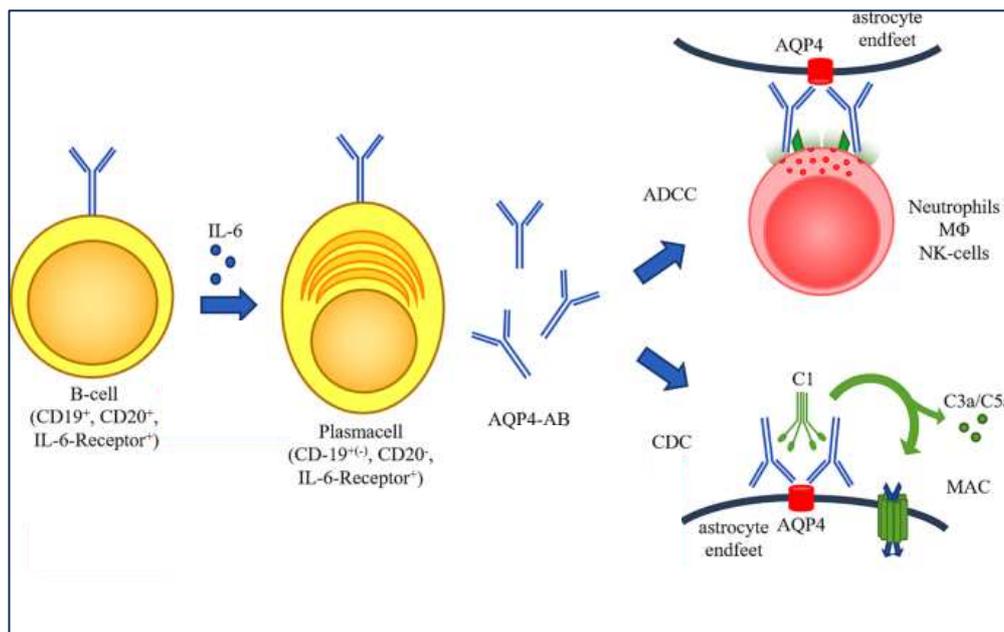


Figure 12 : Mécanisme physiopathologique de la NMO (27)

- Cytotoxicité dépendante du complément (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC) : l'ac anti AQP4 entraîne l'activation de la voie classique du complément, formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) et la libération de C3a et C5a qui induisent une infiltration leucocytaire
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity, ADCC) : liaison des neutrophiles, macrophages et cellules NK au complexe Ag-Ac entraînant une dégranulation et la lyse de l'astrocyte cible

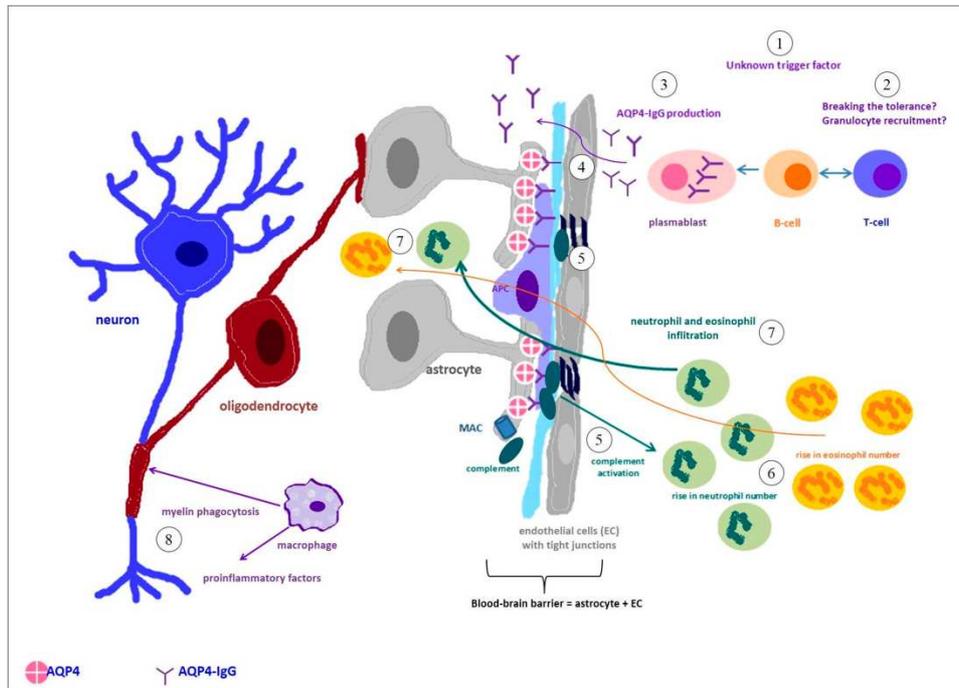


Figure 13 : Vue d'ensemble de la pathogénèse de la NMO (26)

Le facteur de déclenchement initial de l'auto-immunité dans la NMO reste à ce jour inconnu, l'éventualité qu'une infection virale, par mimétisme moléculaire, puisse être le facteur de rupture de la tolérance est une piste envisagée par les recherches. (26) En effet, il arrive que la NMO survienne à la suite d'une infection. Dans une étude européenne rétrospective, chez 30 % des patients au statut séropositif à l'Ac anti AQP4, les poussées sont survenues à la suite d'une infection. (9)

A la base du mécanisme, les recherches envisagent l'hypothèse que ce soit les lymphocytes T (LT) périphériques qui soient à l'origine d'une rupture de tolérance : plusieurs études ont mis en évidence des taux d'Ac AQP4 beaucoup plus élevés dans le sérum que dans le LCR des patients atteints de NMO ce qui suggère que les Ac sont principalement produits en périphérie avant de pénétrer dans les tissus nerveux via la BHE.

(26)

Dans la NMO, les sous-populations de lymphocytes B (LB) CD 19, 17, 38 et 180, particulièrement augmentées, sont celles responsables de la sécrétion des anticorps auto-immuns. Ainsi, les LB fabriquent les Ac AQP4 à la suite de leur stimulation par l'IL6 dans la circulation périphérique. Plusieurs études ont mis en évidence que l'IL-6 est présente à des taux élevés dans le sérum et le LCR des patients atteints de NMO, jouant un rôle clé dans sa pathogénèse ; puisqu'elle est nécessaire à la survie des LB et à la fabrication d'Ac anti AQP4 par ces derniers.

(24)

Des études cliniques ainsi que sur des modèles animaux ont permis de mettre en évidence l'existence de ces auto Ac anti AQP4 dans la NMO via plusieurs éléments (24) :

- La présence dans les lésions de dépôt d'IgG mais aussi des complexes moléculaires du complément, la présence de leucocytes éosinophiles et neutrophiles et de macrophages au niveau des vaisseaux du système nerveux central.

- Une grande majorité des patients présentent des Ac anti AQP4 et des plasmablastes sécrétant d'ac anti AQP4 sélectivement augmentés, détectables dans leur sérum, dont les taux semblent être corrélés au degré de sévérité de la maladie. De plus, l'injection d'auto-anticorps anti AQP4 chez des rongeurs provoque une dégradation astrocytaire et des signes cliniques identiques à ceux retrouvés dans la NMO.
 - La perte des récepteurs AQP4 sur les astrocytes, précède la mort de ces derniers, comme l'indique la présence d'autres marqueurs spécifiques des astrocytes tel que la Protéine Acide Fibrillaire Gliale.
 - La distribution des lésions est plus importante dans les zones où la BHE est la plus perméable et où l'AQP4 est le plus fortement exprimé.
- Une hypothèse sur la façon dont les Ac AQP4 traversent la BHE serait au niveau des régions entourant les ventricules cérébraux où les capillaires fenestrés, avec leurs multiples perforations endothéliales, rendant la BHE peu étanche facilitant ainsi le passage des molécules du sang vers le tissu nerveux, mais aussi à travers des vaisseaux sanguins situés dans les méninges et le parenchyme cérébral. De plus, les auto Ac AQP4 pourraient eux même endommager la BHE et la rendre plus poreuse.
- L'échange plasmatique, procédure permettant de remplacer le plasma des patients contenant les auto-anticorps, par un plasma sain, diminue les symptômes de la NMO.

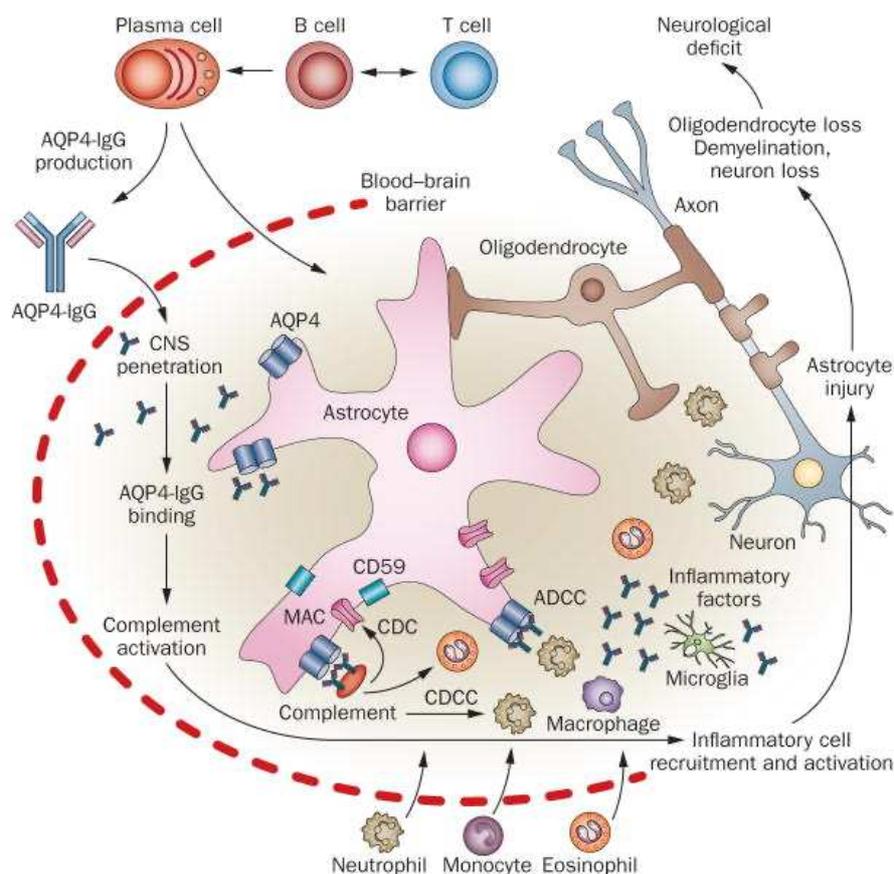


Figure 14 Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la NMO (28)

De plus il pourrait exister un mécanisme de rétroaction positive entre les LB et LT : les LB jouent un rôle essentiel en tant que cellules présentatrices d'antigène pour les LT : les fragments antigéniques associés aux complexes majeurs d'histocompatibilité de

type 2 (CMH 2) à la surface des LB sont reconnus par les récepteurs des lymphocytes T CD4+ spécifiques ; cette reconnaissance induit l'activation des LT et leur différenciation en LT effecteurs. Ces derniers ont un rôle majeur puisqu'ils vont à leur tour activer la différenciation des LB et stimuler leur commutation isotypique, favorisant ainsi la production d'Ac AQP4.

En outre, l'IL6 favorise non seulement la survie et la sécrétion des auto Ac par les LB mais joue également un rôle dans la différenciation des LT : sous l'effet de l'IL 6 ces derniers se différencient en LTh 17 (helpers) impliqués dans la réponse inflammatoire. En effet les LTh 17 fragilisent l'intégrité de la BHE et augmentent sa perméabilité, permettant alors aux auto Ac et aux cellules immunitaires d'envahir le tissu nerveux ce qui met en avant le rôle des LT4 spécifiques de l'AQP4 dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Ainsi, en périphérie, les LT CD4 spécifiques reconnaissent des fragments antigéniques de l'AQP4, par exemple sur une cellule dendritique présentatrice de l'antigène, ce qui entraîne la production d'IL6 qui va stimuler la survie et la production d'Ac par les LB (et en parallèle cela va activer la différenciation des LT en LTh17).

Par ailleurs les LB mémoires, persistants à la suite d'une exposition antérieure à l'antigène, s'activent en présence des signaux inflammatoires et de dommages tissulaires et secrètent alors l'IL 6 cytokine pro inflammatoire. L'IL6 pourrait aussi être produite par les granulocytes qui s'infiltrent dans le tissu nerveux à la suite de l'activation de la cascade du complément.

En effet, en l'absence de contact direct avec l'antigène cible, les LB peuvent aussi être activés par le biais de signaux inflammatoires et de dommages tissulaire, renforçant la réaction inflammatoire responsable de la NMO.

Cependant, des incertitudes persistent et des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques précis à l'origine de la NMO, dont le rôle de l'ADCC.

Notamment, l'implication de l'EAAT2 (transporteur d'acide aminés excitateurs 2) dans la NMO est une piste à explorer : des données soutiennent que l'EAAT2, principal transporteur responsable de la capture et de l'élimination du glutamate dans le SNC, et l'AQP4 forment un même complexe macromoléculaire sur la membrane des astrocytes or la perturbation de l'équilibre du glutamate peut contribuer au processus neurotoxique aboutissant à la mort des oligodendrocytes, la perte de myéline et la mort neuronale. Il s'agirait d'une atteinte des oligodendrocytes primaire sans nécrose des astrocytes.

En effet les oligodendrocytes de la moelle épinière et du nerf optique sont particulièrement sensibles aux variations du taux de glutamate.

De même, une éventuelle production intrathécale d'auto Ac reste à étudier.

Comme nous l'avons évoqué précédemment le facteur de déclenchement initial de l'auto-immunité dans la NMO reste indéterminé, des preuves supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si la survenue d'une infection est à l'origine du déclenchement auto-immun par mimétisme moléculaire ou si elle agit en tant que facteur déclenchant d'une NMO déjà existante mais silencieuse.

(9,13,24,26–29)

V. Diagnostic

L'orientation du diagnostic, par le médecin neurologue, s'appuie initialement sur les signes cliniques évocateurs à l'issue de l'examen et de l'interrogatoire approfondi du patient.

L'errance diagnostique notamment liée à la confusion de la NMO avec la SEP représente une perte de chance majeure pour les patients.

(9,12)

Jarius et al ont rapporté dans une étude portant sur 175 patients atteints de NMO que le diagnostic n'a été établi qu'après une durée médiane de 37,5 mois et que 42,5 % des patients ont été initialement diagnostiqués à tort comme souffrant de SEP.

Cependant, depuis 2005, avec l'introduction des tests de dépistage des anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4), la confusion avec la SEP est devenue bien moins fréquente.

Il a aussi été observé que le temps médian avant que le diagnostic soit établi variait en fonction de la présentation clinique initiale de la maladie. Ainsi les patients ont été répartis selon la présence, au moment de l'apparition de la maladie, d'une myélite seule, d'une névrite optique seule, ou la présence simultanée de ces 2 atteintes. Les résultats montrent que lorsque la maladie se manifeste initialement sous forme d'une atteinte médullaire par rapport à une apparition sous forme de névrite optique, le bon diagnostic est posé plus rapidement.

Cela est lié au fait que les patients subissent une rechute (dans une forme différente de la première) plus rapide lorsque la première manifestation est une myélite.

En outre, le diagnostic est établi plus facilement lorsque les atteintes de névrite et de myélite surviennent simultanément plutôt que de manière isolée. Étant donné que les patients séronégatifs connaissent plus souvent une atteinte simultanée initiale, les résultats indiquent qu'ils sont diagnostiqués plus tôt que les patients séropositifs.

(11)

	Temps intervalle, N)	P value
Tous les patients	37.5 mois (0-390; 112)	
Névrite optique initiale	55 mois (0-390; 66)	P < 0.013§
Myélite initiale	16 mois (0-255; 29)	
Névrite optique isolée ou myélite isolée initiales	49 mois (0-390; 94)	P < 0.000001§
Névrite optique et myélite initiales simultanées	1 mois (0-18; 13)	
Séropositifs	45 mois (0-390; 88)	P < 0.029§
Séronégatifs	11 mois (0-255; 24)	

Figure 15 : Temps avant que le diagnostic de NMO soit posé selon la présentation clinique initiale (11)

A. Recherche systématique et obligatoire des Ac anti AQP4 sériques

1. Dosage par CBA (Cellular Based Assay)

Depuis la parution des critères diagnostiques révisés du panel international pour le diagnostic de la NMO en 2015, le dosage des anticorps anti AQP4 devient une étape essentielle du diagnostic.

Selon les recommandations actuelles, la méthode de détection de référence ou gold standard devant être utilisée pour le dosage des anticorps AQP4 est le test immunologique cellulaire (CBA) associé à la microscopie ou à la cytométrie en flux. Ce test doit être réalisé dans le sérum en raison de la production périphérique des Ac auto-immuns et idéalement avant l'initiation du traitement afin d'éviter toute interférence potentielle sur la présence des Ac.

(9) Sa sensibilité moyenne est de 76,7% avec une spécificité de 100%. (30)

Ce test consiste à l'utilisation de cellules exprimant une protéine AQP4 de même longueur et avec une conformation identique à l'AQP4 humaine.

Premièrement, un plasmide contenant le gène codant pour l'AQP4 est introduit dans des cellules rénales embryonnaires humaines puis les cellules génétiquement modifiées sont mises en contact d'un réactif de blocage de la région Fc pour éviter toute liaison non spécifique. Elles sont ensuite incubées avec le sérum du patient, si celui-ci contient des Ac anti AQP4 ces derniers se fixent spécifiquement à l'AQP4 membranaire. Puis les cellules sont lavées afin d'éliminer les anticorps non liés, et des anticorps spécifiques anti-IgG humaine et marqués par fluorescence sont ajoutés, qui vont alors se lier spécifiquement aux anticorps anti AQP4 sur les cellules.

Les cellules sont à nouveau lavées afin d'éliminer les Ac secondaires non liés. Enfin, les cellules sont observées sous microscope fluorescent ou soumises à une analyse en cytométrie en flux où la fluorescence est quantifiée. Cette étape permet de déterminer la concentration des Ac AQP4 dans le sérum du patient.

D'autres méthodes de dosage existent tel que ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assays), l'immunofluorescence indirecte à base de tissus et le test par immunoprécipitation de la fluorescence GFP-AQP4 mais ne sont pas conseillés en raison de leur moins bonne performance.

Dans une étude multicentrique comparative en aveugle menée par Waters et al, 6 méthodes de détection différentes ont été testées sur des échantillons de sérum prélevés sur 35 patients atteints de NMO et sur des échantillons contrôles.

Le classement des méthodes de détection des anticorps AQP4-IgG a révélé que la technique CBA associée à la cytométrie en flux (FACS) a obtenu les meilleurs résultats, suivie de près par la CBA par observation visuelle (CBA-O). En troisième position, l'ELISA-R (immunoprécipitation de fluorescence), et enfin l'immunofluorescence indirecte sur tissu et l'immunofluorescence indirecte à base de tissus ont montré les performances les moins satisfaisantes.

(9,30)

	NMO (n = 35)	NMOSD (n = 25)	Total (n = 60)	Controls (n = 86)	Sensitivity	Specificity
IIF	17	12	29	0	48.3	100.0
FACS	25	21	46	0	76.7	100.0
CBA-O	24	20	44	0	73.3	100.0
ELISA-R (5.0)	18	18	36	0	60.0	100.0
FIPA-O	16	16	32	0	53.3	100.0
FIPA-M	16	16	32	2	53.3	97.7

Figure 16 : Comparaison de 6 méthodes de détection des IgG anti AQP4 (30)

2. Comparaison de la présentation de la maladie chez les positifs/négatifs

Bien que l'évolution de la maladie soit récurrente dans l'immense majorité des cas, une évolution monophasique peut survenir, et elle a été significativement plus fréquente chez les patients ayant un statut séronégatif. (9)

Dans une étude rétrospective et multicentrique menée sur 175 patients atteints de NMO, des caractéristiques différentes de la maladie, selon le statut séropositif ou séronégatif à l'Ac anti AQP4 ont été décrites. (11)

Les patients séropositifs sont majoritairement féminins : au total 83,3% des femmes incluses étaient séropositives contre 48% des hommes.

Aussi, la présence des Ac anti AQP4 a été associée à des altérations motrices possiblement plus graves avec une faiblesse musculaire accrue : dans les deux groupes confondus, 69% des poussées étaient marquées par des déficiences motrices.

En prenant en compte les patients ayant déjà eu une ou plusieurs crises de myélite au cours de leur vie, des crises associées à des signes moteurs sévères (score inférieur ou égal à 2 sur l'échelle [Medical Research Council] permettant d'évaluer la force musculaire par un score de 1 à 5) sont survenus dans 55,3% des cas dans le groupe séropositif et 33,3% des cas dans le groupe séronégatif.

En se basant sur 500 poussées de myélite, le score MRC médian a été calculé sur la base des MRC médians individuels pendant les poussées ayant une composante motrice. Les résultats suggèrent un score MRC de 2 dans le groupe séropositif et un score MRC de 3 dans le groupe séronégatif, indiquant ainsi une préservation de la force musculaire meilleure dans ce dernier groupe. Aussi, les résultats de l'étude montrent un nombre plus important de lésions de la moelle épinière ainsi que des lésions davantage étendues chez les patients séropositifs.

Les patients séronégatifs quant à eux, présentaient plus fréquemment, au moment de l'apparition de la maladie, des signes de névrite optique et de myélite simultanés : dans le groupe séronégatif 23,7% des patients souffraient de myélite et de névrite optique simultanés contre 4,4 % dans le groupe séropositif.

Aussi l'atteinte bilatérale du nerf optique était plus fréquente lors de l'apparition de la maladie : parmi l'ensemble des patients ayant déjà présenté une névrite optique, 40,9% des patients séronégatifs souffraient d'une atteinte du nerf optique bilatérale à l'apparition de la maladie, pour seulement 14,3 % dans le groupe séropositif.

(11)

Ces distinctions cliniques doivent cependant être confirmées et traitées avec prudence. En revanche, on dispose désormais d'une connaissance plus solide selon

laquelle l'atteinte de l'area postrema est plus fréquente chez les individus positifs par rapport aux négatifs.

(9)

B. Examens d'imagerie (6,9,12,31)

En plus des signes cliniques évocateurs, les examens d'imagerie permettent d'identifier les séquelles inflammatoires caractéristiques des poussées de NMO sur le système nerveux central, et d'éliminer un diagnostic différentiel d'autres pathologies inflammatoires. La réalisation d'IRM cérébrale et médullaire est notamment importante lors du diagnostic initial. (6,9,12,31)

- L'IRM du nerf optique permet de confirmer la névrite optique par la présence de lésions étendues (sur au moins 50% de sa longueur) surtout localisées dans sa partie postérieure jusqu'au chiasma optique (fig 17). Une atteinte oculaire bilatérale avec des séquelles visuelles permanentes sont des éléments en faveur d'une NMO.

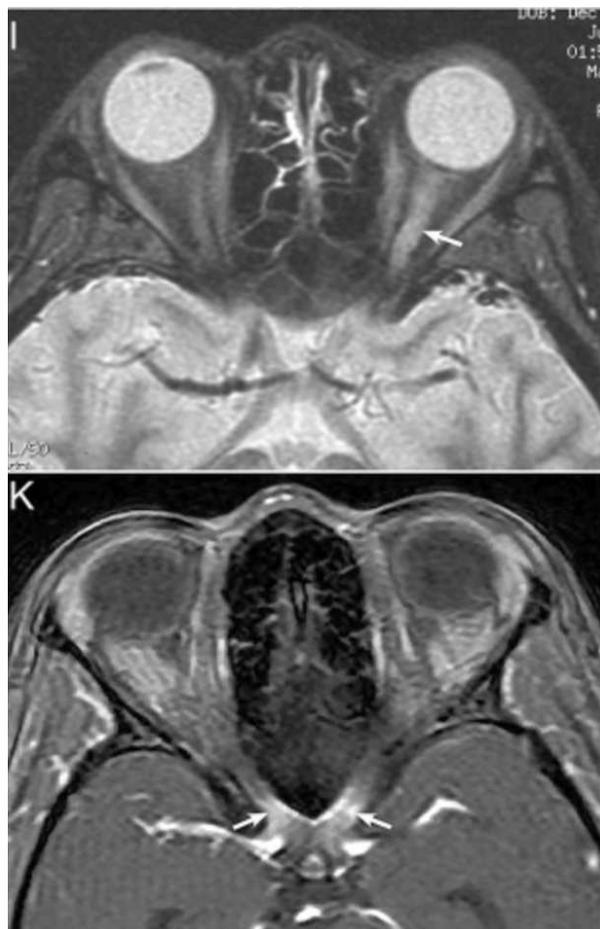


Figure 17 : IRM montrant une atteinte du nerf optique et du chiasma optique dans la NMO (31)

- L'IRM de la moelle épinière permet d'apporter un élément de confirmation par l'identification de lésions longitudinalement étendues (sur plus de 3 étages vertébraux) comme on peut le voir sur les figures 18 A et D, et transversalement

étendues (atteinte de plus d'une hémimoelle sur une coupe transversale). La myélite transverse longitudinalement étendue (LETM) est une atteinte très spécifique de la NMO et peu courante dans la SEP. L'atteinte de la moelle épinière centrale est prédominante avec des lésions localisées en majorité dans la substance grise centrale (fig 18 A,D). Elles peuvent s'étendre au tronc cérébral (fig 18 D, E), plus particulièrement dans la zone de l'area postrema (partie dorsale du tronc cérébral) comme on le voit sur la figure 19 A,B,C. Les lésions de l'area postrema sont souvent bilatérales et peuvent se présenter sous forme de petites lésions isolées ou de lésions continues avec des lésions sous-jacentes de la moelle épinière cervicale.



Figure 18 : IRM de moelle épinière de patients atteints de NMO (31)

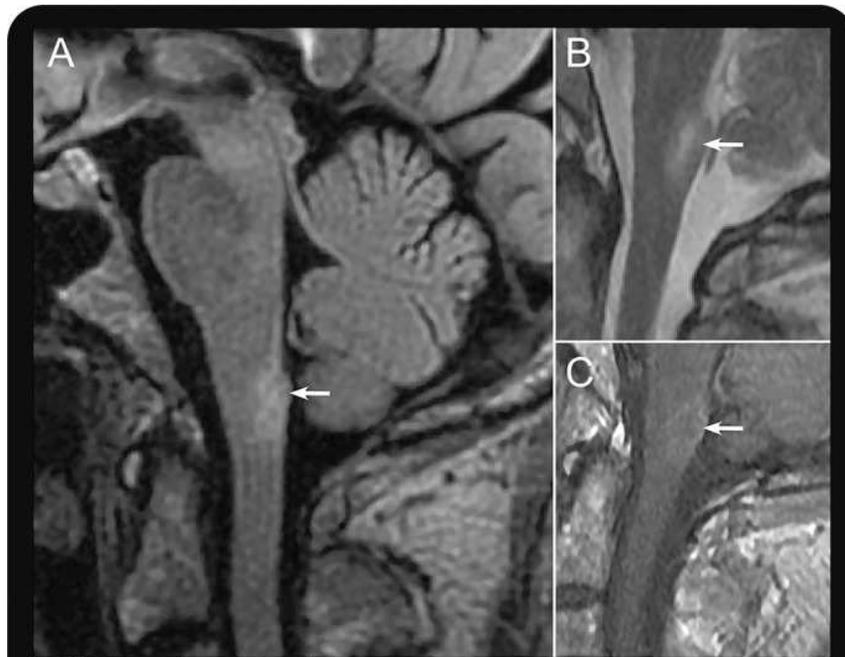


Figure 19 : IRM montrant une atteinte de l'area postrema dans le tronc cérébral chez des patients atteints de NMO (31)

En cas de syndrome de l'area postrema, une IRM du cerveau est donc effectuée pour documenter la présence de lésions au niveau du tronc cérébral.

- S'il y a présence d'autres signes cliniques évocateurs d'une atteinte encéphalique les lésions seront recherchées dans les zones cérébrales associées aux troubles. Parmi les lésions cérébrales typiques de la NMO on retrouve notamment :
 - Des lésions au niveau du thalamus (fig 20 A), de l'hypothalamus (fig 20 B) ou des surfaces peri-épendymales du 3^{ème} ventricule.
 - Des lésions importantes de la substance blanche sous-corticale ou profonde comme illustré dans la figure 20 C où l'on peut voir une lésion étendue au niveau de la substance blanche sous corticale.

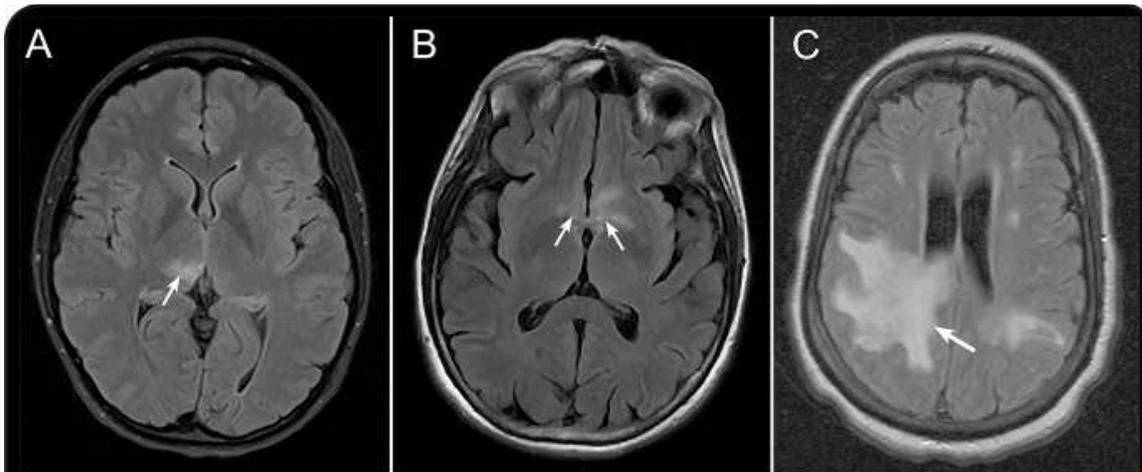


Figure 20 : IRM cérébrales typique dans la NMO (31)

De même, des lésions étendues au niveau du corps calleux et du tractus cortico spinal constituent également des signes évocateurs.

- La tomographie en cohérence optique (OCT) permet de visualiser des structures internes de l'œil et d'obtenir des images en coupes transversales de la rétine. Dans la NMO on observe un amincissement sévère de la couche de fibres nerveuses rétinienne et un amincissement de la couche des cellules ganglionnaires ou plexiformes internes, liés à l'endommagement du nerf optique lors des poussées de névrite optique aiguë. L'amincissement de la couche de fibres nerveuses rétinienne péri-papillaires est plus grave comparé à la SEP (fig 21), et par conséquent l'altération de la vision plus sévère.

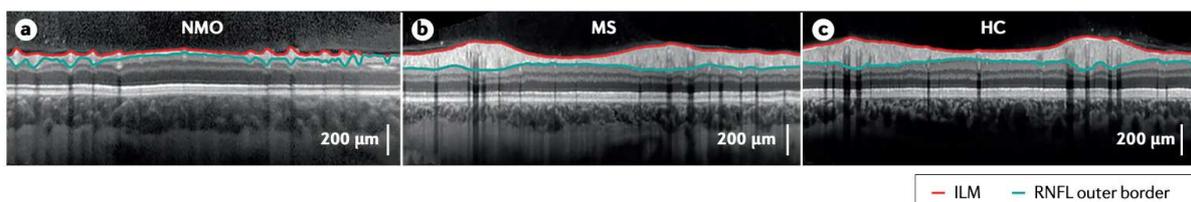


Figure 21 : OCT caractéristiques dans la NMO (chez un patient ayant déjà eu une névrite optique) dans la SEP et chez un contrôle sain (6)

MS : multiple sclerosis (sclérose en plaques). HS : healthy control (contrôle sain). RNFL : peripapillary retinal nerve fibre layer. ILM : inner limiting membrane.

L'OCT est généralement normale dans l'œil non affecté sur le plan clinique, contrairement à la SEP.

C. Ponction lombaire

En cas de signes évocateurs de NMO, le bilan initial comprend l'analyse du liquide céphalo rachidien (LCR), contribuant au diagnostic différentiel. On peut y observer certaines anomalies (6,12) :

- Un taux de cellules anormalement augmenté dans 14 à 79 % des cas. Le plus souvent l'importante cellularité et l'importante hyperproteinorachie dans le LCR ne sont pas retrouvées dans la SEP.
- Un taux de globules blancs supérieur à 50/ μ l pouvant excéder 100/ μ l, et la présence de granulocytes (dans la moitié des cas) sont des phénomènes pouvant survenir dans la NMO mais absents dans la SEP. Des polynucléaires éosinophiles sont parfois aussi observés (10% des cas) contrairement à la SEP.
- Le rapport albumine dans le LCR/albumine sérum, est un indicateur utile témoignant de la perméabilité résultant de l'endommagement de la BHE. Celui-ci est fréquemment augmenté dans la NMO (dans environ la moitié des cas de NMO, très rarement dans la SEP) ce qui explique la présence anormalement élevée de protéines dans le LCR dans 46 à 75% des cas de NMO (proteinorachie).
- Une augmentation du taux de L-lactates (absente dans la SEP) pendant les poussées, témoigne de l'accumulation des lésions de myélite. Ces altérations de la composition du LCR sont marquées de façon plus significative lors des épisodes de myélites en comparaison avec les poussées de névrite optique. Mais ces modifications peuvent être trompeuses et orienter vers un diagnostic infectieux erroné. En effet, les méningites peuvent également entraîner une augmentation du nombre de leucocytes et des niveaux de L-lactates dans le LCR, d'autant plus que les poussées sont souvent précédées d'infections.

(6,12,31)

D. Critères diagnostiques internationaux de 2015

En 2015, la publication du groupe international pour le diagnostic de la NMO a défini les critères à suivre : s'il y a positivité des Ac AQP4 et exclusion des diagnostics différentiels, l'occurrence d'un signe clinique typique de la NMO suffit à poser le diagnostic.

Si le statut des Ac AQP4 est négatif ou inconnu (une proportion minoritaire de patients ayant un statut séronégatif aux Ac AQP4 dans la NMO), l'occurrence de 2 signes cliniques caractéristiques est obligatoire en plus de l'exclusion des diagnostics

différentiels et des anomalies typiques à l'IRM. Chez les enfants, le statut négatif au Ac AQP4 peut devenir positif d'où l'importance d'un suivi régulier. (12,13,31)

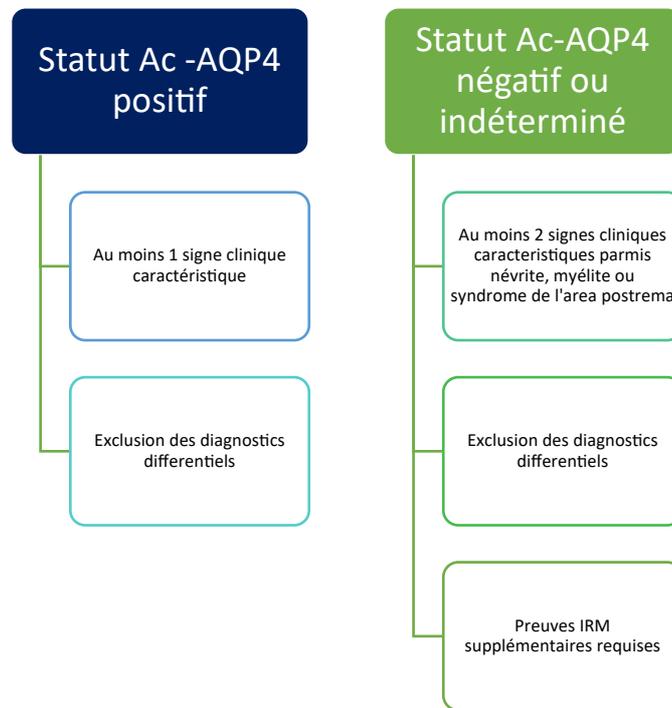


Figure 22 : Critères diagnostic de la NMO selon les critères internationaux de 2015 (31)

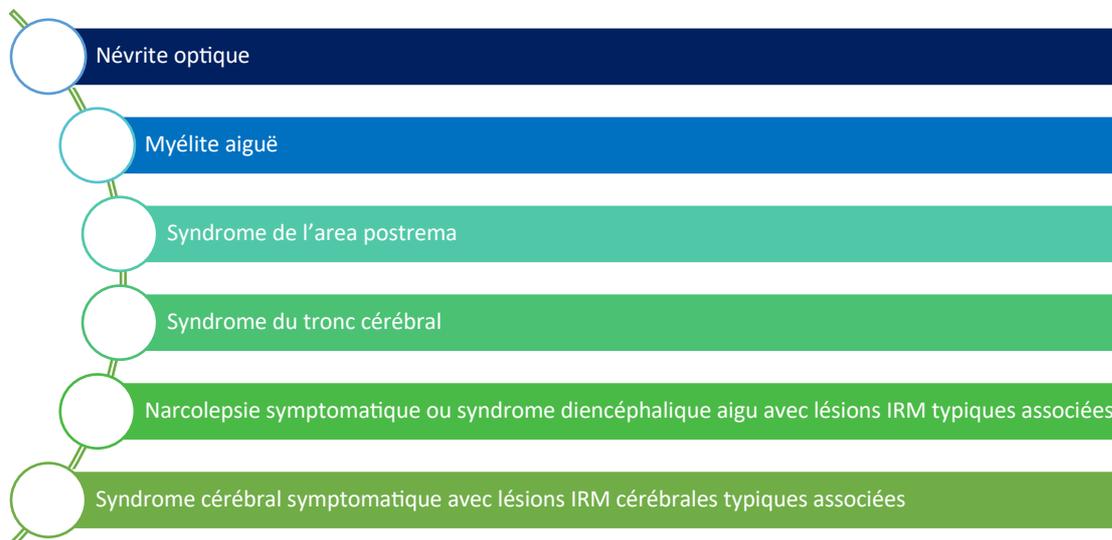


Figure 23 : Signes cliniques fondamentaux caractéristiques de la NMO selon les critères diagnostiques de 2015 (31)

E. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel repose principalement sur l'exclusion de la MOG/MOGAD et de la sclérose en plaque (SEP) en raison de leur symptomatologie très proches. (9)

1. MOG/MOGAD (6,9,32)

Certains patients présentant une encéphalomyélite, négatifs à l'Ac anti AQP4 possèdent un autre anticorps dirigé contre une glycoprotéine présente au niveau de la surface des oligodendrocytes et de la myéline appelée MOG (« MOG-EM : myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated encephalomyelitis ou MOGAD : MOG antibody-associated disease »).

La MOGAD était jusqu'à récemment affiliée à la NMOSD car elle se présente de façon très similaire sous forme de myélite/névrite optique/atteinte encéphalique.

Selon les recommandations mises à jour par le groupe d'étude de la neuromyérite optique (neuromyelitis Optica Study Group NEMO) en 2023, la distinction entre la NMO et la MOGAD est un enjeu majeur du diagnostic différentiel car ces 2 pathologies présentent de nombreuses similitudes cliniques et radiologiques mais sont causées par des mécanismes physiopathologiques différents, entraînant des caractéristiques cliniques et pronostiques distinctes ainsi que des lignes de traitement possiblement différentes.

Chez tous les patients suspectés de NMO ayant un statut séronégatif aux Ac anti AQP4, la MOGAD doit être activement recherchée (la coexistence des Ac anti AQP4 et anti MOG est considérée impossible).

Pour cela il existe aujourd'hui une grille diagnostique spécifique de la MOGAD publiée par un panel international d'experts :

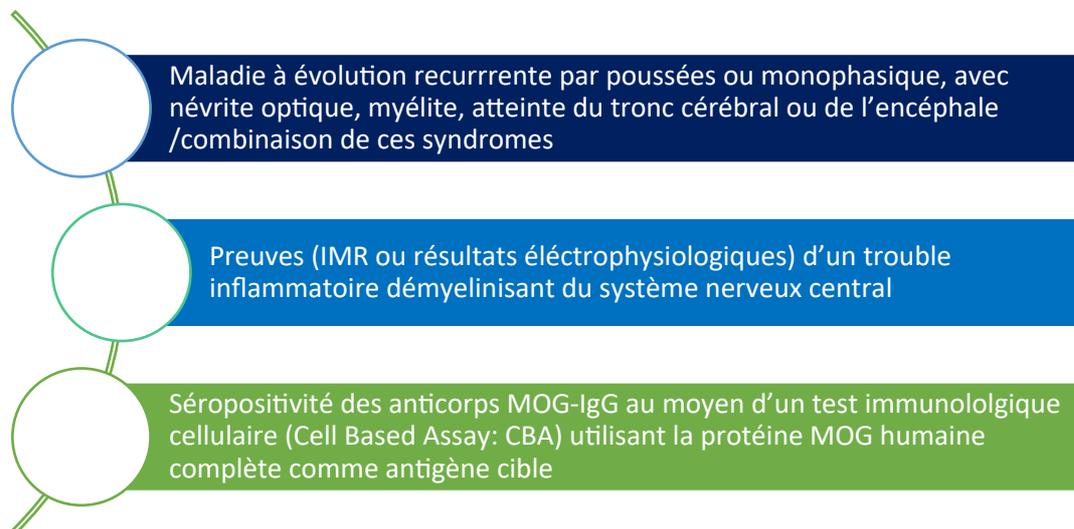


Figure 24 : Critères diagnostiques de la MOG/MOGAD (myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease) selon les recommandations internationales de 2015. L'ensemble des critères doit être rempli afin de conclure au diagnostic (32)

- Disparités physiopathologiques (6)

La NMO est une astrocytopathie auto-immune où la destruction des oligodendrocytes et de la myéline est secondaire aux dommages infligés aux astrocytes. En revanche, la MOGAD (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease) est une oligodendrocytopathie auto-immune primaire, où la démyélinisation est l'événement initial.

Les lésions dans la MOGAD se caractérisent par une perte du récepteur MOG, tandis que le récepteur AQP4 est préservé. Contrairement à la NMO, la perte de myéline dans la MOGAD s'accompagne d'une conservation relative de l'intégrité des oligodendrocytes, des neurones (avec une moindre dégénérescence axonale) et des astrocytes.

- Disparités cliniques (9)

Contrairement à la NMO, la MOGAD affecte de façon comparable les hommes et les femmes.

De plus les connaissances actuelles suggèrent des différences cliniques. Dans la MOGAD, en comparaison à la NMO : (9)

- L'atteinte bilatérale du nerf optique est plus fréquente. Dans une étude européenne la présence d'une atteinte du nerf optique au moment de l'apparition de la maladie (isolée ou non) a été observée dans 50% des cas dans le groupe NMO contre 74% dans le groupe MOGAD.

- L'atteinte de l'area postrema est beaucoup moins fréquente.

- La persistance des troubles moteurs post poussée est un phénomène moins fréquent.

- Les dommages tendent à être réversibles dans la MOGAD chez certains patients. Dans une étude où des IgG anti-MOG ont été injectés dans le cerveau de souris, la dégradation de la myéline a guéri après deux semaines. Cette hypothèse reste toutefois à confirmer.

- Les troubles vésicaux-sphinctériens sont plus fréquents.

2. Sclérose En Plaques (9,12,31,33)

Le diagnostic différentiel le plus important après la MOGAD repose sur l'élimination de la SEP. La NMO a longtemps été considérée comme une forme particulière de SEP. Les deux maladies sont aujourd'hui reconnues comme étant distinctes par leur physiopathologie, leur présentation clinique, pronostic et thérapeutiques différentes. La NMO apparait en moyenne à un âge plus avancé que la SEP (environ 40 ans et 30 ans respectivement). Dans la NMO, les poussées, responsables du handicap, ont tendance à être plus sévères que dans la SEP. Cependant la gravité des poussées peut fortement varier, allant de troubles visuels et sensitifs légers à des formes beaucoup plus lourdes de cécité, tétraplégie et détresse respiratoire. Par conséquent, des symptômes d'intensité légère ne devraient pas exclure une NMO.

Dans l'immense majorité des cas, la NMO progresse par poussées répétées et n'a pas d'évolution lentement progressive (seulement 1 à 2% des cas), contrairement à la SEP. Selon le panel international de diagnostic de la NMO, il est nécessaire que 2 poussées surviennent à plus de 4 semaines d'écart afin de qualifier la maladie de récurrente, évolutive par poussées. Si une évolution clinique progressive indépendante des poussées est observée, il est donc nécessaire de considérer une SEP.

Non seulement les crises ont tendance à être plus sévères, mais la récupération est également moins satisfaisante dans la NMO. Des séquelles, résultants de l'endommagement irréversible du SNC, persistent de manière permanente après les poussées de NMO : ainsi 80 à 90% des patients présentent des crises récurrentes et une rémission incomplète post poussées.

(9,12,31,33)

Wingerchuk et al évoquent notamment des éléments permettant de distinguer les 2 pathologies :

- L'électrophorèse des protéines dans le LCR permet de rechercher un profil oligo clonal c'est-à-dire la présence de deux bandes de protéines spécifiques surnuméraires ou plus, dans le LCR en comparaison au sérum du patient. Ces bandes, correspondant à une détection d'anticorps supplémentaires dans le LCR par rapport au sérum, témoignent donc d'une production dans le système nerveux central d'anticorps généralement liée à une réaction immunitaire anormale. Dans la NMO, la sécrétion d'anticorps pathogènes se produisant essentiellement en périphérie, un profil oligo-clonal est rare (moins de 20% des cas), tandis que chez les patients atteints de sclérose en plaques il est retrouvé dans plus de 80 % des cas. Le profil oligo-clonal est donc un élément majeur du diagnostic différentiel avec la SEP, combiné aux éléments cliniques, d'imagerie ainsi qu'à l'étude du LCR.
- La réaction MRZ, test sérologique mettant en évidence la présence d'anticorps dirigés contre les virus de la rougeole (Measles), rubeole (Rubella), varicelle-zona (Zoster), permet d'identifier une réaction immunitaire spécifique exacerbée, caractéristique de la SEP. En effet, elle est observée chez environ 70% cas et absente chez les patients atteint de NMO.
- Des lésions de myélite transverse partielle, et non étendues de façon longitudinale à l'IRM (touchant moins de 3 segments vertébraux complets ou des lésions retrouvées principalement dans la moelle épinière périphérique) orientent vers une SEP plutôt qu'une NMO. Lors d'une IRM cérébrale certaines anomalies telles que des lésions en « doigts de Dawson » sont typiques de la SEP.
- Dans certaines cohortes de patients atteints de NMO, entre 25 et 40% souffraient aussi d'autres maladies auto-immunes telles que le syndrome de Gougerot Sjögren, le syndrome des Ac anti phospholipides, le lupus érythémateux systémique, ou la myasthénie auto-immune, ce qui constitue un phénomène plus fréquent que dans la SEP et évoque une prédisposition auto-immune.

(9,12,31,33)

	NMO	SEP
Fréquence	Rare	Commune
Sexe féminin %	Environ 90	Environ 70
Prévalence ethnique	Plus forte chez les populations asiatiques et noires	Plus forte chez les populations caucasiennes
Age moyen d'apparition	39	29
Cible	AQP4	Pas d'antigène spécifique identifié
Évolution progressive	Très rare	Courante
Gravité des Poussées	Souvent sévères	Souvent légères
Présence de maladies auto-immunes concomitantes	25-40% des cas	Rare
Atteinte tissulaire	Substance blanche et substance grise	Substance blanche
Nécrose et cavitation	Courant	Rare
Atteinte de la moelle épinière	Myélite transverse longitudinalement étendue, sur plus de 3 segments avec une atteinte de la moelle centrale Généralement symptomatique	Lésions de la moelle périphérique partielles, sur de courts segments (non étendues) Peut-être asymptomatique
Atteinte du nerf optique	-Inflammation sur de long segments, principalement dans sa partie postérieure - Unilatérale ou bilatérale -Mauvaise récupération	-Inflammation sur de courts segments, principalement dans sa partie antérieure -Unilatérale -Bonne récupération
Atteinte du tronc cérébral	Lésions fréquentes dans l'Area Postrema (partie dorsale) Peuvent être en continuité avec les lésions de la moelle épinière	Localisations diverses des lésions Nettement espacées des lésions de la moelle épinière
Atteinte du corps calleux	Rare Lésions étendues	Très fréquentes Petites lésions
Atteinte cérébrale	Lésions étendues sous corticales ou lésion profondes de la substance blanche Lésions étendues au niveau du tractus cortico spinal	Doigts de Dawson (lésions de forme ovoïdes typiques, perpendiculaires aux ventricules latéraux) Lésions adjacentes au ventricule latérale dans le lobe temporal inférieur Lésions adjacentes au cortex cérébral (juxta corticales)
Présence de bande oligo clonale dans le LCR	Rare	Fréquente
Installation du handicap	Dépendante des poussées	Généralement au stade avancé de la maladie

Tableau 5 : Caractéristiques différentielles entre la NMO et la SEP (13)

PARTIE 2 : TRAITEMENTS

Une fois que le diagnostic de NMO est posé, la mise en place d'une prise en charge médicamenteuse représente une urgence thérapeutique en raison de la récurrence des crises et du handicap irréversible qui en découle. Il n'existe aujourd'hui aucune solution permettant de guérir complètement la NMO mais différentes options thérapeutiques sont disponibles, avec deux objectifs principaux :

- Traiter les crises pour limiter leur impact sur le système nerveux central et améliorer le rétablissement post poussée.
- Prévenir les futures poussées grâce à un traitement au long cours.

VI. Traitement de la poussée

La prise en charge d'une crise aiguë doit se faire au plus vite et repose principalement sur l'administration de glucocorticoïdes et l'aphérèse.

Les glucocorticoïdes sont administrés à fortes doses, associés à un inhibiteur de la pompe à protons et d'un antihypertenseur afin de prévenir les effets indésirables : Méthylprednisolone IV à une dose de 1000 mg par jour pendant une phase d'attaque de 3 à 5 jours suivie d'une réduction progressive de la dose sur une période de 2 à 3 semaines, per os : d'abord à 20-30 mg par jour, jusqu'à une dose 10-15 mg par jour.

Les glucocorticoïdes doivent être poursuivis sur une durée variant de 3 à 6 mois, en fonction des cas.

Une administration de glucocorticoïdes au long cours à de faibles doses pourrait avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie mais des études confirmatoires robustes sont nécessaires avant confirmer cette observation.

Le recours à l'aphérèse permet d'éliminer les IgG auto-immuns du sérum. L'aphérèse se fait par échange plasmatique (EP) ou par immuno-adsorption, à raison de 5 cycles en moyenne par jour ou tous les 2 jours. Son utilisation est considérée lorsque les glucocorticoïdes seuls ne suscitent pas une réponse suffisante, en cas de crise grave, ou lorsque la récupération a été insuffisante lors de poussées antérieures traitées aux glucocorticoïdes. De plus l'EP est envisagé si son efficacité a été démontrée lors de précédentes poussées.

À la suite de l'apparition des premiers symptômes, l'EP doit être réalisé le plus rapidement possible car une mise en place précoce augmente les chances de rémission post-poussée.

(34)

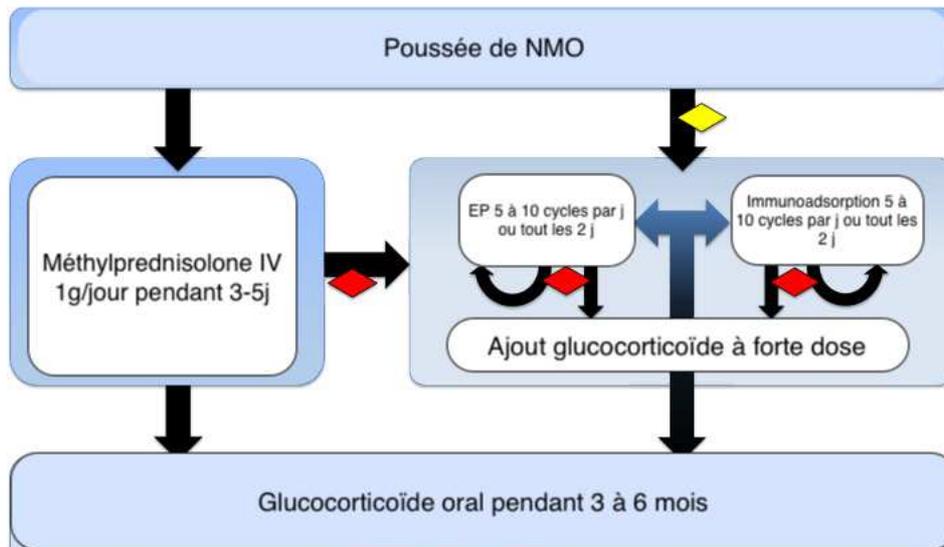


Figure 25 : Recommandations de prise en charge d'une poussée de NMO ◆
 Réponse insuffisante aux stéroïdes lors de crises précédentes ou réponse suffisante
 au traitement par aphasère lors de crises précédentes ou myélite sévère ◆
 Récupération insuffisante (34)

VII. Traitements de fond

Compte tenu de la récurrence des poussées de NMO et de l'accumulation des limitations fonctionnelles dévastatrices, la prévention à long terme de leur survenue est un enjeu majeur de la prise en charge et doit être une priorité absolue.

Les rechutes sont imprévisibles bien qu'elles se manifestent fréquemment dans l'année qui suit le premier épisode de la maladie, elles peuvent également survenir à des intervalles de plusieurs années, voire de plusieurs décennies. Jusqu'à très récemment, aucun traitement approuvé n'existait pour la NMO, et la prise en charge reposait sur des immunosuppresseurs hors AMM, sans distinction basée sur le statut sérologique du patient.

Le rituximab était souvent privilégié en utilisation off label en première ligne. Plusieurs études ont suggéré son efficacité chez les patients à la fois séropositifs et séronégatifs aux Ac anti AQP4, avec une diminution de 80% du taux de poussée.

(34)

Depuis 2019, 4 anticorps monoclonaux ont reçu des AMM par procédure centralisée, dans la NMO positive aux IgG anti AQP4 :

- L'eculizumab (solution à diluer pour perfusion IV) a reçu une AMM pour « le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie » le 26/08/2019. Le ravlizumab (solution à diluer pour perfusion IV) a obtenu l'AMM « pour le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) » le 05/05/2023.

- Le satralizumab (120 mg) est une solution injectable par voie sous cutanée, il a reçu une AMM le 24/06/2021 dans l'indication « en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG) ».
 - L'inebilizumab (100 g) se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion par voie intraveineuse. Il a reçu une AMM le 25/04/2022 « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4- IgG) ».
- (34,35)

A. Ravulizumab

1. Mécanisme d'action

Comme nous l'avons vu précédemment l'activation du complément est une étape centrale dans la pathogénèse de la NMO : une fois que les IgG auto-immuns traversent la BHE et se lient à l'AQPA cela entraîne l'activation de la voie classique du système du complément et le clivage du C5 en C5a et C5b, le C5b induit la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 qui va dégrader les astrocytes. Parallèlement, l'activation du complément entraîne le recrutement des leucocytes et des macrophages conduisant à une mort des astrocytes puis des oligodendrocytes, une dégradation de la myéline et une perte neuronale. L'activation du complément cause donc un processus inflammatoire gravement destructeur dans la NMO.

L'arrivée du premier inhibiteur du complément a représenté une avancée majeure dans la prise en charge de la NMO : l'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé développé par Alexion-AstraZeneca Rare Disease, il agit en inhibant la partie terminale du complément. En se liant sélectivement à la protéine C5 du complément il empêche son clivage en C5a et C5b ce qui bloque l'attraction des leucocytes et la formation du complexe d'attaque membranaire. Son mode d'action est rapide avec une inhibition totale et continue de la protéine C5 dans les heures suivant la perfusion.

L'AMM a été octroyée sur la base des résultats positifs de l'étude clinique de phase 3 PREVENT, contrôlée vs placebo démontrant une nette efficacité de l'eculizumab sur la diminution du risque de poussée chez des patients AQP4+, qu'il soit administré seul ou en combinaison.

(34–37)

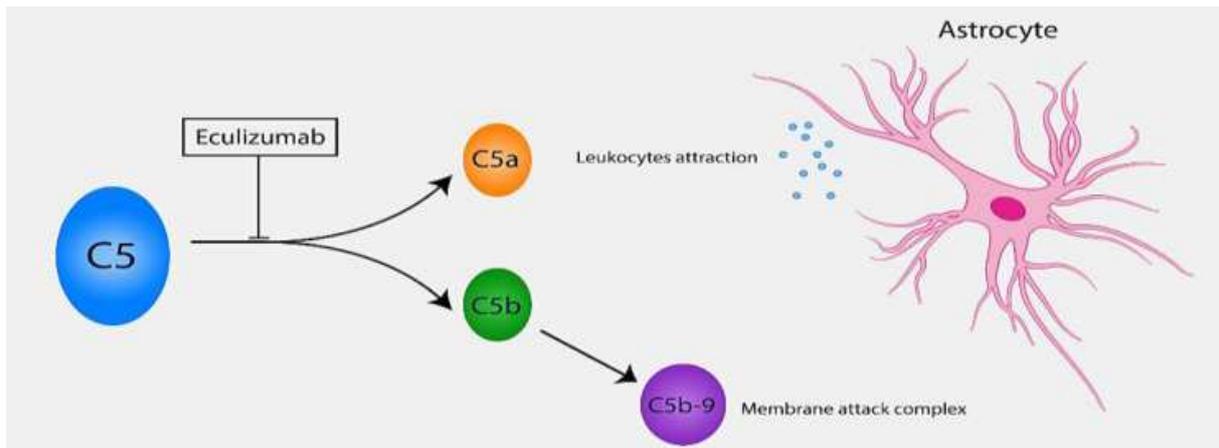


Figure 26 : Mécanisme d'action de l'eculizumab et du ravulizumab dans la NMO (37)

A partir de l'eculizumab un autre médicament a été conçu par le même laboratoire avec le même mécanisme d'action : le ravulizumab. Des modifications de la structure moléculaire (substitution d'acides aminés) ont été apportées dans le but d'améliorer le recyclage du ravulizumab par l'organisme. Ce renforcement du recyclage permet de maintenir de plus fortes concentrations du ravulizumab dans le temps, grâce à une demi-vie prolongée (4 fois supérieure à celle de l'eculizumab) dans l'organisme. Cela permet d'espacer les intervalles d'administration et d'offrir aux patients un plus grand confort : l'administration du ravulizumab se déroule par voie intraveineuse toutes les 8 semaines contre 2 semaines pour l'eculizumab. De ce fait il est aujourd'hui destiné à le remplacer. (34–37)

2. Données cliniques

a) Conception de l'étude

L'essai clinique de phase 3 Champion NMO, initié en 2019, a permis de recueillir les données d'efficacité et de sécurité du ravulizumab en comparaison à un bras placebo externe (issu de l'étude Prevent, étude de phase 3 de l'eculizumab). L'étude multicentrique a été menée aux États-Unis, en ouvert.

Dans la conception de l'étude, la période de traitement initiale se terminait après 26 semaines si au moins 2 patients avaient présenté une poussée. Sinon, elle se prolongeait jusqu'à 50 semaines. Comme aucun patient n'a présenté de poussée au cours de l'étude, la période initiale de traitement a pris fin à 50 semaines ; ensuite les patients avaient la possibilité de prolonger le traitement pour une durée pouvant atteindre deux ans.

(35,36,38)

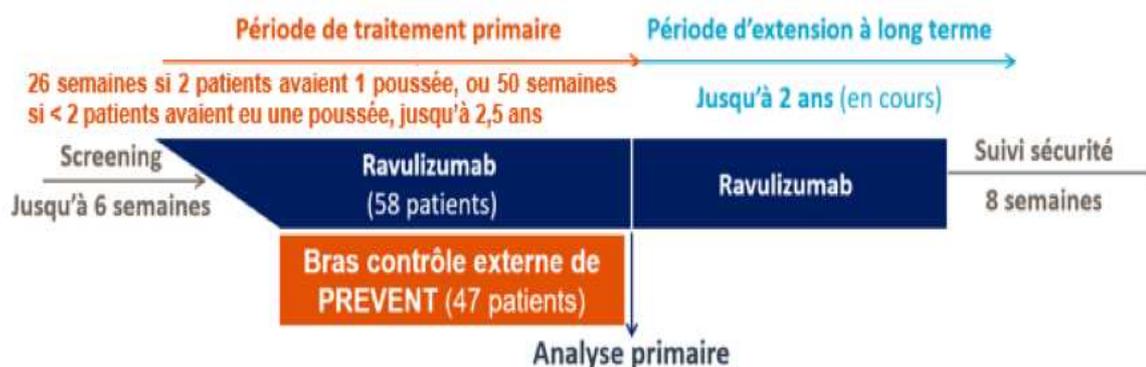


Figure 27 : Déroulement de l'étude CHAMPION NMO (35)

b) Critères

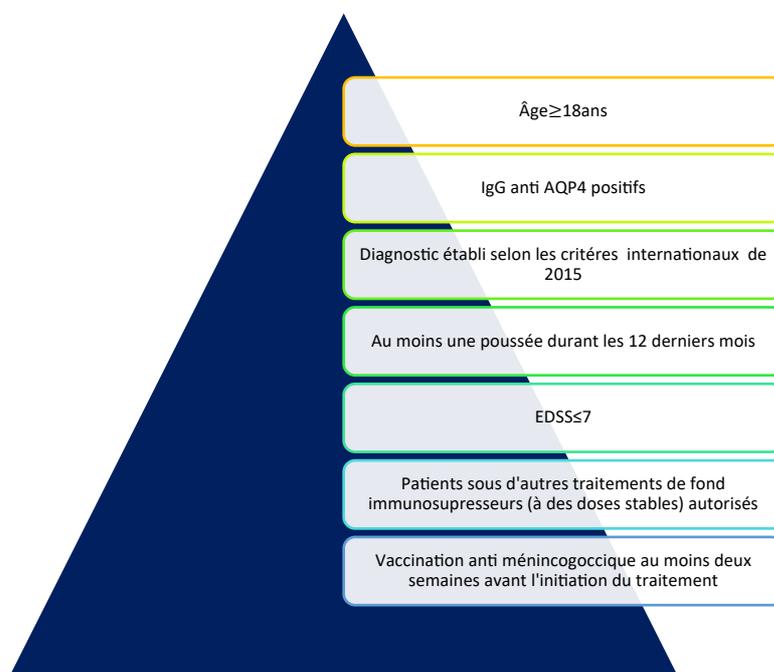


Figure 28 : Critères d'inclusion de l'étude CHAMPION NMO (35)

L'objectif de l'étude était de déterminer si le ravulizumab permettait de réduire la fréquence des poussées par rapport au groupe placebo et d'évaluer sa sécurité. Une poussée a été définie par le protocole de l'étude et devait être objectivée par le médecin, de plus chaque poussée était confirmée par un comité d'adjudication indépendant.
(35,38)

Critère de jugement principal

- Délai avant la première poussée au cours de l'étude et diminution du risque de poussée en comparaison au groupe placebo

Critères de jugements secondaires d'efficacité (hiérarchisés)

- Taux annualisé de poussées
- Changement clinique important de la fonction motrice par rapport à l'inclusion, mesuré par le HAI
- Changement au niveau de la qualité de vie par rapport à l'inclusion mesuré par l'EQ- 5D et l'EQ VAS
- Aggravation de l'handicap mesuré par le score EDSS par rapport à l'inclusion

Critères de sécurité

- Incidence des effets indésirables associés aux soins
- Incidence des effets indésirables graves associés ax soins
- Incidence des effets indésirables associés aux soins ayant causé l'interruption du médicament

Figure 29 : Critères de jugement de l'étude CHAMPION NMO. (35)

HAI : Hauser Ambulation Index, EQ- 5D : European Quality of Life–5 Dimensions VAS : visual analog scale. Les critères secondaires ont été hiérarchisés de manière que si l'un d'entre eux ne donnait pas de résultats significatifs, les critères suivants n'étaient pas pris en compte.

HAI	EQ-5D	EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)	EDSS
<ul style="list-style-type: none"> • Echelle de mobilité variant de 0 pour l'absence de limitation, à 9 en cas de dépendance à un fauteuil roulant, impossibilité de se déplacer en autonomie • Le score est déterminé en fonction du temps que met le patient pour parcourir une distance de 8 mètres et du niveau d'assistance dont il a besoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Auto questionnaire standardisé évaluant l'état de santé général avec un score de 0 (pire état) à 1 (état le plus favorable) • 5 dimensions sont prises en compte • Mobilité • Autonomie • Capacité à mener les tâches quotidiennes • Inconfort et symptômes douloureux • Troubles anxieux et dépressifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Echelle visuelle analogique graduée où le patient indique où il se place entre 0, correspondant au pire état de santé imaginable, à 100 pour le meilleur état de santé imaginable 	<ul style="list-style-type: none"> • Réalisé par le neurologue • Score permettant d'évaluer le degré de handicap de 0 (pas de symptômes) à 10 (décès)

Figure 30 : Echelles utilisées dans l'étude Champion NMO (38) HAI : Hauser Ambulation Index, EQ- 5D : European Quality of Life–5 Dimensions VAS : visual analog scale EDSS : Expanded Disability Status Scale

c) Efficacité

L'étude a atteint son critère principal puisque sur 58 patients inclus au total dans le groupe ravulizumab aucun n'a eu de poussée alors que 20 patients ont eu une poussée sur 47 patients dans le groupe placebo : le ravulizumab a permis de réduire de 98.6% le risque de poussée.

(35,38)

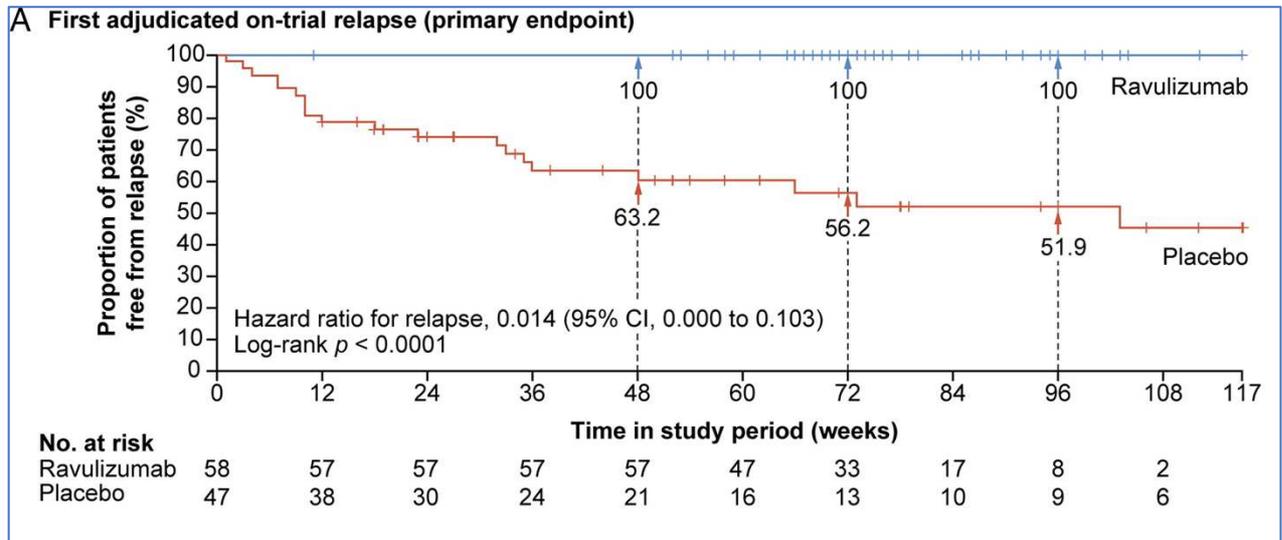


Figure 31 : Résultats de la période d'évaluation primaire dans l'étude CHAMPION NMO (38)

Pendant la période de traitement primaire, sur les 48 patients initialement inclus dans le groupe recevant le ravulizumab, deux d'entre eux ont dû interrompre leur participation à l'étude pour des raisons médicales. L'un de ces patients a été confronté à une complication sous la forme d'une infection à méningocoque, tandis que l'autre patient a été diagnostiqué avec un cancer pendant la période d'étude, lié à un traitement anticancéreux.

Les 2 premiers critères secondaires d'évaluation ont été atteints : (35,38)

- Réduction du taux annualisé de poussée.
- Une réduction signifiant une détérioration motrice cliniquement importante du score HAI a été remarquée de manière significativement plus faible chez les patients dans le groupe ravulizumab : seulement 3,4% des individus sous ravulizumab ont montré une détérioration importante du score HAI, comparativement à 23,4% dans le bras placebo.
En moyenne, le score HAI a été diminué de -0,1 (avec un écart-type de 0,63) par rapport aux valeurs à l'inclusion tandis qu'il a été augmenté de 0,5 (avec un écart-type de 1,61) pour le groupe placebo.

Toutefois comme le critère relatif à l'EQ-5D n'était pas significatif, les critères secondaires suivants ne sont pas pris en compte (tableau 6).

(35,38)

Critères	Statistique	Ravulizumab (n =58)	Groupe placebo PREVENT (n=47)	Valeur p
Taux annualisé de poussées (a)	Taux ajusté (IC supérieur à 95%)	0.000 (0.044)	NA	<0,0001
Variation du score HAI par rapport à l'inclusion (b)	Aggravation cliniquement importante n (%)	2 (3.4)	11 (23.4)	0.0228
Variation du score EQ-5D par rapport à l'inclusion (c)	Moyenne ± écart type	0.005 ± 0.1522	-0.043 ± 0.2115	0.0567
Variation du score EQ-5DVAS par rapport à l'inclusion (c)	Moyenne ± écart type	2.6 ± 14.1	0.6 ± 16.4	NA
Variation du score EDSS par rapport à l'inclusion (d)	Aggravation cliniquement importante n (%)	6 (10.3)	11 (23.4)	NA

Tableau 6 : Critères de jugement secondaires dans l'étude CHAMPION NMO (38)

(a) Le taux annualisé de poussées a été testé par rapport à une hypothèse choisie de 0,25 (taux conservateur issu de la littérature, pouvant être observé dans la population de patients atteints de troubles du spectre de la neuromyéélite optique).

(b) Une détérioration cliniquement importante dépendait de la valeur initiale à l'inclusion : elle était définie comme une augmentation d'au moins 2 points si le score HAI de départ était = 0 et une augmentation d'au moins 1 point si le score HAI de départ était supérieur à 0.

(c) Les scores plus élevés témoignent d'une perception plus favorable de la qualité de la santé.

(d) Une détérioration cliniquement importante dépendait de la valeur initiale à l'inclusion : elle était définie comme une augmentation d'au moins 2 points si le score EDSS initiale était de 0, une augmentation d'au moins 1 point si le EDSS de base était entre 1 et 5, ou une augmentation d'au moins 0,5 points si le score EDSS de base était supérieur à 5.

d) Sécurité

	Ravulizumab (n =58)	
	Évènements (n)	Patients, n (%)
EICE	328	53 (91,4)
EICE lié au ravulizumab	38	26 (44,8)
EICE en fonction de la gravité :		
Sévères	13	9 (15,5)
Modérés	71	29 (50,0)
Légers	244	48 (82,8)
EICE ayant entraîné l'arrêt du ravulizumab	3	1 (1,7)
EICE survenus chez plus de 10% des patients :		
COVID	14	14 (24.1)
Céphalée	24	14 (24.1)
Douleurs de dos	8	7 (12,1)
Arthralgies	6	6 (10,3)
Infections urinaires	7	6 (10,3)
EICE graves :	8	8 (13.8)
Lié au ravulizumab	3	3 (5,2)
Décès	0	-
Infection au méningocoque	2	2 (3,4)
EICE graves liés au ravulizumab :		
Pneumonie	1	1 (1,7)
Sepsis à méningocoque	1	1 (1,7)
Encéphalite à méningocoque	1	1 (1,7)

Tableau 7 : Évènements indésirables dans le groupe ravulizumab (38) EICE : Évènement Indésirable en Cours d'Étude

Au total, 38 effets indésirables survenus chez 26 patients étaient directement liés à l'administration de ravulizumab, dont 3 (chez 3 patients) étaient des effets indésirables graves : pneumonie, sepsis à méningocoque et encéphalite à méningocoque. En effet malgré la vaccination contre *Neisseria Meningitidis* 2 patients ont contracté une infection au méningocoque, mais ont récupéré sans séquelles après avoir été rapidement traités. L'un d'eux a choisi de se retirer de l'étude, tandis que l'autre a décidé de continuer sa participation.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient modérés à légers : infections au covid, céphalées, dorsalgies, arthralgies et infections urinaires.

(35,36,38)

Le ravulizumab a reçu des autorisations de mise sur le marché dans d'autres indications que la NMO, notamment pour traiter l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) ainsi que la myasthénie acquise généralisée (MAG). Par conséquent, son profil de tolérance est bien documenté. Les effets indésirables les plus couramment rapportés, selon le résumé des caractéristiques du produit, comprennent « les maux de tête, les infections touchant les voies respiratoires supérieures, les infections rhinopharyngées et la diarrhée ». (Tableau 8)

Les infections à méningocoque, malgré qu'elles soient rares, représentent l'événement indésirable le plus grave, en lien avec le mécanisme d'action et l'immunosuppression induite par le ravulizumab.

(36)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures, Rhinopharyngite	Infection du tractus urinaire	Infection à méningocoque ^a , Infection gonococcique ^b
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique ^c , Hypersensibilité ^d
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée,	Vomissements, douleurs abdominales, nausées, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, prurit, rash	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, dorsalgie, myalgie, contractures musculaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, syndrome pseudo-grippal, frissons, asthénie, fatigue	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction liée à la perfusion	

Tableau 8 : Effets indésirables du ravulizumab selon le RCP (36)

En raison de ce risque grave d'infection méningococcique associé au ravulizumab, l'AMM du médicament est assortie de l'obligation pour le laboratoire de mettre en place un plan de gestion des risques comprenant plusieurs mesures additionnelles de réduction des risques :

- Mise en œuvre d'un programme de distribution contrôlée : une vérification obligatoire doit être effectuée via une déclaration signée par le médecin traitant, attestant que le patient a bien été vacciné contre *Neisseria meningitidis* ou qu'il a reçu une antibiothérapie préventive adaptée. Il est impératif que tous les patients soient vaccinés contre le méningocoque au moins 2 semaines avant de

commencer le traitement par ravulizumab. Dans le cas où cette période n'a pas été respectée et que le traitement a déjà commencé, une antibioprophylaxie doit être mise en place et maintenue jusqu'à deux semaines après la vaccination. De plus, le laboratoire doit envoyer aux prescripteurs un rappel de vaccination annuel.

- Fourniture de documents éducatifs aux prescripteurs et aux patients pour rappeler les informations essentielles de sécurité à connaître, dont un guide destiné aux médecins prescripteurs et un guide à destination des patients expliquant l'importance de la vaccination, les risques de méningite et de septicémie sévère, ses signes (figure 33).

(36)

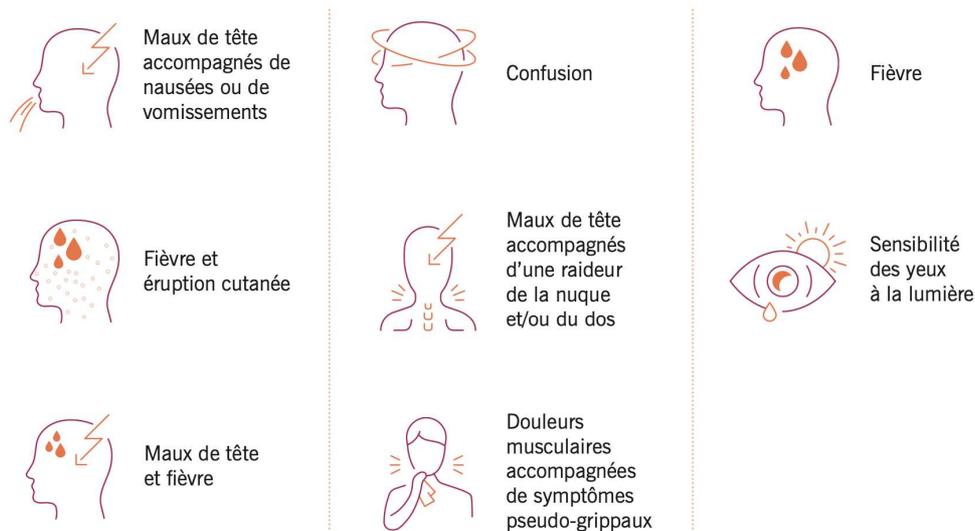


Figure 32 : Signes évocateurs d'une infection méningococcique (39)

e) Discussion

L'étude CHAMPION met en évidence l'intérêt du ravulizumab dans la NMO positive aux IgG anti-AQP4, avec des résultats d'efficacité probants. En effet, une diminution significative du risque de survenue de poussées par rapport au placebo, de l'ordre de 98,6 %, a été observée, sans aucun patient ayant subi de rechute sous ravulizumab sur une période de suivi médiane de 73,5 semaines. Ces résultats montrant la supériorité du ravulizumab versus placebo, sont cohérents avec les précédentes données de l'étude PREVENT sur l'eculizumab. De plus, le ravulizumab a permis de réduire de manière significative l'accumulation de déficits moteurs, comme en témoigne le score HAI.

Le profil de sécurité observé est cohérent avec celui de l'eculizumab, ainsi qu'avec le profil de sécurité déjà établi du ravulizumab dans d'autres indications.

(35,36,38)

Cependant nous pouvons soulever quelques limitations dans l'étude : (35,38)

- L'utilisation d'un bras placebo externe, provenant d'une autre étude (Prevent eculizumab) introduit de nombreux biais car les critères d'inclusion étaient

différents entre les deux études, tout comme les caractéristiques des populations.
(Tableau 9)

	Ravulizumab (n=58)	Placebo PREVENT (n=47)
Femme, n (%)	52 (89,7)	42 (89,4)
Âge moyen (\pmET), années :		
À la première administration du traitement	47,4 \pm 13,8	45,0 \pm 13,3
Lors de la présentation clinique initiale	42,3 \pm 15,2	38,5 \pm 15,0
Régions :		
Amériques	21 (36,2)	15 (31,9)
Europe	17 (29,3)	19 (40,4)
Asie-Pacifique	20 (34,5)	13 (27,7)
Origine ethnique :		
Asiatique	21 (36,2)	15 (31,9)
Noir ou afro-américain	6 (10,3)	8 (17,0)
Blanc	29 (50,0)	24 (51,1)
Autre ou inconnu	2 (3,4)	0 (0,0)
TAP moyen au cours des 24 mois précédents (\pmET)	1,87 \pm 1,59	2,07 \pm 1,04
Temps depuis la dernière rechute, mois :		
Moyenne (\pm ET)	6,6 (3,1)	4,7 (2,8)
Médiane (intervalle)	6,8 (1,4-13,2)	3,8 (1,0-12,4)
Type de rechute au cours des 24 mois précédents, n (%) :		
Névrite optique	25 (43,1)	22 (46,8)
Myélite transverse	34 (58,6)	42 (89,4)
Symptômes du tronc cérébral ou zone postrema	15 (25,9)	15 (31,9)
Symptômes cérébraux	6 (10,3)	5 (10,6)
Score EDSS (a) :		
Moyenne (\pm ET)	3,30 \pm 1,58	4,26 \pm 1,51
Médiane (intervalle)	3,25 (0,0 à 7,0)	4,00 (1,0 à 6,5)
Score de l'indice EQ-5D (b) :		
Moyenne (\pm ET)	0,77 \pm 0,22	0,68 \pm 0,20
Médiane (intervalle)	0,82 (0,04 à 1,00)	0,71 (0,27 à 1,00)
Score EQ-5D VAS (c) :		
Moyenne (\pm ET)	73,6 \pm 14,8	59,1 \pm 20,4
Médiane (intervalle)	77,5 (30 à 97)	60 (0 à 95)
HAI (d) :		
Moyenne (\pm ET)	1,2 \pm 1,42	2,1 \pm 1,40
Médiane (intervalle)	1 (0 à 7)	2 (0 à 6)
TIS de fond utilisé à tout moment avant l'essai, n (%)	50 (86,2)	45 (95,7)
TIS à l'inclusion, n (%)	28 (48,3)	34 (72,3)
Traitement antérieur au rituximab, n (%)	21 (36,2)	20 (42,6)
Temps depuis la dernière dose de rituximab, en mois		
Moyenne (\pm ET)	7,2 (3,9)	12,9 (11,4)
Médiane (intervalle)	6,5 (3,8-21,9)	9,6 (4,8-48,1)
Temps depuis la dernière poussée, en mois		
Moyenne (\pm ET)	6,6 (3,1)	4,7 (2,8)
Médiane (intervalle)	6,8 (1,4-13,2)	3,8 (1,0-12,4)
Type de poussée au cours des 24 derniers mois, n (%)		
Névrite optique	25 (43,1)	22 (46,8)
Myélite transverse	34 (58,6)	42 (89,4)
Symptômes du tronc cérébral	9 (15,5)	15 (31,9)
Symptômes cérébraux	6(10,3)	5 (10,6)

Tableau 9 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans le bras traité de l'étude CHAMPION vs bras placebo de l'étude PREVENT (38)

(Les pourcentages indiqués sont arrondis et leur somme peut ne pas être égale à 100.)

(a) Les scores de l'EDSS vont de 0 (pas d'incapacité) à 10 (décès).

(b) Les scores de l'indice EQ-5D vont de 0 (mort) à 1 (parfaite santé), les scores les plus élevés indiquant une meilleure santé.

(c) Les scores de l'EQ-5D VAS vont de 0 (le pire état de santé) à 100 (le meilleur état de santé), les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de santé perçue.

(d) Les scores de l'indice HAI vont de 0 à 9, les scores les plus élevés indiquant une diminution de l'autonomie motrice.

TAP = taux annualisé de poussées ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; HAI = Hauser Ambulation Index ; ET= écart-type ; VAS = échelle visuelle analogique. Les patients ayant reçu du rituximab au cours des 3 mois précédant la sélection ont été exclus dans les 2 essais.

- Les scores HAI, EQ5D, EDSS à l'inclusion étaient moins favorables témoignant d'une activité de la maladie plus sévère dans le groupe placebo externe par rapport au bras ravulizumab. De plus, dans le groupe placebo, les patients avaient connu un nombre plus élevé de poussées par le passé et étaient proportionnellement plus nombreux à avoir reçu un traitement antérieur pour la NMO (95,7 % dans le groupe placebo contre 86,2 % dans le groupe ravulizumab), ainsi qu'un nombre plus important de traitements concomitants à l'étude (72 % contre 48 %).
- Les critères d'inclusion des patients étaient différents « au moins une poussée sur les 12 derniers mois » pour le groupe traité, « au moins deux poussées sur les 12 derniers mois ou trois poussées sur les 24 derniers mois pour le groupe placebo. »
- Les 2 études n'étaient pas conduites simultanément, et les schémas posologiques divergeaient entre les deux groupes, entraînant un contrôle insuffisant de l'effet placebo. Malgré les limitations liées à l'utilisation d'un bras placebo externe, le recours à un bras placebo simultané a été jugé éthiquement inacceptable du fait de la gravité de la maladie.
- Néanmoins une analyse comparative avec un autre traitement aurait été souhaitable, d'autant plus que la majorité des patients du groupe sous ravulizumab avaient déjà suivi des traitements de fond pour la NMO avant leur inclusion dans l'étude.
Étant donné le développement concomitant des molécules satralizumab, l'inebilizumab, au moment du lancement de l'étude Champion, il n'a pas été possible d'effectuer une étude avec de tel comparateurs.
Cependant, une comparaison avec l'eculizumab aurait été pertinente, étant donné que ce dernier a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 26/08/2019, alors que l'essai n'a débuté que le 13/12/2019. Une étude comparative versus rituximab, bien que son utilisation soit off label mais courante en pratique, aurait été aussi possible.
- Le troisième critère de jugement secondaire n'a pas été atteint, car aucune différence significative n'a été observée entre le ravulizumab et le placebo en termes de qualité de vie, évaluée par le score EQ-5D. Les critères suivants n'ont donc pas été considérés, mais chez 6 patients traités, soit 10,3 % du groupe ravulizumab, une détérioration cliniquement importante du handicap a été observée selon la variation de l'EDSS. Toutefois cette évolution n'est pas alignée

avec une détérioration du HAI ni avec la survenue de poussées, laissant entrevoir une possible subjectivité dans l'interprétation du test selon le médecin effecteur. A la suite de ces résultats, l'EMA a exigé une analyse supplémentaire dans laquelle l'EDSS était placé en deuxième position dans l'ordre hiérarchique des critères secondaires. Les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo.

(35,38)

Nous pouvons noter que l'EDSS, initialement développé pour la SEP et non spécifique à la NMO, ne rend pas toujours compte de manière adéquate du handicap global, car il met surtout l'accent sur les déficits moteurs et la capacité de marche, négligeant les atteintes visuelles. Par exemple, un patient atteint de NMO présentant une cécité bilatérale à la suite d'une névrite optique isolée pourrait obtenir un score EDSS maximal de 4, sur une échelle allant jusqu'à 10. (6)

B. Satralizumab

1. Mécanisme d'action

Le satralizumab est un anticorps monoclonal humanisé développé par le laboratoire Roche. (40) En bloquant spécifiquement les récepteurs de l'IL6 il empêche l'activation des voies de signalisation auto-immunes médiées par L'IL6. (41)

En effet l'IL6 agit à plusieurs niveaux :

- Active la production périphérique des Ac anti AQP4 par les lymphocytes B
- Favorise la différenciation des LT en LTh 17
- L'IL6 exerce aussi une action directe de perméabilisation de la BHE rendant possible l'infiltration dans le SNC des cellules immunitaires et des auto Ac qui se lient alors à leur cible, activant la cascade du complément qui aboutit à la destruction du tissu nerveux
- L'IL6 participe au recrutement des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sur le site inflammatoire, qui activent à leur tour les microglies causant la libération de molécules cytotoxiques

Ainsi l'IL6 a un rôle majeur dans le mécanisme neuro-inflammatoire destructeur impliqué dans la NMO, en inhibant son action le satralizumab permet donc de réduire la production d'auto Ac, d'empêcher la fragilisation de la BHE et de réduire l'inflammation.

(41)

2. Données cliniques

L'AMM a été obtenue sur la base des résultats de 2 études cliniques pivots de phase 3 multicentriques : SAKuraStar et SAKuraSky, menées en double aveugle, ont permis de démontrer la supériorité du satralizumab versus placebo, l'une avec une utilisation du satralizumab en monothérapie, la deuxième lors d'une utilisation en association avec traitement immunosuppresseur. Les deux études étaient randomisées, contrôlées et menées de façon indépendante l'une par rapport à l'autre.

Des mesures de secours étaient mises en place en cas de poussée, comprenant des injections de corticostéroïdes ou des séances d'aphérèse. De même, la gestion de la douleur était assurée par des antalgiques en cas de nécessité. Après la première phase en double aveugle des deux études, les patients avaient l'opportunité de continuer le traitement par satralizumab au cours d'une phase d'extension en ouvert. (40)

a) Critères



Figure 33 : Critères d'inclusion principaux dans les études SAKuraStar et SAKuraSky (40)

Critère d'évaluation principal

- Délai avant la première poussée, selon les critères définissant une poussée dans le protocole et une confirmation par un comité d'adjudication indépendant

Critères d'évaluation secondaires (hiérarchisés)

- Evolution de la douleur à l'issue de la 24ème semaine, évaluée par une échelle visuelle analogique
- Evolution de la fatigue à l'issue de la 24ème semaine, évaluée par l'échelle FACIT F

Figure 34 : Critères d'évaluation dans les études Sakurastar et Sakurasky (40)
FACIT-F : functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

b) SAKuraStar

SAkuraStar a débuté le 05/08/2014 avec une première phase en double aveugle, où des patients adultes (n=95) à la fois positifs et négatifs à l'Ac anti AQP4 ont été répartis aléatoirement dans deux groupes selon un ratio de 2:1, le premier groupe a reçu du satralizumab en monothérapie (120 mg en injection sous-cutanée), tandis que le second groupe a reçu un placebo en monothérapie également.

Le schéma posologique était le même entre les deux groupes avec une injection à t0 suivi d'injections à la semaine 2 et 4, puis toutes les 4 semaines.

Pendant l'étude, l'utilisation de tout traitement immunosuppresseur en parallèle n'était pas permise. La période d'analyse primaire en double aveugle s'est achevée

conformément à la conception de l'étude 1,5 ans après l'inclusion du dernier patient soit le 2018-10-12.

(40,42,43)

L'étude a atteint son critère de jugement principal montrant une supériorité du satralizumab en monothérapie chez les adultes en comparaison au placebo, ayant permis une diminution du risque d'apparition des poussées statistiquement significative, de 55%.

En effet, dans le bras placebo le délai médian avant la première poussée était de 128,3 semaines, mais n'a pas été atteint dans le groupe traité car plus de la moitié de l'effectif n'avait pas présenté de poussée.

A l'issue de cette première phase, sur un total de 95 patients recrutés, 32 assignés au groupe placebo, suivis sur une durée médiane de 60,1 semaines et 63 assignés au groupe satralizumab suivis sur une durée médiane de 96,7 semaines, 30% des patients sous traitement ont présenté une rechute, contre 50% dans le bras placebo.

(40,42,43)

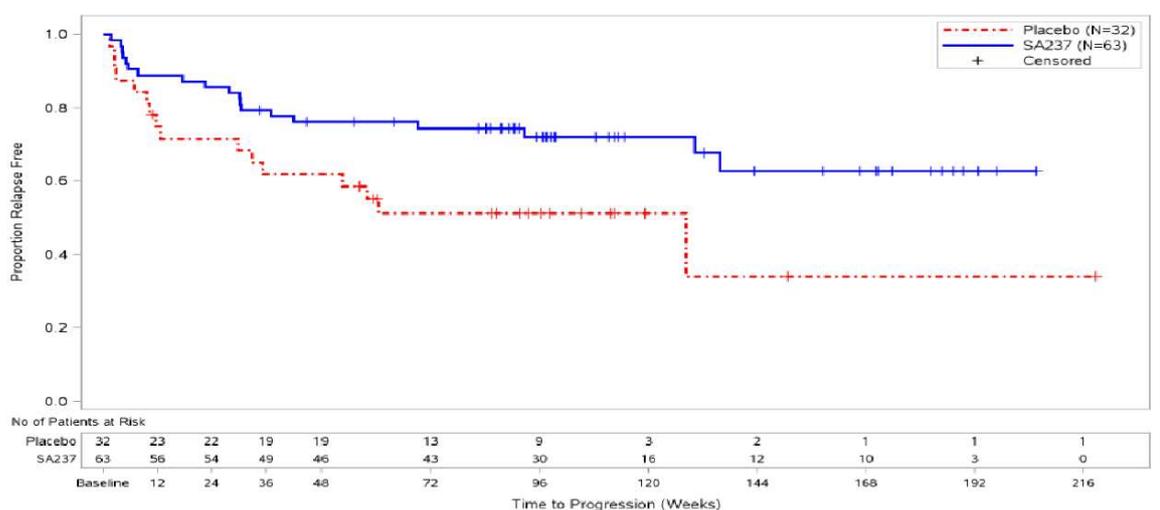


Figure 35 : Délai avant la première poussée dans la population totale de l'étude SakuraStar (40)

En s'intéressant au sous-groupe possédant des Ac anti AQP4+, seulement 22% des patients traités ont présenté une poussée, contre 57% des patients sous placebo, le satralizumab a permis de diminuer significativement le risque de poussée, de 74% (Figure 36). (40,42)

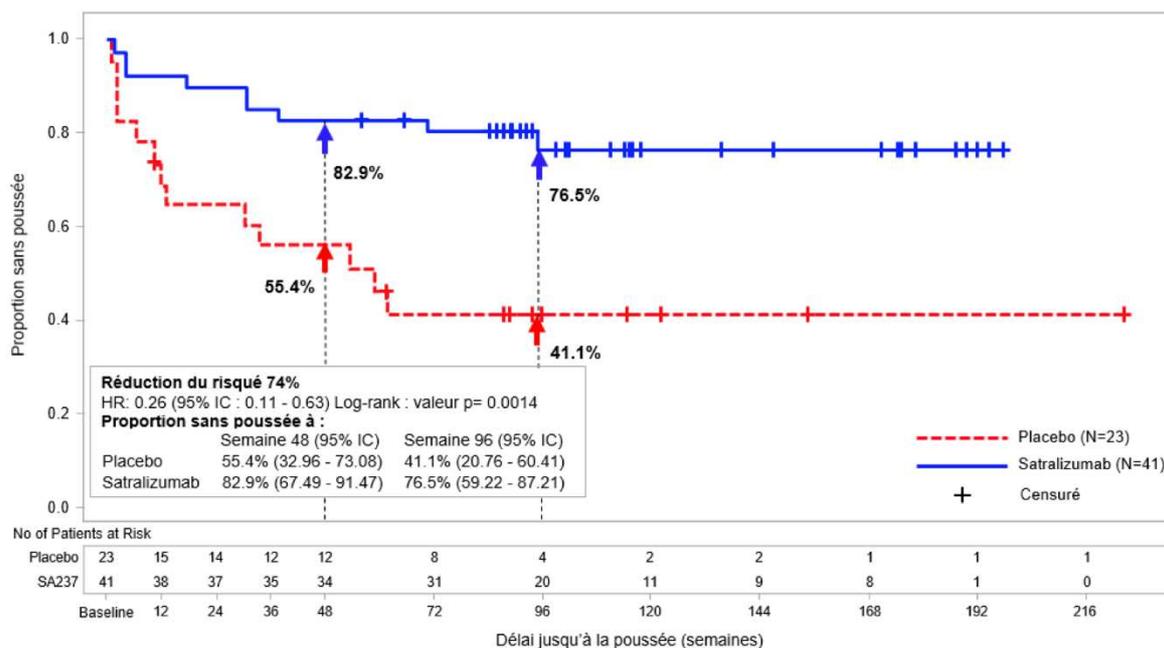


Figure 36 : Etude sakurastar, délai jusqu'à la première poussée confirmée au cours de la période en double aveugle chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 (40)

c) SAKuraSky

L'étude pivotale SakuraSky, lancée le 20/02/2014 dont la phase primaire s'est achevée le 06/06/2018, visait à démontrer la supériorité en termes d'efficacité du ravulizumab par rapport au placebo lorsqu'il est associé à un traitement immunosuppresseur chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. (40,44,45) 83 patients ont été répartis aléatoirement dans les deux groupes selon un ratio de 1:1. Un groupe comprenant 41 patients (suivis sur une durée médiane de 139,4 semaines) a reçu une injection sous cutanée de ravulizumab 120 mg aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines, en association avec un traitement immunosuppresseur ; tandis que l'autre groupe, comprenant 42 patients (suivis sur une durée médiane de 40,2 semaines) a reçu le placebo en injection sous-cutanée selon le même rythme d'administration, en association avec un traitement immunosuppresseur, le tout en double aveugle.

Le traitement immunosuppresseur était soit de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/jour, soit du mycophénolate mofétil à la dose de 3000 mg/jour ou des corticostéroïdes oraux à la dose de 15 mg/jour. Pour les patients âgés de 12 à 17 ans, l'association de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil avec les corticostéroïdes oraux était également possible. (40,44,45)

Les résultats de l'analyse principale indiquent qu'une poussée a été constatée chez 20% des patients traités avec satralizumab associé à des immunosuppresseurs, comparativement à 43% des patients recevant uniquement des immunosuppresseurs. Ainsi, l'étude a satisfait son critère principal : l'association du satralizumab a conduit à une réduction du risque de survenue de poussées de 62%, différence statistiquement significative.

(40,44,45)

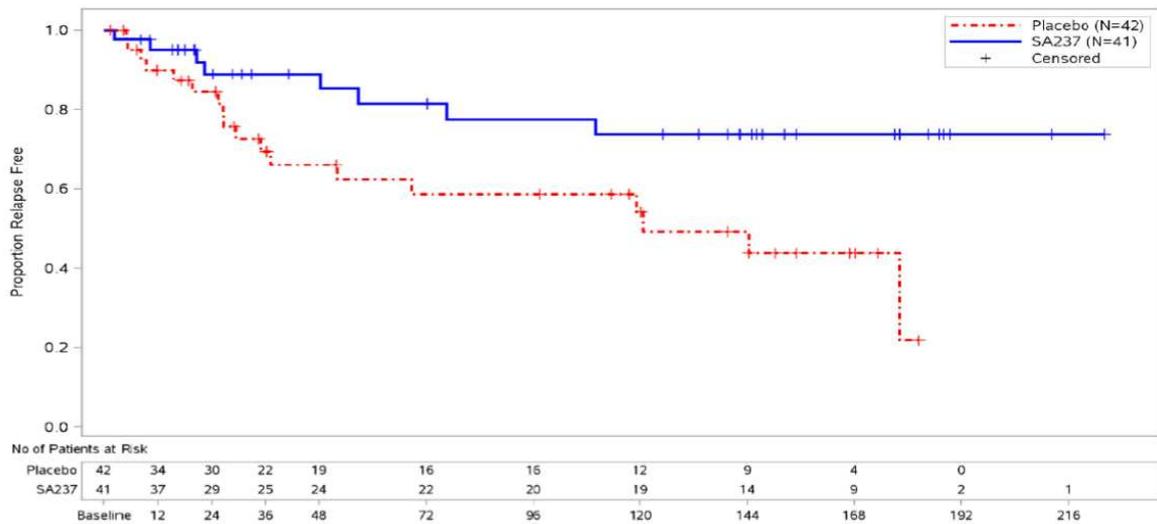


Figure 37 : Délai avant la première poussée dans l'étude SakuraSky (40)

En examinant le sous-groupe de patients positifs à l'anticorps anti-aquaporine-4, les résultats montrent que, seulement 11% des patients traités avec satralizumab ont subi une poussée, contre 43% dans le groupe traité exclusivement avec des immunosuppresseurs. Le satralizumab a permis de réduire le risque de poussées de 79% chez les patients séropositifs (fig 38). (40,45)

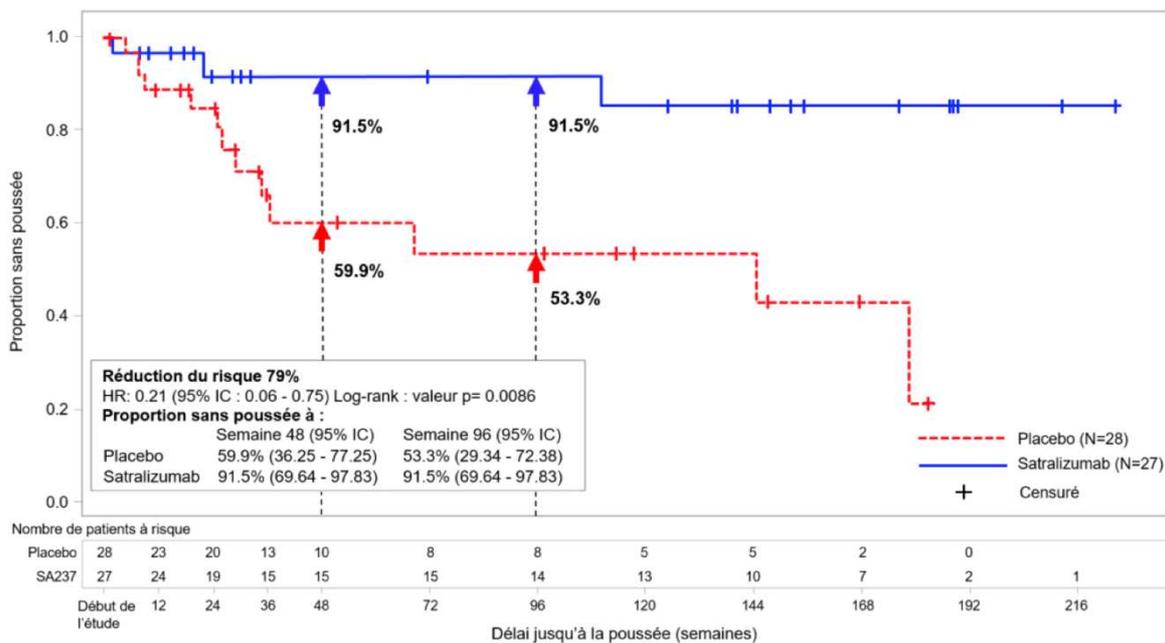


Figure 38 : Etude Sakurasky, délai jusqu'à la première poussée confirmée au cours de la période en double aveugle chez les patients séropositifs pour les IgG anti-AQP4 (40)

d) Sécurité

	Sakurasky				Sakurastar			
	Placebo (n=42)		Satralizumab + TIS (n=41)		Placebo (n=32)		Satralizumab en monothérapie (n=63)	
	Patient s n (%)	EI pour 100 PA	Patient s n (%)	EI pour 100 PA	Patient s (%)	EI pour 100 PA	Patients (%)	EI pour 100 PA
EI totaux	40 (95,2)	514,3	37 (90,2)	485,2	24 (75,0)	495,2	58(92,1)	473,9
EI graves	9 (21,4)	20,2	7 (17,1)	11,5	5 (15,6)	14,8	12(19,0)	17,4
EI sévères	5 (11,9)	11,8	5 (12,2)	6,4	2(6,2)	9,9	17(27,0)	32,1
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	4 (9,5)	6,72	3 (7,3)	5,1	1 (3,1)	2,5	1(1,6)	0,9
Infections	26 (61,9)	149,6	28 (68,3)	132,5	14 (43,8)	162,6	34(54,0)	99,8
Infections graves	3 (7,1)	5,0	2 (4,9)	2,6	3 (9,4)	9,9	6(9,5)	5,2
Réactions à l'injection	2 (4,8)	3,4	5 (12,2)	21,7	5(15,6)	17,3	9(14,3)	13,9
Décès	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 10 : Occurrence des évènements indésirables lors des périodes en double aveugle de Sakurasky et Sakurastar. EI : évènement indésirable, TIS : traitement immunosuppresseur, PA : Patients-Années (46)

Les effets indésirables ont été équivalents en termes de fréquence entre le bras placebo et le bras traité au cours des 2 périodes en aveugle (tableau 10). En combinant les données issues des périodes en aveugles des études Sakurasky et Sakurastar, un total de 104 patients ont été exposés au traitement durant la période initiale contrôlée, équivalant à une exposition de 193,74 patients-années.

Dans la population totale exposée au satralizumab par rapport au groupe placebo combiné, l'occurrence des effets indésirables était comparable : 478,49 événements pour 100 patients-années dans le pool traité, 506,51 événements pour 100 patients-années dans le pool témoin.

(40,46,47)

Sur les 2 études (phase contrôlée) :

-Les effets indésirables les plus courants étaient légers à modérés chez les patients sous satralizumab.

-Parmi les EI les plus graves répertoriés chez les patients totaux exposés au traitement, les plus fréquents étaient les infections suivis des affections cardiaques et des troubles gastros intestinaux. Aucun patient n'a présenté de choc anaphylactique et aucun patient n'est décédé.

Le traitement a dû être interrompu en raison d'un EI chez 3,8 % des patients sous satralizumab (8,1% des patients totaux sous placebo), correspondant à 4 patients ; parmi ces interruptions, une était due à une pneumonie, une à un trouble hépatique, une à une neutropénie, et la dernière en lien avec une réaction d'urticaire.

Les éléments importants que l'on peut souligner, observés de manière plus marquée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo sont : (40)

- Les infections, affectant notamment les voies aériennes supérieures, la région nasopharyngée et les voies urinaires.
- Les réactions à l'injection, avec 17,03 occurrences pour 100 patients-années contre 8,99 occurrences pour 100 patients-années dans le groupe placebo, toutefois ces dernières étaient sans gravité et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.
- Les altérations de la formule sanguine
 - La diminution du taux de globules blancs et des polynucléaires neutrophiles, le plus souvent transitoire
 - La thrombocytopénie, n'ayant pas conduit à des accidents hémorragiques
 - L'augmentation des transaminases, pour la majorité transitoire et n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement
 - L'élévation des taux lipidiques (cholestérol et des triglycérides sanguins)
 - La diminution du taux de fibrinogène
- La réduction du rythme cardiaque.

Selon les données du résumé des caractéristiques du produit, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) lors de l'utilisation du satralizumab ont concerné :

- 19,2 % des patients ayant souffert de maux de tête
- 13,5 % ayant ressenti des douleurs articulaires
- 13,5 % ayant développé une leucopénie
- 13,5 % ayant présenté une augmentation du taux de lipides sanguins
- 12,5 % ayant eu une réaction à l'injection

(40,46,47)

Classe de système d'organes	Fréquence	
	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Hypofibrinogénémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperlipidémie	
Affections psychiatriques		Insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine
Affections cardiaques		Bradycardie
Affections vasculaires		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite allergique
Affections gastro-intestinales		Gastrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'injection	Œdème périphérique
Investigations	Diminution du nombre de globules blancs	Diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux des transaminases, augmentation du taux sanguin de bilirubine, prise de poids

Tableau 11 : Effets indésirables du satralizumab selon le RCP (47)

Pour gérer les risques importants d'infections graves, ainsi que les risques potentiellement importants d'hypersensibilité, de troubles hépatiques et cardiovasculaires, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du satralizumab a été assortie de l'obligation de mettre en place un plan de gestion des risques (PGR). Ce PGR implique la réalisation de deux études cliniques pour une meilleure caractérisation des risques et une évaluation du profil de tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes. En outre, il comprend la fourniture de matériel éducatif aux patients dans le but de prévenir le risque infectieux. (47)

e) Discussion

L'intérêt du satralizumab dans la prise en charge de la NMO positive a donc été démontré avec une efficacité confirmée sur la prévention du risque de poussées et un profil de sécurité favorable. Sur la population de patients positifs aux anticorps anti-AQP4, résultant de la combinaison des données des deux études, le traitement par satralizumab a démontré une réduction de 75 % du risque de poussée, qu'il soit administré en monothérapie ou en association avec un traitement de fond immunosuppresseur. (40,47) En revanche :

- En examinant les données relatives au sous-groupe de patients séronégatifs aux Ac anti AQP4, les résultats ne montrent aucune différence significative quant au délai avant la première poussée, en l'absence de bénéfice clinique démontré pour cette sous population, seule la population positive aux Ac AQP4 a été retenue dans l'indication de l'AMM.

Cela pourrait être lié à l'hétérogénéité de la maladie chez les patients NMO séronégatifs, un sous-groupe encore insuffisamment compris. Aujourd'hui les experts de la NMO s'accordent à penser qu'une partie de ces individus négatifs à l'Ac AQP4 pourrait en réalité avoir des pathologies distinctes de la NMO, malgré une présentation très proche.

Il est très probable que certains de ces patients soient atteints de la maladie associée aux anticorps anti-MOG (MOGAD), encore non identifiés, ou qu'ils soient atteints de NMO dont les anticorps anti-AQP4 n'ont pas été détectés initialement, mais qui pourraient être détectés après plusieurs rechutes, d'autant plus que certains patients pourraient être identifiés à tort comme étant négatifs en raison de la sensibilité du test de dépistage des anticorps anti-AQP4, évaluée à 76 %.

Les patients atteints de NMO qui demeurent négatifs aux anticorps anti-AQP4 y compris à un stade plus avancé de la maladie, et qui ne sont pas positifs non plus aux anticorps anti-MOG ne constitueraient en réalité qu'une très faible proportion de patients, inférieure à celle que l'on pourrait estimer à partir des chiffres actuels. (34,40,48)

Selon une publication de 2024 du groupe de travail NEMOS (Neuromyelitis Optica Study group), comprenant un panel de neurologues spécialisés dans la prise en charge de la NMO, l'existence de la NMO doublement négative, à la fois aux Ac anti AQP4 et aux Ac anti MOG suscite des interrogations étant donné qu'avant la classification de la MOGAD comme entité pathologique distincte en 2018, de nombreuses études incluaient des groupes de patients NMO anti AQP4 négatifs qui n'étaient pas testés pour l'Ac anti MOG. (34,49)

Dans une étude transversale menée par Shahd Hamid et al, auprès de 132 patients diagnostiqués avec une NMO, dont 73 % étaient positifs et 27 % négatifs pour les anticorps anti-AQP4, l'objectif était de déterminer la proportion de patients négatifs pour les anticorps anti-AQP4 qui présentent en réalité des anticorps anti-MOG. Les résultats ont montré que 42 % des patients diagnostiqués avec une NMO négative pour les anticorps anti-AQP4 se sont avérés positifs pour les anticorps anti-MOG. (50)

- Les deux études SakuraStar et SakuraSky n'ont pas atteint le premier critère de jugement secondaire concernant la variation de la douleur à la 24ème semaine par rapport à l'inclusion : aucune différence significative entre le placebo et le satralizumab sur la douleur n'a pu être démontré, de ce fait le critère d'évaluation suivant sur la variation de la fatigue n'a pas été pris en compte. En tout état de cause, le satralizumab n'a pas démontré d'effet significatif sur la fatigue. (40)
- La pertinence de placer la variation de la douleur en première position parmi les critères secondaires est discutable dans une pathologie où l'origine de la douleur n'est pas exclusivement médiée par l'IL-6, mais dépend de mécanismes multifactoriels complexes, comme nous les avons décrits précédemment. Ainsi il aurait été plus pertinent de prioriser par exemple la variation du degré de handicap, compte tenu du caractère lourdement invalidant de cette maladie. Pourtant, dans les deux études, l'EDSS n'apparaît que parmi les critères de jugement

exploratoires, ne permettant pas une analyse robuste des résultats. Toutefois l'absence d'effet significatif du satralizumab sur la douleur pourrait être lié au fait que les scores moyens de douleur étaient relativement faibles à l'inclusion, il serait ainsi possiblement intéressant d'évaluer ce critère chez des patients ayant des niveaux de douleur plus sévères.

De plus aucun bénéfice sur la qualité de vie n'a pu être démontré de façon robuste puisque ces critères ont été analysés de façon exploratoire.
(40,42,48)

- La répartition aléatoire des participants dans l'étude SakuraStar était inégale (2:1). Toutefois cette asymétrie peut s'expliquer par la volonté de limiter le nombre de patients exposés au placebo, puisque l'essai ne permettait pas l'utilisation simultanée d'un traitement de fond immunosuppresseur et compte tenu de la sévérité des poussées de NMO. (40,42,48)
- Le choix de comparer le traitement à un placebo seul ou à des traitements immunosuppresseurs tel que les corticoïdes, le mycofénoolate mofetil ou l'azathioprine suscite une interrogation, dans un contexte où bien qu'aucun traitement approuvé n'ait été disponible au moment du lancement des études, le rituximab était très largement utilisé hors AMM en tant que traitement de première ligne. Ainsi une comparaison avec le rituximab aurait été particulièrement pertinente pour mieux définir la place du satralizumab dans la stratégie thérapeutique. (48)

C. Inebilizumab

1. Mécanisme d'action

L'inebilizumab est un anticorps monoclonal humanisé développé par le laboratoire Horizon Therapeutics, qui exerce une action spécifique de déplétion sur les lymphocytes B CD19. Il présente l'intérêt d'un large spectre d'action, permettant de détruire les lymphocytes B à divers stades de leur différenciation, y compris les lymphocytes B matures, les plasmablastes et les plasmocytes, toutes des cellules impliquées dans la pathogénèse de la NMO.

Ainsi, en provoquant la lyse des lymphocytes B CD19, l'inebilizumab permet d'agir sur la sécrétion des auto-anticorps étant donné le rôle majeur des lymphocytes B CD19 dans la sécrétion des auto-anticorps anti-AQP4 responsables de la NMO, ainsi que d'autres fonctions assurées par les lymphocytes B, participant au mécanisme inflammatoire, tel que la production de médiateurs chimiques, la présentation de l'antigène et la communication avec les lymphocytes T. (51)

2. Données cliniques

L'étude Momentum est une étude clinique pivot de phase 2/3 qui a permis d'évaluer la supériorité de l'inebilizumab en double aveugle par rapport à un placebo chez des patients adultes. L'étude s'est déroulée dans plusieurs centres, où 230 patients ont été repartis aléatoirement selon un ratio 3:1 pour recevoir soit une dose de 300 mg

d'inebilizumab aux j1 et j15 soit un placebo selon le même rythme d'administration. Pour chaque patient la phase initiale s'achevait en cas de survenue d'une poussée, celui-ci entrait dans la phase d'extension en ouvert, sinon elle se prolongeait jusqu'à 28 semaines (197 jours) en l'absence de poussée. La phase de traitement a débuté le 06/01/2015 à la date d'inclusion du premier patient. (52–54)

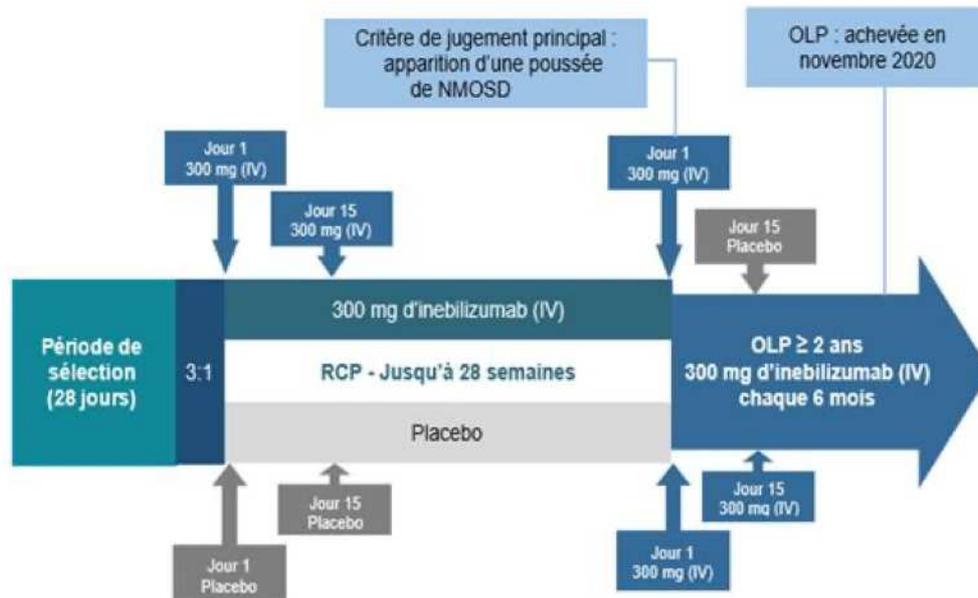


Figure 39 : Schéma de l'étude Momentum (52)

a) Critères

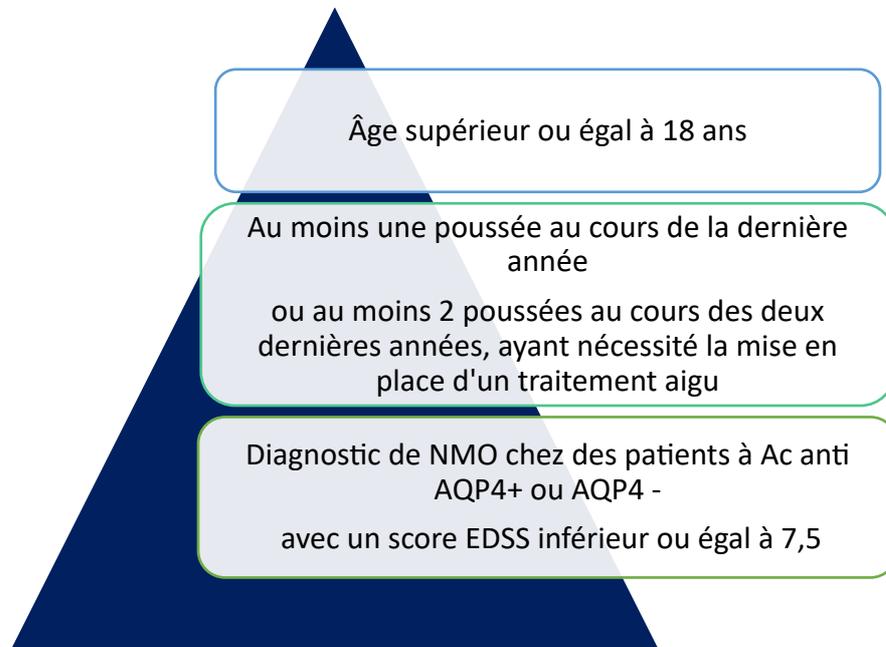


Figure 40 : Critères d'inclusion de l'étude Momentum (52)

L'objectif de l'étude était de déterminer si l'inebilizumab en monothérapie permet de réduire significativement le risque de poussée, et ainsi prouver sa supériorité, en termes d'efficacité par rapport au placebo. Toutes les poussées devaient répondre aux critères du protocole et être confirmées par un comité d'adjudication indépendant. (54)

Critère de jugement principal

- Délai avant la survenue de la première poussée de NMO

Critères de jugements secondaires

- Aggravation de l'EDSS par rapport à l'inclusion
- Variation du score de la capacité visuelle binoculaire (utilisation simultanée des 2 yeux) par rapport à l'inclusion
- Nouvelles lésions à l'IRM cumulées pendant la période en double aveugle
- Hospitalisations cumulées pendant la période en double aveugle

Figure 41 : Critères de jugement de l'étude Momentum (54)

b) Efficacité

L'étude a atteint son critère principal : l'inebilizumab a permis de réduire significativement le risque de poussées de 72,8 % : sur 174 patients dans le bras traité seulement 12,1% ont présenté une poussée alors que sur les 56 patients du bras placebo, 39,3 % ont eu une poussée (fig 42). (52)

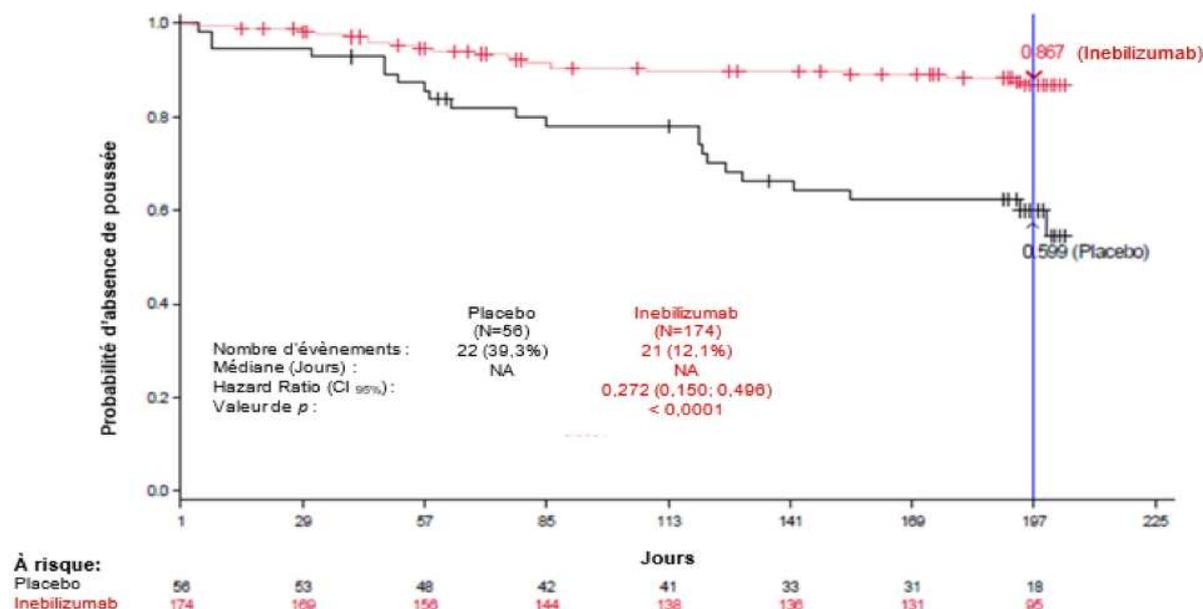


Figure 42 : Délai avant la première poussée dans la population globale de l'étude Momentum (52)

En examinant le sous-groupe d'individus AQP4 positifs (population de l'AMM), représentant 92,6% de la population de l'étude, la réduction du risque de poussée s'est élevée à 77,3%, les résultats mettent en évidence que 11,2% des patients sous

inebilizumab ont présenté une poussée contre 42,3% dans le bras placebo (fig 43). (52,54)

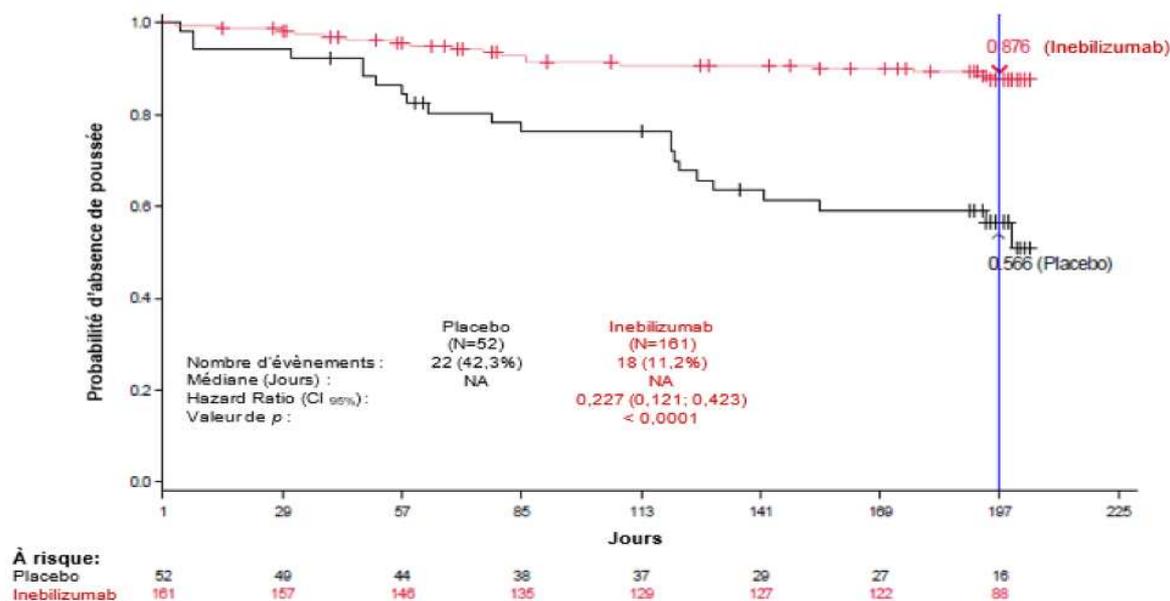


Figure 43 : Délai avant la première poussée dans le sous-groupe AQP4+ de l'étude Momentum (52)

Concernant les critères de jugement secondaires, dans la population globale ainsi que dans le sous-groupe de patients AQP4 positifs, une différence significative a été constatée entre les deux bras, à la fois sur l'aggravation de l'EDSS reflétant la dégradation motrice, le nombre cumulé de lésions et le nombre cumulé d'hospitalisations ce qui prouve la supériorité de l'inebilizumab sur ces critères. (52,54)

	Sous-groupe de patients aqp4+ n=213				Population globale n= 230			
	Placebo (n=58)	Inebilizumab (n=161)	Ampleur de l'effet (IC à 95%)	P value	Placebo (n=56)	Inebilizumab (n=174)	Ampleur de l'effet (IC à 95%)	P value
Aggravation de l'EDSS par rapport à l'inclusion n (%)	18 (35)	25 (16)	OR 0.371 (0.181 to 0.763)	0.0070	19 (34)	27 (16)	OR 0.370 (0.185 to 0.739)	0.0049
Nombre cumulé de lésions à l'IRM depuis l'inclusion, moyenne (écart type)	2.3 (1.3)	1.7 (1.0)	RR 0.568 (0.385 to 0.836)	0.0042	2.3 (1.3)	1.6 (1.0)	RR 0.566 (0.387 to 0.828)	0.0034
Nombre cumulé d'hospitalisation liés à la NMO depuis l'inclusion, Moyenne Ecart type	1.4 (0.8)	1.0 (0.0)	RR 0.258 (0.090 to 0.738)	0.012	1.4 (0.7)	1.0 (0.0)	RR 0.286 (0.111 to 0.741)	0.010

Tableau 12 : Résultats des critères de jugement secondaires dans l'étude Momentum EDSS=Expanded Disability Status Scale. (54)

c) Sécurité

La proportion de patients à avoir subi des EI était très proche entre les 2 groupes de l'étude : 71,8 % des patients ont présenté des EI dans le bras traité contre 73,2 des patients dans le bras placebo.

Avec l'inebilizumab, les EI les plus fréquents lors de la phase randomisée étaient «les infections des voies urinaires, les rhinopharyngites, les réactions liées à la perfusion, les arthralgies» les réactions à la perfusion comprenaient des signes non graves tels que les céphalées ou les nausées, et étaient d'intensité légère à modérée.

5% des patients sous inebilizumab ont eu un EI grave, contre 9% des patients sous placebo mais aucun patient n'est décédé.

(52,54)

Les données du RCP mentionnent (53)

- Les effets indésirables les plus fréquents « infections des voies urinaires, la rhinopharyngite, l'infection des voies aériennes supérieures, l'arthralgie et la dorsalgie à la fois durant la période randomisée et la période d'extension en ouvert »
- Sur la période d'analyse primaire et la phase d'extension combinés, 74,7% des patients exposés au traitement ont présenté une infection
- Les EI graves les plus fréquents associés à l'administration de l'inebilizumab sont les infections, suivi de la pneumonie

(53)

Classe d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie, Neutropénie, Neutropénie d'apparition tardive	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies urinaires, infection de l'appareil respiratoire, rhinopharyngite, grippe	Très fréquent
	Pneumonie, cellulite, zona, sinusite	Fréquent
	Sepsis, abcès sous-cutané, bronchiolite	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgie	Très fréquent
Investigations	Immunoglobulines diminuées	Très fréquent »

Tableau 13 : Effets indésirables de l'inebilizumab selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, issu de l'avis de la CT (52,53)

De façon attendue, compte tenu de la déplétion des LB induite par l'inebilizumab, une lymphopénie et une diminution des taux d'immunoglobulines ont été constatées de

façon plus importante dans le groupe traité versus placebo à l'issue de la phase contrôlée initiale. De même, les neutropénies étaient plus fréquentes avec l'inebilizumab, mais elles étaient le plus souvent de nature temporaire et sans gravité. Les résultats de sécurité de la phase primaire étaient comparables entre le sous-groupe AQP4 et la population globale de l'étude et ont été cohérents avec les résultats issus de la phase contrôlée.

(52–54)

d) Discussion (52,54,55)

Les résultats cliniques robustes de l'étude Momentum démontrent que l'inebilizumab se place comme un traitement de fond efficace qui réussit à prévenir les poussées de NMO limitant ainsi l'apparition de lésions dans le système nerveux central. De plus, il permet de limiter l'accumulation du handicap moteur, et les hospitalisations. La méthodologie employée, avec l'inclusion d'un nombre élevé de patients (population d'étude la plus large en comparaison à celles des études Champion et Sakura) et la pertinence du choix des critères d'évaluation, confère à l'essai Momentum des résultats solides.

Cependant nous pouvons relever quelques limites dans l'étude :

- L'inebilizumab n'a pas eu d'effet significatif sur le score d'acuité visuelle binoculaire.
- L'évaluation de l'impact sur la qualité de vie s'est limitée à des critères exploratoires, tels que les scores du 36-Item Short-Form Health Survey et une échelle de douleur, ce qui ne permet pas d'obtenir une interprétation solide de son influence réelle sur la vie des patients.
- La randomisation était inégale 3/1 et l'interruption de la période en double aveugle a eu lieu avant la date prévue initiale. Néanmoins ces mesures sont éthiquement justifiées, notamment en raison d'une démonstration d'efficacité largement atteinte, afin de limiter l'exposition à un placebo au vu de la gravité de la pathologie.
- Pareillement aux études Champion et Sakura, le choix de comparer l'inebilizumab à un placebo plutôt qu'au rituximab, largement utilisé comme traitement de fond dans la pratique clinique, est contestable, d'autant plus que le rituximab agit de manière similaire à l'inebilizumab en déplaçant les lymphocytes B (CD20).

De plus, 34 % des patients n'avaient jamais reçu de traitement de fond préalablement, posant ainsi des questions éthiques importantes quant à leur exposition au placebo puisque l'utilisation simultanée d'un traitement de fond n'était pas autorisée. Lors du lancement de l'étude en 2015, il existait pourtant des traitements disponibles. En effet, des preuves de l'efficacité du rituximab étaient présentes, puisque 7 % des patients inclus avaient été traités antérieurement avec ce médicament.

- Des données supplémentaires sont nécessaires pour caractériser le profil de tolérance sur le long terme, en particulier le risque d'hypogammaglobulinémie. (52,54,55)

VIII. Stratégie thérapeutique

La prise en charge de la NMO est en constante évolution avec l'arrivée de nouvelles thérapies récentes. Les recommandations thérapeutiques, bien qu'encore imparfaitement claires, s'adaptent progressivement à ces avancées.

Avant 2019, en l'absence de médicaments approuvés pour la NMO, les immunosuppresseurs classiques étaient utilisés en pratique hors AMM comme traitements de fond, sans soutien d'études randomisées contrôlées. Parmi ces traitements figuraient le rituximab, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, ainsi que les glucocorticoïdes oraux, sans prise en compte du statut sérologique du patient.

En France, un protocole national de diagnostic et de soins a été publié en 2021 plaçant le rituximab comme traitement de première ligne. Progressivement depuis 15 ans, le rituximab est devenu le traitement de référence le plus utilisé dans la pratique, hors AMM, avec des preuves d'efficacité limitées, basés essentiellement sur des études observationnelles et une étude randomisée contrôlée vs placebo, cette dernière étant toutefois peu robuste en raison du faible nombre de patients inclus. De même son profil de tolérance dans la NMO est assez mal connu, mais le risque important d'hypogammaglobulinémie et d'infections subséquentes est à considérer.

Dans la cohorte prospective de patients NODASMUS, 80% des patients atteints de NMO étaient traités par rituximab sur les années 2019-2020.

A partir de 2019 sont arrivés 4 médicaments innovants, ciblant différentes voies impliquées dans la pathogenèse de la NMO, : l'eculizumab- ravulizumab, le satralizumab et l'inebilizumab. Tous ont reçu une AMM en Europe, restreinte à la population séropositive aux Ac anti AQP4.

(12,34,35,55)

A. Comparatif des données cliniques et des caractéristiques des thérapies approuvées

En l'absence d'études comparatives et en raison des disparités dans l'inclusion des patients et des méthodes variées utilisées entre les essais cliniques (tableau 14), il est actuellement difficile de comparer ces traitements entre eux et d'établir un ordre de priorité dans leur utilisation (tableau 15). (34)

	Essai clinique	Nombre de patients inclus/ statut aqp4	Critères d'inclusion		TISC	Survenue de poussées, % traités vs % placebo, (HR ; 95% IC, et/ou p)		Immunothérapies antérieures	Durée de traitement, phase initiale contrôlée/ phase d'extension en ouvert
			Activité antérieure de la maladie	Âge (ans)		Effectif global	Effectif AQP4+		
Ravulizumab	CHAMP–NMO/ groupe placebo externe issu de l'étude PREVENT	58/tous positifs	Dans le bras traité : ≥ 1 poussée en 12 mois Dans le bras placebo : ≥ 2 poussées en 12 mois ou ≥ 3 poussées en 24 mois dont 1 poussée au cours des 12 derniers mois.	> 18	Oui	0 vs 43% dans PREVENT (0.014 ; 0.000–0.103, p < 0.0001)		Groupe ravulizumab : 48% sous TIS au départ ; 86% sous TIS antérieurs (dont 36% avec un rituximab antérieur)	Médiane 73,5 semaines /OLE en cours
Satralizumab	SAkuraSky	83/55 positifs, 28 négatifs	≥ 2 poussées en 24 mois et 1 poussée au cours des 12 derniers mois	12-74	Oui	20% vs 43% (0.38 ; 0,16-0,88 p=0.018)	11% vs 43% (0,21 ; 0,06-0,75 p=0,0086)	Groupe satralizumab : 78% ayant déjà reçu des TIS, (dont 4,9% avec le rituximab) avant l'ajout de TIS en association au cours de l'étude	Médiane 107,4 semaines/ médiane 4,4 ans
	Sakurastar	95/63 positifs, 31 négatifs	≥ 1 poussée en 12 mois	18-74	Non	30% vs 50% (0.45 ; 0.23-0.89, p=0.018)	22% vs 57% (0,26 ; 0,11-0,63 p=0,0014)	Groupe satralizumab : 87 % avec un TIS antérieur ou autre ; 13 % avec des thérapies antérieures de déplétion des cellules B	Médiane 92,3 semaines/ médiane 4,0 ans
Inebilizumab	Momentum	230/213 positifs, 17 négatifs	≥ 1 poussée en 12 mois ou ≥ 2 poussées en 24 mois	> 18	Non, mais glucocorticoïdes oraux pendant la période d'initiation	12% vs 39% (0.272 ; 0.15–0.496, p < 0.0001)	11% vs 42% (0.227 ; 0.1214-0.4232 p < 0.0001)	Groupe Inebilizumab : 66% (principalement azathioprine et glucocorticoïdes, dont 7% rituximab)	Jusqu'à 28 semaines/ moyenne 3,2 ans

Tableau 14 : Comparaison des essais cliniques pour le ravulizumab, le satralizumab et l'inebilizumab dans la NMO. HR hazard ratio, CI intervalle de confiance, OLE open-label extension, TISC : traitement immunosuppresseur concomitant (34)

	A M M	Mécanisme d'action	Mode d'administration/ fréquence	Délai d'action	Coût	Effic a- cité	EI courants	Risque d'infections	Autres risques importants	Planification familiale/gro- s-sesse
Rituximab	x	Anti-CD20 (déplétion des cellules B)	Perfusion IV (1000mg) à j1 et j14 puis (500–1000mg) tous les 6 mois , avec prémédication et surveillance	Intermédi- -aire	Faible (biosi- milaire s)	+++	Nausée, exanthème, céphalée	Infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, réactivation de l'hépatite B, infections opportunistes	Réactions pseudo- allergiques liées à la perfusion, leucopénie, neutropénie, hypogammaglob- ulinémie	Quelques données disponibles dans la NMOSD, traitement possible pendant la grossesse
Ravulizumab	✓	Inhibiteur C5	Perfusion IV avec surveillance d'abord (selon le poids corporel 2400–3000 mg) aux jours 1 et 15 , puis (3000–3600 mg) toutes les 8 semaines . Vaccination contre le méningocoque et/ou prophylaxie antibiotique avant le début obligatoire	Rapide	Très haut	+++ +	Céphalée, infections des voies respiratoires supérieures	Infection à méningocoque et infections par d'autres bactéries encapsulées	Anémie, leucopénie, infections fongiques, réactions (allergiques) liées à la perfusion	Absence de données
Satralizumab	✓	Antagoniste de l'IL6	Injection sous cutanée Injections (120mg) aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines Injection initiale et titrage avec surveillance puis injections autonomes	Intermédi- -aire	Haut	+++	Réactions liées à l'injection, maux de tête, arthralgie	Infections légères à modérées, aucune infection opportuniste signalée jusqu'à présent	Neutropénie, thrombocytopéni- e, élévation des enzymes hépatiques, élévation du cholestérol ou des triglycérides, diminution du C3, du C4 et du fibrinogène	Absence de données
nebilizumab	✓	Anti-CD19 (déplétion des cellules B)	Perfusion IV (300 mg) à J1 et J14 , puis tous les 6 mois avec prémédication et surveillance	Intermédi- -aire	Haut	+++	Arthralgie, dorsalgie	Infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, infections opportunistes	Réactions pseudo- allergiques liées à la perfusion, lymphopénie, neutropénie, hypogammaglo- bulinémie	Absence de données

Tableau 15 : Comparaison des principaux traitements de fond dans la NMO (34)

Début d'action : retardé : ≥ 6 mois, intermédiaire : 3 à 6 mois, rapide : dans les 1 à 3 mois. Efficacité, basée sur la diminution des taux de rechute observées dans les essais contrôlés (pas de données comparatives), les analyses rétrospectives comparatives et méta-analyses : +++++ très élevé, +++ élevé, ++ intermédiaire, + faible

La prévention des poussées par la mise en place d'un traitement de fond représente une urgence absolue dans un contexte où « time is optic nerve and time is spinal cord », et où chaque poussée peut être extrêmement délétère menaçant le pronostic fonctionnel et vital.

Fort heureusement les patients atteints de NMO ne sont pas démunis aujourd'hui car en plus du rituximab, des traitements extrêmement efficaces ont vu le jour au cours de ces dernières années. Comme nous l'avons vu, aussi bien le ravulizumab, le satralizumab et l'inebilizumab ont des efficacités incontestables sur la réduction du

risque de poussée dans la NMO positive, démontrée au moyen d'études cliniques pivotales.

De ce fait, ils se placent comme traitements privilégiés. Néanmoins il n'existe aujourd'hui aucune étude clinique comparative directe entre ces thérapies, ce qui ne permet pas de les classer.

En analysant les données brutes issues des essais cliniques (tableau 14) le ravulizumab semble présenter une efficacité supérieure par rapport au satralizumab et à l'inebilizumab, avec une réduction du risque de poussée de 98,6%. Cependant, il est très difficile de comparer ces résultats pour plusieurs raisons, notamment, l'association avec des traitements immunosuppresseurs était autorisée pour le ravulizumab, mais pas pour l'inebilizumab. De plus les critères d'inclusion et méthodologiques, les durées de traitement ainsi que le pourcentage de patients ayant reçu des traitements de fond antérieures n'étaient pas les mêmes entre les études.

(34,35,40,48,52,55,56)

Bien qu'elles aient toutes été confirmées par des comités d'adjudication indépendants, les poussées n'étaient pas définies selon des critères totalement identiques dans les différentes études. Par exemple l'étude sur l'inebilizumab a inclus les preuves IRM pour confirmer une poussée contrairement aux études Champion, Sakurastar et Sakurasky. (57)

En comparant les essais de l'inebilizumab/satralizumab, il semblerait à tort que l'efficacité soit meilleure pour l'inebilizumab. Cependant, cela doit être tempéré par le fait que l'étude sur le satralizumab comprenait une proportion plus élevée de patients séronégatifs pour l'anticorps anti-AQP4, en se basant uniquement sur le sous-groupe des patients AQP4+, on constate que l'efficacité est en réalité équivalente.

L'inebilizumab et le rituximab ont des mécanismes d'action et des profils de tolérance similaires de déplétion des cellules B mais leur efficacité comparative est inconnue à ce jour. Toutefois les données actuelles suggèrent que l'inebilizumab présente un risque de réaction à la perfusion inférieur au rituximab, ce qui s'explique par la nature humanisée de l'inebilizumab, contrairement au rituximab qui est un anticorps monoclonal chimérique, constitué à la fois d'une partie humaine et d'une partie murine. En ce qui concerne la sécurité, il est difficile de classer les profils de tolérance de chaque traitement. Néanmoins, le satralizumab pourrait avoir le profil de tolérance le plus favorable, avec un risque infectieux principalement constitué d'infections légères à modérées et une diminution des neutrophiles essentiellement transitoire, sans hypogammaglobulinémie relevée au cours de l'étude, tandis que le ravulizumab présente un risque important d'infections graves à méningocoque, et l'inebilizumab comportant des risques d'infections graves et d'hypogammaglobulinémie, celle-ci pouvant même être majorée par rapport au rituximab.

Par ailleurs le satralizumab est le seul à présenter un avantage considérable d'une forme sous cutanée, permettant aux patients de s'auto administrer le médicament en autonomie. De plus il s'agit du seul traitement bénéficiant d'une approbation d'utilisation chez les adolescents de 12 et plus. Néanmoins les injections de satralizumab se font tous les mois, tandis que le ravulizumab nécessite une administration tous les 2 mois, et l'inebilizumab seulement tous les 6 mois.

(34,35,40,48,52,55,56)

B. Recommandations de prise en charge

1. NMO positive

Des recommandations sur la prise en charge de la NMO ont été émises en 2024 par le groupe d'étude NEMOS constituant un progrès majeur dans la standardisation des soins. Publiées au journal de neurologie, celles-ci préconisent qu'un traitement de fond soit mis en place en monothérapie dès l'établissement du diagnostic de NMO avec l'utilisation en première intention des anticorps monoclonaux : l'eculizumab-ravulizumab, satralizumab, l'inebilizumab ou du rituximab, selon un choix préférentiel dépendant de plusieurs facteurs tel que l'âge, l'observance ou la sévérité des poussées. (Fig 44) (34)

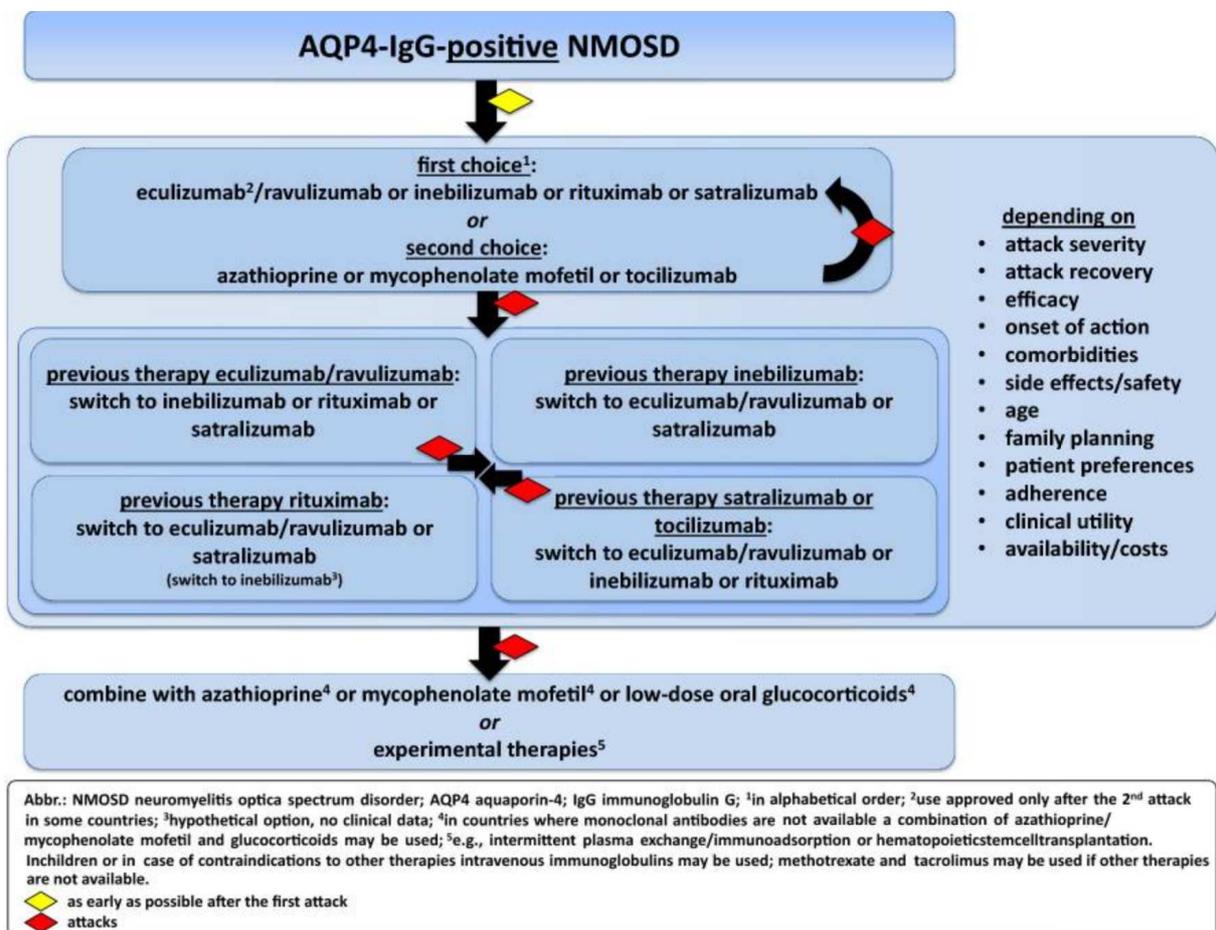


Figure 44 : Stratégie de prise en charge au long cours de la NMO à anticorps anti AQP4 positive (34)

Toutefois, il n'est pas conseillé de switcher de thérapie si les patients parviennent à maintenir une stabilité de leur pathologie grâce à l'utilisation d'immunosuppresseurs classiques non biologiques en off label, bien que leur efficacité soit considérée inférieure à celle des anticorps.

En revanche si la maladie s'avère réfractaire au traitement immunosuppresseur classique il devient nécessaire de switcher vers un anticorps monoclonal. Lors d'un

switch l'intervalle de temps entre les deux traitements doit être réduit au maximum et des glucocorticoïdes oraux doivent être administrés pendant 3 à 6 mois au cours de la période de transition, en fonction de plusieurs facteurs tels que le temps nécessaire pour que le nouveau médicament prenne effet ou la persistance de l'effet du traitement précédent. (34)

2. NMO doublement négative

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la proportion de patients atteints de NMO authentiques, négatifs aux anticorps anti-AQP4, est très probablement surestimée à l'heure actuelle car une partie de ces patients sont en réalité atteints de la MOGAD. Actuellement, toutes les autorisations de mise sur le marché pour les traitements de la NMO se limitent à la population de patients possédant des anticorps anti-AQP4. Dans les études N-Momentum et SakuraSky/SakuraStar, seul un petit nombre de patients négatifs aux anticorps anti AQP4 avait été inclus, ce qui limite la solidité des preuves d'efficacité disponibles.

Les experts recommandent que les patients atteints de NMO doublement négatifs (c'est-à-dire négatifs aux anticorps anti-AQP4 et aux anticorps anti-MOG) soient traités avec les traitements immunosuppresseurs classiques dont le rituximab (fig 45). (34)

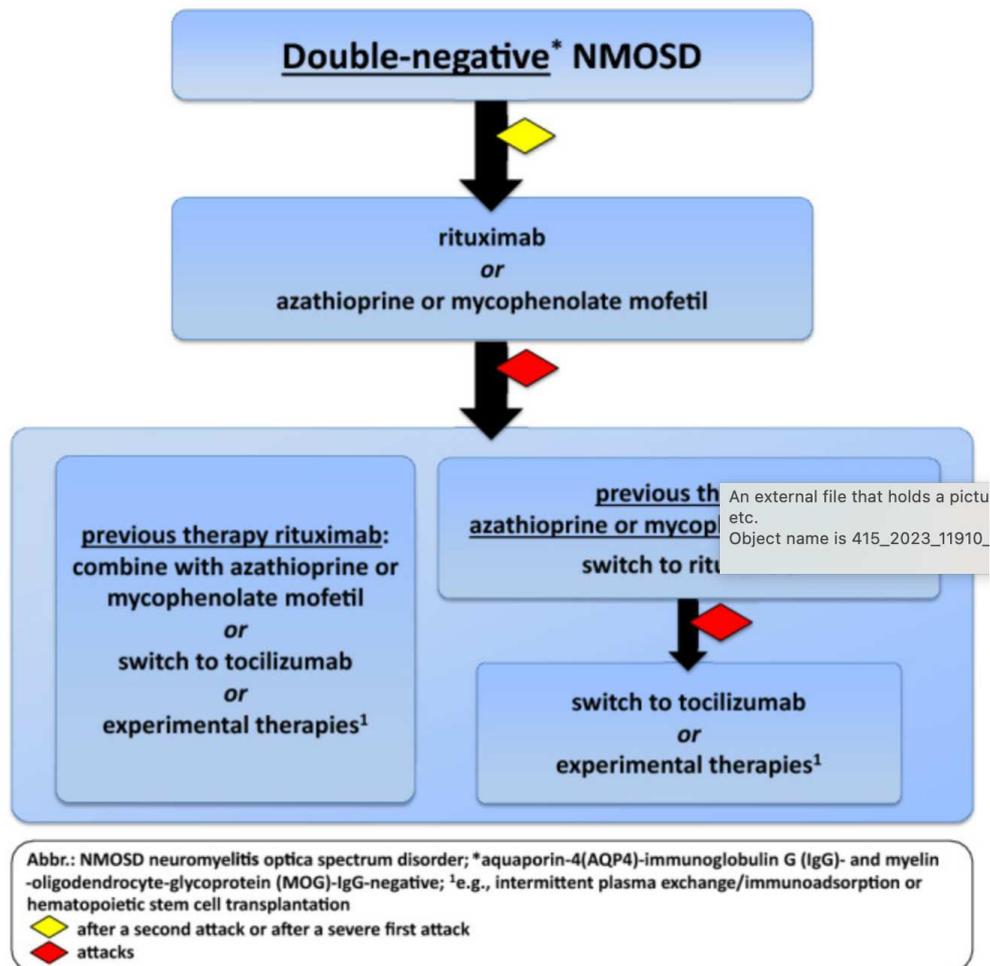


Figure 45 : Prise en charge au long cours de la NMO doublement négative (34)

3. Grossesse

Dans la mesure où la grande majorité des patients atteints de NMO sont des femmes, la planification et la gestion de la grossesse représente un aspect important de la prise en charge.

Selon une publication de 2023 de la Société Française De La Sclérose en Plaques, relative à la grossesse chez les patientes atteintes de NMO, si la NMO n'est pas incompatible avec la survenue d'une grossesse, il est observé que les risques de poussée sont accrus dans la période post partum. Les risques de « fausses couches, d'éclampsie et de troubles de la croissance » chez le fœtus, sont eux aussi augmentés, d'autant plus lorsqu'il y a coexistence d'une affection auto-immune concomitante à la NMO. (58)

L'arrêt du traitement immunosuppresseur au cours de la grossesse expose à un risque de poussée, c'est pourquoi les patientes doivent être étroitement conseillées sur le choix du traitement à envisager.

Malheureusement, les données concernant l'utilisation des thérapies actuellement approuvées et du rituximab au cours de la grossesse sont encore extrêmement limitées.

Le rituximab est l'option privilégiée pour l'instant, dans la mesure où il semble réduire le risque de survenue de poussées au cours de la grossesse sans avoir d'effet gravement délétère sur le fœtus. De même, des données observationnelles sur l'utilisation de l'eculizumab au cours de la grossesse dans d'autres indications que la NMO présument de son innocuité. Ainsi, la poursuite du traitement sous rituximab et eculizumab-ravulizumab est possible mais il est important que les patientes soient informées de la balance bénéfice risque et du manque de connaissances fiables à ce sujet. De plus les anticorps monoclonaux ne passent que très faiblement dans le lait maternel et peuvent être administrés au cours de l'allaitement.

Les résultats des études sur l'inebilizumab et satralizumab au cours de la grossesse ne sont pas encore disponibles et le choix de poursuivre le traitement avec ces molécules doit faire l'objet d'une évaluation approfondie.

(34,58)

Le panel d'expert NEMOS a fourni une série de recommandations sur la prise en charge de la NMO au cours de la grossesse.

Recommandations de traitement au cours de la grossesse, issues des recommandations mises à jour du groupe d'experts NEMOS

- "Les patientes en âge de procréer atteintes d'une NMOSD AQP4-IgG positive doivent être conseillées dès le début sur les possibilités de planification familiale et sur les risques et avantages d'une grossesse et des immunothérapies pendant la grossesse.
- La grossesse doit être planifiée pendant une phase stable de la maladie.
- Les médicaments tératogènes tels que le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate doivent être évités chez les patientes en âge de procréer et doivent être remplacés par des options plus sûres avant la grossesse.
- L'immunothérapie à long terme ne doit pas être interrompue ou reportée en raison d'un désir de grossesse. Les anticorps monoclonaux (eculizumab/ravulizumab, rituximab, tocilizumab)* ou l'azathioprine doivent être poursuivis pendant la grossesse. La décision d'utiliser l'un ou l'autre de ces médicaments pendant la grossesse doit être basée sur des facteurs tels que la demi-vie du médicament, sa durée d'action, le risque de réapparition de la maladie après l'arrêt, le rapport bénéfice/risque, la préférence de la patiente et la disponibilité.
- Les patientes qui poursuivent le traitement pendant la grossesse doivent être conseillées de manière approfondie sur les risques potentiels, y compris les infections. Une évaluation stricte du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant la grossesse et une surveillance étroite de la mère et du fœtus doit être effectuée tout au long de la grossesse et du post-partum.
- Compte tenu des données limitées sur l'utilisation des anticorps monoclonaux pendant la grossesse, le rituximab doit être préféré pour les patientes qui prévoient d'être enceintes dans un avenir proche.
- Les patientes dont la maladie est stable sous azathioprine et qui tombent enceintes doivent poursuivre leur traitement.
- En cas d'exposition à des médicaments anti-cellules B pendant la grossesse, il convient de procéder à une numération des lymphocytes et des cellules B chez le nouveau-né
- Si les anticorps monoclonaux sont poursuivis pendant la grossesse, le calendrier des vaccinations par des vaccins vivants atténués doit être discuté avec les pédiatres et soigneusement planifié.
- En cas d'interruption du traitement pendant la grossesse, l'immunothérapie à long terme doit être reprise peu après l'accouchement."

(34)

C. Enjeux actuels

1. Tolérance

Compte tenu de cet arsenal thérapeutique hautement efficace, la tolérance devient la préoccupation majeure pour les patients atteints de NMO. La désescalade thérapeutique n'est pas envisageable, car l'arrêt du traitement entraîne un risque accru de poussées.

Une étude menée par Su-Hyun Kim et al, publiée en 2021 s'intéressant à l'effet de l'arrêt des traitements immunosuppresseurs chez un groupe de 17 patients séropositifs aux Ac anti AQP4 en période de rémission, a montré que 82% des patients ont rechuté dans un délai de 6 mois. (59)

Les traitements actuels, induisant une immunosuppression, sont donc destinés à être pris à vie, ce qui pose le problème de leur sécurité, en particulier pour les patients jeunes.

(55,56) L'enjeu crucial est de disposer de médicaments ayant un meilleur profil de tolérance, car si les poussées sont contrôlées, les patients restent constamment vulnérables aux infections liées à ces traitements :

- Le ravulizumab a montré un profil de tolérance concordant avec celui de l'eculizumab, avec un risque augmenté d'infections par des bactéries encapsulées,

notamment un risque grave d'infections aux méningocoques ; bien qu'aucun patient ne soit décédé, 2 patients ont contracté une infection méningococcique, au cours de l'essai Champion. C'est pourquoi la vaccination anti méningococcique est primordiale afin de limiter ce risque, sans toutefois l'exclure, d'où la nécessité que les patients soient au fait de ce danger et sachent en reconnaître les signes.

Actuellement, les recommandations préconisent que la vaccination soit réalisée au moins 2 semaines avant la première administration du ravulizumab et qu'en cas d'urgence nécessitant un début immédiat, un traitement antibiotique préventif doit être instauré.

L'un des défis actuels réside dans les incertitudes concernant le moment idéal de la vaccination pour ces patients, qui mérite d'être approfondi. Certaines études suggèrent un risque accru de poussées dans les deux semaines suivant la vaccination anti-méningocoque. Dans ce contexte, il pourrait être pertinent d'initier le traitement sous antibiotique, suivi d'une vaccination ultérieure. Cependant, cette approche nécessite encore des éclaircissements.

- Le profil de tolérance du satralizumab a été confirmé par les résultats de l'étude d'extension en ouvert de Saskurastar et Sakurasky, concordant avec les données de la phase contrôlée ; bien qu'aucun patient ne soit décédé à l'issue des deux phases de l'étude, son utilisation a été associée à l'apparition d'infections notamment urinaires, respiratoire hautes, et nasopharyngées, et un risque rare mais grave d'infection sévère.
- De même, l'inebilizumab a été associé à l'apparition très fréquente d'infections, notamment urinaires, respiratoires, et nasopharyngées, ainsi qu'à une hypogammaglobulinémie et un risque important de neutropénie.

Au vu des données de sécurité limitées sur le long terme il y a un besoin de disposer d'informations de surveillance post-commercialisation plus étendues pour ces thérapies.

De plus, pour faire face au risque infectieux, l'importance de la sensibilisation des patients représente un enjeu fondamental : des plans de gestion de risques ont été mis en place pour ces 3 médicaments. Ces derniers comprennent des mesures additionnelles de réduction de risque imposées par l'EMA, telles que la fourniture de matériel éducatif, notamment constitué de cartes patient alertant sur le risque infectieux, et un processus de distribution contrôlée pour le ravulizumab, conditionné par la vaccination.

La prise en charge doit impliquer un suivi régulier afin d'évaluer l'activité de la maladie et de surveiller l'apparition d'effets indésirables liés aux traitements. Les recommandations indiquent qu'une évaluation neurologique (comprenant la mesure de L'EDSS) doit être réalisée « à chaque initiation ou switch de traitement, à chaque nouvelle poussée ou symptôme, et à défaut tous les 6 à 12 mois ».

(34–36,47,53,55,56)

2. Disponibilité

L'avis de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a été rendu le 06/09/2023 pour le ravulizumab dans la NMO, lui accordant une

décision favorable au remboursement avec un Service Médical Rendu (SMR) important et une amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau 5. Il a reçu l'agrément aux collectivités avec une inscription sur la liste en sus le 23/04/2024, mais dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM, « uniquement dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) et en **échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)** » (59).

D'autre part, le satralizumab a reçu une décision positive au remboursement par la CT de la HAS dans son avis du 17 janvier 2022 « uniquement chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4-IgG), et qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie et en **échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil)**. » Ce remboursement, correspondant à un champ restreint par rapport à l'AMM, lui a valu un SMR important et une ASMR modérée de niveau 3. Il a été agréé à l'usage des collectivités dans ce même périmètre le 4 novembre 2022 (38, 60).

En ce qui concerne l'inebilizumab, l'avis de la CT a été rendu le 19/10/2022, lui octroyant un remboursement « en monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes séropositifs pour les immunoglobulines G anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG) en **excluant le rituximab de la stratégie** ». Cet avis lui confère un SMR important et une ASMR modérée dans la stratégie excluant le rituximab, plaçant ainsi l'inebilizumab au même titre que le rituximab en première ligne de traitement avec les TIS classiques, tandis que le satralizumab et le ravulizumab ont été classés en deuxième ligne de traitement par la CT. En octobre 2023, l'inebilizumab a été approuvé pour l'usage des collectivités et ajouté à la liste en sus (50, 61).

La CT a ainsi octroyé à l'inebilizumab un accès au remboursement différent de celui du ravulizumab et du satralizumab, malgré l'absence d'études comparatives. Cette décision repose notamment sur le fait que les études cliniques du satralizumab et du ravulizumab ont principalement évalué leur efficacité en complément des traitements immunosuppresseurs (TIS) classiques, d'où une restriction de leurs champs de remboursement aux formes de la maladie réfractaires ne répondant pas aux TIS classiques.

En revanche, l'inebilizumab a été administré exclusivement en monothérapie, sans recours simultané aux TIS autorisé au cours de l'étude Momentum, contribuant à ce périmètre de remboursement élargi, et son classement au même niveau que le rituximab en tant que traitement de première intention.

De plus, cette décision de comparer directement l'inebilizumab au rituximab découle de leur mécanisme d'action similaire de suppression des lymphocytes B. (52,55)

Nous pouvons noter que les avis de la HAS à ces dates se sont basés sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) rédigé en 2021 et ne tiennent pas compte des avancées des recommandations actuelles validées par les panels d'experts internationaux de la NMO. Or, le PNDS plaçait en première ligne les alternatives hors AMM, constituées des TIS classiques tels que le rituximab, le tocilizumab, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et la mitoxantrone.

Aujourd'hui, il est établi que les anticorps monoclonaux sont plus efficaces que les traitements immunosuppresseurs classiques non biologiques et devraient être privilégiés en première intention. (34) Une réévaluation est donc indispensable pour intégrer les avancées dans la standardisation de la prise en charge et garantir un accès élargi à ces traitements innovants pour les patients.

3. Biomarqueurs (60)

Actuellement, il n'existe aucun biomarqueur fiable utilisé pour le suivi de l'activité de la NMO. Des recherches suggèrent que le taux de GFAP (protéine d'acides fibrillaires gliaux) sérique pourrait être un indicateur intéressant reflétant la sévérité de l'activité. Le GFAP est un filament constitutif des astrocytes, contribuant à leur bon fonctionnement. Dans la NMO, le déclenchement de la cascade inflammatoire aboutit à une lyse des astrocytes, qui libèrent leur contenu dans le LCR et le sérum, y compris le GFAP.

Orhan Aktas et al ont étudié le lien entre les concentrations de GFAP sérique et les poussées de NMO, analysées dans l'étude clinique Momentum sur l'inebilizumab. Dans Momentum, les taux de GFAP sérique ont été mesurés sur 1260 échantillons de sérum provenant de 215 patients atteints de NMO et comparés à des échantillons contrôles. Au moment de l'inclusion dans l'essai, les patients souffrant de NMO étaient significativement plus nombreux à présenter un niveau de GFAP sérique élevé (>170 pg/ml) par rapport aux groupes témoins (29 % contre 2,4 %).

De plus, les résultats ont montré une corrélation entre un niveau élevé de GFAP sérique chez les patients NMO et le risque de survenue d'une poussée : 31 % des patients NMO ayant des taux élevés de GFAP sérique ont présenté une poussée, contre seulement 12 % des patients sans GFAP élevé. Ainsi, la présence d'un taux élevé a multiplié par trois le risque d'apparition d'une poussée.

Il apparaît que non seulement le GFAP est corrélé au risque d'attaque future et est augmenté pendant les poussées (78 % des échantillons prélevés au moment d'une poussée révélaient des taux de GFAP sérique élevés), mais il est aussi corrélé à la gravité des poussées. En effet, celles d'intensité sévère étaient associées à des niveaux de GFAP sérique significativement plus élevés en comparaison aux poussées d'intensité légère.

Ainsi, le GFAP sérique pourrait devenir un biomarqueur de suivi clinique, permettant de prédire et de confirmer une poussée, et d'adapter plus précisément les traitements en évaluant leur efficacité, dans le but d'atteindre un état de rémission. Cependant, cette approche nécessite encore des éclaircissements et des preuves supplémentaires via d'autres études prospectives.

(60)

IX. Conclusion

La NMO est une maladie dévastatrice sur le SNC, dont le mécanisme pathogénique repose sur une réaction inflammatoire auto-immune, bien que son origine ne soit pas encore clairement définie.

La maladie évolue par poussées récidivantes, entraînant de lourdes séquelles invalidantes : une restriction motrice et sensorielle avec une diminution de la capacité de marcher et de voir pouvant aller jusqu'à une tétraplégie et une cécité totale.

Ces conséquences ont des répercussions destructrices sur la qualité de vie des patients, associées à une fatigue intense ainsi que des symptômes douloureux omniprésents et un stigma important.

Les séquelles sont souvent définitives, d'où la nécessité de diagnostiquer la maladie au plus vite. La découverte des Ac anti AQP4 spécifiques de la maladie, présents chez la grande majorité des patients, a constitué un progrès majeur dans le diagnostic, permettant de distinguer la NMO de la SEP et plus récemment, la découverte des Ac anti MOG a permis de classer la MOG comme entité pathologique à part entière, différente de la NMO.

Si des thérapies de secours existent afin de gérer une poussée, la priorité est de traiter la maladie au long cours afin d'éviter au maximum les rechutes et l'accumulation du handicap qui en découle.

Aujourd'hui en plus du rituximab, qui est efficace et très largement utilisé en France et dans le monde en off label depuis 15 ans, de nouvelles thérapies approuvées, constituées d'anticorps monoclonaux humanisés (eculizumab-ravulizumab, satralizumab, inebilizumab) ont prouvé une grande efficacité par le biais d'études cliniques de phase 3 pivotales, et pourraient ainsi remplacer le rituximab.

Bien qu'il soit difficile de comparer ces traitements entre eux, l'existence de ces différentes options offre la possibilité de switch en cas de mauvaise tolérance ou de forme réfractaire, et rend possible l'adaptation de la stratégie en fonction de caractéristiques propres au patient tel que l'âge, ou la sévérité de la maladie.

La planification d'une éventuelle grossesse et la voie/rythme d'administration qui convient le mieux au patient sont également des éléments de décision.

De plus, le coût et le remboursement de ces thérapies entre aussi en compte : l'eculizumab et le ravulizumab se classent parmi les thérapies les plus onéreuses au niveau mondial. Le satralizumab ainsi que l'inebilizumab affichent également des coûts élevés.

Un des enjeux actuels réside dans la tolérance liée à ces traitements, qui doivent être administrés sur le très long terme : les patients, dont la maladie est contrôlée, se retrouvent parfois à souffrir d'infections répétées, liées à l'immunosuppression induite par ces traitements. De ce fait, il est crucial de recueillir des données de surveillance post commercialisation sur le long terme et des données chez la femme enceinte pour mieux caractériser les profils de sécurité de ces produits.

D'autres besoins persistent dans la NMO. Il est crucial de disposer d'études comparatives, afin de mieux hiérarchiser les anticorps monoclonaux actuellement disponibles et ainsi mieux définir leur place dans la stratégie globale. Toutefois ces études pourraient être difficiles à mener, en raison de la très haute efficacité de tous ces traitements il faudrait un nombre important d'inclusions or la NMO est une pathologie rare.

De plus, une définition claire et standardisée d'une poussée de NMO fait encore défaut, et des échelles d'évaluation spécifiques à la NMO sont nécessaires ; les échelles utilisées actuellement, dont l'échelle de cotation du handicap la plus couramment utilisée, l'EDSS, ont été initialement conçue pour la SEP, ce qui fait qu'elles ne prennent pas toujours en compte de manière adéquate les spécificités de la NMO.

Aussi, pour mieux anticiper le risque de poussée, il est nécessaire de trouver des biomarqueurs pertinents pour la NMO, reflétant le degré d'activité de la maladie.

Enfin, une meilleure compréhension des sous-groupes de patients doublement négatifs, pour lesquels les connaissances actuelles restent limitées, est essentielle.

Des recherches sont aujourd'hui en cours dans le développement de thérapies expérimentales, susceptibles de présenter un intérêt futur pour les patients atteints de NMO.

Bibliographie

1. Maladies rares : plus de 300 millions de patients dans le monde - Salle de presse de l'Inserm [Internet]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/maladies-rares-plus-de-300-millions-de-patients-dans-le-monde/36980/>
2. Alexion | Official French Website [Internet]. Disponible sur: <https://alexionpharma.fr/patient-focus/ultra-rare-diseases>
3. DGOS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 24 juin 2024]. Les maladies rares. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
4. Handicap.fr. Handicap.fr. 2022 NMOSD, maladie rare: Souad, 43 ans, plongée dans l'obscurité. Disponible sur: <https://informations.handicap.fr/a-nmosd-maladie-rare-souad-43ans-plongee-dans-obscurite-33873.php>
5. NeuroMyélite Optique (NMO) ou maladie de Devic (NMOSD) | Fiche santé HCL [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/neuromyelite-optique-nmo-ou-maladie-de-devic-nmosd>
6. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primer. 22 oct 2020;6(1):85.
7. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol. sept 2014;10(9):493-506.
8. Shen X. Research progress on pathogenesis and clinical treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs). Clin Neurol Neurosurg. 1 août 2023;231:107850.
9. Jarius S, Aktas O, Azyzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Gighuber K, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol. 2023;270(7):3341-68.
10. Neuromyélite optique (NMO) et maladies du spectre de la NMO (NMOSD) [Internet]. NMO France. Disponible sur: <https://www.nmo-france.org/la-maladie-nmo/neuromyelite-optique-nmo-et-maladies-du-spectre-de-la-nmo-nmosd/>
11. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 19 janv 2012;9:14.
12. les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf [Internet].

Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf

13. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med Lond Engl*. mars 2019;19(2):169-76.
14. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 23 mai 2006;66(10):1485-9.
15. Qu'est-ce que l'EDSS | Sep Ensemble [Internet]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/quest-ce-que-iedss#>
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
17. Meca-Lallana JE, Prefasi D, Pérez-Miralles F, Forero L, Sepúlveda M, Calles C, et al. Perception of Stigma in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Patient Prefer Adherence*. 12 avr 2021;15:713-9.
18. Andabaka M, Pekmezovic T, Crnosija L, Veselinovic N, Junakovic A, Tamas O, et al. Impact of the autonomic dysfunction on the quality of life in people with NMOSD and MS: An international cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord*. nov 2023;79:104953.
19. COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score-31) | hATTR Evaluation Tools [Internet]. Disponible sur: <https://www.hattrevaluationtools.eu/compass-31/>
20. Guerrier M. Accès précoce aux médicaments. 2021;
21. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H, et al. Pain in neuromyelitis optica--prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. sept 2014;10(9):529-36.
22. Asseyer S, Schmidt F, Chien C, Scheel M, Ruprecht K, Bellmann-Strobl J, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 30 août 2018;4(3):2055217318796684.
23. Seok JM, Choi M, Cho EB, Lee HL, Kim BJ, Lee KH, et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality of life. *PLOS ONE*. 23 mai 2017;12(5):e0177230.
24. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 16 sept 2021;18:208.
25. Hsu JL, Liao MF, Chang KH, Cheng MY, Ro LS. Correlations among disability, anti-AQP4 antibody status and prognosis in the spinal cord involved patients with NMOSD. *BMC Neurol*. 9 avr 2021;21(1):153.

26. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* mars 2016;17(3):273.
27. Ponleitner M, Rommer PS. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: revisiting the complement system and other aspects of pathogenesis. *Wien Med Wochenschr.* 1 févr 2024;174(1):4-15.
28. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol.* sept 2014;10(9):493-506.
29. Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Chang C, Gershwin ME, Anaya JM. Bystander activation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 1 sept 2019;103:102301.
30. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO. *Neurology.* 28 févr 2012;78(9):665-71.
31. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 14 juill 2015;85(2):177-89.
32. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* 3 mai 2018;15(1):134.
33. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder | SpringerLink [Internet]. Disponible sur: https://link-springer-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/chapter/10.1007/978-3-030-19515-1_16
34. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 2024;271(1):141-76.
35. CT-20332_ULTOMIRIS_PIC_EI_AvisDef_CT20332_EPI789.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20332_ULTOMIRIS_PIC_EI_AvisDef_CT20332_EPI789.pdf
36. anx_159291_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230505159291/anx_159291_fr.pdf
37. Nabizadeh F, Moghadasi AN. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr J Neurol.* 4 avr 2023;22(2):140-3.
38. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* juin 2023;93(6):1053-68.
39. ANSM [Internet]. MARR - Ravulizumab. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/ravulizumab>

40. CT-19456_ENSPRYNG_PIC_INS_AvisDef_CT19456_EPI745.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19456_ENSPRYNG_PIC_INS_AvisDef_CT19456_EPI745.pdf
41. enspryng [Internet]. ENSPRYNG® (satralizumab) Mechanism of Action (MOA) | Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). Disponible sur: <https://www.enspryng-hcp.com/about-nmosd/how-it-works.html>
42. Trabouise A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* mai 2020;19(5):402-12.
43. Study Details | Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) | ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073279>
44. Study Details | Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD) | ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02028884>
45. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 28 nov 2019;381(22):2114-24.
46. Yamamura T, Weinshenker B, Yeaman MR, De Seze J, Patti F, Lobo P, et al. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAKuraSky and SAKuraStar. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2022;66:104025.
47. anx_156302_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220630156302/anx_156302_fr.pdf
48. enspryng_05012022_transcription_ct19456.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/enspryng_05012022_transcription_ct19456.pdf
49. Maladie du spectre des anticorps anti-MOG (MOGAD) [Internet]. NMO France. Disponible sur: <https://www.nmo-france.org/la-maladie-nmo/maladie-du-spectre-des-anticorps-anti-mog-mogad/>
50. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-94.
51. Mechanism of Action | UPLIZNA® (inebilizumab-cdon) for HCPs [Internet]. Disponible sur: <https://www.upliznahcp.com/mechanism-of-action/>

52. CT-19869_UPLIZNA_PIC_INS_AvisDef_CT19869_EPI756.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19869_UPLIZNA_PIC_INS_AvisDef_CT19869_EPI756.pdf
53. anx_156033_fr.pdf [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220629156033/anx_156033_fr.pdf
54. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittcock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 12 oct 2019;394(10206):1352-63.
55. uplizna_12102022_transcription_ct19869.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/uplizna_12102022_transcription_ct19869.pdf
56. ultomiris_09072020_transcription_ct18580.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/ultomiris_09072020_transcription_ct18580.pdf
57. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 13 nov 2021;11(1):123-35.
58. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society - Sandra Vukusic, Romain Marignier, Jonathan Ciron, Bertrand Bourre, Mikael Cohen, Romain Deschamps, Maxime Guillaume, Laurent Kremer, Julie Pique, Clarisse Carra-Dalliere, Laure Michel, Emmanuelle Leray, Anne-Marie Guennoc, David Laplaud, Géraldine Androdias, Caroline Bensa, Kevin Bigaut, Damien Biotti, Pierre Branger, Olivier Casez, Elodie Daval, Cécile Donze, Anne-Laure Dubessy, Cécile Dulau, Françoise Durand-Dubief, Benjamin Hebant, Arnaud Kwiatkowski, Julien Lannoy, Adil Maarouf, Eric Manchon, Guillaume Mathey, Xavier Moisset, Alexis Montcuquet, Thomas Roux, Elisabeth Maillart, Christine Lebrun-Frenay, 2023 [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13524585221130934?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
59. Kim SH, Jang H, Park NY, Kim Y, Kim SY, Lee MY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 23 févr 2021;8(2):e947.
60. Aktas O, Smith MA, Rees WA, Bennett JL, She D, Katz E, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. *Ann Neurol*. mai 2021;89(5):895-910.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Ben yedder
Prénom : Amel

Titre de la thèse : PLACE DES TRAITEMENTS DE FOND DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU SPECTRE DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE

Mots-clés : troubles du spectre de la neuromyéélite optique, poussées, anticorps anti-aquaporine 4, troubles moteurs, cécité, fardeau de la maladie, fatigue, auto-immunité, douleur, nerf optique, diagnostic, ravulizumab, satralizumab, inebilizumab, rituximab, infections

Résumé : La neuromyéélite optique est une maladie auto-immune rare du système nerveux central, caractérisée par des poussées récurrentes entraînant des séquelles graves telles que la cécité et la tétraplégie, ayant un fort impact sur la qualité de vie des patients. Elle se manifeste par une inflammation qui détruit la myéline du nerf optique et de la moelle épinière. Le diagnostic de la NMO a progressé grâce à la découverte des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG. Les traitements visent à gérer les poussées aiguës et à prévenir les rechutes, avec des options comme le rituximab et de nouveaux anticorps monoclonaux (eculizumab, ravulizumab, satralizumab, inebilizumab) offrant une grande efficacité. Les défis incluent la tolérance à long terme des traitements et la nécessité de récolter des données de sécurité post-commercialisation.

Membres du jury :

Président : Mr SERGHERAERT Eric, Docteur en pharmacie, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme PINÇON Claire, Docteure en statistique, Maître de Conférences des Universités, Biomathématiques Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mme CHOUGAR Ania, Docteure en pharmacie, chef de projet médical Aixial, Boulogne Billancourt