

Traitement prometteur

Premier cas de neuromyéélite optique traitée avec éculizumab en Suisse

Dr méd. Matteo Della Rossa, PD Dr méd. Susanne Renaud

Service de neurologie, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois (RHNe) – Hôpital Pourtalès, Neuchâtel

Contexte

La neuromyéélite optique (NMO) est une maladie inflammatoire auto-immunitaire rare (prévalence 0,5–4/100 000) du système nerveux central (SNC), plus fréquente chez la femme (ratio femme-homme 9:1), avec un début moyen à 40 ans [1]. La NMO comporte un risque élevé de cécité et tétraplégie, avec une évolution rapidement défavorable et un risque de décès élevé déjà dans les premières années de la maladie [2].

Une réponse auto-immune avec des anticorps IgG dirigés contre l'aquaporine-4 (AQP4) est identifiée chez environ ⅔ des individus affectés. De ce fait, le terme «neuromyelitis optica spectrum disorder» (NMOSD) a été introduit en 2007 pour inclure des patientes et patients présentant des formes inaugurales de maladie ainsi que des anticorps IgG anti-AQP4 dans le sérum.

Les critères diagnostiques actuels («2015 International Panel for Neuromyelitis Optica [NMO] Diagnosis» [IPND 2015]) [3] stratifient le spectre en NMOSD, avec ou sans anticorps IgG anti-AQP4. Ces critères permettent le diagnostic de NMOSD en cas de présence d'au moins une des six caractéristiques cliniques fondamentales et de détection d'IgG anti-AQP4. Des critères cliniques plus stricts, avec des résultats de neuro-imagerie supplémentaires (pas discutés en détail dans le texte), sont nécessaires pour le diagnostic de NMOSD sans IgG anti-AQP4 (tab. 1).

Certaines présentations cliniques sont particulièrement évocatrices de la NMOSD: une névrite optique, impliquant le chiasma optique, provoquant une anomalie altitudinale du champ visuel, ou entraînant une perte visuelle sévère; un syndrome complet de la moelle, impliquant en particulier des

spasmes toniques paroxystiques; et un syndrome de l'area postrema consistant en un hoquet réfractaire ou des nausées et vomissements [3, 4].

Nous décrivons le cas d'une patiente atteinte de NMOSD avec IgG anti-AQP4, qui a été traitée avec éculizumab (Soliris®). Il

s'agit du premier usage de cette thérapie en Suisse.

L'autorisation de l'éculizumab pour cette indication thérapeutique a été donnée par la «Food and Drug Administration» (FDA) aux États-Unis en juin 2019 et par Swissmedic en Suisse en septembre 2020 [5].

Tableau 1: NMOSD diagnostic criteria for adult patients [3]

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG - At least 1 core clinical characteristic - Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended) - Exclusion of alternative diagnoses
Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status - At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements: - At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome - Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics) - Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable - Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable - Exclusion of alternative diagnoses
Core clinical characteristics - Optic neuritis - Acute myelitis - Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting - Acute brainstem syndrome - Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions - Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions
Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status - Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm - Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis - Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions - Acute brainstem syndrome: requires associated peripendymal brainstem lesions

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.
De [3], © 2015 American Academy of Neurology, open access, CC BY-NC-ND 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Présentation du cas

Anamnèse et examen neurologique

Notre patiente, une femme de 39 ans habituellement en bonne santé, consulte aux urgences à cause d'une allodynie, des paresthésies diffuses et d'une rétention urinaire et fécale.

À l'examen clinique, les fonctions visuelles sont dans la norme. Le signe de Lhermitte est positif. Nous retrouvons une parésie de l'hémicorps gauche à M4, une hypoesthésie avec niveau T8 plus sévère à droite et une hémiparésie gauche. Les réflexes des membres inférieurs sont hyper vifs. La patiente n'arrive à marcher sans assistance que sur cinq mètres. L'«Expanded Disability Status Scale» (EDSS) est à 5,5 points.

Résultats

La patiente est hospitalisée dans le service de neurologie pour que soient réalisées des investigations. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire effectuée à l'admission montre une myélite transverse s'étendant du bulbe jusqu'au regard de la vertèbre C6 et au niveau T10-T11, avec rehaussement homogène et bilatéral (fig. 1A). Une IRM cérébrale montre une seule lésion inflammatoire paraventriculaire postérieure gauche centimétrique (fig. 1B).

À la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien (LCR) est d'aspect légèrement trouble, avec une hyperprotéinorachie à 835 mg/l et une hyperleucorachie à 242 cellules/μl de prévalence lymphomonocytaire.

Face à l'atteinte médullaire aiguë et à la suspicion de NMOSD, nous réalisons un large bilan sérologique, dans lequel nous retrouvons les anticorps IgG anti-AQP4.

Nous réalisons des potentiels évoqués visuels, qui sont en défaveur d'une neuropathie optique.

Afin d'exclure de possibles diagnostics alternatifs, nous complétons le bilan avec: facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), anticoagulant lupique, anti-cardiolipine, anti-bêta2 glycoprotéine-1, anti-ds-DNA, anticorps antinucléaires (ANA), anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et antigène nucléaire extractible (ENA). Ce bilan est négatif. Il rend ainsi peu probable les diagnostics de polyarthrite rhumatoïde, de syndrome anti-phospholipides, des vasculites, de syndrome de Sjögren et de lupus érythémateux systémique.

Dans le LCR, les bandes oligoclonales, les anticorps onconeuraux et contre la glycoprotéine de la myéline oligodendrocytaire (anti-MOG), les sérologies des principaux virus et bactéries neurotropes sont négatifs. Cela permet d'exclure les syndromes neuro-

giques paranéoplasiques, la maladie du spectre des anticorps anti-MOG et les pathologies infectieuses.

Pour écarter la sarcoïdose, nous réalisons un scanner thoracique à la recherche d'adénopathie, ainsi qu'un taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui sont dans la norme.

Diagnostic

La présence d'une myélite transverse étendue à l'IRM, la présence d'IgG anti-AQP4 et l'exclusion de diagnostics alternatifs (notamment l'absence de lésions cérébrales suggestives d'une sclérose en plaque), nous permet de diagnostiquer une NMOSD avec IgG anti-AQP4 [3, 4].

Traitement et évolution

Le traitement pour le NMOSD se répartit en traitements des épisodes aigus, de prévention des récurrences et symptomatique.

Les objectifs du traitement aigu comprennent la suppression des attaques inflammatoires et la limitation des dommages consécutifs au SNC. Les traitements les plus couramment utilisés sont alors les corticostéroïdes et la plasmaphérèse. Généralement, on utilise de la méthylprednisolone par voie intraveineuse à haute dose 1 g/jour pendant 3-7 jours, suivi d'un schéma dégressif par voie orale. Notre patiente bénéficie d'un cycle de cinq jours en début d'hospitalisation.

La plasmaphérèse est indiquée lorsque la réponse à la corticothérapie est faible, ou en première intention dans les cas graves. Au vu de la gravité du tableau clinique, notre patiente bénéficie de séances tous les deux jours pendant deux semaines [6, 7].

À la suite de cette thérapie, une IRM de la moelle montre une importante réduction des signes inflammatoires, avec diminution de l'œdème médullaire et du rehaussement des lésions.

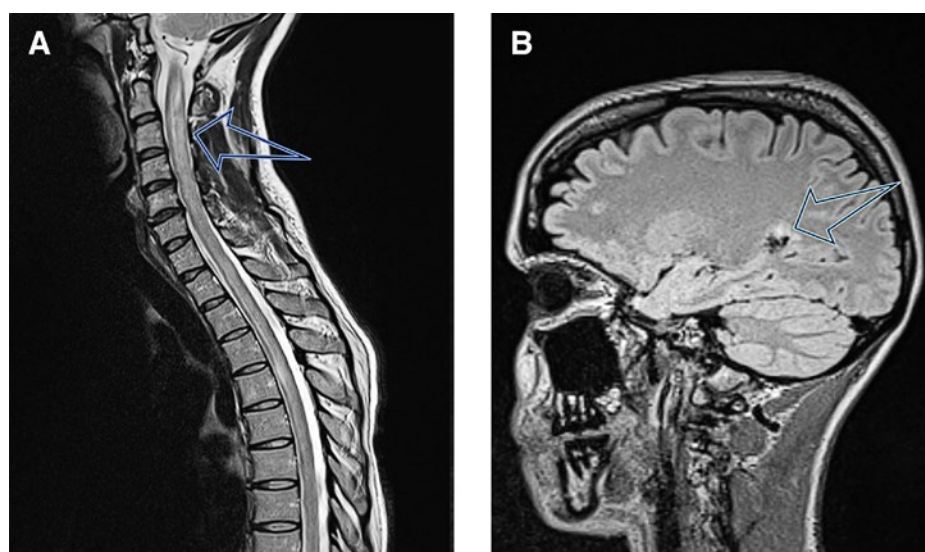


Figure 1: Coupes sagittales des IRM médullaire (A) et cérébrale (B) en séquence T2 avec gadolinium: A) hypersignal (flèche) correspondant à la myélite transverse du bulbe jusqu'à C6 avec prise de contraste, traduisant une inflammation active; B) hypersignal (flèche) correspondant à la lésion inflammatoire paraventriculaire avec prise de contraste.

Tableau 2: Traitements

Traitement phase aiguë	Méthylprednisolone IV 1 g/jour pour 5 jours
	Un cycle de plasmaphérèse de 7 séances
Traitement prévention de récurrence	- Éculizumab IV 900 mg 1×/semaine le 1^{er} mois - Éculizumab IV 1200 mg toutes les 2 semaines sur le long terme
Traitement symptomatique au dernier control à 15 mois	
Paresthésies	Oxcarbazépine 600 mg 2×/jour
Spasmes toniques	Baclofène 10 mg 3×/jour
Rétention urinaire	Tamsulosine 0,4 mg 1×/jour

IV: par voie intraveineuse.

Le cas particulier

À la sortie de notre service, nous constatons une amélioration clinique globale, notamment de l'autonomie de la marche (plus de 500 mètres sans assistance), pour un EDSS à 3.

La plupart des patientes et patients NMOSD présentent des récurrences, amenant à des handicaps sévères. Par conséquent, un traitement de fond est recommandé pour tous. Historiquement, cette thérapie se basait sur l'utilisation off-label de certains immunosuppresseurs, en particulier le rituximab. Cependant, en 2019 et 2020, des études ont montré une réduction significative du taux de récurrence pour les patientes et patients NMOSD avec IgG anti-AQP4 traités par satralizumab, inébilizumab, et éculizumab versus placebo [6, 7]. L'éculizumab a été approuvé à la suite de ces résultats.

Un mois après sa consultation aux urgences, notre patiente commence la thérapie d'éculizumab selon protocole NMOSD (tab. 2). Notons l'onérosité de la thérapie (4626 CHF pour une seule ampoule de 300 mg) [8].

Au dernier contrôle clinique, effectué à quinze mois, la patiente récupère complètement ses fonctions motrices et somesthésiques, mais présente encore des paresthésies des membres inférieurs, des spasmes à l'hémicorps gauche et une légère ataxie du membre inférieur gauche (EDSS à 1,5).

Au suivi radiologique, les IRM montrent une diminution de l'inflammation, de l'étendue des lésions médullaires et de la lésion paraventriculaire gauche. Aux derniers contrôles, à onze mois (IRM cérébrale) et à seize mois (IRM médullaire), aucune prise de contraste résiduelle n'est visible (fig. 2).

Discussion

Dans le NMOSD, les anticorps IgG anti-AQP4 se lient aux épitopes extracellulaires de l'AQP4 présents sur la membrane plasmique des astrocytes. Ensuite, le C1q se lie aux complexes anticorps-antigène déclenchant l'activation de la voie classique du complément. En aval, la formation de C5b comporte des lésions astrocytaires par formation d'un complexe d'attaque membranaire (cytotoxicité dépendante du complément).

L'activation du complément produit également les facteurs C3a et C5a, qui augmentent la perméabilité vasculaire et entraînent le recrutement de cellules immunitaires effectrices via la barrière hémato-encéphalique. La liaison des neutrophiles, des éosinophiles et des cellules NK («natural killer cells») aux anticorps IgG anti-AQP4, provoque une dégranulation de leurs vésicules de sécrétion. Les molécules cytotoxiques contenues dans ces vésicules causent ensuite des lésions astro-

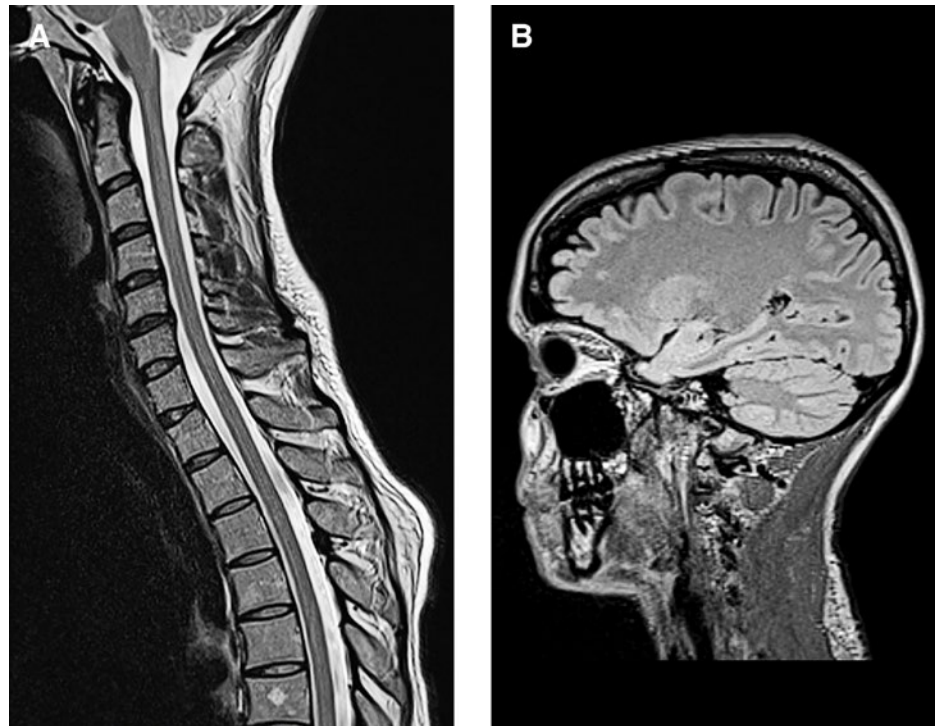


Figure 2: Coupes sagittales des IRM médullaire (A) et cérébrale (B) en séquence T2 avec gadolinium: les lésions notées sur les IRM à l'admission ne sont quasiment plus visibles et ne présentent pas de signes d'activité.

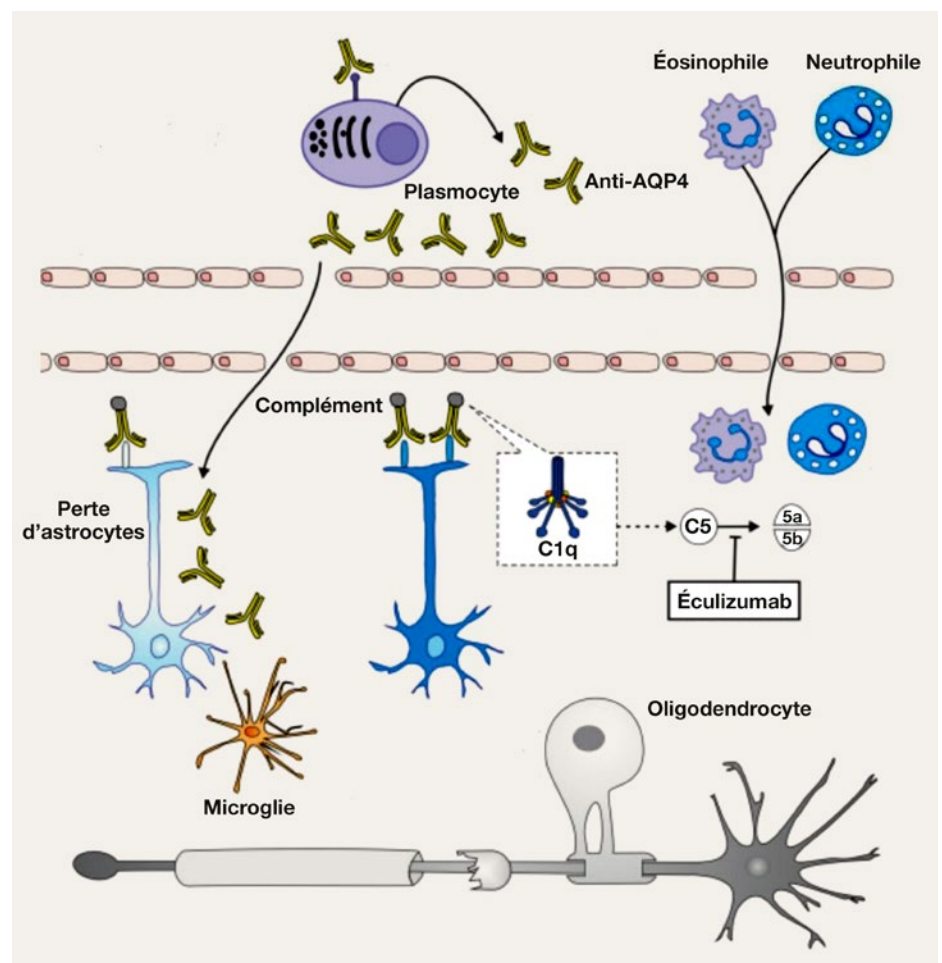


Figure 3: L'éculizumab empêche le clivage de C5 en fractions activées C5a (peptide pro-inflammatoire impliqué dans la chimiotaxie, la libération de cytokines et la vasodilatation) et C5b (premier composant du complément à initier la formation du complexe d'attaque membranaire) (modifié d'après [6]).

cytaires (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps).

Les deux mécanismes de cytotoxicité peuvent également provoquer des lésions pour les oligodendrocytes et les neurones proches, par le biais du mécanisme «bystander».

L'écuzumab se lie au facteur C5 en empêchant le clivage en fractions actives C5a et C5b. Cette inhibition limite les effets néfastes sur le SNC initiés par ces deux protéines (fig. 3) [6].

Cet effet immunosuppresseur est responsable du risque d'infections par des bactéries encapsulées telles que les méningocoques et le pneumocoque. Avant le début du traitement, la vaccination contre ces germes est impérative. Notre patiente en a bénéficié, avec les vaccins Menveo® (immunisation active contre les souches de *Neisseria meningitidis* du séro-groupe A, C, W-135 et Y), Bexsero® (immunisation active contre les souches de *Neisseria meningitidis* du séro-groupe B) et Prevenar® (immunisation active contre *Streptococcus pneumoniae*).

Les autres effets indésirables les plus courants sont les infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, les céphalées, les lombalgies, les diarrhées, les nausées et les arthralgies [9].

En conclusions, les améliorations cliniques-radiologiques, l'absence de récurrence et la bonne tolérance au traitement sont en ligne avec les dernières évidences scientifiques [10]. Nous constatons une baisse du score EDSS plus nette par rapport aux données de la littérature (-1,5 points en 14 mois VS -0,18 en 24 mois) [11]. La différence a été calculée à partir du score à la sortie de l'hospitalisation. Par conséquent, l'amélioration clinique de cette patiente pourrait également être en rapport avec le traitement corticoïde et la plasmaphérèse. Un suivi de plus longue durée permettra d'apprécier les bénéfices de l'écuzumab seul.

L'essentiel pour la pratique

- La neuromyélie optique (NMO) est une maladie auto-immunitaire rare, plus fréquente chez la femme, avec un début moyen à 40 ans.
- Tout le système nerveux central peut être impliqué, mais l'atteinte typique est une névrite optique et une myélite transverse.
- Notre patiente a montré une amélioration et clinico-radiologique excellente, sans récurrence, encourageant l'emploi d'écuzumab aussi dans d'autres centres.

Correspondance

Dr méd. Matteo Della Rossa
Service de neurologie
Réseau hospitalier neuchâtelois RHNe
Hôpital Pourtalès
Rue de la maladière 45
CH-2000 Neuchâtel
matteo.della93[at]gmail.com

Remerciements

Nous remercions le Service de Radiologie du RHNe de l'Hôpital de Pourtalès.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

L'auteur et l'auteur ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020;11:501.
- 2 Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012;135(Pt 6):1834-49.
- 3 Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- 4 Bennett JL. Finding NMO: The Evolving Diagnostic Criteria of Neuromyelitis Optica. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(3):238-45.
- 5 Giglihuber K, Berthele A. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Immunotherapy*. 2020;12(14):1053-66.
- 6 Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):208. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1.
- 7 Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(12):759-73.
- 8 Alexion Pharma. SOLIRIS® 300 (eculizumab): Guide destiné au médecin traitant lors de la prescription à des patients atteints de la maladie du spectre de la neuro-myélite optique (NMOSD). 12/2019.
- 9 Giglihuber K, Berthele A. Adverse Events in NMOSD Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4154.
- 10 Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102869.
- 11 Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(7):614-25.



Dr méd. Matteo Della Rossa
Service de neurologie,
Réseau hospitalier neuchâtelois (RHNe)
– Hôpital Pourtalès, Neuchâtel