

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1581

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPECIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Charlotte LAURENT-CANET

le 29/10/2013

PRISE EN CHARGE DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE PAR
RITUXIMAB. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 29 CAS.

Directeur de thèse : Pr David BRASSAT

JURY

Président : M. le Professeur Michel CLANET
1er assesseur : M. le Professeur François CHOLLET
2ème assesseur : M. le Professeur David BRASSAT
3ème assesseur : Mme le Docteur Nelly FABRE
Suppléant : Mme le Docteur Alexandra
BENOUAICH - AMIEL





TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Biochimie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVAUD B.	Urologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J.	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D.	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDJ S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERS F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	

M.C.U.

Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

« Nous ne sommes pas seulement corps, ou seulement esprit ; nous sommes corps et esprit tout ensemble. »

« L'esprit cherche et c'est le coeur qui trouve. »

George SAND

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Clanet. Des visites dans le service, aux cours autour d'un déjeuner, vous avez été présent, disponible, pédagogue malgré votre emploi du temps et vos responsabilités ; et c'est avec une grande fierté que je garderai un exemplaire de ma thèse sur laquelle est noté que vous avez été le président de mon jury.

Mes remerciements vont également au Professeur Chollet. Malgré mon orientation qui ne s'est pas faite vers le vasculaire, vous resterez un guide bienveillant sur mon parcours. Je garde de très bons souvenirs de mon passage en neurologie C, même si vous m'avez toujours beaucoup intimidée. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de soutenance.

Je remercie le Professeur Brassat pour m'avoir fait confiance en me donnant ce travail de thèse qui m'a permis de toucher du doigt la recherche sur les pathologies inflammatoires.

Merci au Docteur Nelly Fabre, pour ces six mois passés ensemble et pour mes premiers pas dans la prise en charge de la douleur. Ce fût pour moi une belle ouverture à la douceur envers des patients qui en avaient cruellement besoin.

Merci au Docteur Alexandra Benouaich-Amiel pour m'avoir communiqué sa passion, pour sa gentillesse, sa grande disponibilité, son humour souvent noir, son énergie débordante... Merci pour tout le temps que qu'elle m'a accordé, pour ses conseils toujours justes et sincères tout au long de mon internat. Et surtout merci pour sa droiture et sa franchise.

REMERCIEMENTS AUX ÉQUIPES MÉDICALES

Merci au Docteur Jean-François Albucher. J'ai appris énormément pendant mes années d'internat à ses côtés, que ce soit la rigueur, la discipline, le respect et quelques phrases assassines à réserver aux neuro-radiologues.

Un grand merci à Mélanie Planton pour m'avoir accordé du temps en catastrophe pour l'analyse statistique de cette thèse afin que je puisse produire des résultats pertinents.

Merci à la douce Céline, si disponible, qui m'a commandé tous les dossiers pour ce travail de thèse. Je sais que c'était fastidieux, toi qui est déjà débordée. Je n'aurais jamais pu produire toutes ces données sans toi.

Merci à toute l'équipe de Neuro B. Je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui sans vous. Un an dans ce service si compliqué, c'est long, mais ça restera ma plus belle année d'internat. Moi qui avais tellement peur d'être dépassée par toutes ces « SEP en mauvais état » et ces « glios en fin de vie », j'ai découvert la force d'une équipe. En communiquant, en s'écoutant, en partageant, on peut tenir bon et faire de bonnes choses. Stéphanie et sa folie, Katie et sa « grande gueule », Nicole la douce maman et Nicole la colleuse de penilex (merci pour la voiture...), la joyeuse Valérie, Danielle et sa patience, Jaya et sa douceur, mes copines de nuit avec Estelle la révolutionnaire, et toutes les autres que je ne cite pas mais que je remercie. Chaque « point du matin », chaque interruption dans un couloir pour parler des angoisses d'un patient, chaque petit goûter... Je garde tout et ça m'a rendu plus riche. Et bien sûr, un mot pour ma Chantal et sa patience, son cœur, son organisation, le pilier de cet étage et la force du service. Pendant un an, j'ai été en confiance, tout était fait, tout était demandé, tout était cadré. Mon grand rêve aurait été d'être chef avec vous toutes. Mais PPR est arrivé... D'autres décisions ont été prises... J'espère de tout cœur que tout se passera bien pour chacune d'entre vous. Vous savez que je vous porte toutes dans mon cœur. Et en attendant de vous croiser dans un couloir, je vous embrasse toutes et vous dit encore un grand « MERCI ».

Merci à l'équipe de l'hôpital de jour. Dieu sait que vous n'avez pas un travail facile ! Vous êtes dans la course tout le temps, et vous n'avez que des médecins qui viennent en plus de leur activité et qui aimeraient être ailleurs... Désolée pour toutes les fois où j'ai été grognon en découvrant que deux poussées m'attendaient... Mais merci pour toutes les fraises Tagada et les palmitos que je vous aurais piqué... en échange de superbes PL, il faut bien l'avouer !!!! De Vincent et sa grande « délicatesse », à Flo et son franc-parler, en passant par la douce Sylvie et la discrète Sabine, merci pour ces petits moments passés ensemble.

Merci à la joyeuse et détendue Angélique, ce dernier semestre avec toi a été un vrai plaisir. Même si, entre la grossesse, les vacances et la thèse, je n'étais pas toujours très présente, j'ai beaucoup aimé les moments passés aux explos ! Et c'est vrai qu'avec la spécialité à laquelle je me destine, je pensais vraiment devenir folle à rester 6 mois assise à regarder passer du courant... Mais tu sais rendre le nerf périphérique intéressant et tu prends toujours le temps d'expliquer et de ré-expliquer et pour ça, tu mérites une médaille ! Merci au passage à tout le service des explos, la très professionnelle Béné, le stimulant Domi, la discrète Jany, le si gentil Seb et tous les autres : merci de votre accueil, de votre patience lors de mes EMG et merci de vos attentions avec mon gros bidon !

Merci à Nico le « clouté » (tu te reconnaîtras forcément...) qui, en faisant partie des « poules », m'a suivi pendant mes 5 années, de mes débuts en panique aux soins intensifs avec le Grand Albucher, aux nombreuses petites pauses pendant mon dernier stage aux explos, en passant par un petit ciné impromptu, je me souviendrai de nos bons moments. Tu es un vrai gentil et je te souhaite pleins de bonnes choses. Et je peux te le dire maintenant, tu es le seul à avoir le droit de m'appeler « Cha-Cha », j'ai horreur de ce surnom !

Et merci à tout le reste des équipes du bâtiment Riser. Que ce soit au cours d'un long semestre ou juste croisé lors d'une garde, tous autant que vous êtes, on devient médecin aussi un peu grâce à vous ! Il faut bien le dire, on arrive jeune interne, on ne sait rien, vous devez avoir la patience de nous courir après pour modifier une prescription, pour signer une ordonnance, vous devez prendre des pincettes (ou pas...) pour nous faire remarquer nos erreurs ou nos oublis... Vous passez plus de temps que nous avec le malade, vous le voyez dans son plus « simple appareil », vous connaissez son transit, ses angoisses, ses attentes... et vous êtes là aussi pour nous transmettre ces infos. On progresse à vos côtés et on fait un meilleur travail ensemble: merci à Marie-Christine, Eric, Audrey, Alexandre et tous les autres.

REMERCIEMENTS À LA FAMILLE ET AUX AMIS

Merci à mon Amoureux, mon homme, mon mari, mon Benjamin. On ne décide pas vraiment de devenir médecin, c'est une passion, et on ne se voit simplement plus faire autre chose. Mais c'est vrai qu'on emporte notre conjoint avec nous dans cette longue aventure. Et il n'imagine pas toujours ce qui l'attend : des soirées en pleurs parce qu'on s'était beaucoup trop attaché à ce vieux monsieur qui était vraiment trop gentil et qu'on aurait voulu sauver, aux soirées passées à regarder « Urgences » et « Grey's Anatomie » parce qu'on en a pas eu assez dans la journée... Des soirées entre amis internes où on se met forcément à parler un charabia incompréhensible sur une maladie rarissime, aux week-end, seul à la maison parce que maman est de garde et qu'il faut s'occuper des deux petits bouts. Et bien sûr quand maman rentre, elle veut se reposer parce qu'elle a pas dormis de la nuit alors il peut bien continuer à s'occuper de sa progéniture ! Et par dessus tout ça, se rajoutent les questionnements permanents (Est ce que je suis une bonne maman en étant une maman qui travail ? Est ce que je fais les bons choix de stage, de service, d'avenir ?) Il ne manque plus que l'année de la thèse où le stress de ne pas bien faire se mélange au stress de ne pas faire dans les temps... Mais tu es là, patient, à l'écoute. Tu respectes mon travail et mon rythme, tu t'occupes des enfants à merveille, tu m'aimes fort et tu ne dis rien quand on mange des surgelés et des pâtes pendant 15 jours parce que là, vraiment, je suis trop fatiguée et je n'ai pas le temps de faire les courses... Tu repasses tes chemises parce que j'ai même oublié où on rangeait le fer à la maison... Tu es juste fait pour moi et tu l'as prouvé au long de toutes ces années. Je ne serais pas là aujourd'hui sans toi, à la fois fière de présenter mon travail et fière d'être une maman. Je t'aime.

Merci à mes parents. Ça m'a toujours énervée que les stars remercient systématiquement leurs parents lors de la remise d'un prix. Mais j'avoue que, à mon tour, je ne vais pas échapper à la règle (même si je ne suis pas une star et que je ne reçois pas de prix... mais bon) Parce que finalement, je ne serais pas là non plus sans vous. Et je m'en rends encore plus compte aujourd'hui que je suis maman. Ça commence par mon Papa docteur. Même si tu étais souvent absent et que je n'avais aucune idée de ce qu'était la « sychatrie », j'ai toujours voulu avoir un badge avec marqué « Dr Laurent », comme celui sur ton grand bureau noir à Neuville. Et sur cette prémisse de rêve d'être docteur arrive Maman, toute son

énergie pour nous faire travailler, réviser, pour que nos notes nous permettent de choisir notre destinée. Et à partir de la P1, il a fallu supporter les appels en pleurs parce que les doublants m'avaient volé mes cours, parce que j'en pouvais plus et que je voulais tout abandonner, parce que je n'y arriverai jamais, parce que ce sont des fous-furieux de vouloir nous faire apprendre pleins de formules de bio-chimie qui ne nous serviront jamais à rien (et j'avais raison !), parce que j'ai redoublé et que c'était la catastrophe (là j'avais tord...). Il a aussi fallu accepter d'avoir une fille à charge jusqu'à ses 25ans et quand on a quatre enfants, c'est pas toujours facile. Mais ça y est, je vais être Docteur, je vais avoir mon petit badge. J'adore ce que je fais et c'est une chance, je suis heureuse au travail même si c'est épuisant et j'ai foi en l'avenir. Alors merci merci à vous deux.

Merci à Tony mon ami. Les très belles rencontres sont rares et tu es arrivé quand j'en avais besoin. Je ne suis pas sûr que nos heures de papotages aient beaucoup servi mon apprentissage en électrophysiologie... mais elles étaient nécessaires pour tenir bon pendant cette difficile dernière année ! Merci pour ta présence, pour tes stimulantes remarques, pour ton troisième œil qui a su lire en moi comme dans un livre ouvert... avec cette thèse, je tourne une page de ma vie et j'espère bien que tu seras par là pour participer à l'écriture la suite !

Merci à Sophie et Line pour leur gentillesse et leurs conseils, comme deux grandes sœurs qui sont déjà passées par là et qui regardent d'un œil protecteur (et un peu désolé...) la plus jeune qui doit aussi réussir l'épreuve !

Et bien sûr merci à mes deux petits bouts, Constance et Adam, d'être là, aussi parfaits, et de me donner tout cet amour malgré mes heures de travail.

TABLE DES MATIÈRES

I – INTRODUCTION	18
II – ÉTAT DES CONNAISSANCES DANS LA NMO	20
A/ Un peu d’histoire	20
B/ Épidémiologie	21
C/ Diagnostic de Neuromyéélite optique	22
<i>1 – Symptomes et Imagerie</i>	22
<i>a – Les épisodes de myélite</i>	22
<i>b – Les épisodes de névrite optique</i>	23
<i>c – Atteinte encéphalique</i>	24
<i>d – Pathologies associées</i>	25
<i>2 – Anatomopathologie et Biologie</i>	26
<i>a – Anatomopathologie</i>	26
<i>b – Liquide céphalo-rachidien</i>	28
<i>c – Anticorps anti-aquaporine 4</i>	29
<i>d – Immunoglobulines et complément</i>	33
<i>3 – Critères diagnostiques</i>	35
D/ Pronostic de la NMO	37

E/ Traitements de la NMO	38
<i>1 - Traitement de la poussée</i>	38
<i>a – Corticostéroïdes.</i>	38
<i>b – Échanges plasmatiques</i>	38
<i>c – Immunoglobulines polyvalentes</i>	39
<i>2 - Traitement chronique en prévention des poussées</i>	39
<i>a – Traitements immuno-modulateurs</i>	39
<i>b – Traitements immuno-suppresseurs</i>	40
F/ Le rituximab	43
<i>1 – État des connaissances</i>	43
<i>a – Généralités</i>	43
<i>b – La molécule CD20</i>	44
<i>c – Mécanisme d’action du rituximab</i>	45
<i>d – Modalités d’administration du rituximab</i>	46
<i>e – Tolérance et effets indésirables</i>	47
<i>2 – Rituximab et Neuromyéélite optique</i>	48
<i>a – Données de la littérature</i>	48
<i>b – Administration du rituximab dans la NMO</i>	53
G/ Rationnel de l’étude	55
III – MATÉRIEL ET MÉTHODES	56
A/ Objectifs	56
B/ Critères de jugement	56
C/ Recueil de données	57
D/ Analyse statistique	59

IV – RÉSULTATS	60
A/ Analyse descriptive	60
1 – <i>Caractéristiques générales de la population</i>	60
2 – <i>Caractéristiques biologiques</i>	61
3 – <i>Attitudes thérapeutiques observées</i>	62
a – <i>Traitement de la poussée</i>	62
b – <i>Traitement de fond avant rituximab</i>	62
B/ Analyse comparative	63
1 – <i>Objectif principal : Ensemble de la cohorte</i>	63
a – <i>Poussées avant et après rituximab</i>	64
b – <i>Évolution de l'EDSS</i>	65
c – <i>Suivi</i>	66
2 – <i>Objectif secondaire : Analyse en sous-groupes</i>	67
V – DISCUSSION	70
A/ Analyse descriptive	70
1 – <i>Généralités</i>	70
2 – <i>Analyse du LCR</i>	71
3 – <i>Attitudes thérapeutiques</i>	72
B/ Analyse comparative	73
1 – <i>Objectif principal : Ensemble de la cohorte</i>	73
a – <i>Les poussées sous rituximab</i>	73
b – <i>Les protocoles de traitement par RTX</i>	76
2 – <i>Objectif secondaire : Analyse en sous-groupes</i>	77

<i>3 – Physiopathologies différentes dans la NMO</i>	80
<i>4 – Tolérances et effets indésirables</i>	81
<i>5 – Coût du traitement</i>	82
VI – CONCLUSION	84
VII – ANNEXES	85
<i>1 – Échelle EDSS</i>	85
<i>2 – Fiche NOMADMUS</i>	89
VIII – RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACAN	- Anticorps anti-nucléaire
AG	- Acétate de glatiramère
ANCA	- Anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire
Anti-ENA	- Anticorps anti-antigène soluble du noyau
AQP	- Aquaporine
AZA	- Azathioprine
BHE	- Barrière hémato-encéphalique
BOC	- Bandes oligoclonales
CBA	- Cell based assay
CPP	- Cyclophosphamide
EAE	- Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
EDSS	- Expanded disability status scale
EP	- Echanges plasmatiques
FDA	- Food and Drug administration
GFAP	- Glycoprotéine fibrillaire acide
IFI	- Immunofluorescence indirecte
Ig	- Immunoglobuline
INF β	- Interféron Béta
IRM	- Imagerie par résonance magnétique
LAM	- Leucémie aigue myéloïde
LB	- Lymphocyte B
LCR	- Liquide céphalo-rachidien
LED	- Lupus érythémateux disséminé
LEMP	- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LT	- Lymphocyte T
MAG	- Myéline associated glycoprotéine
MMF	- Mycophénolate mofétil
MTLE	- Myélopathie transverse longitudinale extensive

MTX	- Mitoxantrone
NMO	- Neuromyéélite optique
NMOSD	- NMO spectrum disorders
PEV	- Potentiels évoqués visuels
PR	- Polyarthrite rhumatoïde
SEP	- Sclérose en plaques
SNC	- Système nerveux central
RTX	- Rituximab

I – INTRODUCTION

La neuromyélie optique (NMO) est une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC), se caractérisant par l'association d'épisodes récidivants de myélites et de névrites optiques. L'évolution de la maladie se fait de manière rémittente dans plus de 90% des cas ⁽¹⁾. La deuxième poussée survient dans l'année pour 60% des patients et dans les 3 ans pour 90% d'entre eux ⁽²⁾. Sans diagnostic ni traitement s'installent, au fil des poussées, des troubles de la marche sévères affectant plus de la moitié des patients après 5 ans d'évolution ⁽³⁾ ainsi qu'une baisse d'acuité visuelle profonde et bilatérale touchant 62% d'entre eux ⁽⁴⁾. Un décès peut survenir dans 3 à 25% des cas secondairement à une atteinte des centres cardio-respiratoires du tronc cérébral ou de la moelle épinière cervicale ^(5,6).

Longtemps considérée comme une forme particulière de sclérose en plaques (SEP), les thérapies immunomodulatrices ou immunosuppressives efficaces dans la SEP ont été proposées dans la NMO. Pourtant, les résultats obtenus sur la prévention des poussées restent encore imparfaits, ne permettant pas d'obtenir un taux annualisé de poussée proche de zéro.

La découverte d'un auto-anticorps spécifique de la NMO en 2004 ⁽⁷⁾ a permis de replacer l'immunité à médiation humorale au centre de la physiopathologie de la NMO, permettant alors de retenir le rituximab (RTX), anticorps anti-CD20, comme potentiel traitement dans la prévention des poussées. Il n'existe aujourd'hui que très peu d'études sur l'impact du RTX dans la NMO, se résumant à des études de cas.

Nous nous sommes donc intéressé à l'impact du rituximab sur la survenue de poussée dans une cohorte de patients NMO.

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique sur les centres de Toulouse, Bordeaux, Montpellier et Poitiers entre Janvier 2000 et Mars 2013. Nous avons inclus 29 patients dont 25 présentaient un diagnostic certain de NMO selon les critères de Wingerchuck 2006 ⁽⁸⁾. Les 4 derniers patients présentaient un tableau de « spectre NMO » et étaient donc à haut risque de développer une NMO.

Dans un premier temps, nous avons cherché à mesurer l'impact du RTX sur le taux annualisé de poussées dans l'ensemble de la population. Nous avons comparé dans un second temps les taux annualisés de poussées dans deux sous-populations distinctes : les patients ayant reçu le RTX en première ligne et les patients l'ayant reçu en deuxième ligne ou d'avantage. Ce travail nous a également permis de produire une analyse descriptive des caractéristiques cliniques et biologiques de cette cohorte, ainsi que de dresser un tableau des différentes modalités thérapeutiques utilisées dans la NMO.

II – ÉTAT DES CONNAISSANCES DANS LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE

A/ Un peu d'histoire

Sir Thomas Clifford Allbutt (1836 – 1925), grâce à son intérêt pour la neurologie et sa volonté de démocratiser l'utilisation de l'ophtalmoscope, fut le premier à s'étonner de la fréquente association entre myélite aiguë et atteinte oculaire. Le pathologiste allemand Julius Dreschfeld (1845 – 1907) rapporta par la suite le cas d'une patiente associant tétraplégie et névrite optique marquée. Il décrivit une « lésion ramollie et jaunâtre de la moelle cervicale étendue sur 1 pouce 1/2 » associée à une « névrite typique qui égale au plus haut degré celle décrite par Uhtoff dans l'alcoolisme chronique » alors que l'encéphale était totalement sain.

Eugène Devic (1858 – 1930), après un premier papier en 1894 intitulé « myélite subaiguë compliquée de névrite optique », compléta son étude en 1895 par l'autopsie d'un cas dans « Myélite aiguë dorsolombaire avec névrite optique – Autopsie » puis revit 16 cas rapportés dans la littérature dont 4 fatals. Dans tous ces cas, une symptomatologie aiguë sévère myélitique précédait ou suivait une importante atteinte du nerf optique, souvent bilatérale, séparée d'un intervalle de quelques semaines à quelques mois.

Eugène Devic et son élève Gault publièrent en 1894 la thèse de Doctorat de Gault intitulée « De la neuromyéélite optique » dans laquelle 2 cas avec étude clinico-pathologique furent décrits. Ils individualisèrent alors ce syndrome comme une entité bien distincte.

Le syndrome sera ensuite nommé maladie de Devic, neuromyéélite optique (De La Personne, 1911), ophtalmo-encéphalo-myélopathie (Barrera 1932) et encéphalomyéélite optique (Klan, 1932).

La neuromyéélite optique (NMO) fût par la suite souvent confondue avec la sclérose en plaques, tout particulièrement dans sa forme optico-pyramidale, du fait de leurs caractéristiques cliniques et paracliniques proches : maladies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central (SNC), caractérisées par la survenue d'épisodes de névrite optique et de myélite.

Michel Devic en 1980 redéfinira, dans la tradition de son grand père Eugène Devic, la neuromyéélite optique de Devic comme une entité nosologique anatomo-clinique. Il en établira alors des caractéristiques précises permettant de poser le diagnostic : « La NMO débute 4 fois sur 5 par l'atteinte optique ; papillite oedemateuse ou névrite optique rétrobulbaire, qui, après un début asymétrique, se bilatéralise toujours. La névrite optique va évoluer vers l'aggravation, la cécité puis vers la régression plus ou moins totale. Ce cycle est indépendant de celui de la myélite.

La myélite s'installe progressivement mais rapidement selon un cycle qui la conduit vers une régression plus ou moins totale si les troubles respiratoires n'ont pas été mortels. Sur le plan anatomique, les lésions de la neuromyéélite optique sont nécrotiques et démyélinisantes, localisées aux voies optiques antérieures et à un segment médullaire, elles peuvent être étendues à toute la moelle mais pas disséminées. »

Depuis une vingtaine d'années, l'apport de l'IRM, de l'analyse des profils immunologiques du liquide céphalo-rachidien (LCR), des données anatomopathologiques ainsi que la découverte récente d'un anticorps très spécifique de la NMO, ont permis de mieux délimiter les frontières de cette affection. Des critères diagnostic ont d'ailleurs été proposés par la Mayo Clinic, d'abord en 1999 puis révisés en 2006 (Wingerchuk, 1999 ; Wingerchuk, 2006).

B/ Épidémiologie

La NMO présente une distribution mondiale avec une prévalence de 1-2/100 000 habitants. Elle représente 1,2% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC ⁽⁹⁾. Les populations non caucasiennes sont plus fréquemment atteintes, la NMO représentant alors 48% des pathologies inflammatoires demyélinisantes du SNC dans ce sous-groupe de population. La prévalence de la NMO atteint 4,2/100 000hab dans les Antilles françaises ⁽¹⁰⁾. Ces variations de prévalences dans les différentes ethnies laissent suggérer un rôle non négligeable de la génétique. De rares cas familiaux ont également été rapportés ⁽¹¹⁾.

Elle débute habituellement vers l'âge de 35ans, mais des formes pédiatriques ou chez les patients plus âgés ont également été décrites ^(12,13). Il existe une prédominance féminine avec un sex-ratio de 5 à 10/1 ^(14,4).

C/ Diagnostic de Neuromyéélite optique

1 - Symptômes et Imagerie

a - Les épisodes de myélite.

- ***Clinique***

Les myélites sont typiquement sévères, transverses. Elles sont d'installation sub-aigues. Elles sont responsables de douleurs dorsales et d'une para- ou tétra parésie avec niveau sensitif symétrique et dysfonction sphinctérienne ^(15,2). Des épisodes de nausées ou de vomissements incoercibles et de hoquets persistants peuvent être rencontrés chez 17% des patients du fait d'une extension de la lésion au niveau du tronc cérébral ⁽¹⁶⁾. L'atteinte bulbaire peut aussi se traduire par une diplopie ou une dysarthrie.

- ***Imagerie***

Au cours d'un épisode de myélite, l'IRM médullaire en séquence pondérée T2 montre classiquement une lésion hyper intense extensive et étendue à plusieurs métamères (> 3 à 4), associée à une augmentation de volume de la moelle, réalisant un tableau de myélopathie transverse longitudinale extensive (MTLE) ⁽¹⁷⁾ (Image 1-A).

La moelle cervicale est la plus fréquemment atteinte (60% des cas). Les lésions prédominent en région centro-médullaire sur les coupes axiales et peuvent s'étendre sur toute la largeur du cordon médullaire dans les formes sévères. Les lésions prennent le contraste dans 69% des cas et des images de cavitation, traduisant la nécrose médullaire, sont retrouvées dans 16% des cas ⁽¹⁸⁾. Le suivi en IRM permet de voir une diminution progressive de l'œdème et de l'hypersignal T2 avec parfois une fragmentation des anomalies de signal. La persistance de cavitations est possible. Le développement d'une atrophie médullaire est retrouvé dans 13 à 22 % des cas.



Image 1 A = Lesion médullaire cervicale étendue sur plus de 8 segments vertébraux en hypersignal T2 avec aspect de grosse moelle.⁽¹⁹⁾

b - Les épisodes de névrite optique.

- ***Clinique***

Les névrites optiques sont sévères, souvent bilatérales (30% des cas) ⁽⁴⁾. L'examen ophtalmologique confirme le diagnostic de névrite optique au stade de papillite avec œdème papillaire au fond d'oeil. L'évaluation de la vision des couleurs par le tableau de couleurs Ishihara ou le test de Farnsworth-Munsell Hue met en évidence une dyschromatopsie d'axe rouge-vert identique à celle retrouvée dans la SEP. L'examen du champ visuel retrouve également une atteinte superposable à celle de la SEP avec un scotome central ou caeco-central ⁽¹⁵⁾. L'atrophie optique qui s'installe dans un second temps est responsable d'une pâleur papillaire plus sévère que dans la SEP ^(20,21). L'évolution se fait vers la cécité unilatérale dans 60% des cas.

- ***Imagerie***

Lors d'épisode de névrite optique, l'IRM encéphalique peut retrouver une prise de contraste du nerf, orientant fortement vers une étiologie inflammatoire (Image 2-B). La séquence STIR retrouve une augmentation de l'intensité du signal dans 84% des cas à la phase aigue ⁽²²⁾.

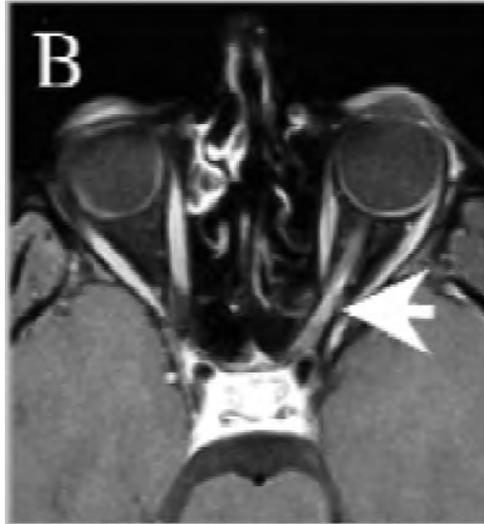


Image 2B = oedeme et hypersignal du nerf optique dans le cadre d'une nevrite optique. ⁽¹⁹⁾

- ***c - Atteinte encéphalique***

Une localisation encéphalique de l'inflammation a longtemps été considérée comme un critère d'exclusion du diagnostic de NMO. On sait maintenant qu'il existe une atteinte spécifique encéphalique dans le cadre de la NMO.

- ***Clinique***

18% des patients présentent des signes d'atteinte encéphalique au moment du diagnostic ⁽²³⁾. Un ralentissement psychomoteur, une confusion ou une épilepsie peuvent traduire un tableau d'encéphalopathie.

Une dysfonction hypothalamique peut entraîner des troubles du sommeil ou des perturbations endocriniennes ⁽²⁴⁾.

- **Imagerie**

L'IRM cérébrale doit être réalisée de manière systématique. Elle a un rôle majeur dans la démarche diagnostique.

Elle est normale dans 60% des cas au début de la maladie, mais au total, des anomalies encéphaliques seront décrites dans 50%-85% des cas⁽²⁵⁾.

Les hypersignaux en séquence pondérée T2 sont confluents, étendus, touchants les régions sous-corticales, le corps calleux, le diencéphale, le cervelet et le tronc cérébral⁽²⁶⁾. La majorité des lésions encéphaliques ne sont pas rehaussées par le produit de contraste. Lorsqu'elles existent, les prises de contraste sont d'aspect "cloud-like", sous forme de taches multiples aux marges floues (Image 3). La présence de lésions cérébrales compatibles avec une SEP ne se rencontre que dans 10% des NMO⁽²³⁾.

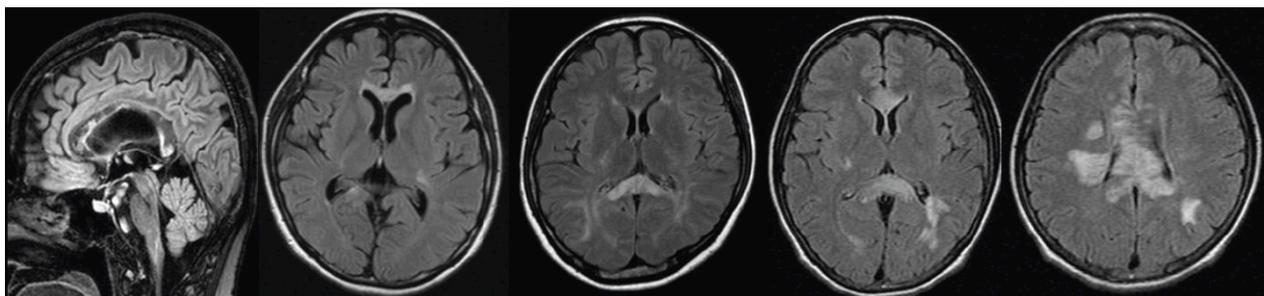


Image 3: Lésions Peri-ependymaires entourant les ventricules latéraux en séquence FLAIR. A la différence des lésions de la SEP, les lésions sont situés immédiatement à côté du ventricule latéral ou au niveau du corps calleux⁽²⁶⁾

d - Pathologies associées

L'existence de pathologies auto-immunes associées concerne 10 à 25 % des patients en fonction des séries. Il s'agit en général de connectivites telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren ou le lupus érythémateux disséminé (LED), mais aussi d'autres pathologies auto-immunes telles que les thyroïdites^(6,27). Ces pathologies témoignent d'une perturbation de l'immunité humorale.

2 - Anatomopathologie et Biologie

a - Anatomopathologie

Les lésions prédominent dans la portion centrale du cordon médullaire avec un relatif respect de la myéline périphérique. Au sein de ces lésions, il existe une atteinte simultanée de la substance grise et de la substance blanche, contrairement à la SEP qui touche avec prédilection la substance blanche (Image 4).

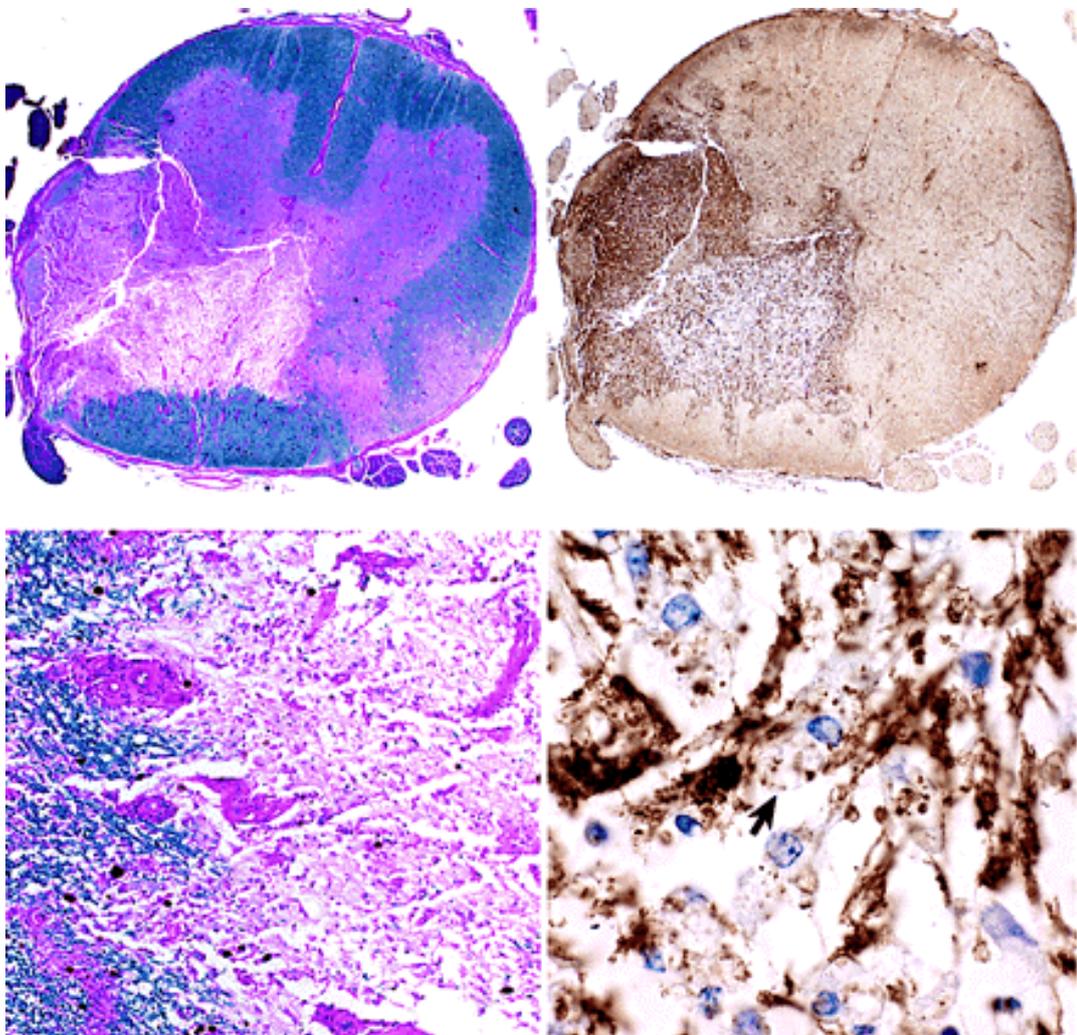


Image 4: Atteinte médullaire centrale. Atteinte démyélinisante et lésions axonales, infiltration macrophagique ⁽²⁸⁾

À l'examen microscopique, les lésions sont caractérisées par l'association d'une démyélinisation, d'une perte axonale et d'une infiltration macrophagique et microgliale extensive. L'inflammation prédomine en région perivasculaire où sont retrouvés de nombreux lymphocytes B, des éosinophiles et peu de lymphocytes T CD3+ et CD8+. Ce type de lésion correspond au modèle II de la classification Lassmann des lésions inflammatoires, traduisant un mécanisme à médiation humorale ^(29,30) (Image 5).

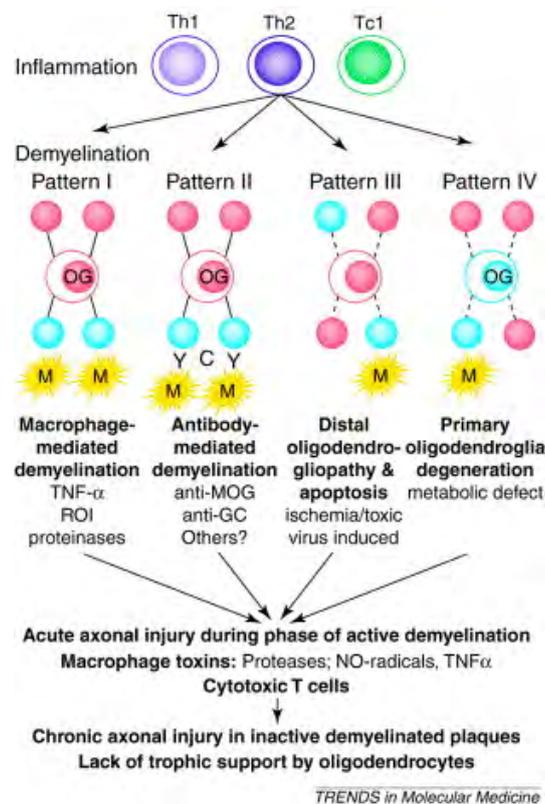


Image 5: Classification de LASSMANN

Il existe également des zones caractéristiques de nécrose avec apparition de cavitations, exceptionnellement retrouvées dans la SEP. Cette nécrose traduit une perte marquée d'oligodendrocytes au sein des lésions, sans signe d'apoptose.

b – Liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'étude du LCR retrouve classiquement une pléiocytose supérieure à 50 éléments nucléés/mm³, dominée par les polynucléaires neutrophiles ^(4,31). La protéinorachie est augmentée dans plus de la moitié des cas, à plus de 1g/L. Des bandes oligoclonales (BOC) ne sont retrouvées que dans 15 à 30% des cas ⁽³²⁾ et elles peuvent fréquemment disparaître au cours de l'évolution de la maladie ⁽³³⁾.

L'analyse du LCR a un intérêt marqué pour le diagnostic différentiel avec la SEP. Celle-ci ne présente une pléiocytose que de manière exceptionnelle et des BOC sont présentes dans 85% des cas ⁽³⁴⁾.

Une hyperéosinophilie peut également être retrouvée de façon spécifique dans le LCR des patients NMO comparativement à la SEP ⁽³⁵⁾.

La protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) est une classe de filaments intermédiaires du cytosquelette, présente spécifiquement dans les astrocytes. Son taux est augmenté dans le LCR lors des attaques de NMO, soulignant ainsi la présence de lésions astrocytaires, ce qui n'est pas le cas dans la SEP ^(36,37).

Enfin, la présence d'un auto-anticorps spécifique de la maladie, dirigé contre l'aquaporine 4, a été identifié dans le LCR ⁽³⁸⁾, permettant d'affiner la démarche diagnostique. Cette découverte a également permis de confirmer le rôle du système immunitaire à médiation humorale, contrairement à la physiopathologie de la SEP ⁽³⁹⁾.

c – Anticorps anti-aquaporine 4

L'équipe de Lennon a mis en évidence en 2004, dans le sérum des patients NMO, un anticorps d'isotype IgG1⁽⁷⁾. L'étude a été menée au sein d'une cohorte de 45 patients NMO et 22 patients SEP, avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 91%. Cet anticorps est également retrouvé dans les dépôts péri vasculaires médullaires et est alors d'isotype IgM.

Cet anticorps a pour cible le canal hydrique le plus abondant du SNC, l'aquaporine-4 (AQP4), qui se situe principalement sur les pieds astrocytaires jalonnant la barrière hémato-encéphalique (BHE)⁽⁴⁰⁾. L'anticorps anti-AQP4 reconnaît principalement un antigène conformationnel résultant de la structure tridimensionnelle de l'AQP4 en réseau^(41,42).

Un premier argument pour le rôle de l'AQP 4 dans la physiopathologie de la NMO fut l'analyse de sa répartition au sein du SNC: Elle prédomine dans la substance grise de la moelle épinière ainsi que dans les régions péri ventriculaires et péri aqueducuales^(43,44).

- *Les Aquaporines : Description et localisation*

2 types d'aquaporines sont exprimées au niveau du SNC: l'AQP4 et l'AQP1.

Ce sont des protéines de 250 à 300 acides aminés, s'insérant dans la bi-couche lipidique constituant la membrane cellulaire, et formant un canal de 2nm de long sur 0.3nm de large. Un pore de conduction est ménagé par un repliement en "sablier" des deux hémi-tandems constitutifs des AQP. Ce pore est hyper-sélectif, ne laissant passer que les molécules d'eau. Le gradient osmotique de part et d'autre de la membrane, permet le transit de plus de trois millions de molécules d'eau chaque seconde (Image 6).

L'AQP 1 est localisée de façon spécifique dans les plexus choroïdes, permettant la sécrétion du liquide céphalo-rachidien.

L'AQP 4 est exprimée par les cellules épendymaires et les pieds des astrocytes au contact des vaisseaux cérébraux dans le néocortex, l'hippocampe, le cervelet et de nombreuses structures péri ventriculaires, y compris les lamelles gliales du noyau supra-optique ainsi qu'au niveau de la rétine. On ne la retrouve ni sur les neurones ni les oligodendrocytes⁽⁴⁵⁾.

- Les Aquaporines : fonctions

- La première est un rôle clé dans l'homéostasie hydrique cérébrale. Elle permet la résorption du liquide céphalo-rachidien. Il est nécessaire qu'une quantité équivalente de liquide soit drainée par l'AQP 1 et l' AQP 4.

- Elle a également un rôle dans la transduction du signal neuronal en permettant une bonne clairance du potassium, celui-ci étant augmenté dans le secteur extra-cellulaire lors de la dépolarisation neuronale.

- Elle est aussi impliquée dans les phénomènes de cicatrisation cérébrale. Un déficit en AQP 4 entraîne un retard à la cicatrisation gliale secondaire à un défaut de migration astrocytaire ⁽⁴⁶⁾.

- Elle a enfin un rôle structurel dans la BHE. Les astrocytes interagissent étroitement avec les cellules endothéliales de la BHE afin de limiter normalement l'accès des effecteurs du système immunitaire. L'AQP 4 forme un complexe avec la dystrophine, protéine d'échafaudage de la BHE. La suppression de l'AQP4 chez la souris entraîne une réduction de l'expression de dystrophines gliales périvasculaires ^(28,47).

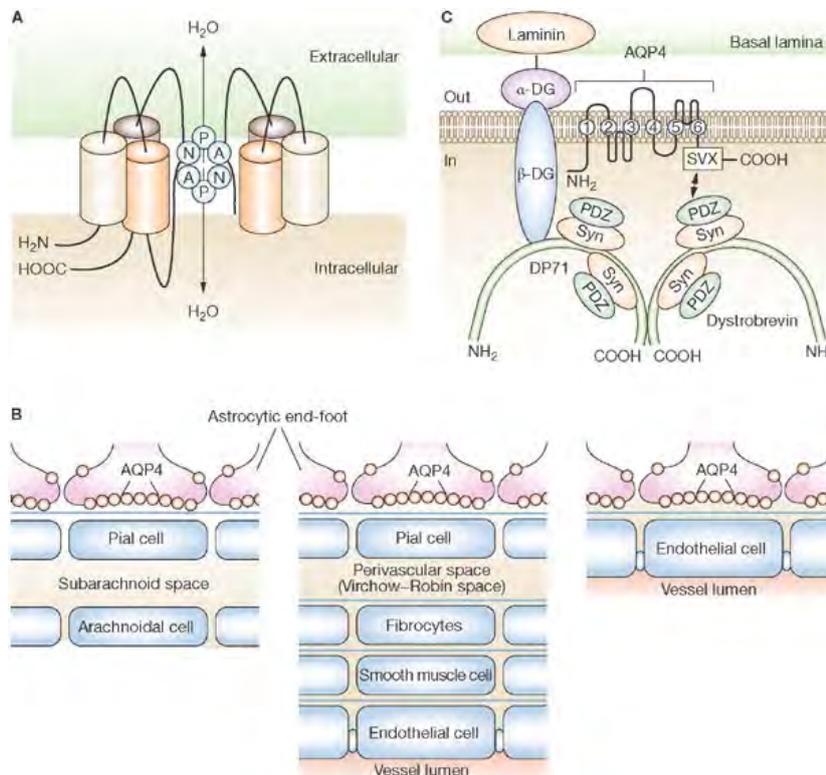


Image 6: Structure de l'AQP-4 ⁽⁴⁸⁾

- AQP-4 et NMO (Image 7)

Misu et son équipe ont mis en évidence une perte précoce de l'immunomarquage de l'AQP 4 au sein des lésions aiguës de NMO, avec un relatif respect des fibres myélinisées. 73% des lésions inflammatoires aiguës présentaient une perte totale de l'AQP 4 et de la GFAP. 88% des lésions chroniques actives présentaient une perte d'AQP 4. Les lésions chroniques inactives présentaient toujours une perte de marquage de l'AQP 4 mais retrouvaient une immunoréactivité GFAP. Dans la SEP, l'immunomarquage de l'AQP 4 et de la GFAP est, à l'inverse, augmenté au sein et autour des plaques de démyélinisation ⁽⁴⁹⁾.

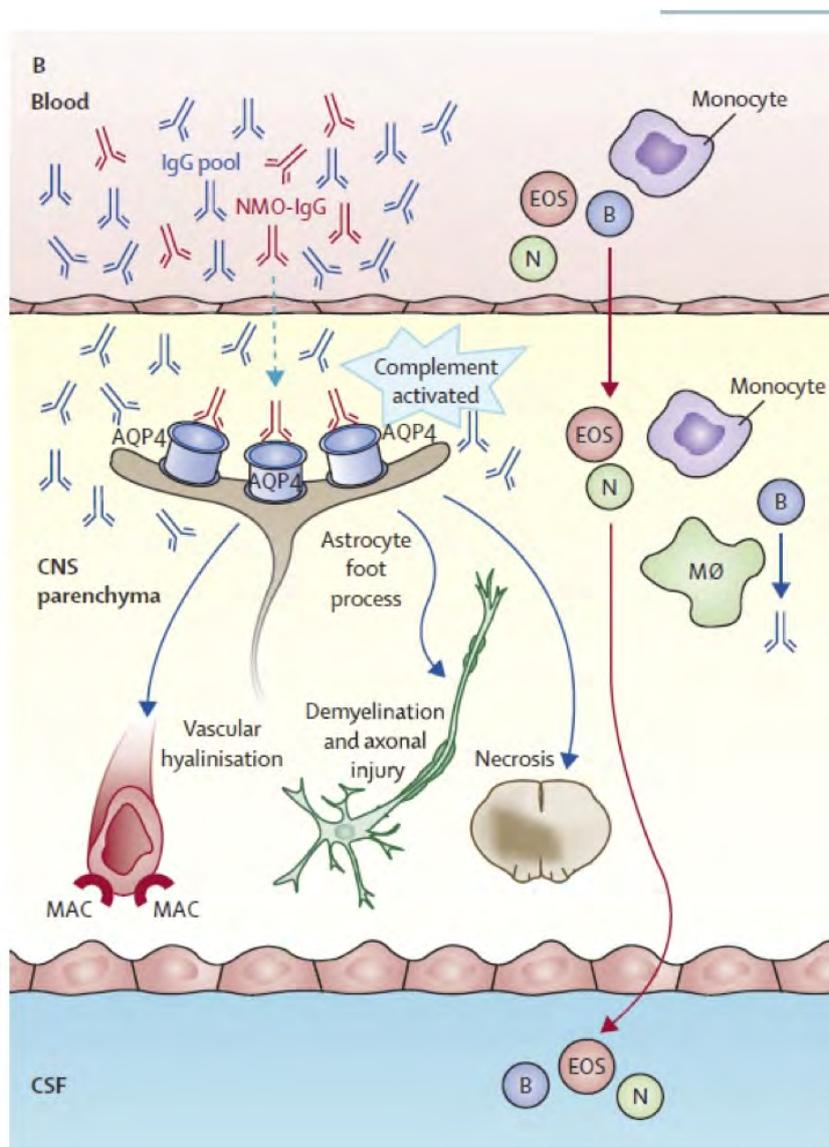


Image 7: Physiopathologie de l'anticorps anti-AQP 4 ⁽⁵⁰⁾

- Détection de l'anticorps anti-AQP-4

Les tests de détection actuels utilisent habituellement la technique en immunofluorescence indirecte (IFI) développée par Lennon et son équipe ⁽⁴⁰⁾. Le sérum des patients est déposé sur des coupes de cervelet de souris et le marquage est révélé par un anticorps secondaire couplé à une molécule fluorescente. Cette technique a une sensibilité de 58-76% et une spécificité de 85-99%.

Une seconde technique consiste à transfecter des cellules HEK (Human Embryonic Kidney) avec un plasmide GFP-AQP4. Ce test cellulaire, appelé cell based assay (CBA), montre la fixation des NMO-IgG sur la membrane de ces cellules et pas sur des cellules témoins non transfectées ⁽⁵¹⁾. Cette technique montre une meilleure sensibilité et spécificité que le test par IFI sur cervelet de souris ⁽⁵²⁾.

D'autres tests ont été mis au point par radio-immuno précipitation (RIPA), fluoro-immuno précipitation (FIPA) ou par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

La comparaison de ces différentes techniques confirme les imperfections du test en IFI. Celui-ci peut révéler des faux positifs dans 10% des cas et des faux négatifs dans 10 à 50%. Il est donc recommandé d'effectuer la détection des anticorps anti-AQP4 par test cellulaire CBA, et ce d'autant plus si le patient est séronégatif en IFI alors qu'il présente une forte suspicion clinique de NMO.

d – Immunoglobulines (Ig) et complément

Le système du complément est un ensemble de protéines circulantes et membranaires dont le rôle est de compléter l'action des immunoglobulines sériques lors de la réponse humorale. Les différents fragments du complément sont des pro-enzymes inactives, activées en cascade par clivage, suite à la fixation initiale d'un complexe immun. La fraction C9 activée permet la formation d'un pore trans-membranaire par polymérisation, conduisant à la lyse osmotique de la cible. En présence de fractions du complément, la liaison IgG anti-NMO et AQP 4 conduit à une destruction cellulaire rapide.

De nombreux dépôts d'immunoglobulines IgM et de portion C9 du complément sont retrouvés en péri-vasculaire des lésions précoces (Image 8). La co-localisation des Ig avec le C9 semble être spécifique de la NMO ⁽⁵³⁾ (Image 9).

Enfin, pour appuyer le rôle du complément, il a été montré que l'injection intracérébrale d'IgG anti-NMO chez la souris ne pouvait reproduire la maladie qu'en cas d'injection conjointe de complément ⁽⁵⁴⁾.

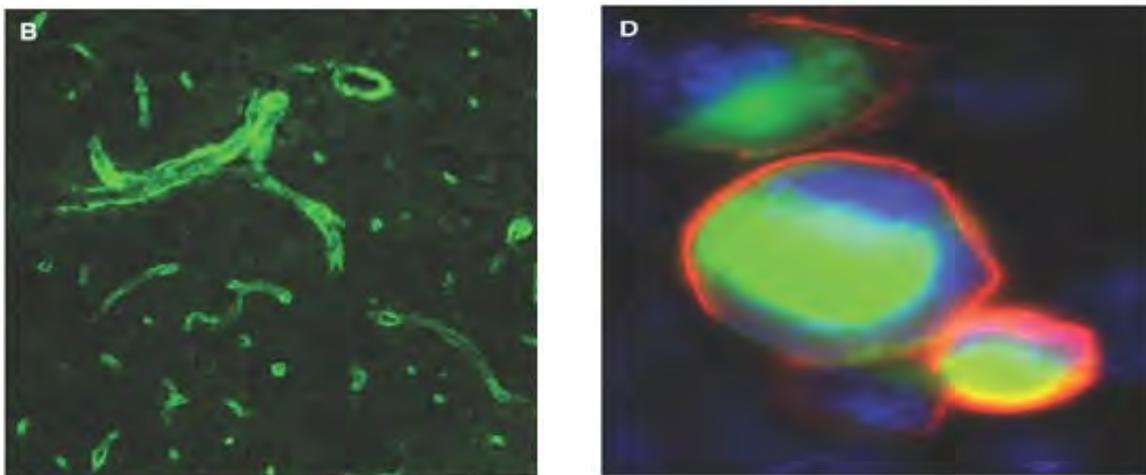


Image 8: B) Schéma typique d'immunofluorescence retrouvé sur tissu cérébral de souris adultes, fixé au formol, immuno-coloré avec du sérum NMO-IgG1 positif. Le schéma de coloration montre que l'auto-antigène se localise en péri-vasculaire.

D) Immuno-cyto-chimie: mise en évidence de dépôts de C3b du complément (rouge) sur la surface des cellules de rein embryonnaire humain transfectées EGFP-AQP4, incubés avec le sérum d'un patient NMO. ⁽⁵⁵⁾

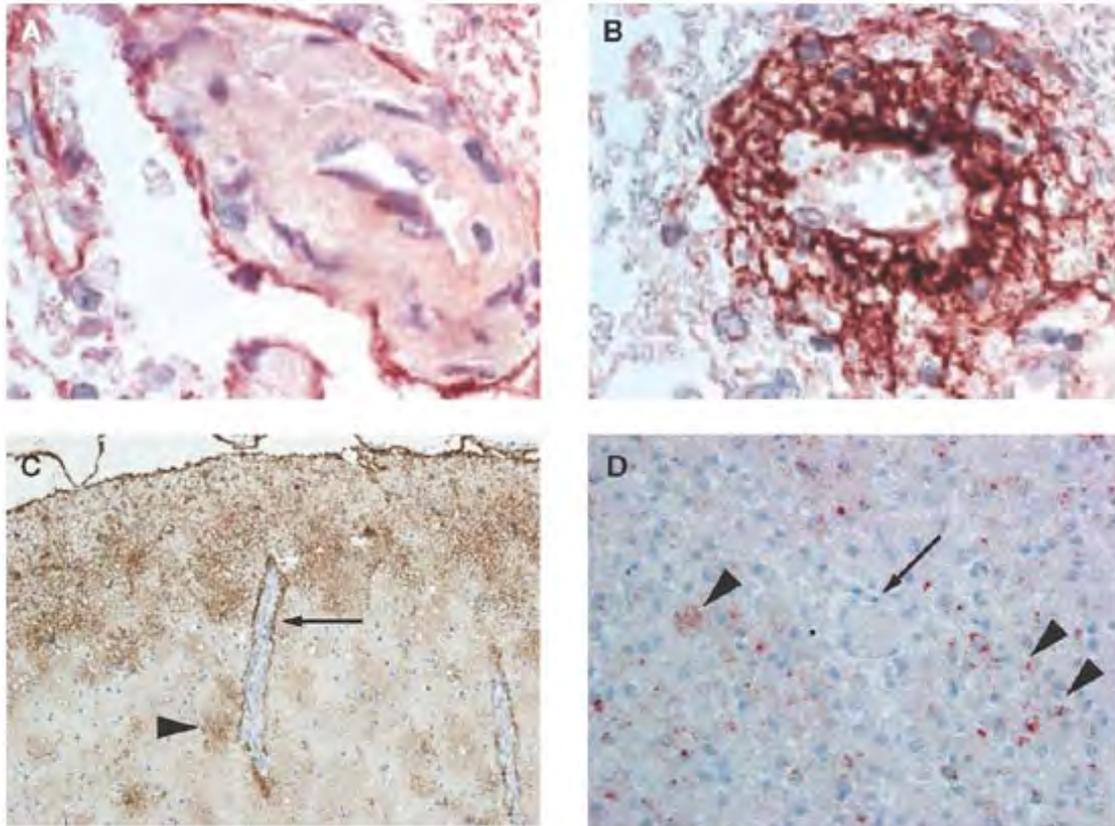


Image 9: Présences de dépôts de compléments au sein des lésions de NMO, ceux-ci étant absents dans la SEP. Les lésions de NMO sont caractérisées par: (A) une délimitation péri vasculaire des lésions, (B) un motif en maille de rosette ou dépôt de la portion C9neo du complément, ce qui traduit bien (C) l'expression péri vasculaire d'aquaporine-4 (brun) dans le système nerveux central en bonne santé. (D) En revanche, au sein des lésions de sclérose en plaques, les dépôts de complément (C9neo, marron) se trouvent dans les macrophages (flèches) et les oligodendrocytes au bord lésion (non représenté), mais pas autour des vaisseaux (flèche).⁽⁴⁸⁾

3 - Critères diagnostiques

La NMO fut longtemps assimilée à une forme optico-pyramidale de SEP, limitant donc l'établissement de critères diagnostiques spécifiques. Une meilleure compréhension de la pathologie a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques cliniques et paracliniques de la NMO permettant de la distinguer de la SEP et d'ainsi établir les premiers critères diagnostiques en 1999 ⁽⁴⁾.

Critère de Wingerchuk 1999

Le diagnostic est retenu devant la présence de tous les critères absolus et d'un critère majeur ou de 2 critères mineurs.

Critères absolus

1. Névrite optique
2. Myélite aiguë
3. Pas d'atteinte clinique évidente en dehors du nerf optique et de la moelle.

Critères majeurs

1. IRM encéphalique normale au moment du diagnostic (ne remplissant pas les critères de SEP)
2. IRM médullaire retrouvant une anomalie de signal s'étendant à plus de 3 plateaux vertébraux.
3. Pléiocytose à plus de 50 EN/mm³ ou plus de 5PNN/mm³ à l'analyse du LCR.

Critères mineurs

1. Névrite optique bilatérale
2. Névrite optique sévère responsable d'une acuité visuelle fixée à moins de 20/200 sur un œil.
3. Faiblesse d'un ou plusieurs membres, secondaire à une poussée de myélite, fixée, sévère (MRC ≤ 2).

Ces critères présentaient quelques limites : un manque de sensibilité ne permettant pas d'inclure les patients ayant des lésions à l'IRM encéphalique et un manque de spécificité conduisant à inclure les patients souffrant SEP ayant un tropisme optico-médullaire.

Les critères furent donc révisés en 2006, suite à l'avancée de la compréhension de la physiopathologie de la NMO et la découverte des anticorps anti-NMO. Cette nouvelle définition a permis de gagner en sensibilité (passant de 87 à 99%) et en spécificité (passant de 85 à 90%) en intégrant d'une part les patients ayant des lésions à l'IRM cérébrale n'évoquant pas une SEP, et d'autre part, ceux ayant des anticorps NMO-IgG ⁽⁸⁾.

Critère de Wingerchuk 2006

Le diagnostic est retenu devant la présence de tous les critères absolus et de 2 des 3 critères secondaires.

Critères absolus

1. Névrite optique
2. Myélite aiguë

Critères secondaires

1. IRM médullaire retrouvant une anomalie de signal s'étendant à plus de 3 plateaux vertébraux.
2. IRM encéphalique ne remplissant pas les critères de SEP.
3. Séropositivité pour les anticorps anti-NMO

Il a par la suite été proposé le terme de « spectre NMO » (NMOSD pour NMO spectrum disorders) afin de décrire les patients avec :

- une atteinte spatiale limitée (atteinte médullaire ou optique)
- une IRM encéphalique normale, ou présentant des lésions encéphaliques typiques de NMO ou ne répondant pas aux critères de SEP
- une séropositivité pour les anticorps anti-AQP 4.

Ces patients présentent un risque élevé d'évoluer vers une authentique NMO et nécessitent une prise en charge thérapeutique en conséquence.

D/ Pronostic de la neuromyéélite optique

Des facteurs pronostiques cliniques, prédictifs du handicap, ont pu être dégagés sur la base de plusieurs études.

L'équipe de Wingerchuk ⁽³⁾ et de Cabre ⁽⁵⁶⁾ retrouvent plusieurs facteurs associés significativement au risque de décès, de façon indépendante, que les patients aient eu un traitement ou non:

- un intervalle de temps inférieur à un an entre les deux premières attaques ou un taux annualisé de poussée supérieur à 0,7
- une première attaque optique ou sphinctérienne
- une récupération incomplète après la première attaque

Il a également été décrit des facteurs pronostiques biologiques. L'activité clinique de la NMO semble être corrélée au titre d'anticorps anti-AQP 4. La détection de cet anticorps a d'ailleurs une forte valeur prédictive du risque de rechute après un premier épisode de myélite ou de névrite optique ^(57,58). Chez certains patients, le taux d'IgG anti-AQP 4 était élevé au moment des poussées mais se négativait lors de la stabilisation de la maladie par le traitement de fond. Et à l'inverse, certains patients séronégatifs initialement se positivaient au moment d'une poussée ^(59,60). Cela signifie donc qu'un patient séronégatif ne le restera pas systématiquement durant toute l'évolutivité de sa maladie.

Il a même été montré que le taux élevé d'IgG anti-NMO est corrélé à la sévérité clinique et radiologique de la maladie ⁽⁶¹⁾.

E/ Traitements de la neuromyélie optique

Une prise en charge thérapeutique adaptée est indispensable, l'évolution spontanée se faisant rapidement vers une cécité et/ou un handicap moteur sévère. La prévention des poussées représente une part majeure de ce traitement, le handicap résultant directement de la gravité des poussées.

1 - Traitement de la poussée

a – Corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes intra-veineux à forte dose (methylprednisolone 1g par jour pendant 3 à 5 jours) sont recommandés à la phase aiguë de l'épisode de myélite ou de névrite optique ⁽⁶²⁾. Il n'existe malheureusement pas d'essai clinique contrôlé jugeant de l'efficacité des corticoïdes dans les poussées de NMO, mais l'analyse rétrospective de Wingerchuk et al., réalisée sur un groupe de 69 patients, retrouve une efficacité de 80% des corticostéroïdes à forte dose, dans l'amélioration clinique et radiologique lors de poussées ⁽⁴⁾.

b – Échanges plasmatiques

Lorsque l'administration de corticostéroïdes ne permet pas de rapidement contrôler le processus inflammatoire, il est nécessaire de proposer une prise en charge par échanges plasmatiques (EP) ^(63,64).

Comme nous l'avons vu précédemment, les lésions correspondent au modèle II de la classification de Lassmann. Tous les composants impliqués dans cette voie de cytotoxicité (IgG, IgM et complément) sont ciblés par les échanges plasmatiques.

Dans les cas de myélites, il a été montré une amélioration clinique survenant dès le deuxième EP et permettant un handicap résiduel bien moindre en comparaison aux patients uniquement traité par stéroïdes ⁽⁶⁵⁾.

c – Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses.

Les Ig intra-veineuses n'ont été que rarement utilisées en traitement de poussée et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la seule étude randomisée versus placebo qui ait été menée ⁽⁶⁶⁾.

2 - Traitement chronique en prévention des poussées

La NMO ayant longtemps été considérée comme une forme particulière de SEP, les traitements immuno-modulateurs et immuno-suppresseurs utilisés dans la SEP, ont été essayés dans la NMO. En dehors de quelques case-reports, les données sur l'efficacité des traitements dans la prévention des rechutes de la NMO ne se résument encore aujourd'hui qu'à quelques études de cohorte. Il n'existe pas dans la littérature de prise en charge consensuelle codifiée.

a – Traitements immuno-modulateurs

- Interféron Béta (INF β)

Plusieurs études ont montré que l'INF β n'est pas efficace dans le traitement de la NMO en terme de taux de poussée et de progression du handicap. L'analyse rétrospective d'une cohorte de 35 patients NMO japonais traités par INF β 1b n'a pas montré de décroissance du taux annualisé de poussée ^(67,68). Il existe même des cas rapportés d'exacerbation de la maladie après traitement par INF β . 2 patients diagnostiqués NMO, avec présence d'anticorps anti-AQP 4, ont développé des lésions cérébrales extensives deux mois après l'initiation d'un traitement par INF β ⁽⁶⁹⁾.

- Acétate de glatiramère (AG)

Le AG est un co-polymère de synthèse. Son efficacité repose sur le fait qu'il partage certaines caractéristiques immunologiques avec la protéine basique de la myéline, entraînant une réaction immunitaire croisée. Il présente alors deux actions anti-inflammatoires et cicatrisantes le rendant potentiellement efficace dans le traitement de la NMO ⁽⁷⁰⁾. Le cas d'un patient NMO échappant au traitement par cyclophosphamide, a été contrôlé par l'AG pendant 1an ⁽⁷¹⁾.

b – Traitements immuno-suppresseurs

- Azathioprine (AZA)

C'est un anti-métabolite purique ayant une action préférentielle sur les lymphocytes cytotoxiques CD8 et une action moindre sur l'immunité humorale ⁽⁷²⁾. L'AZA était initialement utilisé en prévention du rejet de greffe chez les transplantés rénaux puis par la suite dans de nombreuses pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le LED. L'efficacité de l'AZA, sous forme orale à 2mg/kg/j, a été étudiée en association à une corticothérapie orale à 1mg/kg/j lors d'une étude prospective. Le suivi de 7 patients sur 19 mois a permis de mettre en évidence une amélioration constante de l'EDSS (expanded disability status scale) ⁽⁷³⁾ et l'absence de survenue de nouvelles poussées ⁽⁷⁴⁾.

- Mycophenolate mofetil (MMF)

Le MMF présente un fort pouvoir cytostatique sur les lymphocytes B et T, rendant compte de son efficacité dans la prévention du rejet de greffe, la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis.

Une étude rétrospective menée sur 24 patients NMO pendant 28mois, a permis de mettre en évidence une diminution du taux annualisé de poussée, passant de 1.3 en période pré-thérapeutique à 0.09 sous MMF ⁽⁷⁵⁾. Le cas d'une patiente de 16ans suivie pour un pemphigus foliacé a également été rapporté. Elle a développé une NMO qui a pu être contrôlée à la posologie de 1000mg de MMF matin et soir ⁽⁷⁶⁾.

- Cyclophosphamide (CPP)

Le CPP est un agent alkylant cytostatique possédant une action anti-répllicative et antimitotique qui s'exerce sur un grand nombre de cellules, mais tout particulièrement sur le lymphocyte B avec une suppression prédominante de l'immunité humorale. Il entraîne également une diminution de la sécrétion d'Interferon gamma et IL-12 (médiateurs pro-inflammatoires).

L'étude de l'utilisation du CPP dans la NMO se résume principalement à quelques cas rapportés de patient présentant une association entre NMO et une autre pathologie auto-immune systémique comme un syndrome de Goujerot-Sjögren⁽⁷⁷⁾ ou un LED⁽⁷⁸⁾. Ce dernier cas rapporte une inefficacité du CPP dans le contrôle de la récurrence des poussées de NMO, conduisant à introduire un traitement par rituximab. Une étude rétrospective sur sept patients NMO traités par CPP à la posologie de 500 à 700mg/m², retrouve une persistance de poussées et d'aggravation de l'EDSS chez 5 patients durant le traitement par CPP. 1 patient a été perdu de vue et le dernier est resté cliniquement stable⁽⁷⁹⁾.

L'utilisation du CPP est également limitée du fait de ses effets indésirables non négligeables : toxicité urologique prévenue par la perfusion simultanée de uromitexan®, immunodépression responsable d'infections opportunistes et altération des fonctions de la reproduction.

- Mitoxantrone (MTX)

La MTX est un agent anti-néoplastique inhibiteur de la topoisomérase de type II dont l'activité cytotoxique s'exerce tant sur les cellules en répllication que les cellules au repos. Son indication dans la SEP récurrente/rémittente sévère a été validé par la FDA en 2000.

La MTX a montré son efficacité dans le traitement de la NMO lors de plusieurs essais⁽⁸⁰⁾. Une étude observationnelle multicentrique a été menée sur 51 patients NMO, traités par MTX à la posologie de 12mg/m², une administration par mois pendant 3 mois puis une administration trimestrielle pendant 1an. Cette étude retrouve une chute majeure du taux annualisé de poussée, passant de 1.82 to 0.37 (p<0.0001) ainsi qu'une amélioration de l'EDSS moyen de 1.3 point⁽⁸¹⁾.

Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation de la MTX reste limitée dans le temps du fait de sa toxicité. Elle entraîne un risque majeur de cardiomyopathie limitant la dose totale à 140mg/m^2 selon la littérature. Mais 14% des patients SEP traité par MTX présenteront une altération de la fraction d'éjection ventriculaire durant le suivi, pour des doses totales moyennes de 60mg/m^2 ⁽⁸²⁾. Une surveillance cardiologique rapprochée est donc indiquée avec nécessité de suivi de la fraction d'éjection ventriculaire. De nombreux cas d'aménorrhées définitives ont également été décrits. Des cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) chimio-induites ont été rapportées chez 0.3% des patients. Ces LAM surviennent précocement (délai moyen de 18.5 mois) et évoluent vers le décès dans 25% des cas ⁽⁸³⁾. 80% des LAM sont survenues chez des patients ayant reçu une dose totale supérieure à 60mg/m^2 . Le risque de LAM chimio-induites semble donc fortement corrélé à la dose total de MTX. Il est nécessaire de surveiller la numération sanguine de manière trimestrielle pendant les 5ans suivant la dernière administration de MTX ⁽⁸⁴⁾.

F/ Le rituximab

1 – État des connaissances

a - Généralités

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des LB du stade pré-B au stade de LB mature. Il est composé de deux chaînes lourdes de 451 acides aminés et deux chaînes légères kappa de 213 acides aminés pour un poids moléculaire de 145 kD. Il associe des domaines constants humains et des domaines variables murins (Image 10).

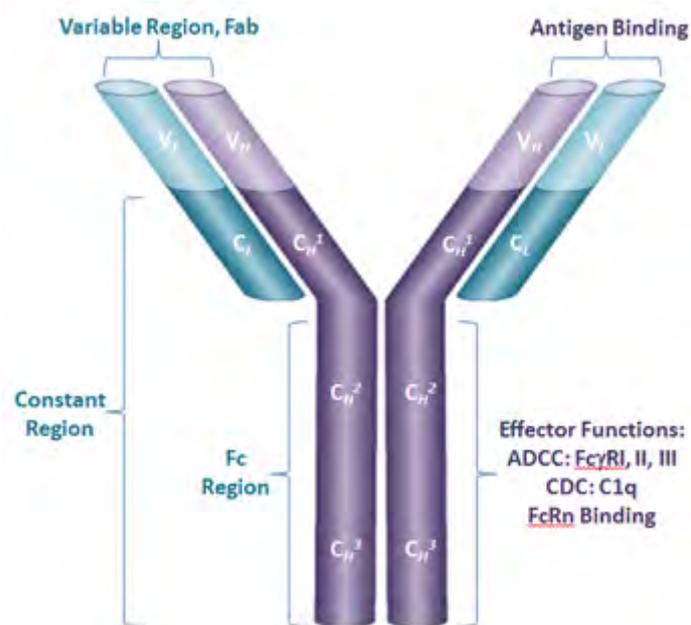


Image 10 : RITUXIMAB
Source : Lymphomation.org

En 1997, le RTX a été le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Il a par la suite été autorisé dans la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques.

Son administration entraînant une déplétion de LB in vivo, il semblait alors séduisant de proposer son utilisation dans les maladies auto-immunes médiées par un auto-anticorps. Ainsi, le RTX est obtenu l'AMM en France en 2006 pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active ⁽⁸⁵⁾.

b – La molécule CD20

La molécule CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 35/37 kDa exprimée à la surface des cellules B (Image 11). Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique du CD20 est encore mal connu. Les souris Knock-out en CD20 ne présentent pas d'anomalie immuno-phénotypique particulière.

Elle constitue une cible idéale dans l'immunothérapie impliquant les LB car elle ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'est pas internalisée après liaison avec son anticorps.

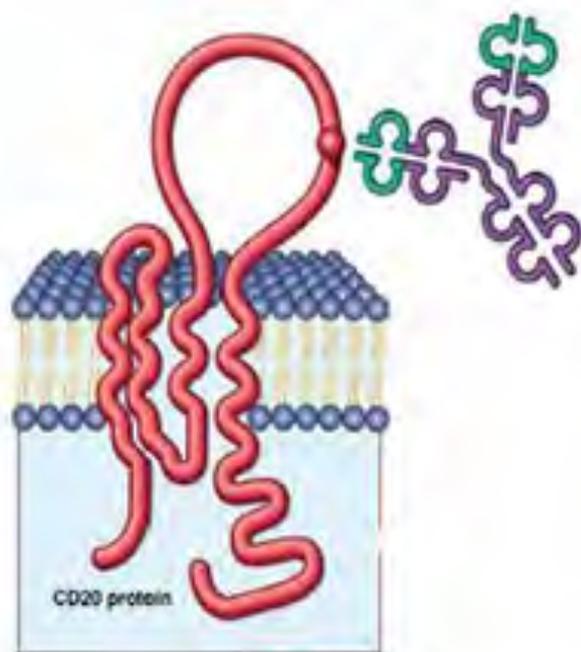


Image 11 : Protéine CD20.
Source : Lymphomation.org

c – Mécanisme d'action du RTX

Le mécanisme de cytotoxicité induite par les anticorps anti-CD20 n'est pas encore parfaitement élucidé. Trois modes d'action au moins semblent participer à son efficacité: l'apoptose induite, la cytotoxicité cellulaire anticorps-médiée (ADCC) et la cytotoxicité médiée par le complément (CDC) (Image 12). Chacun de ces modes d'action a fait l'objet de plusieurs études in vitro et in vivo (modèles murins et suivi de patients traités) ^(86,87).

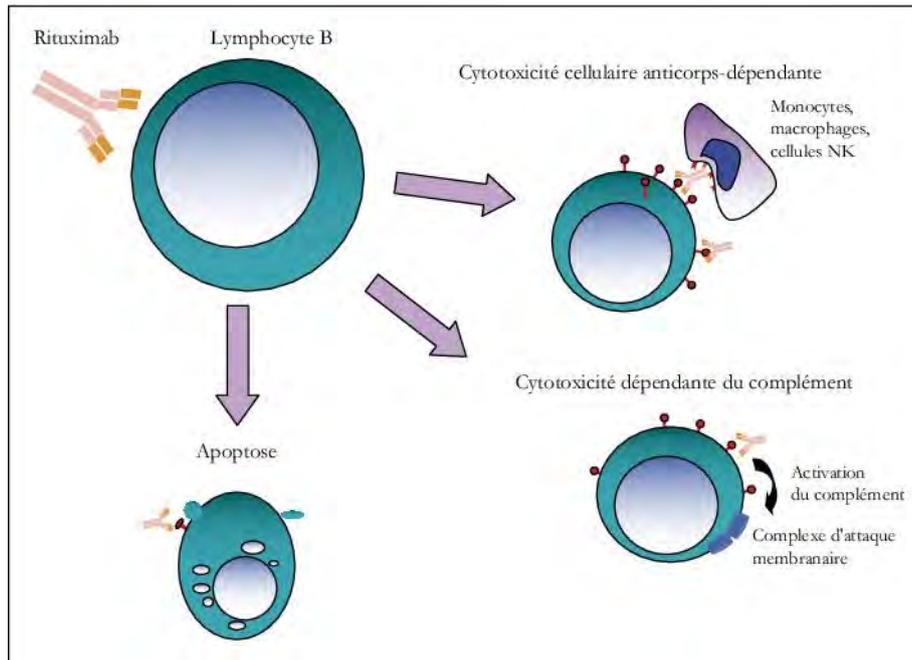


Image 12 ⁽⁸⁶⁾

L'administration intraveineuse de RTX entraîne une diminution du taux de LB circulants en 24 à 48h, tout en maintenant un taux relativement stable de lymphocytes totaux (Image 13) ⁽⁸⁸⁾.

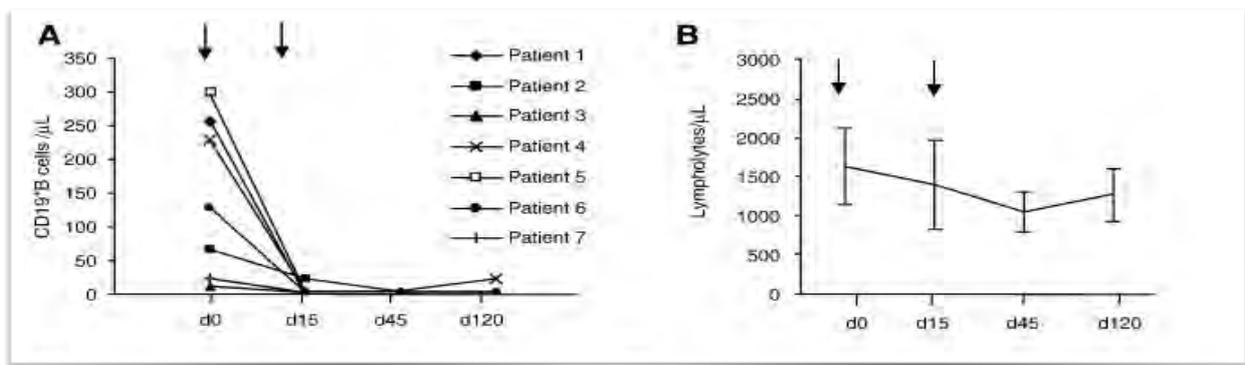


Image 13

La demi-vie du RTX est estimée à 120 heures. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le RTX est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions. Il en découle que la déplétion B induite par RTX dure 6 à 9 mois, la récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survenant pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement ⁽⁸⁹⁾.

Les données de la littérature concernent essentiellement la déplétion des lymphocytes B circulants. La déplétion dans les organes lymphoïdes reste mal connue.

d – Modalités d'administration du RTX

La déplétion de lymphocytes B est variable d'un patient à l'autre pour une même dose. De même, la repopulation lymphocytaire B survient de manière variable dans le temps selon les patients après une perfusion (Image 14).

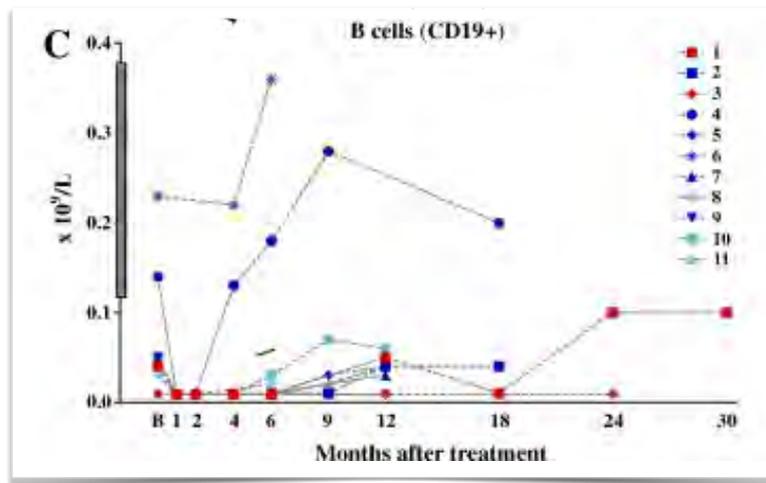


Image 14 : Repopulation des lymphocytes CD19 ⁽⁹⁰⁾

En rhumatologie, il a été décidé en pratique clinique de renouveler les perfusions de RTX dès la réapparition des symptômes à type de douleurs articulaires inflammatoires dans le cadre d'une PR active. Les perfusions sont donc renouvelées en moyenne tous les 10 à 11 mois. Cette attitude permet de s'adapter à la physiologie de chaque patient.

e – Tolérance et effets indésirables

La tolérance du RTX est bonne. Les principaux effets secondaires rapportés sont :

- Réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, hypotension...) survenant lors du cycle d'induction. Ces symptômes répondent bien à une corticothérapie associée aux anti-histaminiques et au paracétamol. Ces réactions entraînent rarement l'arrêt du traitement.
- Réactions cytokinique (fièvre, dyspnée, hypotension...) chez les patients atteints d'hémopathies avec une masse tumorale importante.
- Infections essentiellement virales rapportées chez les patients atteints d'hémopathies. En revanche, l'incidence des infections bactériennes ne semble pas augmentée par le RTX.
 - Ré-activation d'hépatite B, pouvant conduire à des hépatites fulminantes. Elles peuvent survenir 2 à 7 mois après la perfusion de RTX, quel que soit le statut sérologique initial ⁽⁹¹⁾.
 - Leucoencéphalites multifocales progressives (LEMP) ⁽⁹²⁾.
 - Méningo-encéphalites virales (échovirus).
 - Réactivation du CMV.
- Pneumonies interstitielles immuno-allergiques sensibles aux corticoïdes.
- Neutropénie, Thrombopénie, anémies le plus souvent transitoires

La baisse des gammaglobulines est rare chez les patients traités par RTX, du fait de la persistance de plasmocytes à longue durée de vie, dépourvus de CD20. On ne sait pas actuellement si la répétition des cures, en prolongeant la déplétion des LB et donc le renouvellement des plasmocytes, est susceptible d'induire une hypogammaglobulinémie marquée avec modification notable du répertoire d'anticorps ⁽⁹³⁾.

2 – Rituximab et neuromyélie optique

L'ensemble des thérapeutiques essayées dans la NMO, aux efficacités et tolérances variables, a pour limite de ne pas cibler spécifiquement le lymphocyte B. Les récentes découvertes dans la physiopathologie de la NMO nous laisseraient pourtant penser que l'immunité à médiation humorale a un rôle central dans le processus inflammatoire lésionnel conduisant à la survenue de poussées. De part son mécanisme d'action et sa très bonne tolérance, le RTX a donc été proposé en thérapeutique de fond dans la NMO.

a – Données de la littérature

Il existe dans la littérature une dizaine d'études rétrospectives et prospectives de petite taille mettant en évidence des résultats en faveur d'une efficacité du RTX dans la prévention de survenue des poussées dans la NMO.

- *Analyse rétrospective de 7 patients par Cree et al (2005)*

L'étude la plus ancienne a été menée sur huit patients souffrant de NMO. Elle met en évidence une diminution du taux annualisé de poussée de 2.6 à 0 ($p = 0.0078$), avec une amélioration du score EDSS et une très bonne tolérance du traitement pour une durée moyenne de suivi de un an⁽⁹⁴⁾.

○ Analyse rétrospective de 25 patients par Anu Jacob et al.(2008)

L'étude regroupant le plus de patients souffrant de NMO a été menée par Anu Jacob et son équipe en 2008. Il s'agit d'une analyse multicentrique rétrospective de 25 patients ⁽⁹⁵⁾

Le RTX a été utilisé en première intention pour 2 patients, après échec d'une thérapeutique pour 4 patients et après échec de plus d'une thérapeutique pour les 19 autres.

Le taux annualisé de poussée est passé de 1.7 (0.5-5) à 0 (0-3.2 ; $p < 0.001$) pour une médiane de suivi de 19 mois (Image 15).

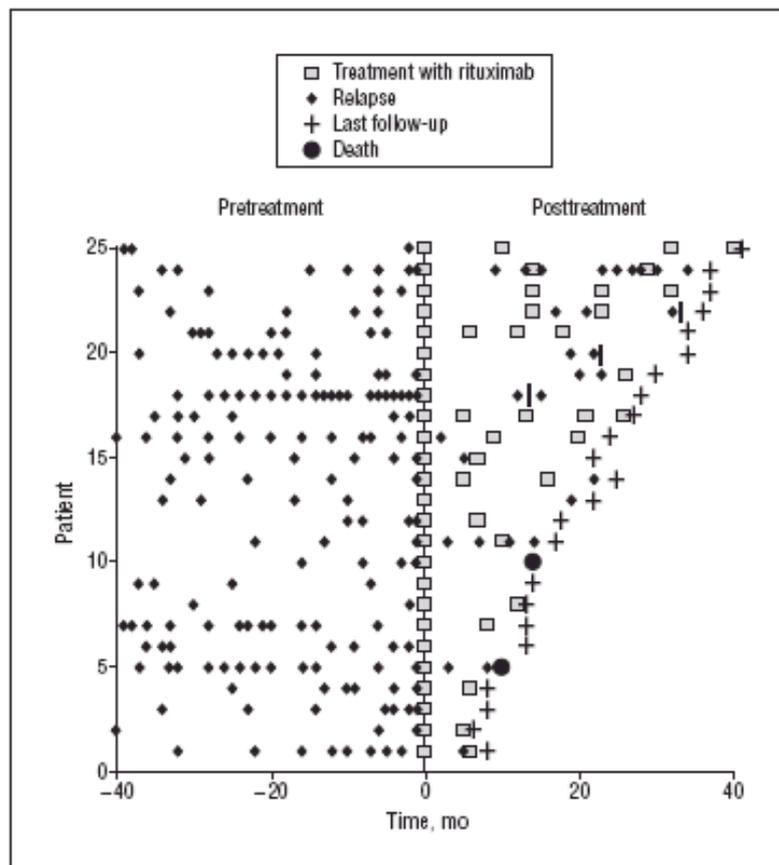


Image 15 : Poussées chez patients NMO, avant et après traitement par RTX

○ Analyse retrospective Américaine de 23 patients par Bedi et al.

Le suivi le plus long a été mené par l'équipe Américaine de Bedi en 2011 ⁽⁹⁶⁾. Ils ont effectué une analyse rétrospective de 23 patients NMO traités par RTX pour une médiane de durée de traitement de 32.5mois (7-63). Il a été mis en évidence une réduction significative du taux moyen annualisé de poussées : 0.0 (0-1.33) contre 1.87 (0.31-5.14) en pré-RTX (Image 16).

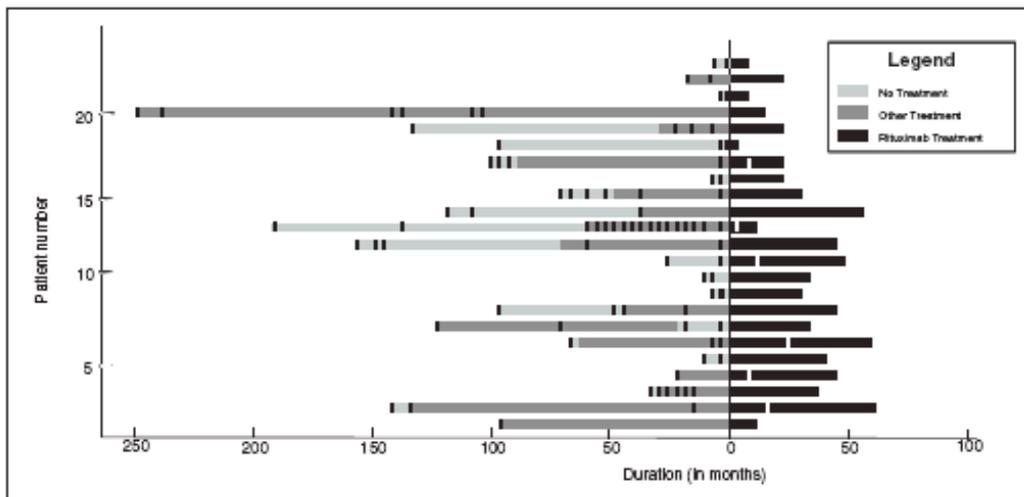


Figure 1. Disease course of patients treated with rituximab. Disease course is depicted longitudinally, with each bar representing one patient. Each bar represents the type of treatment administered at a given time, a light gray bar representing no treatment, a dark gray representing other treatment (immunomodulatory, immunosuppressant) and black representing rituximab treatment. Each relapse is marked along the patient's course by a solid black or white mark. Time 0 on the X axis marks the initiation of rituximab treatment and divides pre- and post-rituximab treatment phases. Numbers on the X and Y axes represent months before/after rituximab initiation and patient number respectively. Most (17 of 23) patients had no recorded clinical relapses, and the remaining six had reduction in relapse frequency with rituximab treatment.

Image 16 : Poussées chez patients NMO, avant et après traitement par RTX

○ Analyse rétrospective de 7 patients par Ip et al. ⁽⁹⁷⁾

Il s'agit de l'étude la plus récente, qui retrouve également une disparition totale des poussées sous RTX pour 5 des 7 patients NMO suivis pendant un délai moyen de 24 mois, avec pour tous, une amélioration du score EDSS.

Il existe deux études prospectives publiées dans la littérature:

- Analyse prospective de 10 patients par Pellkofer et al. (2011) ⁽⁹⁸⁾

L'analyse a été menée sur 10 patients avec une durée de suivi de 5 cycles de RTX, réalisés en moyenne tous les 6 à 9 mois.

Le taux annualisé de poussée a été réduit sous RTX, passant de 1,3 à 0,93 (0 – 7,5). Un seul patient n'a pas répondu au traitement (Image 17).

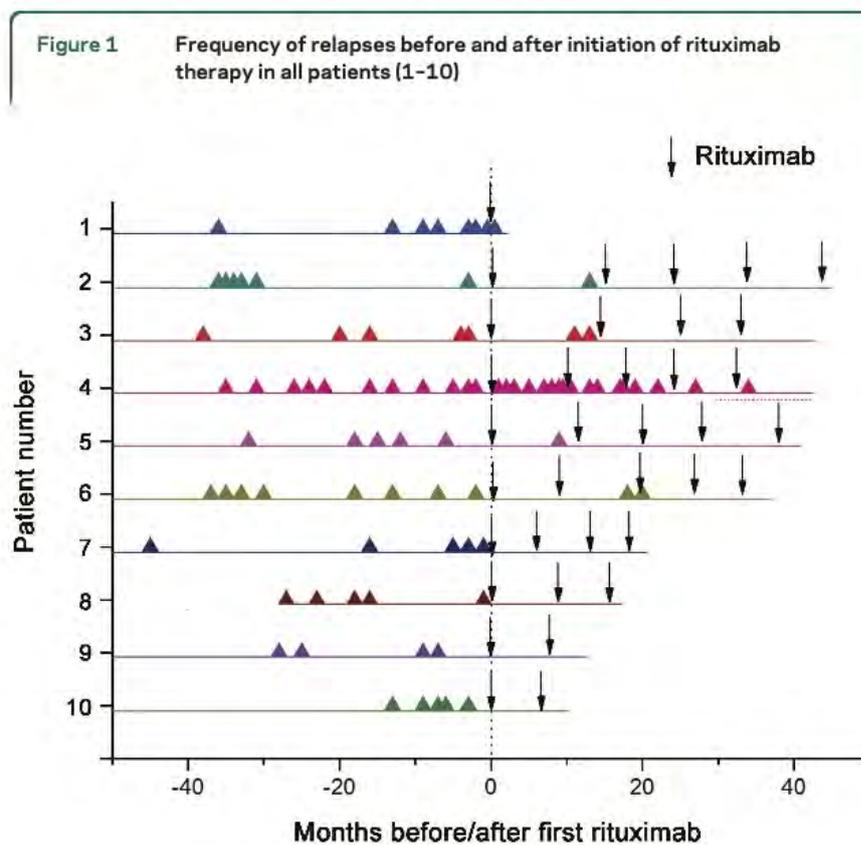


Image 17 : Poussées chez patients NMO, avant et après traitement par RTX

○ Analyse prospective de 30 patients par Kim et al. (2011) ⁽⁹⁹⁾

Il s'agit d'une étude prospective menée sur 30 patients avec un suivi de 24 mois. Le taux annualisé de poussée a été réduit suite au traitement par RTX passant de 2,4 (0,4 – 8) à 0,3 (0 – 4) ($p < 0,001$) (Image 18).

La tolérance du traitement a été très bonne avec uniquement des épisodes d'hypotension transitoire au moment du cycle d'induction.

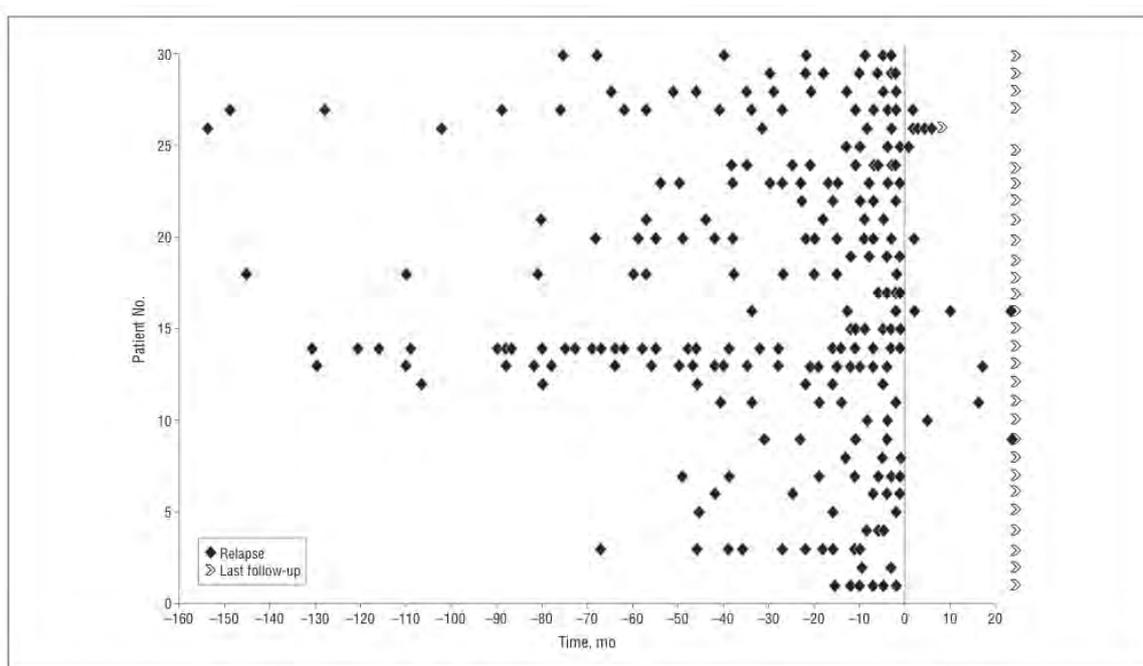


Figure 2. Relapses in patients with neuromyelitis optica before and after treatment with rituximab. On the x-axis, 0 indicates the start date of treatment. Each interrupted line on the y-axis represents a patient.

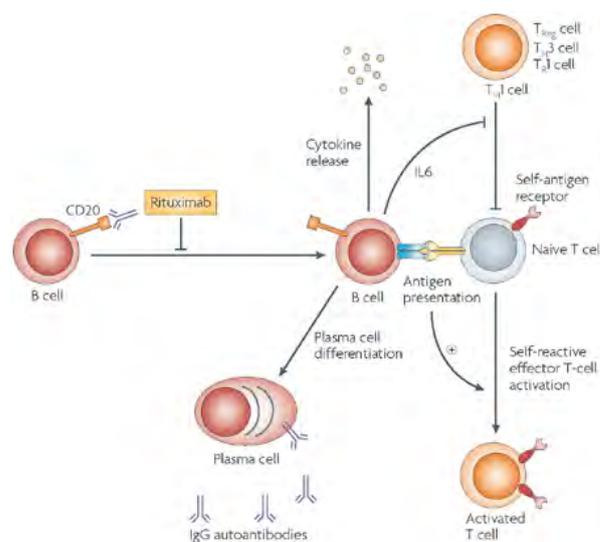
Image 18 : Poussées chez patients NMO, avant et après traitement par RTX

b – Modalités d’administration du RTX dans la NMO

Comme nous l’avons vu précédemment, le RTX entraîne une déplétion lymphocytaire transitoire, dont les délais d’installation et de correction présentent des variations inter-individuelles.

Dans le cadre de la NMO, contrairement à la PR, nous ne possédons pas de signes cliniques précurseurs permettant de témoigner de la ré-ascension des LB et du risque de reprise d’activité de la maladie.

Afin d’établir un schéma d’administration du RTX, il a tout d’abord été proposé de réaliser un monitoring des lymphocytes CD19⁺ ou CD20⁺ circulants, de manière mensuelle après une perfusion de RTX ⁽¹⁰⁰⁾ afin de maintenir un taux indétectable. Malheureusement, la présence d’anti-corps anti-AQP4 dans le plasma n’est pas systématiquement corrélée au taux de CD19⁺ et des poussées ont été décrites chez des patients avec un taux de CD19⁺ indétectable ⁽¹⁰¹⁾. De même, il a été mis en évidence dans de récentes études qu’un taux sanguin de CD20⁺ inférieur à 2,8cellules/ μ l pouvait suffire à relancer l’activité de la NMO ⁽⁹⁸⁾. Enfin, les dernières données de la littérature semblent souligner un rôle prépondérant des plasmocytes CD20 négatifs dans la production d’Immunoglobulines anti-AQP4 ⁽¹⁰²⁾. Ceci suggère que l’efficacité du RTX pourrait reposer sur d’autres mécanismes d’action que la diminution de la production d’anticorps, comme les voies de présentation de l’antigène par exemple (Image 19).



Nature Reviews | Drug Discovery

Image 19 : Voies d’action possibles du RTX dans la NMO

Devant le manque de rentabilité du dosage des CD19+, cette technique s'est progressivement marginalisée.

Deux principales modalités d'administration ont alors été adoptées, se basant sur 2 schémas validés pour la prise en charge de la PR et des lymphomes non hodgkiniens (Image 20).

- Un cycle d'induction correspondant à une administration de 1000mg, renouvelée à 15j (protocole OLYMPUS). Les cycles d'induction sont répétés tous les 6 mois ⁽¹⁰³⁾.
- Un cycle d'induction correspondant à une administration de 375mg/m², renouvelée une fois par semaine, pour 4 perfusions au total puis un cycle d'entretien de 2 perfusions, espacées d'une semaine, tous les ans ⁽¹⁰⁴⁾.

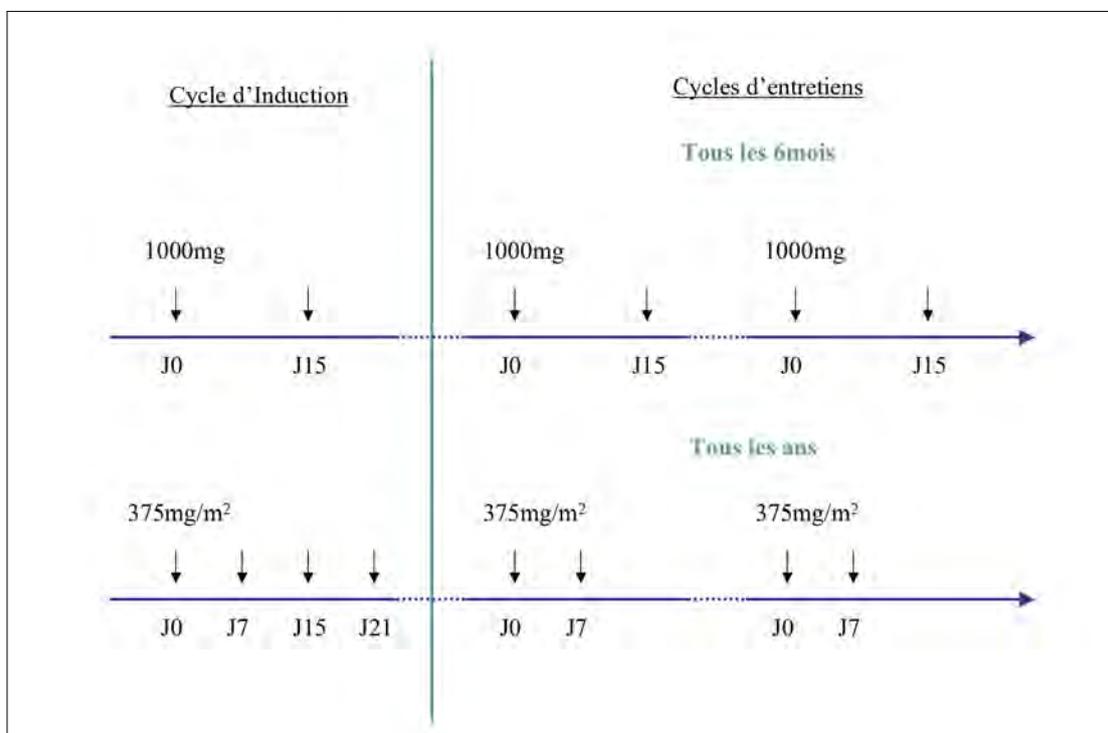


Image 20 : Différents schémas d'administration du RTX

Les pratiques sont très hétérogènes selon les centres. Le schéma à 375mg était d'avantage utilisé dans les études plus anciennes, le schéma à 1000mg devenant plus fréquent habituellement. Aucun essai n'a été mené pour comparer l'efficacité de l'une ou l'autre de ces modalités d'administration dans la NMO.

La question reste également entière en ce qui concerne la durée d'administration du RTX. Il n'existe aucune données dans la littérature permettant de guider les pratiques. Actuellement chaque centre peut faire le choix de poursuivre le RTX en renouvelant les cycles tous les 6 mois, ou de l'arrêter après un temps variable de traitement (une moyenne de 1an selon dans les études publiées) et de proposer un relais par un immunosuppresseur oral.

G/ Rationnel de l'étude

Le RTX semble donc, au vu de ces données, un traitement prometteur dans la prévention de survenue de poussées dans la NMO. Il constitue d'ailleurs une thérapeutique déjà utilisée en pratique de routine par de très nombreux centres. Cependant, il n'existe que peu d'études publiées concluant à son efficacité. De même, son mécanisme d'action reste encore imparfaitement élucidé, conduisant à la réalisation de protocoles thérapeutiques très hétérogènes.

Nous avons souhaité avec ce travail présenter une analyse de l'impact du rituximab sur le taux annualisé de poussée dans une population de 29 patients NMO ou NMOSD. Dans un second temps, nous avons également souhaité discuter l'hypothèse selon laquelle le RTX administré en première ligne permet un meilleur contrôle de la maladie par rapport à une administration plus tardive en deuxième ou troisième ligne thérapeutique. De plus, nous avons profité de ce travail pour présenter une analyse descriptive clinique et biologique ainsi que des pratiques thérapeutiques observées dans la NMO.

III – MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique regroupant les centres hospitaliers de Toulouse, Bordeaux, Montpellier et Poitiers entre les mois de Janvier 2000 et Mars 2013.

A/ Objectifs

Objectif principal : Analyse d'un impact du RTX sur la réduction du taux annualisé de poussée chez les patients NMO.

Objectifs secondaires :

- Analyse d'une supériorité d'efficacité du RTX lorsqu'il est administré en première ligne par rapport à une administration plus tardive en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne thérapeutique.
- Analyse descriptive clinique et biologique d'une cohorte de 29 patients avec diagnostic certain de NMO ou à haut risque de développer une NMO. Analyse descriptive associée des habitudes de prises en charge des poussées et des prescriptions de traitements de fond pour cette même cohorte de patients.

B/ Critères de jugement

Critère de jugement principal : taux annualisé de poussée.

Critères de jugement secondaires :

- taux annualisé de poussée en comparant 2 sous-populations : « RTX 1^{ère} ligne » versus « RTX 2nd ligne ou plus ».
- score EDSS.

C/ Recueil de données

La méthode de recueil de données a été variable selon les centres :

- **Toulouse** : Les données proviennent des patients suivis et traités dans le service de neurologie générale et pathologies inflammatoires du Pr Brassat, sur le CHU de Purpan. Pour inclure un total de 15 patients toulousains, nous nous sommes basé sur les fichiers de la pharmacie hospitalière concernant les patients suivis en neurologie et recevant un traitement par RTX depuis le mois de janvier 2000. Dans un second temps, nous avons réalisé un screening des dossiers papiers et informatiques afin de ne retenir que les patients traités par RTX pour la prise en charge d'une NMO ou d'un tableau de NMOSD. L'indication du RTX a été systématiquement validée en réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-inflammatoire. Les dates et descriptions des poussées ainsi que les données d'EDSS (Annexe 1) ont été récupérées par reprise de l'ensemble des dossiers. Les données biologiques ont été récupérées via le serveur de biologie du CHU.

- **Bordeaux** : Les données proviennent de patients suivis et traités dans le service de neurologie générale du Pr Brochet sur le CHU de Bordeaux. L'inclusion de 4 patients s'est faite par screening des fiches NOMADMUS bordelaises (fiches de recueil de données pour la création d'une cohorte française de Neuro-optico-myélite aiguë de Devic, éditées et collectées par le CHU de Lyon) (Annexe 2) en ne retenant que les patients ayant reçu au moins un cycle de RTX. Ces fiches possèdent un paragraphe contenant les données cliniques avec date et description des poussées. Les données biologiques et d'EDSS étaient par contre en grande partie manquantes, ne permettant pas d'analyse des données.

- **Montpellier** : Les données proviennent de patients suivis et traités dans le service de neurologie générale du Pr Labauge sur le CHRU de Montpellier. L'inclusion de 2 patients s'est également faite par screening des fiches NOMADMUS montpellieraines, en ne retenant que les patients ayant reçu au moins un cycle de RTX. Les données biologiques et d'EDSS étaient également manquantes dans les fiches de ces 2 patients.

- **Poitiers** : Les données proviennent de patients suivis et traités dans les services de neurologies des centres de Poitiers, La Rochelle et Clermont-Ferrand. Les données cliniques et biologiques ont été collectées par screening de dossiers informatisés avec l'aide d'une consœur, Melle Karine Boyer, interne de neurologie. Nous avons pu inclure 8 patients présentant un diagnostic certain de NMO et ayant reçu au moins un cycle de RTX.

Nous avons retenu comme critères d'inclusions :

- Diagnostic certain de NMO selon les critères de Wingerchuck 2006 ou patients considérés à haut risque de développer une NMO (NMOSD) devant des épisodes récidivants de myélite évoquant une NMO et une séropositivité pour les anticorps anti-AQP 4.

- Administration d'au moins un cycle de RTX dans l'indication de la NMO.

Nous avons retenu comme critères d'exclusion :

- NMO de forme pédiatrique avec un âge inférieur à 15ans.

Les données suivantes ont été colligées :

- Sexe, âge.
- Données biologiques : *statut sérologique de l'anticorps anti-AQP 4, résultats de l'analyse du liquide céphalo-rachidien (cytologie, biochimie, immunologie).*
- Age au moment du diagnostic, premier événement clinique, date des poussées, traitements administrés avant la mise sous RTX
- Age lors de la mise sous RTX, EDSS lors de la mise sous RTX, durée d'évolution de la maladie, protocole d'administration utilisé, date des poussées sous RTX, tolérance du traitement, date du dernier suivi avec dernier EDSS.

Une poussée était cliniquement définie comme l'apparition de symptômes traduisant un épisode de myélite ou de névrite optique, durant plus de 24h et survenant à plus d'un mois d'une précédente exacerbation.

D/ Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées en valeurs absolues et moyennes, plus ou moins écart-type.

La base de données a été créée à l'aide du programme Excel.

Le groupe de patients a été comparé sur des analyses statistiques non-paramétriques, puisque deux des variables continues, à savoir les taux annualisés de poussées avant et après la mise sous RTX, ne suivaient pas la loi normale selon le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov et Lillefors.

Les données démographiques et cliniques ont été comparées avant et après la prise de RTX avec le test de Wilcoxon pour groupe apparié.

Le test de Wilcoxon a été sélectionné afin de comparer notre groupe de patient sur le score EDSS avant et après RTX.

Le test de Mann Whitney pour groupes indépendants a été choisi lorsque nous avons comparé l'effet du RTX en première et deuxième intention entre deux sous-groupes de patients.

Le seuil de $p < 0.05$ a été choisi pour considérer une variable comme significative.

IV – RÉSULTATS

A/ Analyse descriptive

1 - Caractéristiques générales de la population (Tableau 1)

Nous avons inclus **29 patients** : **25 patients** présentaient un diagnostic certain de **NMO** selon les critères de Wingerchuk 2006, **4 patients** présentaient un tableau de **NMOSD** avec des épisodes récidivants de myélite transverse et une sérologie anti-AQP4 positive.

Sexe - Homme - Femme - Sexe ratio	N = 4 (13,8%) N = 25 (86,2%) 6,25/1
Sérologie anti-AQP4 - positive - négative	N = 24 (82,7%) N = 5 (17,3%)
1ère poussée - Myélite - NORB - synchrone	N = 17 (58,6%) N = 11 (37,9%) N = 1 (3,44%)
Âge 1ère poussée - < 25 ans - 25 - 45 - > 45 ans - moyenne	N = 4 (13,8%) N = 20 (68,9%) N = 5 (17,3%) 36,6
Suivi moyen après mise sous RTX (mois)	24,83 (DS: 20,25)
Nbre moyen de cycle de RTX	2,89 (DS: 2,04)

Tableau 1: Résumé des données épidémiologiques et de suivi de la cohorte de 29 patients NMO
N = Nombre de patient. DS = Déviation standard.

2 - Caractéristiques biologiques (Tableau 2)

L'analyse descriptive est réalisée sur les données biologiques des **15 patients toulousains et des 8 patients poitevins**, ces données n'ayant pu être colligées pour les 6 patients des centres de Bordeaux et de Montpellier.

L'analyse du LCR a été faite lors de la **première ponction lombaire**, réalisée au moment du diagnostic. Nous n'avons pas retenu les valeurs biologiques des ponctions réalisées plus tardivement dans l'histoire de la maladie, le but de ce recueil de données étant surtout une analyse descriptive de la biologie au moment du diagnostic, comme aide au diagnostic différentiel avec une SEP.

Protéïnorachie (Normes labo : 0,28-0,53g/l) - moyenne - rangs	0.54 0,28 - 1,11
Éléments nucléés/mm3 - moyenne - rangs	26,48 0,4 - 116
Profil oligoclonal (N / %) - présent - absent	3 (13,04) 20 (86,96)

Tableau 2: Résumé des caractéristiques biologiques de la cohorte de 29 patients NMO.
N = Nombre de patient.

3 – Attitudes thérapeutiques observées

a – Traitement de la poussée

Un traitement par **bolus de corticoïdes** (methylprednisolone 1g/j) par voie intra-veineuse pendant 3 à 5 jours était proposé dans la majorité des cas (n : 25). Certains premiers épisodes de NORB unilatérale ne se sont pas vu proposer de traitement spécifique (n : 4).

Lors du premier épisode de myélite, les EP ont été réalisés dans **29,4%** des cas (n: 5) après 5 jours de methylprednisolone, en cas d'absence d'amélioration clinique.

b – Traitement de fond avant la mise sous RTX

Les données sont manquantes pour les 2 patients de Montpellier en ce qui concerne leur prise en charge thérapeutique avant la mise sous RTX.

Le tableau 3 est un récapitulatif des traitements de fond administrés aux 27 patients, en première, deuxième et troisième ligne pour la prise en charge de la NMO.

	Traitement N°1 N (%)	Traitement N°2 N (%)	Traitement N°3 N (%)
MMF	4 (14,81)		
AZA	4 (14,81)	1 (3,70)	
CPP	4 (14,81)		
RTX	13 (48,14)	11 (40,74)	5 (18,51)
Mitoxantrone	0	2 (7,4)	
Immunomodulateurs (INF b, AG)	2 (7,4)	2 (7,4)	

Tableau 3: Résumé des traitements de fond utilisés dans la cohorte de 27 patients.
MMF = mycophénolate mofétil. AZA = Azathioprine CPP = cyclophosphamide
N = Nombre de patient

Le relais avec une nouvelle thérapeutique a toujours été effectué devant un échec du traitement précédent, avec survenue d'une ou plusieurs poussées. Nous ne retrouvons pas, dans notre cohorte, de relais secondaire à des effets indésirables.

Il ne ressort pas de cette analyse un comportement centre-dépendant dans la prescription d'un premier traitement de fond.

B / Analyse comparative

1 – Objectif principal: Évaluation de l'ensemble de la population

a – Les poussées avant et après la mise sous RTX (Figure 1)

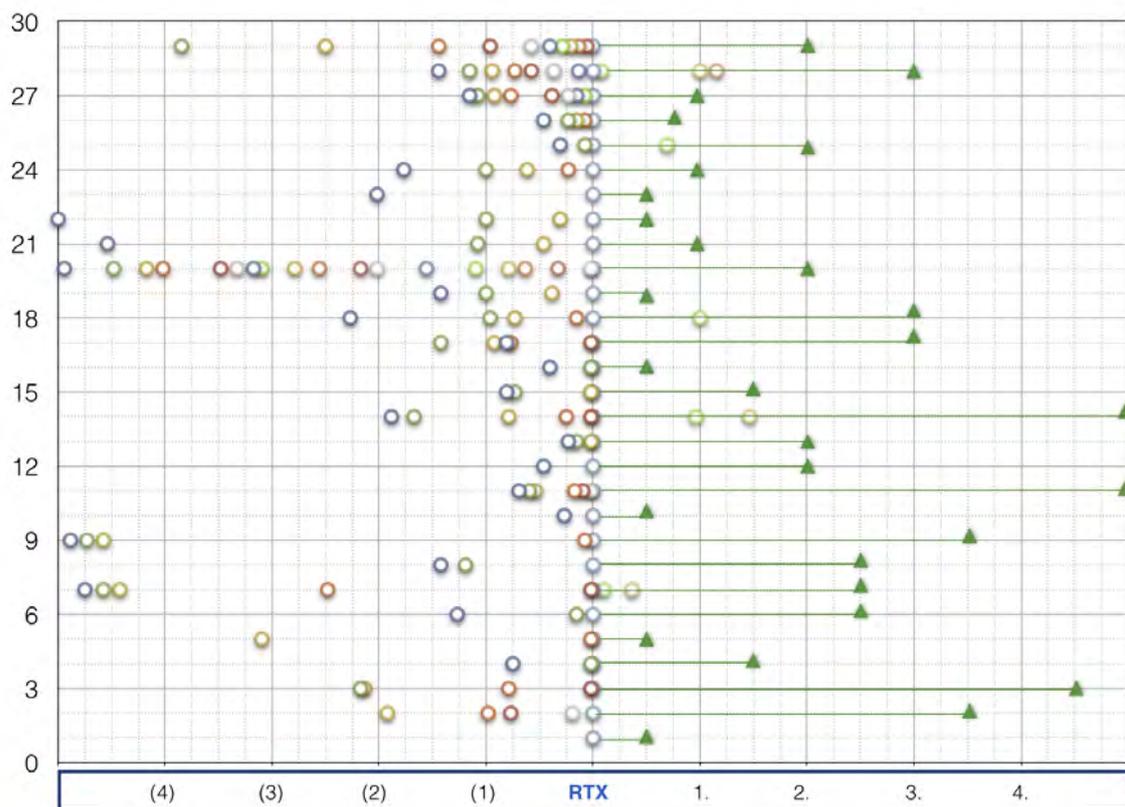


Figure 1 : Poussées chez les patients présentant une NMO, avant et après la mise sous RTX.

○ = Poussée

— = durée du traitement par RTX

▲ = fin de suivi

Le **taux annualisé de poussée** est **significativement diminué** après la mise en route d'un traitement par RTX dans notre population de 29 patients (Tableau 4)

Taux annualisé de poussée avant RTX - Moyenne - (DS)	Taux annualisé de poussée après RTX - Moyenne - (DS)	Z	p
2,57 (2,19)	0,10 (0,25)	4,703	0,000003

Tableau 4 : Taux annualisé de poussée (TAP) avant et après la mise sous RTX

5 patients (17,24%) présenteront une poussées ou plus après la mise sous RTX.

- 2 patients présenteront une poussées après la mise sous RTX (**6,89% des patients**)
- 2 patients présenteront deux poussées après la mise sous RTX (**6,89% des patients**)
- 1 patient présentera 3 poussées après la mise sous RTX (**3,44% des patients**)

Les 24 autres patients (82,76) ne présenterons pas de poussées sur l'ensemble du suivi.

Le **tableau 5** détaille les caractéristiques démographiques du groupe de patients ayant présenté des poussées et du groupe de patients indemne de toute poussée après la mise en route d'un traitement par RTX.

	Poussées post-RTX (N = 5)	Pas de poussées post-RTX (N = 24)	Total (N = 29)
Sexe			
- Homme (N / %)	0 (0)	4 (16,67)	4 (13,8)
- Femme (N / %)	5 (100)	20 (83,3)	25 (86,2)
Âge mise sous RTX			
- moyenne	35	42,67	41,3
- rangs	17 - 51	20 - 80	17 - 80
- DS	13,6	15,12	14,86
Durée d'E° avant RTX (mois)			
- moyenne	25,20	59	53
- rangs	5 - 53	4 - 396	4 - 39
- DS	17,91	91,80	84,48
Poussées avant RTX			
- moyenne	4,40	5,04	4,93
- rangs	2 - 7	1 - 23	1 - 23
- DS	1,95	5,03	4,62
Protocole RTX (N /%)			
- 1000mg	2 (40)	24 (82,7)	26 (89,6)
- 375mg/m ²	3 (60)	9 (17,3)	12 (10,4)

Tableau 5: Comparaison des données entre les patients ayant présenté des poussées après la mise sous RTX et les patients n'en ayant pas présenté.
DS = déviation standard. N = nombre de patient

b – Évolution de l'EDSS (Tableau 6)

Les données sur l'évolution de EDSS sont manquantes pour les 2 patients de Montpellier et les 4 patients de Bordeaux.

Nous mettons en évidence une diminution statistiquement significative de l'EDSS entre l'évaluation lors de la mise sous RTX et l'évaluation lors de la dernière consultation de suivi.

EDSS à la mise sous RTX	EDSS lors du dernier suivi	Z	p
5,48 (1,92)	4,74 (2,14)	2,803	0,005

Tableau 6 : Évolution de l'EDSS entre la mise sous RTX et la dernière consultation de suivi pour 23 patients

9 patients sur 23 (**39,13%**) ont vu leur EDSS s'améliorer. 14 patients (**60,87%**) ont eu une stabilisation de l'EDSS. **Aucun patient de notre cohorte n'a eu d'aggravation de l'EDSS** après la mise sous RTX, sur la totalité de notre suivi.

C – Suivi

Au cours des **24,83 mois de suivi**, nous avons pu observer différents comportements quant à la répétition des cycles de RTX :

- **21 patients (72,41%)** se sont vu proposer **un renouvellement des cycles** tous les 6 mois jusqu'à la fin de notre suivi.
- **6 patients (20,68%)** se sont vu proposer **un relais par un immunosuppresseur oral** type MMF au bout de 4 cycles de RTX en moyenne. Ce comportement était observé dans les centres de Bordeaux et de Poitiers.
- Seules **2 patientes (6,89%)** ont arrêté tout traitement de fond durant le suivi, dans le cadre d'un projet de grossesse. La première patiente a arrêté le traitement après 3 cycles complets et n'a pas présenté de poussée sur les 6 mois d'arrêt. La deuxième patiente a arrêté le traitement après seulement 1 cycle. Elle n'a pas présenté de poussée dans les 6 mois de suivi qui ont été réalisés ensuite. Nous n'avons pas de données sur la poursuite du suivi.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté sur la durée du suivi.

Quelques cas de nausées au moment de la perfusion ont été rapportés.

2 – Objectif secondaire: Analyse en sous-groupes (Tableau 7)

Le sous-groupe “**RTX en première intention**” est constitué des 13 patients et le sous-groupe “**RTX en deuxième intention et plus**” est constitué de 16 patients.

	RTX 1ère	RTX 2ème/+	Z	p
Homme	1	3		
Femme	12	13	0,504	0,614
Total	13	16		
Âge				
- moyenne	44,31	38,94	0,482	0,629
- (DS)	(18,11)	(11,66)		
Durée E° avant RTX (mois)				
- moyenne	47,62	57,69	-1,841	0,065
- (DS)	(105,9)	(65,69)		
Poussées avant RTX				
- moyenne	3,08	6,50	-2,28035	0,022*
- (DS)	(1,44)	(5,70)		
Taux annualisé de poussées avant RTX				
- moyenne	2,39	2,72	0,504	0,614
- (DS)	(1,35)	(2,73)		
Taux annualisé de poussées après RTX				
- moyenne	0,06	0,14	-0,276	0,782
- (DS)	(0,15)	(0,32)		

Tableau 7: Comparaison des 2 sous-groupes de patients « RTX en première intention » versus « RTX en seconde intention ou plus »

* : valeur significative avec $p < 0,05$. DS = Déviation standard.

Nos deux populations étaient superposables en ce qui concerne l'âge de mise sous RTX et le sexe. Mais **nous ne mettons pas en évidence de supériorité d'efficacité du RTX en première intention par rapport à une deuxième intention ou plus.**

Il existe par contre des données qui ont attiré notre attention, ayant justifié une analyse plus approfondie de la composition de chacun des sous-groupes.

- Nous retrouvons un **taux annualisé de poussée avant la mise sous RTX superposable entre les 2 sous-groupes**, soit une activité de la maladie identique entre patients naïfs de traitement de fond (sous-groupe 1) et patients recevant déjà une première voir une deuxième ligne de traitement (sous-groupe 2).

- **La durée d'évolution avant la mise sous RTX est superposable dans les deux groupes (47,62 mois versus 57,69 mois)**, laissant ainsi supposer une gravité moindre de la maladie dans le groupe 1, permettant une attente de plus de 47 mois avant la mise en route d'un traitement de fond. Cette durée moyenne d'évolution du groupe 1 est très allongée par les résultats d'une patiente atypique, ayant évolué 396 mois, soit 33ans, avant la mise en route du RTX. Elle a présenté un épisode de myélite à l'âge de 40 ans, en 1979. Elle a présenté par la suite 3 épisodes de NORB sur 33 ans, soit en moyenne un événement tous les 10 ans. En juin 2012, elle présentera un nouvel épisode de myélite sévère qui conduira à rechercher le diagnostic de NMO et débiter un traitement par RTX une fois celui-ci confirmé. Si nous ne tenons pas compte de la durée d'évolution de cette patiente qui représente un cas très particuliers au sein du groupe 1, la durée moyenne d'évolution avant RTX passe de **47,62 mois à 18,58 mois** (DS : 16,75).

La durée d'évolution de la maladie avant la mise en route d'un premier traitement de fond dans le groupe 2 (en nous basant sur les données de 13 patients sur 16, les données étant manquantes pour 3 patients) est de **17,77 mois** (DS : 20,54).

Les durées moyennes d'évolution avant la mise en route d'une premier traitement de fond sont donc superposables dans nos deux groupes, comme nous le présente la figure 2.

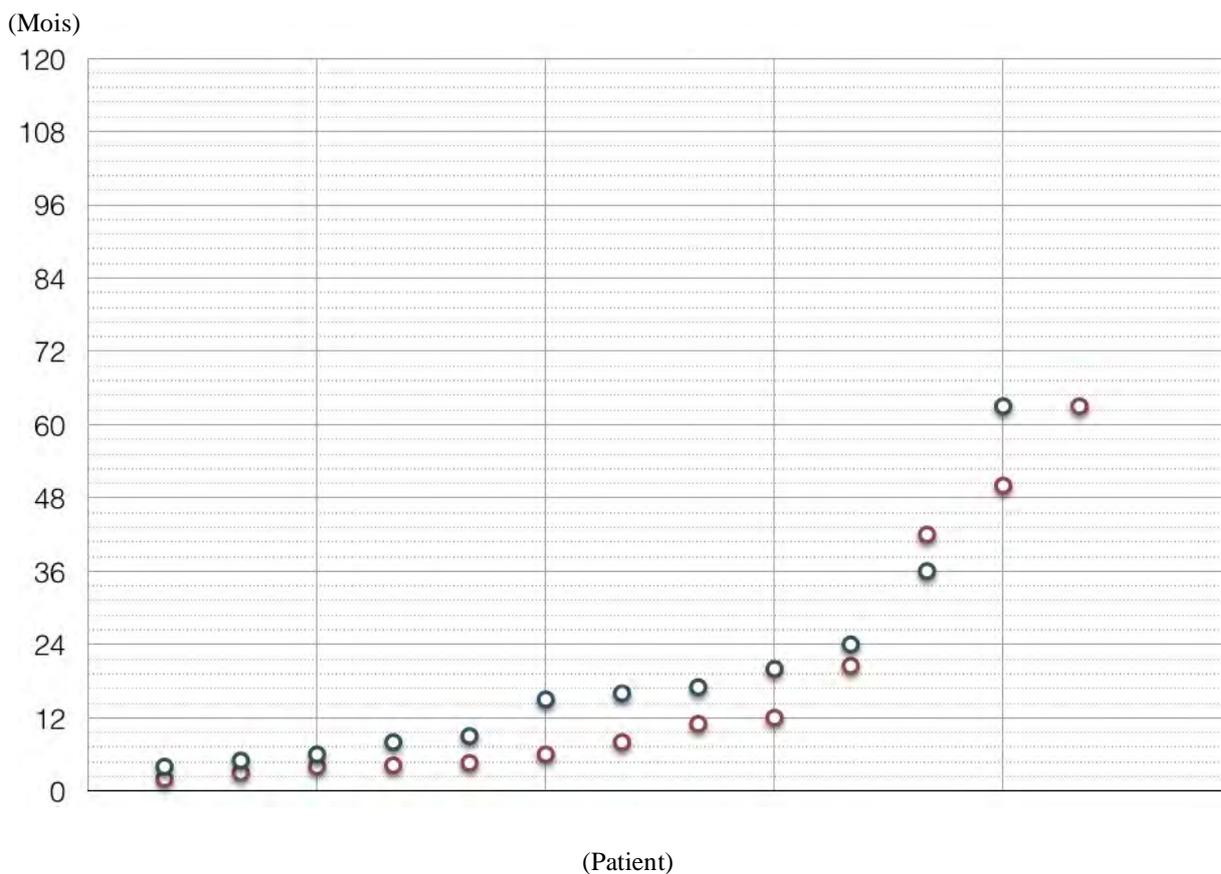


Figure 2 : Durée d'évolution de la maladie pour chaque patient, entre le premier événement clinique et la mise en route d'un premier traitement de fond

- = sous-groupe "RTX 1^{ere} intention"
- = sous-groupe "RTX 2^{eme} intention/+"

- **L'EDSS lors de la mise sous RTX** est superposable pour les 2 groupes : **5,5 (DS : 1,70)** pour le sous-groupe 1 et **5,45 (DS : 2,21)** pour le sous-groupe 2. Nous n'avons pas pu réunir assez de données pour évaluer un EDSS lors de la mise en route du premier traitement de fond pour le sous-groupe 2. L'EDSS lors de la consultation de suivi présente par contre un écart plus important : **4,37 (DS : 2,02)** pour le sous-groupe 1 et **5,14 (DS : 2,3)** pour le sous-groupe 2.

V – DISCUSSION

Dans le cadre de notre étude rétrospective, nous avons pu observer **une diminution statistiquement significative du taux annualisé de poussée après traitement par RTX, pour nos patients diagnostiqués NMO ou NMOSD, ainsi qu'une amélioration ou une stabilisation du handicap, mesuré par échelle EDSS.**

Sur une durée moyenne de suivi de **24,83 mois**, la majorité des patients (**24 sur 29**) n'a pas présenté de poussée et les autres ont eu une réduction moyenne du taux annualisé de poussée de **73,6% (30 – 90,7%)**.

A/ Analyse descriptive

1 - Généralités

Notre cohorte est représentative de la population de patients atteints de NMO, décrite dans les deux principales études épidémiologiques ^(1,14) (Tableau 8) en ce qui concerne :

- **la prédominance féminine** avec un sex-ratio de **6,25 :1**. Celui-ci varie de 3 à 9 :1 selon les études.

- **le pourcentage de patients NMO séronégatifs de 17,3%**. Ceux-ci représentent 20 à 30% des patients NMO dans les études de cohorte.

- **l'âge de la première poussée** compris entre 25 et 45 ans pour **68,9%** des patients. Ceci est en adéquation avec les données actuelles, rapportant un début habituel de la maladie vers l'âge de 35ans.

En ce qui concerne le **premier événement clinique**, la fréquence des myélites (**58,6%**) est plus importante que dans les données précédemment décrites (45% de myélite et 46% de NORB). Il est probable que notre méthode de recueil de données, se limitant aux services de neurologie, n'ait pas permis d'inclure les patients NMOSD n'ayant présenté qu'un épisode de NORB. Il semble également possible qu'un recueil de données se basant sur la lecture des dossiers n'ait par permis de retrouver tous les premiers épisodes de NORB non sévère, l'entrée de la maladie se faisant ensuite via un épisode de myélite.

	NMO
Gender, n (%)	
Female	94 (75.2)
Male	31 (24.8)
Ethnicity, n (%)	
White	74 (87)
Nonwhite	11 (13)
Initial topography, n (%)	
Spinal	57 (45.6)
Optic	46 (36.8)
Optic and spinal	22 (17.6)
Age at onset, y	
Mean \pm SD	34.5 \pm 13.2
Median	34.7
Range	4-66
Distribution, n (%)	
0-18	12 (9.6)
19-29	37 (29.6)
30-49	56 (44.8)
>50 y	20 (16)

Tableau 8: Caractéristiques démographiques des 125 patients atteints de NMO. Cohorte française.⁽¹⁴⁾

2 – Analyse du LCR

Classiquement, l'analyse du LCR des patients atteints de NMO retrouve une pléiocytose associée à une hyperprotéinorachie.

- Nos résultats de **cytologie du LCR** sont superposables à ceux publiés dans les principales études épidémiologiques : Nos patients ont une cellularité moyenne de **26,48 éléments nucléés/mm³**. Dans l'étude française⁽¹⁴⁾, l'analyse du LCR montre la présence en moyenne de 23 lymphocytes/mm³.

- Nos patients présentent également une **protéinorachie** identique à celles classiquement publiées ; celle retrouvée par l'équipe française⁽¹⁴⁾ étant la même à **0,54g/L** en moyenne.

Un **profil oligoclonal**, mis en évidence pour seulement **13,04%** des patients de notre cohorte, est par contre plus rare que les valeurs habituellement décrites : **23,8%** pour l'équipe française ⁽¹⁴⁾ et **33%** pour la Mayo Clinic ⁽¹⁾. Nous avons fait le choix dans notre étude de ne retenir que l'analyse du LCR réalisée lors de la première poussée. Les études publiées ne précisent pas à quel moment ont été prélevés les LCR. Or, il est maintenant connu que les bandes oligoclonales peuvent apparaître et disparaître au cours de l'évolution de la NMO, sans que ces variations n'aient d'impact sur l'activité de la maladie ⁽³³⁾. Il est important de souligner que la recherche de synthèse intra-thécale d'immunoglobuline a surtout un rôle dans le **diagnostic différentiel avec la SEP** qui en présente dans plus de 85% des cas.

3 – Attitudes thérapeutiques

a - Traitement de la poussée

En l'absence d'essais cliniques randomisés, l'administration de **bolus de methylprednisolone** est la pratique classiquement observée et recommandée dans la littérature. Notre analyse confirme qu'il s'agit de la thérapeutique proposée devant un premier événement inflammatoire démyélinisant puisqu'elle est administrée dans **86,2%** des cas ; les patients non traités sont des cas de NORB unilatérale non sévère.

L'efficacité des **échanges plasmatiques** dans le traitement des poussées de NMO a été mise en évidence dans plusieurs essais dont un essai randomisé en double-aveugle contre placebo ^(105,106). Notre analyse confirme que la pratique de ces EP est reconnue puisque **29,4%** des patients en bénéficieront après 5 jours de corticothérapie intra-veineuse, dans le cadre de leur premier épisode de myélite. Nous n'avons pas assez de données sur la fréquence de réalisation des EP lors de poussées suivantes pour faire une analyse pertinente. Il se dégage tout de même de notre recueil que les EP sont réalisés plus fréquemment et de manière plus précoce dans tous les centres lorsque le diagnostic de NMO est certain. Une fois le diagnostic posé, la notion de « sévérité de chaque poussée » est dans l'esprit de tous les soignants et conduit à agir de manière plus incisive pour arrêter le processus inflammatoire. Cette attitude souligne la nécessité de faire un diagnostic différentiel rapide entre NMO et SEP : à l'inverse de la NMO, seule 10% des poussées graves de SEP conduisent à la réalisation d'EP.

b - Traitement en prévention des poussées

Comme nous l'avons détaillé dans le paragraphe « Traitement », il n'existe pas à ce jour de protocole codifié pour la prévention des poussées dans la NMO. Il n'a pas non plus été publié d'étude observationnelle sur les habitudes de prescriptions en première ligne dans les différents centres.

Nos résultats vont dans le sens de ce manque de données, en mettant en évidence une **grande hétérogénéité des traitements proposés en première ligne** : nous retrouvons une répartition identique de 15% de MMF, 15% d'AZA et 15% de CPP (Tableau 3). Nous n'avons pas retrouvé d'habitude de prescription spécifique à chaque centre.

Le RTX semble proposé dans près de la moitié des cas en première intention (48,14%). Mais nos résultats sont biaisés puisque nous n'avons retenu pour notre étude que les patients ayant bénéficié d'au moins un cycle de RTX.

B/ Analyse comparative

1 – Objectif principal : Ensemble de la cohorte

Nous avons réuni une cohorte de **29 patients**, ce qui représente la deuxième plus grande cohorte de patients atteints de NMO traités par RTX après celle publiée par l'équipe de Kim⁽⁹⁹⁾ (30 patients). Notre suivi moyen de **24,83 mois** après le cycle d'induction de RTX dépasse également la durée moyenne de suivi des études rétrospectives publiées ; seule l'équipe de Bedi allant au-delà avec un suivi moyen de 32,5 mois⁽⁹⁶⁾.

a - Les poussées sous RTX

17,24% des patients de la cohorte (**n = 5**) ont présenté une ou plusieurs poussées après la mise en route du traitement par RTX. **82,76%** des patients (**n = 24**) ne présenteront aucun événement pendant toute la durée du suivi.

Le taux annualisé de poussées est significativement diminué après la mise sous RTX, passant de **2,57 (DS : 2,19)** à **0,10 (DS : 0,15)** ($p = 0,000003$). **Ce résultat est concordant avec les résultats des études déjà publiées et est en faveur d'une efficacité du RTX dans la prévention des poussées de NMO.**

Parallèlement, l'analyse du score EDSS met en évidence une **diminution statistiquement significative du handicap des patients** après mise en route du traitement par RTX.

Mais malgré l'apparente efficacité du RTX, des poussées sont tout de même survenues. Si nous focalisons notre attention sur les 5 patients ayant présenté des poussées après la mise en route d'un traitement par RTX, nous pouvons retrouver quelques caractéristiques communes (tableau 9) :

	Patient 7	Patient 14	Patient 18	Patient 25	Patient 28	Moyenne
Âge début maladie	38	26	15	51	35	32,8
Taux annualisé de poussées avant RTX	1,13	3	1,6	4,8	4,6	3,04
Traitements pré-RTX	Mycophénolate	0	Mycophénolate	0	Mycophénolate	
Nbre de cycle RTX avant poussée	1	1 perf/semaine pendant 2 semaines	1 perf/semaine pendant 4 sem	1 perf/semaine pendant 4 sem	1 perf/semaine pendant 4 sem	
Délai entre cycle de RTX et poussée	5	5	48 mois	11 mois	4	

Tableau 9 : Récapitulatif des données concernant les patients ayant présenté des poussées après la mise en route du traitement par RTX.

- **un début plus précoce de la maladie avec une moyenne de 32,8 ans** : La moyenne d'âge au diagnostic dans le groupe n'ayant pas présenté de poussées est de **37,46**. L'âge jeune n'a jamais été décrit comme facteur de mauvais pronostic dans les études descriptives publiées. Il n'existe pas non plus de description de l'âge des patients ayant présenté des poussées dans les précédentes études sur RTX et NMO. Il serait intéressant d'explorer plus avant cette donnée : l'âge jeune au premier événement clinique est-il un facteur de risque de gravité de la NMO ou un facteur de risque de mauvaise réponse au RTX ? La réponse à cette question nous permettrait de modifier notre attitude thérapeutique, en étant plus incisif dans le traitement des patients débutant la maladie plus tôt ou en se tournant vers d'autres thérapeutiques que le RTX.

- **un taux annualisé de poussée plus élevé de 3,04 (DS : 1,69) avant la mise sous RTX** : Celui-ci est de **2,48** (DS : 2,30) dans le groupe n'ayant pas présenté de poussée. Comme nous avons pu le détailler dans le paragraphe « pronostic », un intervalle court entre les premières poussées et un taux annualisé de poussées supérieur à 0,7 sont des facteurs de risque de mauvais pronostic. Il serait nécessaire d'affiner ces critères afin de définir une population présentant une maladie plus agressive. Il pourrait alors être intéressant de rechercher l'intérêt d'une association entre RTX et un autre traitement immunosuppresseur, en entretien, chez ce sous-groupe de patients de plus mauvais pronostic.

- **des cycles de perfusion de RTX incomplets ou non renouvelés**. 1 patient a présenté une poussée après un cycle incomplet de 2 perfusions hebdomadaires à 375mg/m² et 2 patients ont présenté une poussée respectivement 11 et 48 mois après le cycle d'induction par RTX, celui-ci n'ayant pas été renouvelé au bout de 6 mois.

L'équipe japonaise de Kim ⁽⁹⁹⁾ ainsi que celle de Pellfolker ⁽⁹⁸⁾, ont avancé l'hypothèse que les rechutes sous RTX seraient d'avantage liées à un « sous-traitement » qu'à une résistance vraie des patients au RTX. L'efficacité thérapeutique du RTX passe par une déplétion de LB, et il est nécessaire que cette déplétion soit maintenue dans le temps. Les deux équipes ont réalisé un monitoring du taux de LB après perfusion de RTX. Ils ont pu mettre en évidence que les poussées survenaient lors de la ré-ascension des LB. Il est donc nécessaire de répéter les perfusions avec un délai moyen de 6 à 8 mois afin de maintenir cette déplétion.

La vitesse de ré-ascension des LB présentant une grande variabilité individuelle, il est possible de proposer un monitoring des LB afin d'établir un délai inter cycle adapté à chaque patient. Cette approche expose au risque d'une ré-ascension de LB découverte lors du monitoring, entraînant un risque de poussée avant qu'un nouveau cycle de RTX ne permette une nouvelle déplétion de LB au bout de 2 semaines en moyenne.

L'équipe de Greenberg ⁽¹⁰⁰⁾ a montré que des petites doses de RTX sont responsables d'une ré-ascension précoce de LB, justifiant la nécessité absolue de réaliser un cycle d'induction complet pour obtenir une efficacité maximale dans la prévention des poussées.

- **Des poussées précoces après le cycle d'induction par RTX.** 3 des 5 patients présenteront une poussée moins de 6 semaines après le cycle d'induction de RTX.

Il a été mis en évidence une augmentation transitoire paradoxale des lymphocytes B et de BAFF (systemic B-cell activating factor) dans les 2 semaines suivant la perfusion de RTX, avant que s'installe une déplétion dans les 4 à 12 semaines ⁽¹⁰⁷⁾.

Nous savons également que la molécule CD20⁺ n'est pas exprimée par les plasmocytes parfaitement différenciés, le RTX n'a donc pas d'action sur ce sous-groupe de lymphocytes, expliquant le délai nécessaire après une perfusion pour éliminer les anti-corps anti-AQP4.

Il semble donc compliqué de juger de l'efficacité du RTX uniquement sur des poussées précoces.

Il pourrait être discuté le maintien ou l'introduction d'une autre thérapie immunomodulatrice ou immunosuppressive, en association avec le RTX, le temps que soit atteinte la déplétion de lymphocytes B.

b – Les protocoles de traitement par RTX

Une majorité des patients de notre cohorte (**89,6%**) a bénéficié du protocole à 1000mg. Les centres de Toulouse et de Poitiers ne proposent que ce protocole alors que le centre de Bordeaux proposait plus régulièrement le protocole à 375mg/m². Dans les études publiées, la tendance est vers une utilisation plus fréquente du protocole à 1000mg dans le temps, sans que ce choix ne se base sur aucune donnée concrète.

Dans notre étude, la fréquence du protocole à 375mg/m² est plus élevée dans le groupe ayant présenté des poussées (**60% versus 17,3%**). Nos données sont trop faibles pour permettre de conclure à une supériorité du protocole à 1000mg, mais il serait nécessaire d'approfondir les recherches dans cette voie.

72,41% des patients de notre cohorte (n = 21) a poursuivi les cycles de RTX de manière régulière durant l'ensemble du suivi moyen de 25,75mois.

20,68% des patients (n = 6) ont bénéficié d'un relais par MMF après une moyenne de 4 cycles de RTX soit un an de traitement. Cette attitude concerne 3 patients de Bordeaux et 3 patients de la cohorte de Poitiers. Ces patients n'ont pas présenté de poussées après l'arrêt du RTX, l'effet bénéfique sur le taux annualisé de poussées semblant se poursuivre.

Cette attitude n'a été validée par aucun essai dans la NMO et le choix reste libre pour le soignant de poursuivre le RTX ou de proposer un relais. Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe sur les voies d'actions du RTX dans la NMO (page ...) l'hypothèse d'une régulation des cellules présentatrices de l'antigène par le RTX semble séduisante et permettrait d'expliquer la rémanence d'activité du RTX sur la prévention des poussées après son arrêt.

Il est important de noter que dans notre cohorte toulousaine, certains patients ont reçu jusqu'à 10 cycles et n'ont pas présenté d'effet indésirable rare ou grave. Les données de la littérature vont d'ailleurs dans ce sens en ne mettant pas en évidence d'augmentation du risque d'effet secondaire avec la durée de traitement. Il ne semble pas alors être plus risqué, au vu des données actuelles, de poursuivre les cycles de RTX sans relais.

2 – Objectif secondaire : Analyse en sous-groupe

Notre souhait de valider l'hypothèse selon laquelle le RTX administré en première intention permet un meilleur contrôle de la maladie par rapport à une administration plus tardive, s'est basé sur tendance donnée par la littérature.

- L'étude de Bedi ⁽⁹⁶⁾, menée sur 23 patients, a inclus 8 patients qui ont bénéficié de RTX précoce. Sur ces 8 patients, seul un présentera une poussée après la mise sous RTX. A l'inverse, dans le groupe de patients traité en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, 7 patients sur 15 présenteront une poussée.

- Dans l'étude de Jacob ⁽⁹⁵⁾, les 2 patients traités en première intention par RTX n'ont pas présenté de poussées ; les poussées constatées surviendront chez les patients présentant la plus longue durée d'évolution avant la mise en route du RTX.
- Cassinotto présente en 2007 un échec de prise en charge de NMO par RTX chez une patiente évoluant depuis 6 ans et demi et ayant présenté 19 poussées avant la mise en route du protocole d'induction. La patiente a présenté 7 poussées sur un suivi de 24 mois, alors même que ces suivi biologiques mettaient bien en évidence une déplétion en lymphocytes CD20 ⁽¹⁰⁸⁾.

Dans notre étude, **nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les taux annualisés de poussées post-RTX de nos deux sous-groupes**, ne nous permettant pas de conclure à une supériorité d'efficacité du RTX administré en première intention par rapport à une administration plus tardive. La taille limitée de nos groupes (13 et 16 patients) ainsi que la présence de variables très étalées ont conduit à un recoupement des résultats, ne permettant pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

Nous avons pourtant été interpellés par certains résultats apparaissant lors de notre analyse.

Le taux annualisé de poussée avant la mise en route du RTX est identique dans les deux sous-groupe. Cette constatation signifie qu'il existe une activité identique de la maladie entre patients naïfs de traitement de fond (sous-groupe 1) et patients recevant déjà une première voir une deuxième ligne de traitement autre que le RTX (sous-groupe 2).

Ce résultat peut être expliqué par deux hypothèses :

- Les patients du sous-groupe 1 présentaient une maladie moins sévère que le sous-groupe 2.
- Les traitements de fond autre que le RTX, administrés au groupe 2, ne permettaient pas un contrôle de la maladie.

Comme nous le présentons dans les résultats, la **durée d'évolution** moyenne avant la mise en route d'un premier traitement de fond (**18,58 mois** (DS : 16,75) versus **17,77** DS : 20,54)), ainsi que l'**EDSS** avant la mise en route du RTX (**5,5** (DS :1,70) versus **5,45** (DS :2,21)) sont superposables dans les 2 groupes. Ces deux arguments tendent à nous confirmer que **les deux sous-groupes sont identiques en termes d'agressivité de la maladie.**

Le taux annualisé de poussée avant RTX est superposable dans les 2 sous-groupes, mais pour une durée d'évolution de la maladie bien différente (si nous ne tenons pas compte du cas particulier du sous-groupe 1.)

- Les patients du sous-groupe 1 ont un taux annualisé de poussée de **2,39** après **18,58 mois d'évolution**. Ce taux est diminué à **0,06** après une **moyenne de 23,07 mois de traitement par RTX** soit après **41,65 mois d'évolution depuis le premier événement clinique.**

- Les patients du sous-groupe 2 ont un taux annualisé de poussée de **2,72** après **57,69 mois d'évolution**. Ce taux est diminué à **0,14** après une **moyenne de 26,25 mois de traitement par RTX** soit après **83,94 mois d'évolution depuis le premier événement clinique.**

Malgré l'absence de mise en évidence d'une supériorité d'efficacité du RTX lorsqu'il est mis en première intention, ce travail tend à montrer que le RTX permet d'atteindre un taux annualisé de poussée proche de zéro beaucoup plus efficacement que les autres thérapeutiques proposées en première intention. **Ceci a permis aux patients du groupe 1 de gagner plus de 40 mois d'évolution à un taux annualisé moyen de poussées de 2,72.**

L'évaluation de l'EDSS de suivi dans chaque sous-groupe souligne également cette différence de bénéfice. Il existe une **amélioration plus marquée de l'EDSS** dans le sous-groupe 1, passant de **5,5 à 4,3 soit un gain de 1,2 point en 23,07 mois**. Cette amélioration n'est que de **0,3 point (5,4 à 5,1) en 26,25 mois** dans le sous-groupe 2. Le RTX serait alors plus efficace pour améliorer le handicap lié à la NMO en administration précoce, comme l'avait montré l'équipe de Ip ⁽⁹⁷⁾. Ils mettent en évidence une stabilisation de l'EDSS chez tous les patients NMO après la mise en route d'un traitement par RTX. Mais plus spécifiquement, il retrouve une régression du score EDSS chez les patients NMOSD ou ayant une NMO évoluant depuis moins de 2 ans.

Dans la cohorte toulousaine, le choix a été fait de traiter précocement par RTX les patients NMOSD à la lumière des résultats des études déjà publiées. Cette démarche semble avoir permis, pour les quatre patients NMOSD, une prévention de l'évolution vers une NMO certaine, ceux-ci n'ayant pas présenté de nouvelle poussée sur les 24 mois de suivi.

Ces résultats abondent dans le sens d'une recherche précoce de la présence d'anticorps anti-AQP4 dans le plasma de patients présentant des épisodes de myélites transverses ou de NORB ne répondant pas aux critères de Wingerchuk. Si le patient est considéré comme présentant une SEP, il risquerait de recevoir un traitement par Interféron ou acétate de glatiramère qui, en plus d'être inefficace, peut aggraver sa pathologie, comme nous l'avons développé dans le paragraphe des traitements.

3 - Physiopathologies différentes dans la neuromyérite optique ?

Il existe dans la littérature des cas de patients pour lesquels le RTX ne permet pas de prévenir les poussées. À la lumière de la physiopathologie de la NMO que nous avons détaillée, l'inefficacité du RTX laisse sous-entendre que l'immuno pathogénicité de la NMO peut varier d'un patient à l'autre ⁽¹⁰⁹⁾. Il a été montré que la déplétion en lymphocytes B améliore l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) induite par une MOG (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) impliquant une réponse à médiation humorale, alors qu'elle aggrave l'EAE induite par une MOG impliquant une réponse à médiation cellulaire ⁽¹¹⁰⁾.

Il a également été retrouvé des lymphocytes T anti-AQP 4 pathogènes lors de l'administration expérimentale à l'animal ⁽¹¹¹⁾. Les patients échappant au traitement par RTX pourraient donc être des patients avec une NMO médiée par des lymphocytes T anti-AQP 4.

Dans notre étude, nous pouvons juste souligner que les 5 patients NMO ayant présenté des poussées sous RTX présentaient une sérologie anti-AQP-4 positive, n'orientant pas vers un mécanisme à médiation cellulaire. Mais la sérologie anti-AQP-4 étant fluctuante durant l'évolution de la NMO, il n'est pas encore possible d'avancer que les patients séronégatifs sont des patients présentant une NMO à médiation cellulaire et qu'à l'inverse, les patients séropositifs présentent une NMO à médiation humorale. Ces hypothèses restent encore à être explorées.

4 - Tolérance et effets indésirables du traitement.

La tolérance du RTX chez l'ensemble de nos patients a été excellente, en accord avec les données déjà publiées. Aucun effet indésirable grave ou justifiant l'arrêt du traitement n'a été rapporté. Même si notre étude n'a pas été désignée comme une étude de tolérance, nous retrouvons une meilleure tolérance du RTX par rapport au MMF pour les patients ayant été traités par les deux thérapeutiques.

Avec le rythme de 2 à 4 perfusions tous les 6 mois, nous sommes face à un traitement qui n'a qu'un faible impact négatif sur la qualité de vie.

Il serait nécessaire de réaliser une étude prospective afin de recueillir de manière plus exhaustive des effets indésirables plus modérés (troubles digestifs, troubles infectieux...) qui n'ont pas été retrouvés à posteriori lors de la lecture des dossiers dans notre étude.

Dans les deux études prospectives publiées ^(98,99), les patients ont présenté dans 40 à 50% des cas une réaction à type d'hypotension au moment du cycle d'induction, bien contrôlée par la méthylprednisolone. Sur les 24 mois de suivi, 40% des patients a présenté un épisode d'infection : naso-pharyngites, urétrites, infections bronchiques hautes ou basses, réactivation d'un herpès génital. Un seul cas de décès a été rapporté : le patient a présenté une défaillance cardio-vasculaire dans les 3 jours suivant la deuxième perfusion de RTX.

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) reste un effet rare mais gravissime. Aucun cas de LEMP n'a encore été rapporté chez les patients NMO traités par RTX. Une étude rapporte la survenue de LEMP chez 2 patients suivis pour LED, 1 patient présentant une vascularite systémique et 23 patients suivis pour lymphome, traités par RTX systémique ⁽¹¹²⁾. Ces patients ont probablement reçu des thérapeutiques immunosuppressives avant et en association avec le RTX. De même que le LED et le lymphome sont des pathologies exposant au risque de LEMP en dehors de toute thérapeutique.

Il nous faut rester extrêmement vigilant quant au risque de LEMP chez nos patients souffrant de NMO traitée par RTX. Il semble justifié de réaliser une sérologie JC chez tous les patients qui vont recevoir un traitement par RTX. Il pourra ensuite être discuté la réalisation d'une surveillance clinique rapprochée ainsi que d'une IRM encéphalique de surveillance tous les 3 à 6 mois, à la recherche de signes précoces de LEMP, chez les patients avec une sérologie positive. Cette surveillance pourra être renforcée chez les patients présentant comme antécédents la prise de traitements immunosuppresseurs tels que la mitoxantrone.

Nous avons encore peu de recul sur l'effet à long terme de la répétition de perfusion de RTX tous les 6 mois sur l'immunité. En pratique rhumatologique, il semblerait que le taux d'IgG tendrait à diminuer chez les patients ayant reçu 5 à 7 cycles de RTX, mais cette diminution ne s'accompagne pas d'une augmentation de la fréquence des infections ⁽¹¹³⁾.

5 - Coût du traitement

Une perfusion de 1000mg RTX (protocole Olympus) coûte 2 600€. Chaque patient reçoit en moyenne 4 perfusions par an soit un coût annuel de 10 400€.

Nous savons maintenant dans quelle mesure la NMO non traitée est responsable d'un handicap précoce et majeur, avec plus de la moitié des patients présentant des troubles de la marche sévères et une baisse d'acuité visuelle profonde et bilatérale à 5ans.

Si l'efficacité du RTX dans la prévention de survenue des poussées et la progression du handicap est confirmée par une étude prospective à grande échelle, la réalisation d'une étude désignée pour l'analyse du coût d'un traitement de première ligne par RTX chez les patients

NMO et NMOSD serait alors intéressante. L'efficacité du RTX, mise en évidence dans notre étude, laisse supposer une future place prépondérante de cette thérapeutique dans la prise en charge de la NMO. Même si le RTX est une thérapeutique coûteuse en comparaison aux thérapeutiques génériques comme l'azathioprine, son efficacité peut permettre de réduire le coût des hospitalisations à chaque poussée et des échanges plasmatiques, sans compter le coût de la prise en charge du handicap à plus long terme.

V – CONCLUSION

Bien que plusieurs études aient déjà suggéré l'efficacité du RTX dans la prévention des poussées chez les patients atteints de NMO, aucun essai randomisé à grande échelle n'a été réalisé. De plus, l'efficacité du RTX n'a encore jamais été comparée à celle d'un autre traitement de fond.

Notre étude apporte des résultats intéressants, en accord avec les résultats des études déjà menées à petite échelle. La répétition de cycles de RTX a permis une diminution statistiquement significative de l'activité de la maladie et du handicap, tout au long des 24 mois de suivi, sur notre cohorte de 29 patients.

Par contre, de nombreuses interrogations persistent en ce qui concerne :

- Les modalités d'administration du RTX : dosage, rythme d'administration et durée.
- La place du RTX dans la chronologie des traitements de fond de la NMO : première ligne ou d'avantage. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de supériorité d'efficacité du RTX en administration première par rapport à une administration plus tardive en seconde ou troisième ligne.

Il sera encore nécessaire de réaliser plusieurs études pour répondre à ces interrogations, ainsi qu'une étude prospective multicentrique à grande échelle pour confirmer l'efficacité du RTX dans la prévention des poussées chez les patients atteints de NMO ou NMOSD et ainsi proposer le RTX comme traitement standard.

L'échelle EDSS : Echelle de Cotation du Handicap (EDSS : Expanded Disability Status Scale)

L'échelle EDSS, bien que critiquée, reste toujours le principal outil de cotation clinique commun à tous les neurologues pour juger l'évolution des patients.

L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels ; quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres.

Un score chiffré de sévérité croissante (0 à 6 ou 7) est donné à chaque paramètre fonctionnel (PF).

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF (Paramètre fonctionnel) et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide).

→ **0.0** Examen neurologique normal
(tous les PF à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).

→ **1.0** Pas de handicap, signes minimales d'un des PF
(c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).

→ **1.5** Pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF
(plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).

→ **2.0** Handicap minime d'un des PF
(un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).

→ **2.5** Handicap minime dans deux PF
(deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).

→ **3.0** Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation
(un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1)

→ **3.5** Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation
(1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2)

→ **4.0** Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos

→ **4.5** Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos

→ **5.0** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)

→ **5.5** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée

→ **6.0** Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire

→ **6.5** Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter

→ **7.0** Ne peut marcher plus de 5 m 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

→ **7.5** Incapable de faire quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil; ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique

→ **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

→ **8.5** Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires

→ **9.0** Patient grabataire ; peut communiquer et manger

→ **9.5** Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer

→ **10.0** Décès lié à la SEP

Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS

○ Fonction pyramidale

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Handicap minimal
3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
6. Quadriplégie
- V. Inconnue

◦ Fonction cérébelleuse

- 0. Normale
- 1. Perturbée sans handicap
- 2. Ataxie débutante
- 3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
- 4. Ataxie sévère touchant tous les membres
- 5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue

◦ Fonction du tronc cérébral

- 0. Normale
- 1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
- 2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
- 3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
- 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
- 5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler
- V. Inconnue

◦ Fonction sensitive

- 0. Normale
- 1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
- 2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres
- 3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres
- 4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.
- 5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
- 6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête
- V. Inconnue

◦ Transit intestinal et fonction urinaire

- 0. Normal
- 1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
- 2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques
- 3. Incontinence urinaire fréquente
- 4. Nécessité d'une cathéterisation pratiquement constante
- 5. Incontinence urinaire
- 6. Incontinence urinaire et fécale
- V. Inconnue

◦ Fonction visuelle

- 0. Normale
- 1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
- 2. Oeil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
- 3. Oeil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
- 4. Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
- 5. Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins
- 6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0.3 ou moins
- V. Inconnue

◦ Fonction cérébrale (ou mentale)

- 0. Normale
- 1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
- 2. Diminution légère de l'idéation
- 3. Diminution modérée de l'idéation
- 4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)
- 5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère
- V. Inconnue

◦ Autres fonctions

- 0. Pas d'altération
- 1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)
- V. Inconnue

Étude NOMADMUS – Fiche d'inclusion

Date de première visite :
Jour Mois Année

IDENTITÉ DU PATIENT	NOM : <input style="width: 90%;" type="text"/>	Date de naissance : <input style="width: 15%;" type="text"/> <input style="width: 15%;" type="text"/> <input style="width: 15%;" type="text"/> <input style="width: 15%;" type="text"/>
	Prénom : <input style="width: 90%;" type="text"/>	<input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme
	Nom de naissance : <input style="width: 90%;" type="text"/>	

IDENTITÉ DU MÉDECIN	NOM : <input style="width: 90%;" type="text"/>	Tél. / fax : <input style="width: 90%;" type="text"/>
	Prénom : <input style="width: 90%;" type="text"/>	E-mail : <input style="width: 90%;" type="text"/>
	Adresse postale : <input style="width: 90%;" type="text"/>	

Antécédents du patient	
Le patient est caucasioïde :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non ... Si non, préciser : <input style="width: 40%;" type="text"/>
Maladie auto-immune :	<input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui ... Si oui, préciser : <input style="width: 40%;" type="text"/>
Tumeur :	<input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui ... Si oui, préciser : <input style="width: 40%;" type="text"/>

1. HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES

	Phase rémittente 	Phase progressive 	
	1 ^{ère} poussée	Nouvelle poussée	Début maladie
Date de début de l'épisode :	Jour / Mois	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
	Année	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
Type de l'épisode (selon classification ci-dessus) :	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
Sémiologie de l'épisode			
Troubles de la marche ou de l'équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sensitifs subjectifs (douleurs, paresthésies...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sphinctériens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vertiges, hypoacousie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de la parole ou de la déglutition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre(s) : si oui, préciser	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
Ne sait pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome clinique			
MYÉLITE TRANSVERSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Extensive / Non extensive</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NÉVRITE OPTIQUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Unilatérale : Droite - Gauche / Bilatérale</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUTRE : si oui, préciser	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
Caractéristiques de l'épisode			
Score moteur maximal (DSS de Kurtzke/EDMUS GS)	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
Score visuel maximal (Échelle visuelle) OD/OG	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
Récupération <i>Complète / Incomplète / Nulle</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement corticoïde <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Si oui : i.v. / i.m. / oral</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Échanges plasmatiques <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunoglobulines i.v. <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunosuppresseur <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Si oui, préciser</i>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>

2. HISTORIQUE DU HANDICAP IRRÉVERSIBLE

Handicap moteur (DSS de Kurtzke / EDMUS GS)	Handicap visuel			
		OD	OG	
	<i>Mois</i>	<i>Année</i>	<i>Année</i>	<i>Année</i>
3 Périmètre de marche (PM) illimité, mais ne peut courir ; ou gêne fonctionnelle significative, mais autre que locomotrice	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
4 Marche sans aide ; PM limité mais > 500 mètres d'une traite	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
6 Marche avec aide uni- ou bilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
7 Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
8 Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
10 Décès	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>	<input style="width: 15%;" type="text"/>
	(Score visuel d'après Kurtzke, 1983 & Wingerchuk et al., 1999)			

5. ÉVALUATION CLINIQUE DE LA MALADIE au moment de la visite d'inclusion

Date de l'examen : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

Ambulation

Capable de courir : Oui / Non

Périmètre de marche d'une traite : Illimité

Aide nécessaire : Aucune / unilatérale / bilatérale / fauteuil (se transfère seul) / fauteuil (aide au transfert)

>500 m 300-500 200-300 100-200 20-100 <20 m

Systèmes fonctionnels de Kurtzke

Pyramidal Tronc cérébral

Cérébelleux Visuel

Sensitif Cérébral

Sphincters Autre

EGS et EDSS de Kurtzke

DSS de Kurtzke / EDMUS GS

EDSS de Kurtzke

RAPPEL DE L'ÉCHELLE DE HANDICAP MOTEUR : DSS de Kurtzke / EDMUS GS

- | | |
|--|--|
| 0 Examen neurologique normal | 6A Marche avec aide unilatérale permanente ; PM < 100 m d'une traite |
| 1 Examen neurologique anormal ; aucune plainte fonctionnelle | 6B Marche avec aide bilatérale permanente ; PM < 100 m d'une traite |
| 2 Plaintes fonctionnelles modérées et autres que locomotrices ; peut courir | 7 Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 m d'une traite |
| 3 Périmètre de marche (PM) illimité, mais ne peut courir ; ou gêne fonctionnelle significative, mais autre que locomotrice | 8 Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs |
| 4 Marche sans aide ; PM limité, mais > 500 m d'une traite | 9 Confiné au lit ; pas de mouvement utile des membres supérieurs |
| 5 Marche sans aide ; PM limité < 500 m d'une traite | 10 Décès |

Acuité visuelle

OD OG

RAPPEL DE L'ÉCHELLE DE HANDICAP VISUEL (d'après Kurtzke, 1983 & Wingerchuk et al., 1999)

- 0 Examen normal
- 1 Amblyopie, AV ≥ 7/10
- 2 Amblyopie, AV ≥ 3/10 et ≤ 6/10
- 3 Amblyopie, AV = 2/10
- 4 Amblyopie, AV ≤ 1/10
- 5 Compte uniquement les doigts
- 6 Uniquement perception lumineuse
- 7 Absence de perception lumineuse

Moteur

FORCE	5 4 3 2 1 0		5 4 3 2 1 0
Épaule	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Coude	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Poignet/Doigts	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hanche	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Genou	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cheville/Orteils	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

RAPPEL DE L'ÉCHELLE BMRC (British Medical Research Council)

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 5 Mouvement actif, normal | 2 Mouvement actif, sans pesanteur |
| 4 Mouvement actif, contre résistance | 1 Contraction palpable ou visible |
| 3 Mouvement actif, contre pesanteur | 0 Absence de contraction |

Sensitif

TACT Atteinte : Aucune / Minimale / Modérée / Sévère

Bras	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Avant-bras	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Main/Doigts	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cuisse	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Jambe	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pied/Orteils	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Thorax	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Abdomen	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

PIQÛRE / TEMPÉRATURE

Atteinte : Aucune / Minimale / Modérée / Sévère

Bras	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Avant-bras	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Main/Doigts	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cuisse	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Jambe	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pied/Orteils	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Thorax	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Abdomen	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

VIBRATION Atteinte : Aucune / Minimale / Modérée / Sévère

Épaule	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Coude	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Poignet/Doigts	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hanche	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Genou	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cheville/Orteils	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

POSITION

Atteinte : Aucune / Minimale / Modérée / Sévère

Épaule	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Coude	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Poignet/Doigts	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hanche	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Genou	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cheville/Orteils	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Sphinctérien

MICTION

Pollakiurie	<input type="checkbox"/>	Aucune / Modérée / Sévère
Miction impérieuse	<input type="checkbox"/>	Aucune / Modérée / Sévère
Incontinence	<input type="checkbox"/>	Aucune / Rare / Fréquente (>1/sem)
Dysurie	<input type="checkbox"/>	Aucune / Modérée / Sévère
Rétention	<input type="checkbox"/>	Aucune / Modérée / Sévère
Cathétérisation	<input type="checkbox"/>	Aucune / Intermittente / Constante (≥3/j)

DÉFÉCATION

<input type="checkbox"/> Constipation	<input type="checkbox"/> Symptomatique
<input type="checkbox"/> Diarrhée	<input type="checkbox"/> Requirant traitement
<input type="checkbox"/> Incontinence	

Merci de faxer cette fiche au Centre de Coordination NOMADMUS au 04 72 12 97 14

Cachet professionnel (ou coordonnées du neurologue)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. **The spectrum of neuromyelitis optica.** *Lancet Neurology.* 2007 ; 6: 805-815.

2 - Merle H, Olindo S, Bonnan M, et al. **Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica.** *Ophthalmology.* 2007 ;114: 810–815.

3 - Wingerchuk DM and Weinshenker BG. **Neuromyelitis optica: Clinical predictors of a relapsing course and survival.** *Neurology.* 2003; 60: 848-853

4 - Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC and Brian G. **The clinical course of neuromyelitis optica.** *Neurology.* 1999 ; 53: 1107-1114.

5 - Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG. **MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies).** *Neurology.* 2001; 56: 507-514.

6 - Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR et al. **Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica.** *Journal of Neurology.* 2004; 251(1): 47-52.

7 - Lennon VA, et al. A serum autoAbmarker of neuromyelitis optica : Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.

8 - Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, and al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 ; 66: 1485-1489.

9 - Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, Taiuti R, Siracusa G, Amato MP, Biagioli T, Lori S, Moretti M, Vinattieri A, Nencini P, Massacesi L, Matà S. **Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution.** *J Neurol.* 2009; 256(11): 1891-8.

10 - Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, Chausson N, Lara-Rodriguez R, Smadja D, Cabrera-Gomez J. **Épidémiologie descriptive de la neuromyéélite optique dans le bassin caraïbéen.** *Rev Neurol.* 2009 ; 165 (8-9) : 676-683.

11 - Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, et al. **Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan.** *Neurology.* 2000 ; 55: 318–320.

12 - Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. **Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders.** *Neurology.* 2008 ; 70: 344-352.

- 13 - Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, et al. **Spectrum of pediatric neuromyelitis optica.** *Pediatrics.* 2008 ; 122: 1039–1047.
- 14 - Collongues N, Marignier R, Zephir H, et al. **Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients.** *Neurology.* 2010 ;74 : 736-42.
- 15 - O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. **Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 60: 382–387.
- 16 - Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. **Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica.** *Neurology.* 2005; 65: 1479–1482.
- 17 - Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. **Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica.** *Neurology.* 2006 ; 66: 1485–1489.
- 18 - Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. **MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis.** *J Neuroradiol.* 2009 ; 36: 199-205.
- 19 - Lalive PH, Perrin L, Chofflon M. **Neuromyéélite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives** *Revue Médicale Suisse.* 2007 ; 106.
- 20 - Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, et al. **Devic’s neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients.** *Ann Neurol.* 1993; 34: 162–168.
- 21 - Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y, et al. **Devic’s neuromyelitis optica: study of nine cases.** *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 193–200.
- 22 - Johnson G, Miller DH, MacManus D, et al. **STIR sequences in NMR imaging of the optic nerve.** *Neuro-radiology.* 1987 ; 29: 238–245.
- 23 - Kim W, Kim S, Huh S, and Kim H. **Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.** *Multiple Sclerosis International.* 2012; Article ID 73548.
- 24 - Viegas S and al. **Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica.** *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry.* 2009; 80(6): 679-682.
- 25 - Cabrera-Gomez J, Saiz-Hinarejos A, Graus F, et al. **Brain magnetic resonance imaging findings in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders.** *Mult Scler.* 2008 ;14: 248-51.
- 26 - Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. **Brain abnormalities in neuromyelitis optica.** *Arch Neurol.* 2006 ; 63: 390-6.
- 27 - Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona VTt. **Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico.** *J Neurol.* 2008 ; 255:710-5.

28 - Brain.oxfordjournals.org/issue7/cover.dtl

29 - Lucchinetti CF, Brück W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct Patterns of Multiple Sclerosis Pathology Indicates Heterogeneity in Pathogenesis. *Brain Pathology*. 1996 ; 6(3) : 259–274.

30 - Mander et al. **Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System** *Neurology Research International*. 1993; 2012, Article ID 460825.

31 - De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, et al. **Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile**. *J Neurol Sci*. 2002 ; 197: 57–61.

32 - De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. **Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis**. *Mult Scler*. 2003 ; 9: 521-5.

33 - Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. **Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica**. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4: 202-14.

34 - Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al. **Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations**. *Mult Scler*. 2004 ; 10: 2–4.

35 - Correale J, Fiol M. **Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica**. *Neurology* 2004 ; 63: 2363–2370.

36 - Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, Adzemovic M, Bauer J, Berger T, Fujihara K, Itoyama Y, Lassmann H. **Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo**. *Ann Neurol*. 2009 ; 66(5) :630-43.

37 - Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. **Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis**. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(1): 109-11.

38 - Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C and al. **Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica**. *Ann Neurol*. 2009; Nov ;66(5): 617-29.

39 - Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM and Lucchinetti CF. **Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis** *Brain*. 2007 ; 130: 1194-1205.

40 - Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. **IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel**. *J Exp Med*. 2005 ; 15;202(4):473-7.

41 - Pisani F, Rossi A, Nicchia GP, Svelto M, Tani et al., **Translational regulation mechanisms of aquaporin-4 supramolecular organization in astrocytes**. *Glia*. 2011; 59(12):1923-32.

- 42 - Jung JS , Bhat RV , Preston GM , Guggino WB , Baraban JM. **Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance.** *Agre P Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91 (26).
- 43 - Oshio K, Binder DK, Yang B, Schechter S, Verkman AS, Manley GT. **Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord.** *Neuroscience.* 2004; 127(3) : 685-93.
- 44 - Nagelhus EA, Mathiisen TM, Ottersen OP. **Aquaporin-4 in the central nervous system: Cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1.** *Neuroscience* 2004 ; 129(4) : 905–913.
- 45 - Nielsen S, King LS, Christensen BM, and Agre P. **Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat .** *Am J Physiol Cell Physiol.* 1997; 273(5) C1549-C1561.
- 46 - Saadoun S, Papadopoulos MC, Watanabe H, Yan D, Manley GT and Verkman AS, **Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation.** *J Cell Sci.* 2005; 118, 5691-5698.
- 47 - Eilert-Olsen, **Deletion of aquaporin-4 changes the perivascular glial protein scaffold without disrupting the brain endothelial barrier** *Glia.* 2012; 60(3): 432-40.
- 48 - Lucchinetti CF, *Brain* 2002; 125: 1450–1461 (A,B) and Roemer SF et al. *Brain* 2007 130: 1194–1205 (C,D)
- 49 - Holley JE, Gveric D, Newcombe J, Cuzner ML, Gutowski NJ. **Astrocyte characterization in the multiple sclerosis glial scar.** *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003; 29(5):434-44.
- 50 - **Weinshenker et al,** *Lancet Neurol,* 2007
- 51 - Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H. **NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience** *Mult Scler.* 2008; 14: 440-445.
- 52 - Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A and Kristoferitsch W. **Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica.** *Brain.* 2008 ; 131 (11): 3072-3080.
- 53 - Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al., **Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica,** *Neurology.* 2007; 69(24): 2221–2231.
- 54 - Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, and Papadopoulos MC, **Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice,** *Brain.* 2010; 133(2): 349–361
- 55 - Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, Vincent A and Wildemann B. *Nature Clinical Practice Neurology.* 2008; 4: 202-214.

- 56 - Cabre P, Bonnan M, Olindo S, Lannuzel A, Smadja D, Cabrera-Gomez J. **Histoire naturelle de la neuro-myélite optique à rechutes : facteurs pronostiques de mortalité.** *Revue Neurologique.* 2007; 163(4): 179.
- 57 - Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A et al., **Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies.** *Multiple Sclerosis.* 2009; 15(7) : 828–833.
- 58 - Jarius S, Frederikson J, Waters P et al., **Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis.** *Journal of the Neurological Sciences.* 2010; 298(1-2): 158–162.
- 59 - Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al., **Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis,** *Annals of Neurology.* 2006; 59(3): 566–569.
- 60 - Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al., **Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre.** *Brain.* 2007; 130(5) : 1235–1243.
- 61 - Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh EA et al., **Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica,** *Multiple Sclerosis.* 2008; 14(8): 1061–1067.
- 62 - Collongues N and De Seze J, **Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica.** *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4(2) 111-121.
- 63 - Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW et al. **A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease.** *Ann Neurol.* 1999; 46: 878-886.
- 64 - Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, Donnio A, Hage R, Richer R, Smadja D, Cabre P, **Treatment of Optic Neuritis by Plasma Exchange (Add-On) in Neuromyelitis Optica** *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(7): 858-862.
- 65 - Bonnan M and Cabre P. **Plasma Exchange in Severe Attacks of Neuromyelitis Optica.** *Multiple Sclerosis International.* 2012; Article ID 787630, 9 pages
- 66 - Noseworthy, JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK et al., **A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis.** *Neurology.* 2001; 56: 1514-1522
- 67 - McDanel LM, Fields JD, Bourdette DN and Bhardwaj A, **Immunomodulatory therapies in neurologic critical care.** *Neurocrit Care.* 2010; 12: 132-143.
- 68 - Tanaka M, Tanaka K, Komori M, **Interferon- β_{1b} Treatment in Neuromyelitis Optica** *Eur Neurol* 2009; 62: 167–170

- 69 - Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikuchi S, Itoyama Y, Iwata M **Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis.** *J Neurol.* 2008; 255(2): 305-7.
- 70 - Riley CP, Cope TC & Buck CR. *J. Mol. Histol.* 2004; 35: 771–783.
- 71 - K Gartzten, V Limmroth, N Putzki Relapsing, **Neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment,** *European journal of neurology.* 2007; 14(6):12-13.
- 72 - Crilly A, McInnes IB, Capell HA, Madhok R, **The effect of azathioprine on serum levels of interleukin 6 and soluble interleukin 2 receptor.** *Scand J Rheumatol.* 1994; 23(2): 87-91.
- 73 - Kurtzke JF . **Rating neurological impairment in multiple sclérosis : an expanded disability status scale (EDSS).** *Neurology.* 1983.
- 74 - Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. **Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine.** *Neurology.* 1998 ;51(4):1219-20.
- 75 - Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ. **Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective aalysis of 24 patients.** *Arch Neurol.* 2009; 66(9):1128-33.
- 76 - Salazar R, Cerghet M, Farhat E, Lim HW. **Neuromyelitis optica in a patient with pemphigus foliaceus.** *J Neurol Sci.* 2012; 319(1-2): 152-5.
- 77 - Arabshahi B, Pollock AN, Sherry DD, Albert DA, Kreiger PA, Pessler F. **Devic disease in a child with primary Sjögren syndrome.** *J Child Neurol.* 2006; 21(4):285-6.
- 78 - Birnbaum J, Kerr D, **Optic neuritis and recurrent myelitis in a woman with systemic lupus erythematosus.** *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4(7): 381-6..
- 79 - Bichuetti DB, Lobato Oliveira EM, De Castro Boulos F, Gabbai AA. **Lack of Response to Pulse Cyclophosphamide in Neuromyelitis Optica, Evaluation of 7 Patients** *Arch Neurol.* 2012; 69(7): 938-939.
- 80 - Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, Smadja D; under the Aegis of the French National Observatory of Multiple Sclerosis. **Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012.
- 81 - Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ **Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica.** *Arch Neurol.* 2011; 68(4): 473-9.
- 82 - Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, Tremlett H. **Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS.** *Neurology.* 2010 Jun 1;74(22):1822-6.

- 83 - Pascual AM, Téllez N, Boscá I, Mallada J, Belenguer A, Abellán I, Sempere AP, Fernández P, Magraner MJ, Coret F, Sanz MA, Montalbán X, Casanova B. **Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required.** *Mult Scler.* 2009; 15(11): 1303-10.
- 84 - Ellis R, Boggild M. **Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it?** *Mult Scler.* 2009; 15(4): 505-8.
- 85 - Edwards JCW, Szczechanski I, Szechinski J et al. **Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.** *N Engl J Med* 2004; 350:2572.
- 86 - **Rituximab : mode d'action et de résistance, Bulletin du Cancer.** *Synthèse* 2007 ; 94 (2) : 198-202.
- 87 - Smith MR. **Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance.** *Oncogene.* 2003; 22(47): 7359-68.
- 88 - Parietti V, Chiffлот H, Sibilia J, Muller S, Monneaux F; **Rituximab treatment overcomes reduction of regulatory iNKT cells in patients with rheumatoid arthritis;** *Clinical Immunology.* 2010; 134(3) : 331–339.
- 89 - Boye J, Elter T, Engert A. **An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab.** *Ann Oncol,* 2003 ; 14 : 520-535.
- 90 - Sugiura H, Takei T, Itabashi M, **Effect of single-dose Rituximab on primary glomerular diseases.** *Nephron Clin Pract.* 2011 ; 117 : 98-105.
- 91 - Dervite I, Hober D, Morel P. **Acute hepatitis B in patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab.** *N Engl J Med.* 2001; 344: 68-69.
- 92 - Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS et al. **Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab.** *Blood,* 2002, 99, 1486- 1488.
- 93 - Fakhouri, Guerraoui, Knebelmann, Salomon. **Le Rituximab dans les maladies auto-immunes: un nouvel espoir?** *Actualités néphrologiques.* 2004; Flammarion médecine sciences.
- 94 - Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. **An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica.** *Neurology.* 2005; 64(7): 1270-2.
- 95 - Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA. **Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients,** *Arch Neurol.* 2008; 65(11): 1443-8.
- 96 - Gurdes S Bedi, Andrew D Brown, Sylvia R Delgado, Nida Usmani, Byron L Lam and William A Sheremata **Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica.** *Mult Scler.* 2011; 1225.

- 97 - Ip VH, Lau AY, Au LW, Fan FS, Chan AY, Mok VC, Wong KS. **Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders.** *J Neurol Sci.* 2013; 324(1-2): 38-9.
- 98 - Pellkoffer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. **Long term follow up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with RITUXIMAB.** *Neurology.* 2011; 76: 1310-1315
- 99 - Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. **Repeated Treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years.** *Arch Neurol.* 2011; 68: 1412–20.
- 100 - M. Greenberg B., Graves D., Remington G., **Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success** *Mult Scler.* 2012; 1352458511432896.
- 101 - Qian P, Cross AH, Naismith RT. **Lack of response to mono-clonal antibody therapy in neuromyelitis optica.** *Arch Neurol.* 2011; 68(9): 1207–1209.
- 102 – Chihara N, Aranami T, Sato W et al. **Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablastin neuromyelitis optica.** *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America,* 2011; 108(9) : 3701-3706.
- 103 - Hawker K, O'Connor P, Freedman MS *et al.* **Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial.** *Ann. Neurol.* 2009; 66(4) : 460–471).
- 104 - David G. Maloney, Antonio J. Grillo-López, Christine A. White, **IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma,** *Blood.* 1997; 90(6): 2188-2195.
- 105 - Weinshenker et al, *Lancet Neurol,* 1999
- 106 - Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama **Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica.** *Mult Scler.* 2007; 13(1): 128-32.
- 107 - Nakashima I, Takahashi T, Cree BA, Kim HJ. **Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels.** *J Clin Neurosci.* 2011; 18(7): 997-8.
- 108 - Cassinotto C, Joux J, Chausson N, Smadja D, Cabre P. **Failure of rituximab in relapsing neuromyelitis optica: Case report with two-year prospective follow-up.** *revue neurologique.* 2008; 164 : 394–397.

109 - Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. **Variable results after rituximab in neuromyelitis optica.** *J Neurol Sci.* 2012; 317(1-2): 103-5.

110 - Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo1 JC, Molnarfi N, Karnezis T, Lehmann-Horn K, **B cell activation influences T cell polarization and outcome of anti-CD20 B cell depletion in CNS autoimmunity.** *Ann Neurol.* 2010 ; 68(3): 369–383.

111 - Pohl M, Fischer MT, Mader S, Schanda K, Kitic M, Sharma R, Wimmer I, Misu T. **Pathogenic T cell responses against aquaporin 4,** *Acta Neuropathol.* 2011; 122(1): 21–34.

112 - US food and Drug Administration. **Rituximab (marketed as Rituxan) information (FDA alert).** Created December 18, 2006; Updated December 19, 2006; Accessed June 24, 2008.

113 - Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. **Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs.** *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(4): 626-630.

REPEATED THERAPY WITH RITUXIMAB IN NEUROMYELITIS OPTICA. RETROSPECTIVE STUDY OF 29 PATIENTS.

RESUMÉ EN ANGLAIS:

Background: Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune inflammatory demyelinating disease targeting central nervous system, characterized by recurrent optic neuritis and episodic myelitis. NMO usually follows a relapsing course, which often lead to severe disability. Accumulating evidence now implicates humoral mechanisms in its pathogenesis. It provided a strong rationale for the use of therapies targeting B cells in NMO. The monoclonal anti-CD20 B-cell antibody rituximab (RTX) has shown promising results in reduction relapsing rate and disability in patient with NMO.

Objective: The objective of this study is to evaluate the impact of RTX on the relapse rate in NMO.

Methods: This is a multicentric retrospective study of NMO patients treated with RTX.

Results: We identified 29 patients, 25 with NMO and 4 corresponding to NMO spectrum disease, who has been treated with RTX. These patients (25 females, 4 males) have a mean age of 36,6 years (standard deviation 13,46) at the time of diagnosis. Patients received a mean of 2,89 courses (SD 20,25) of RTX infusion. At a median follow-up of 24,83 months, 24 patients were relapse-free. The median annualized post treatment relapse rate was lower than the pre treatment rate [0,10 (SD 2,19) vs 2,57 (SD 0,25)].

Conclusion: Treatment with RTX appears to reduce the frequency of attacks in patient suffering from NMO.

PRISE EN CHARGE DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE PAR RITUXIMAB. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 29 CAS.

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : La neuromyéélite optique (NMO) est une pathologie inflammatoire se caractérisant par l'association d'épisodes récidivants de myélites et de névrites optiques. Avec la découverte d'un anticorps spécifique, l'anti-aquaporine 4, le rituximab (RTX), anticorps anti-CD20, est devenu un candidat pour la prise en charge de la NMO.

Objectif : L'objectif est d'évaluer l'impact d'un traitement par RTX sur le taux annualisé de poussée chez des patients souffrant de NMO.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant des patients souffrant de NMO traités par RTX.

Résultats : 29 patients ont été inclus. Sur la durée moyenne de suivi de 24,83 mois, 24 patients n'ont pas présenté de nouvelle poussée. Le taux annualisé de poussée de 2,57 [DS 0,25] en pré-traitement a été diminué à 0,10 [2,19] en post-traitement.

Conclusion : Le RTX semble être une thérapeutique efficace dans la prévention de la survenue des poussées chez les patients souffrant de NMO.

TITRE EN ANGLAIS: Repeated therapy with rituximab in Neuromyelitis optica. Retrospective study of 29 patients.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : neuromyéélite optique, maladie de Devic, rituximab, névrite optique, myélite transverse, anticorps anti-aquaporine 4, pathologie démyélinisante, système nerveux central, immunosuppresseur.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Pr David BRASSAT