

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

NEUROPATHIE OPTIQUE ÉTENDUE EN PRÉSENCE D'ANTI-CORPS «ANTI-MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN»

GILLARD F (1), ANDRIS C (2), LOMMERS E (3)*

RÉSUMÉ : La découverte d'auto-anticorps ciblant l'aquaporine-4 (AQP4) des astrocytes a permis d'avancer dans la compréhension et la prise en charge du spectre des maladies de la neuromyélie optique (NMO-SD), antérieurement considérée comme une variante proche de la sclérose en plaques. Plus tard, la mise en évidence des anticorps MOG IgG1, dirigés contre une protéine de la myéline oligodendrocytaire, a permis de distinguer des pathologies avec des particularités cliniques et pronostiques différentes, pouvant aider le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique. Ce cas clinique permet de détailler les différences cliniques et pronostiques ainsi que les solutions thérapeutiques de ces pathologies.

MOTS-CLÉS : *Anticorps «anti-myéline oligodendrocyte glycoprotéine» - Anticorps anti-aquaporine 4 - Neuro-myélie optique - Neuropathie optique*

EXTENDED OPTIC NEUROPATHY WITH MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN ANTIBODIES

SUMMARY : The discovery of autoantibodies targeting aquaporin-4 (AQP4) of astrocytes has improved the understanding and management of Neuromyelitis Optica Syndrome Disorders (NMO-SD), previously considered as a variant of multiple sclerosis. Later, the detection of MOG IgG1 antibodies, directed against an oligodendrocyte myelin glycoprotein, made it possible to distinguish pathologies with different clinical and prognostic particularities, then helping the clinician in his diagnostic and therapeutic approach. This clinical case aims to feature the clinical differences, prognosis and therapeutic solutions of these pathologies.

KEYWORDS : *Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody - Anti-aquaporin 4 antibody - Optic neuromyelitis - Optic neuropathy*

INTRODUCTION

Les anticorps anti-«myéline oligodendrocyte glycoprotéine» (MOG) de type IgG1 sont une découverte assez récente et les maladies démyélinisantes qui y sont associées sont encore en cours d'identification. Parmi celles-ci, notons l'encéphalomyélite aiguë disséminée, la neuropathie optique inflammatoire récidivante chronique (CRION), la sclérose en plaques (SEP), la neuromyélie optique (NMO) séronégative et les névrites optiques ou myélites isolées (1-3). La neuropathie optique est la manifestation la plus fréquente de ces pathologies (4).

Initialement, l'atteinte astrocytaire liée aux anticorps ciblant l'aquaporine-4 (AQP4 IgG, également connus sous le nom d'anticorps NMO) a été impliquée comme étant la principale cause du spectre clinique de la neuromyélie optique ou NMOSD («Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder») (5). Les anticorps MOG IgG1 ont, par la suite, été retrouvés chez des patients entrant dans le cadre phénotypique du spectre de la neuro-myélie optique à anticorps AQP4 IgG négatifs. Ainsi, les anticorps MOG IgG 1 pourraient expliquer jusqu'à 25 à 30 % de ces formes séro-négatives, représentant alors une aide diagnostique significative pour le clinicien (6, 7).

Nous rapportons le cas d'un patient présentant une neuropathie optique étendue et des anticorps MOG IgG1. Ceci nous permet de rappeler que ce type de neuropathie optique constitue une entité clinique à part entière. De plus, la présentation atypique de ce patient mérite d'être exposée.

CAS CLINIQUE

Monsieur M., Caucasien, âgé de 39 ans, présente une chute d'acuité visuelle bilatérale rapidement progressive. La baisse d'acuité visuelle est, au départ, douloureuse et majorée à l'oculomotricité.

Parmi ses antécédents médicaux, il signale une maladie de Berger et une hypertension artérielle traitée par péricardopril. Il ne signale aucun antécédent ophtalmologique.

A l'examen ophtalmologique, l'acuité visuelle est diminuée à droite à «perception lumineuse négative». L'acuité visuelle à gauche est conservée mais un déficit du champ visuel de type hémianopsie temporale est présent (Figure 1). L'examen neuro-ophtalmologique ne démontre pas de déficit de l'oculomotricité, mais celle-ci est douloureuse. Un signe de Gunn est présent à l'œil droit. Il n'y a pas d'exophtalmie.

L'analyse du segment antérieur ne démontre aucune anomalie. Le fond d'œil à droite démontre un léger œdème papillaire, de grade 1, sans autre anomalie rétinienne associée. Le fond d'œil à gauche est normal (Figures 2a et 2b).

(1) Assistante, Service d'Ophtalmologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Ophtalmologue, Service de Neuro-Ophtalmologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Neurologue, Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

*Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

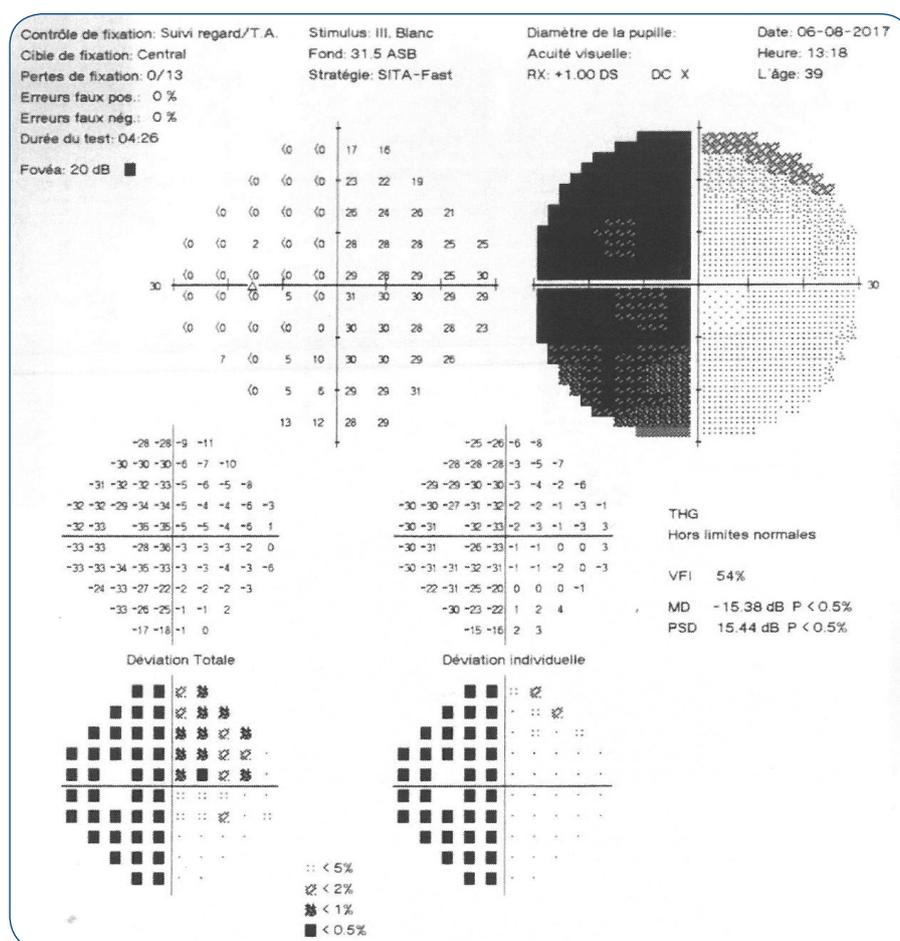


Figure 1. Champ visuel démontrant une hémianopsie temporelle gauche.

L'examen neurologique complet ne démontre pas d'autre déficit neurologique associé. La ponction lombaire ne montre pas de stigmata plaidant pour une pathologie inflammatoire ou infectieuse. La recherche de bandes oligo-clonales est négative. Le potentiel évoqué visuel démontre des latences augmentées à droite, en faveur d'une neuropathie optique.

Le scanner cérébral ne démontre aucun processus tumoral ou compressif, tant au niveau du

nerf optique que du chiasma optique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale démontre une tuméfaction du nerf optique droit de 8 millimètres centrée sur sa portion chiasmatische, s'étendant, antérieurement, jusqu'à la portion rétro-bulbaire et, postérieurement, jusqu'à la bandelette optique droite. L'infiltration s'étend vers le versant controlatéral du chiasma optique (Figure 3). L'IRM médullaire ne démontre pas de myélopathie. Le scanner thoracique à la recherche d'une sarcoïdose est négatif. Le PET-

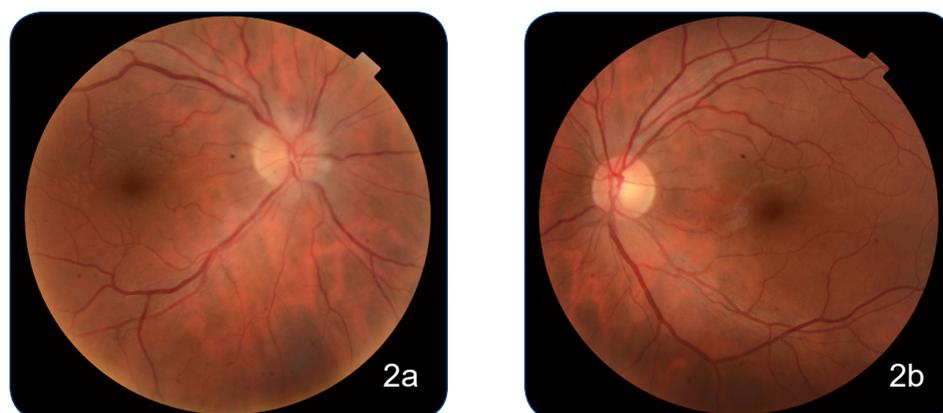
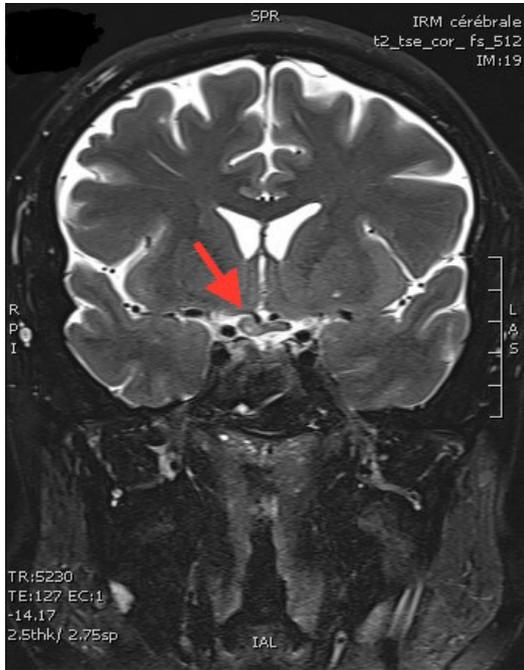


Figure 2. Photos du fond d'œil mettant en évidence un œdème papillaire de grade 1 à droite (Figure 2a). Papille normale à gauche (Figure 2b).

Figure 3. IRM cérébrale montrant l'infiltration du nerf optique droit s'étendant jusqu'au chiasma optique.



scanner (tomographie par émission de positons) démontre un hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus non spécifique.

A la biologie, les anticorps AQP4 IgG sont négatifs, mais les anticorps MOG IgG1 sont positifs. Les sérologies virales et bactériennes courantes sont négatives. Le diagnostic de neuropathie optique inflammatoire secondaire à la présence d'anticorps MOG IgG1 est retenu.

Le traitement administré consiste en une cure de Solumédrol à raison de 1 gramme par jour en intraveineux, durant 5 jours. Au cours de la cure, l'hémianopsie temporale gauche ainsi que l'œdème papillaire droit régressent, jusqu'à normalisation à la fin de la cure (Figures 4a et 4b). Cependant, le patient conserve une importante chute d'acuité visuelle à droite, malgré la confirmation iconographique d'une nette régression du phénomène inflammatoire. Un complément par cinq séances de plasmaphérèse ne permet pas d'améliorer l'acuité visuelle. L'absence de récupération visuelle et le caractère expansif et pseudo-tumoral de la lésion justifient l'instauration d'un traitement immunosuppresseur par rituximab. Aucune amélioration visuelle n'est observée au terme de ce traitement et les fibres du nerf optique droit évoluent vers l'atrophie (fibres nerveuses quantifiées à 59 microns à droite *versus* 84 microns à gauche).

DISCUSSION

Le dosage des anticorps dans le sérum a permis d'établir certaines différences cliniques entre les patients «NMOSD» et le type d'anticorps qu'ils présentent (NMO-SD AQP4+ et AQP4-/MOG+).

Premièrement, des différences significatives ont été démontrées concernant la longueur du nerf optique atteints. Comparativement aux patients présentant une neuropathie optique due à une autre cause, les patients entrant dans le cadre du NMOSD ont, de manière générale, une atteinte du nerf optique plus étendue et de moins bon pronostic visuel (8, 9). Comparativement aux patients présentant des anticorps AQP4 IgG, l'atteinte du nerf optique des patients présentant des anticorps MOG IgG1 est plus étendue, mais respectant, la plupart du temps, le tractus optique et le chiasma (4, 8). Cette distribution caractéristique le long du nerf optique, de type canaliculaire et intra-crâniale, sans atteinte chiasmatisque, est donc hautement suggestive d'une atteinte MOG IgG1 positive (8). Notons ici la particularité de ce cas clinique dans lequel le patient présente une atteinte chiasmatisque étendue, allant jusqu'au versant controlatéral, situation habituellement plus classique en présence d'anticorps anti-AQP4.

Deuxièmement, l'existence d'autres lésions du système nerveux central (SNC) est également un élément qui peut aider au diagnostic : la plupart des patients atteints de SEP ont d'autres lésions du SNC au moment de la neuropathie optique, ce qui est le cas chez seulement 50 à 70 % des patients atteints de NMOSD. Plus de 80 % des patients qui ont une neuropathie optique avant l'âge de 20 ans et aucune autre lésion du SNC présentent des anticorps MOG IgG1 (8).

Troisièmement, d'autres éléments cliniques peuvent également orienter le clinicien, comme la douleur oculaire quelques jours avant la baisse visuelle qui est caractéristique de la neuropathie en présence d'anticorps MOG IgG1 (8). De plus, plus de 90 % des patients présentant ces anticorps ont un œdème sévère du nerf optique à la phase aiguë. Bien que cette réaction œdémateuse puisse être observée dans les deux maladies, elle est donc assez caractéristique de la classe MOG IgG1 positive (8, 10).

Quatrièmement, au niveau épidémiologique, les patients présentant des anticorps MOG IgG1 auraient une prédominance féminine moins marquée, mais un début plus précoce que les patients AQP4 positifs (6-8).

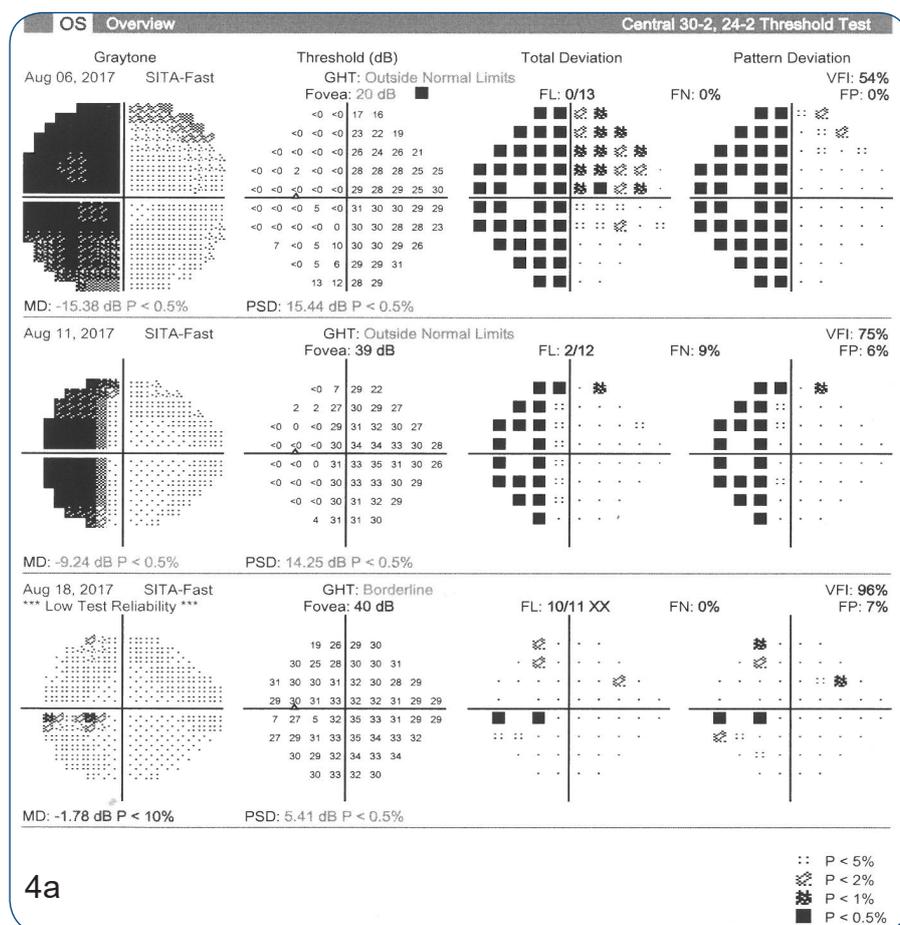


Figure 4a. Démonstration au champ visuel de la régression de l'hémianopsie temporale gauche au cours de la cure de corticoïdes.

Cinquièmement, la présence de ces anticorps à la biologie annonce également un pronostic visuel différent, indépendamment du déficit visuel à la phase aiguë (10). Le pronostic en termes d'acuité visuelle des patients atteints de NMOSD est moins bon que pour ceux atteints d'une neuropathie optique d'une autre étiologie. La corrélation entre la longueur du nerf optique entrepris et le pronostic visuel n'a pas encore été clairement établie. La comparaison entre les deux classes de patients démontre que les patients MOG IgG1 positifs ont un meilleur pronostic visuel que les patients AQP4 IgG positifs, bien qu'ils soient susceptibles de présenter une lésion du nerf optique plus étendue (6, 9-11). La plupart de ces patients ont montré une récupération visuelle presque totale avec préservation des fibres nerveuses du nerf optique et ce, indépendamment de la longueur du nerf optique entrepris au départ (6, 8).

Nous pouvons cependant être face à un pronostic nettement plus péjoratif, comme démontré dans ce cas clinique puisque, chez ce patient, la récupération visuelle est nulle et associée à une atrophie des fibres nerveuses

du nerf optique. De plus, malgré une prise en charge rapide et rigoureuse, les anticorps MOG IgG1 sont fréquemment associés à des formes récurrentes de neuropathie optique (13,14), avec un nombre de fibres nerveuses qui diminue à chaque poussée.

Chez les patients porteurs d'anticorps AQP4 IgG, la longueur du nerf optique entrepris à la phase aiguë du premier épisode de neuropathie optique semble être un facteur pronostique final important car corrélé à un déficit visuel irréversible. L'âge du patient au moment du diagnostic jouerait également un rôle sur le pronostic visuel final : les patients AQP4 IgG positifs plus jeunes auraient un moins bon pronostic visuel (12).

Enfin, concernant la prise en charge, la première ligne thérapeutique à la phase aiguë de toutes ces pathologies démyélinisantes inflammatoires est la corticothérapie intraveineuse (ex : méthylprednisolone 1 gramme 1 fois par jour durant 5 jours). Le délai entre le début des symptômes et l'initiation de la corticothérapie n'est pas corrélé au pronostic visuel final chez les patients MOG IgG1 positifs, contrairement aux patients AQP4 positifs (15,16). La plasma-

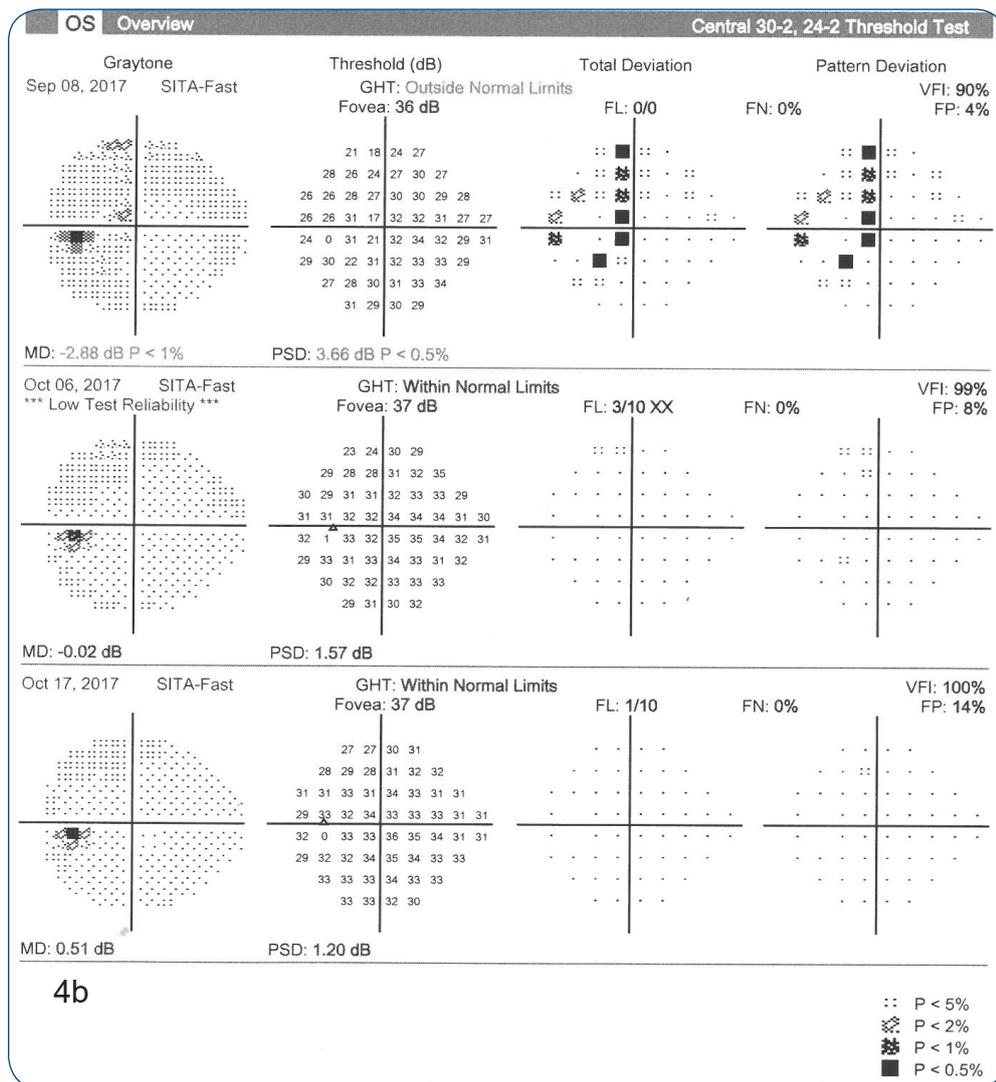


Figure 4b.
 Démonstration au champ visuel de la régression de l'hémianopsie temporale gauche à la fin de la cure de corticoïdes.

phérese est ensuite indiquée en cas d'atteinte sévère ne répondant pas à la corticothérapie (17, 18).

Cependant, le traitement de deuxième ligne, visant à prévenir la récurrence au long terme, est, quant à lui, différent en fonction de l'étiologie de la neuropathie. Il est recommandé chez tous les patients AQP4 positifs et chez les patients séro-négatifs chez qui on a démontré une atteinte récurrente (19). Les neuropathies optiques entrant dans le cadre du NMOSD ne répondent pas aux traitements utilisés dans la SEP. De plus, ceux-ci peuvent être néfastes et aggravants (20). Les agents immunosuppresseurs les plus couramment utilisés dans le cadre du NMOSD sont l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) et des petites doses orales de corticostéroïdes, diminuant de 25 à 66 % le taux de récurrence (21-23).

CONCLUSION

La neuromyéélite optique, longtemps considérée comme proche de la SEP, se différencie peu à peu et voit son spectre s'étendre au fur et à mesure que de nouveaux critères diagnostiques voient le jour. Le dosage des anticorps, devenu systématique face à toute neuropathie optique inflammatoire, démontre un intérêt notable, au vu des différences cliniques et pronostiques, et représente un outil diagnostique pour le clinicien. Les névrites optiques à anticorps MOG démontrent, classiquement, une lésion plus étendue du nerf optique, tout en respectant le chiasma, ainsi qu'un meilleur pronostic visuel, comparativement aux névrites optiques à anticorps AQP4 IgG. Toutefois, comme exposé dans ce cas clinique, certaines formes peuvent être plus sévères avec un pronostic plus sombre, avec l'absence de récupération visuelle malgré

une prise en charges rapide, associée à une atrophie optique séquellaire significative. La différenciation de ces maladies a également un impact thérapeutique. Les médicaments utilisés pour le traitement de la SEP peuvent s'avérer inefficaces, voire même néfastes et aggravants, s'ils sont utilisés chez des patients atteints de neuromyéélite optique.

BIBLIOGRAPHIE

- O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, et al.— Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*, 2007, **13**, 211-217.
- Mader S, Gredler V, Schanda K, et al.— Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation*, 2011, **8**, 184.
- Petzold A, Pittock S, Lennon V, et al.— Neuromyelitis optica-IgG (Aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, **81**, 109-111.
- Biotti D, Bonneville F, Tournaire E, et al.— Optic neuritis in patients with anti-MOG antibody spectrum disorders: MRI and clinical features from a large multicentric cohort in France. *J Neurol*, 2017, **264**, 2173-2175.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al.— IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 2005, **202**, 473-477.
- Biotti D, Mahieu L, Bernard-Valnet R, et al.— Spectre de la neuromyéélite optique et anticorps anti-MOG. *Rev Neurol (Paris)*, 2015, **171**, 181.
- Brian G, Weinshenker MD, Dean M, et al.— Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*, 2017, **92**, 663-679.
- Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, et al.— Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *J Neuroimmunol*, 2016, **299**, 152-157.
- Akaishi T, Sato DK, Nakashima I, et al.— MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies : a comparative study. *J Neurol*, 2016, **87**, 446-448.
- Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, et al.— Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2016, **293**, 28-33.
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al.— Distinction between MOG antibody -positive and AQP4 antibody -positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, 2014, **82**, 474-481.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al.— Prognostic factors and disease course in Aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the united kingdom and japan. *Brain*, 2012, **135**, 1834-1849.
- Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al.— Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, **1**, e40.
- Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostásy K, et al.— Anti-bodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor a1 subunit in patients with isolated optic neuritis. *JAMA Neurol*, 2015, **72**, 187-193.
- Nakaruma M, Nakazawa T, Doi H, et al.— Early high - dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, **248**, 1777-1785.
- Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al.— Treatment of neuromyelitis optica : an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, **70**, 59-66.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, et al.— A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999, **46**, 878-886.
- Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al.— Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica : steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*, 2016, **22**, 185-192.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG.— Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*, 2008, **10**, 55-66.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, et al.— Neuromyelitis optica study group. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2012, **69**, 239-245.
- Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al.— Treatment of neuromyelitis optica : review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord*, 2012, **1**, 180-187.
- Cree Ba, Lamb S, Morgan K, et al.— An open label study of the effect of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2005, **64**, 1270-1272.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al.— Azathioprine : tolerability, efficacy and predictors of benefits in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011, **77**, 659-666.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Florence Gillard, Service d'Ophtalmologie, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : flo_gillard@hotmail.com