

## Les maladies du spectre des neuromyérites optiques (NMOSD)

L. Arlettaz<sup>1</sup>, A.-C. Brossaud<sup>1</sup>, V. Afanasiev<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Institut Central des Hôpitaux, <sup>2</sup>Centre Hospitalier du Valais Romand, Hôpital du Valais, Sion

Les maladies du spectre des neuromyérites optiques sont des atteintes inflammatoires sévères du système nerveux central (SNC), associant démyélinisation et atteintes axonales, principalement des nerfs optiques et de la moelle épinière. Les premières séries de cas ont été décrites par Devic et Gault en 1894. D'abord, ces maladies étaient considérées comme des formes de sclérose en plaques (SEP) d'expression clinique particulière. En 2004, la découverte d'auto-anticorps dirigés contre l'aquaporine 4 (anti-AQP4) a permis de comprendre progressivement qu'il s'agit en fait de pathologies distinctes des SEP, du point de vue de la physiopathologie, de l'évolution et du traitement [1].

Un second anticorps a été découvert en 2007, dirigé contre la **protéine MOG (Myelin oligodendrocyte glycoprotein)**, chez des patients anti-AQP4 négatifs, mais de mêmes caractéristiques cliniques. Pour ces anticorps, des tests diagnostiques fiables ne sont apparus qu'en 2015 environ. Depuis lors, il est apparu que les patients anti-MOG positifs peuvent aussi être regroupés dans une entité clinique propre, appelée MOGAD, pour MOG-associated disease, avec une évolution monophasique dans 40-50% des cas et un meilleur pronostic fonctionnel par rapport aux NMOSD à anticorps anti-AQP4.

### NMOSD avec anti-AQP4 positif

L'aquaporine 4 est un canal transmembranaire exprimé sur les astrocytes du SNC. Ce canal facilite le passage de l'eau entre le sang, le cerveau et le compartiment du LCR. L'anticorps est produit en périphérie, il migre dans le SNC où ils altèrent la fonction des astrocytes. Il s'agit d'une maladie rare, d'une prévalence de 0.5 à 4 cas pour 100000. Il existe une probable prédisposition génétique car ces maladies sont associées à des HLA particuliers. Il existe une prédisposition familiale de NMOSD, ces patients souffrent aussi plus fréquemment de maladies auto-immunes de type lupus érythémateux systémique ou syndrome de Sjögren.

Les caractéristiques cliniques de cette maladie sont décrites dans le tableau.

Le diagnostic de laboratoire est obtenu par immunofluorescence sur cellules transfectées pour AQP4, puis fixées sur lames (test commercial). Il y a très peu de faux positifs ou de faux négatifs. Ce test est effectué quotidiennement à l'ICH.

Le diagnostic de laboratoire est obtenu depuis environ 2015 avec une technique identique à celle utilisée pour la recherche d'anti-AQP4. Cependant, la méthode commerciale est grevée d'un nombre significatif de faux-positifs, et probablement d'un certain nombre de faux-négatifs, plus difficiles à évaluer. L'anticorps anti-MOG reconnaît un épitope conformationnel, qui peut être modifié par la fixation des cellules sur lames [2-3].

Jusqu'à récemment, en cas de doute, les échantillons étaient adressés à des laboratoires de référence, qui utilisent des cellules transfectées vivantes pour la détection d'anti-MOG.

En coopération avec le Prof. Romain Marignier (CHU Lyon), et le soutien du fond de recherche et de développement de l'Institut Central, nous avons pu développer dans notre laboratoire de recherche clinique, le dépistage d'anti-MOG sur cellules HEK vivantes transfectées pour la protéine MOG. Cette méthode de référence [2-3] permet d'obtenir de meilleures sensibilités et spécificités que le test commercial, en particulier en cas de faibles positifs. Courant 2022, toutes les recherches d'anti-MOG seront réalisées d'office en parallèle sur le test commercial et sur les cellules vivantes.

Actuellement, le test commercial (anti-MOG) est réalisé quotidiennement à l'ICH, alors que le test sur cellules vivantes transfectées est réalisé une fois par semaine. La lecture des résultats se fait par cytométrie de flux (exemple en Figure 1).

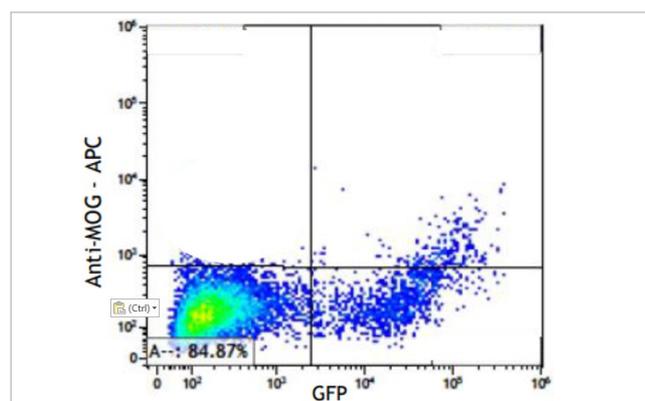


Figure 1: Exemple de résultat obtenu dans notre laboratoire Anti-MOG positif sur cellules vivantes, chez une patiente avec une clinique compatible et des anti-MOG négatifs par test commercial. Cytométrie de flux sur cellules transfectées vivantes

**Quadrant en bas à gauche :** Cellules GFP<sup>-</sup> APC<sup>-</sup> (cellules HEK non transfectées)

**Quadrant en bas à droite :** Cellules GFP<sup>+</sup> APC<sup>-</sup> (cellules transfectées car exprimant la protéine GFP codée par le plasmide)

**Quadrant en haut à gauche :** Cellules GFP<sup>-</sup> APC<sup>+</sup> (non transfectées, fixation aspécifique de l'anticorps de détection couplé à l'APC).

**Quadrant en haut à droite :** Cellules GFP<sup>+</sup> APC<sup>+</sup> (expression des protéines GFP et MOG, cette dernière est reconnue par les anti-MOG du patient). La présence d'une population cellulaire dans ce quadrant indique la présence d'anticorps anti-MOG. Critères de positivité décrits dans la littérature.

### Littérature

- [1] Shabeer P. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sciences 2021 ;420 :117225
- [2] Marignier R. et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol 2021 ;20 :762
- [3] Yeh E.A. et al. Live-cell based assays are the gold standard for anti-MOG-Ab testing. Neurology 2019 ;92 :501

### Personne de contact

Dr Lionel Arlettaz

lionel.arlettaz@hopitalvs.ch

	MOGAD	AQP4 NMOSD	SEP
Age début	Tous les âges, enfants et jeunes adultes particulièrement Âge médian 30 ans	Tous les âges, âge médian 40 ans	Tous les âges, âge médian 30 ans
Phénotype	NO au début, meilleur pronostic qu'APQ4, autres (myélite, ADEM, NMOSD, myélite, encéphalite corticale unilatérale)	NMOSD (toutes les combinaisons de NO, myélite et aera postrema syndrome)	Toutes les atteintes de la SEP
Évolution	Monophasique ou récidivant (NO) Pas de description de secondairement progressifs	Plutôt récidivant, peu ou pas de secondairement progressifs	Poussées-rémissions, progressives, ...
Récupération après attaques	bonne	Souvent incomplète	bonne
LCR	DO rare, pléocytose variable	DO 10-25%, pléocytose >50 cellules fréquente	DO très fréquente, pléocytose <50 cellules fréquente

MOGAD : MOG-associated disorders, NMOSD : neuromyérite optique spectrum disorders  
SEP : sclérose en plaque, NO : névrite optique, ADEM : acute disseminated encephalomyelitis  
DO : distribution oligoclonale (sécrétion intrathécale d'IgG)  
Adapté de UptoDate, NMOSD : clinical features and diagnosis

### MOGAD

La glycoprotéine MOG est un constituant mineur (0.05%) de la myéline du SNC (2). Elle est connue de longue date comme cible antigénique pour l'induction d'encéphalomyélites auto-immunes expérimentales chez la souris. Les manifestations cliniques des patients positifs pour cet anticorps sont décrites dans le tableau, la neuropathie optique et la myélite transverse constituant les atteintes les plus fréquentes chez l'adulte, alors que les atteintes isolées du tronc cérébral sont rares. Il existe de nombreux chevauchements entre ces groupes de maladies. La physiopathologie de même que le traitement diffèrent des NMOSD avec anti-AQP4.