

Université Claude Bernard



Lyon 1

UNIVERSITÉ DE LYON



Neuromyéélite optique de Devic

Dr Romain MARIGNIER



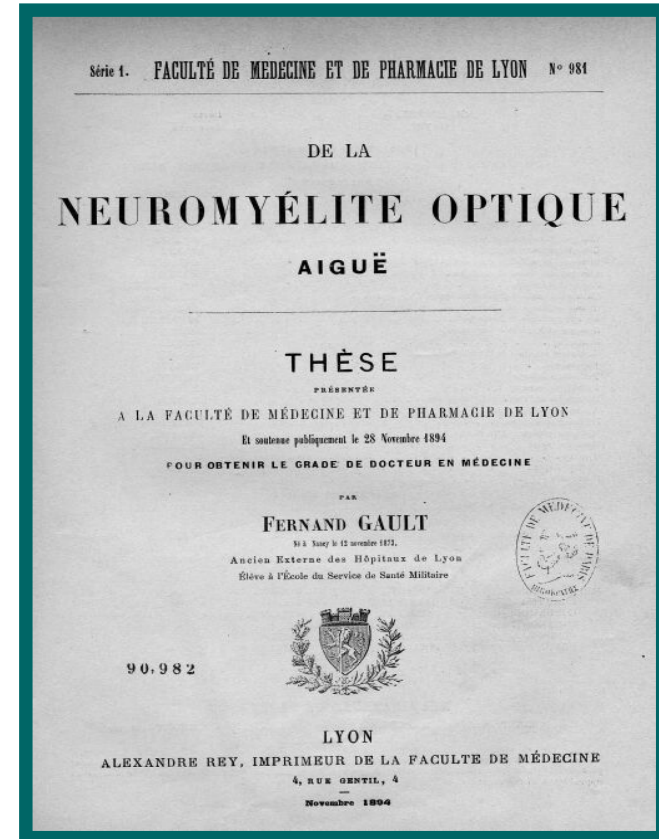
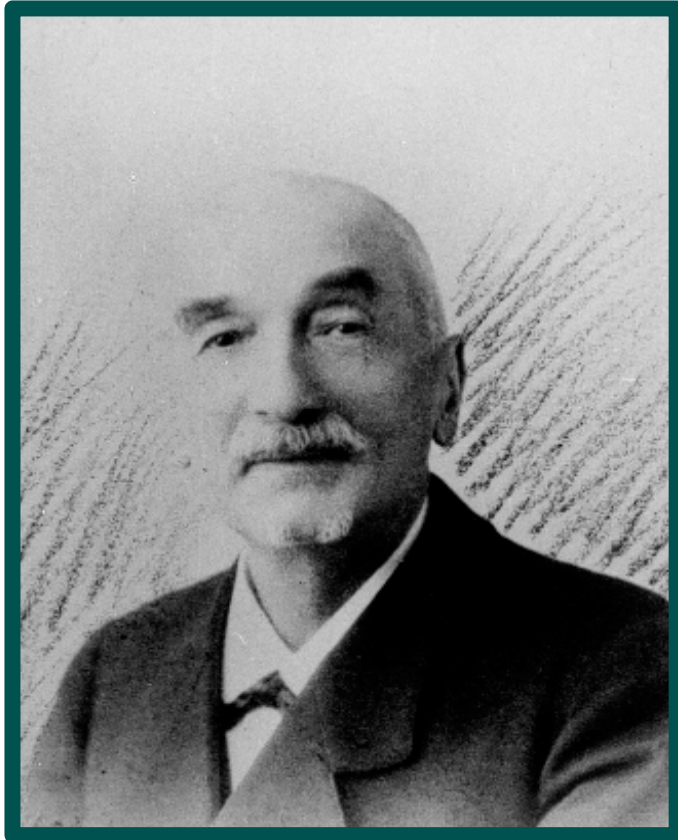
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon
Unité INSERM U1028
Equipe ONCOFLAM J. Honnorat



Hôpitaux de Lyon

Service de Neurologie A
Hôpital Neurologique
C. Confavreux

Historique: Neuromyéélite optique (NMO) de Devic



Devic E. 1894
Gault F. Thèse, Lyon, 1895

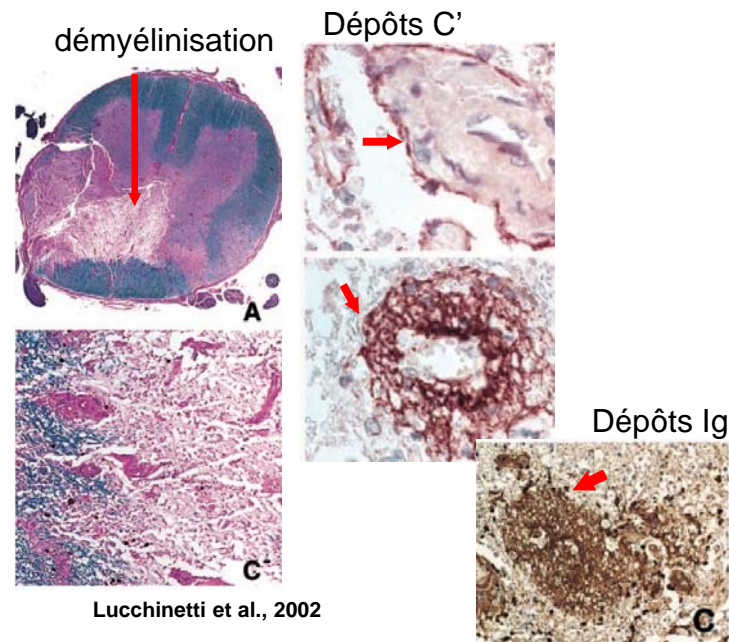
NMO : définition

- pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC; Rare = 1:100.000
- confondu avec forme particulière de SEP
- Mais différent de la SEP – mauvais pronostic cécité, para/tetraplégie, assistance ventilatoire, décès
 - traitements spécifiques *plasmapheresis, B cell depletion*

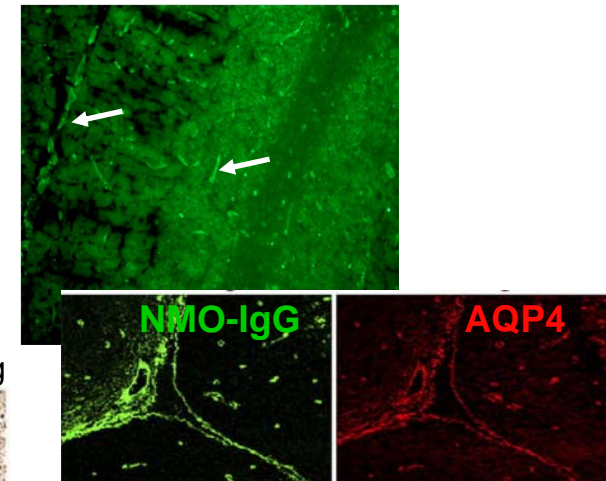
Optico-spinale



Médiation Ac

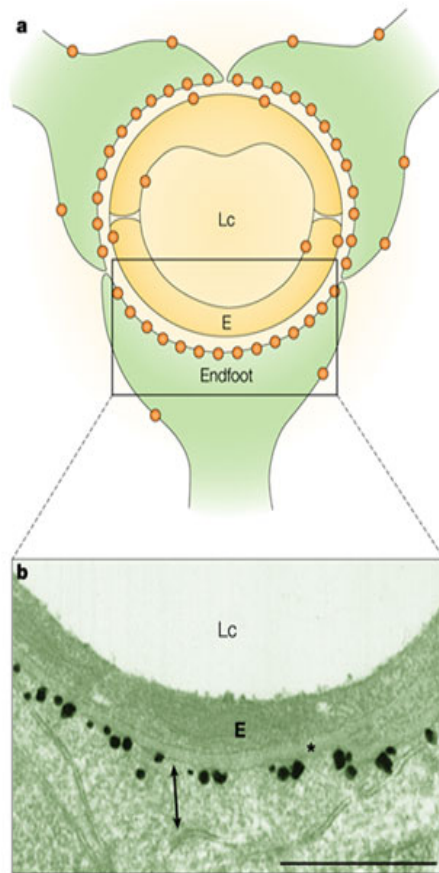


auto-Ab Spé : NMO-IgG/AQP4

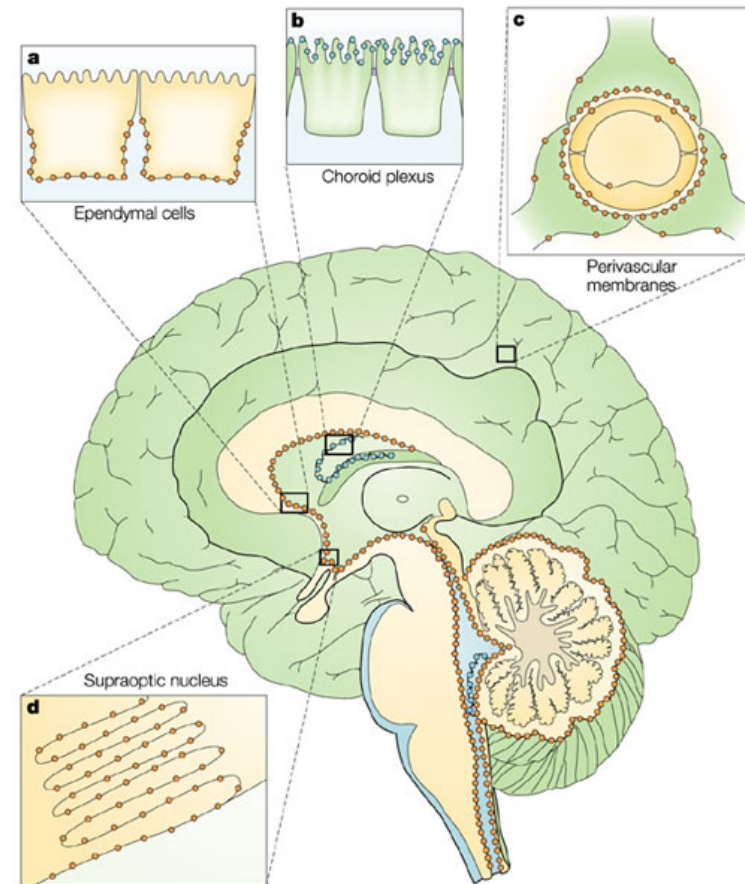


Lennon et al 2004, 2005
Marignier et al 2008

Aquaporine-4: localisation



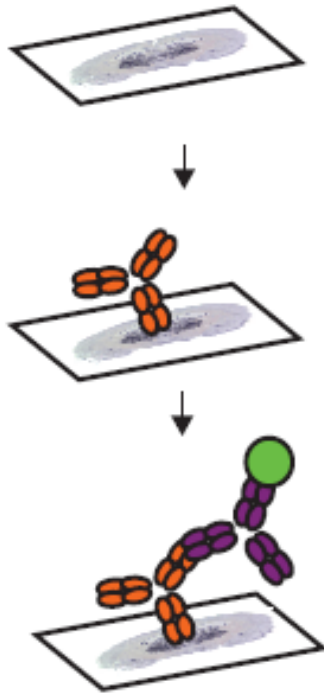
Nature Reviews | Neuroscience



Nature Reviews | Neuroscience

Anti-AQP4 : Méthodes de détection

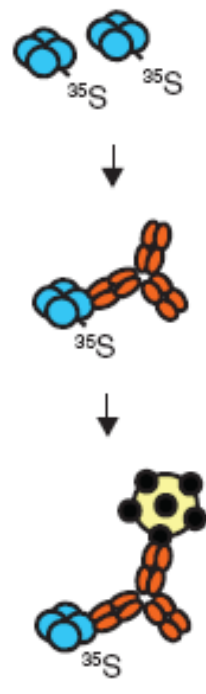
IFI



Se

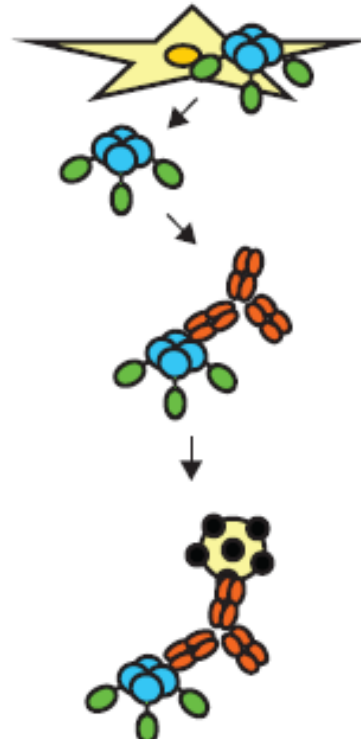
62,5-48%

RIPA



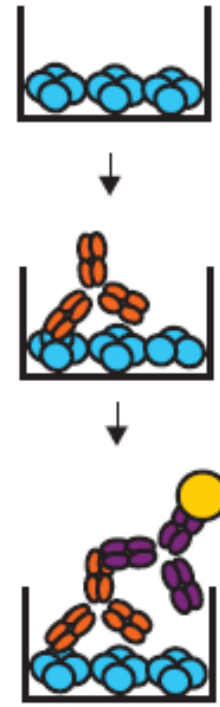
63%

FIPA



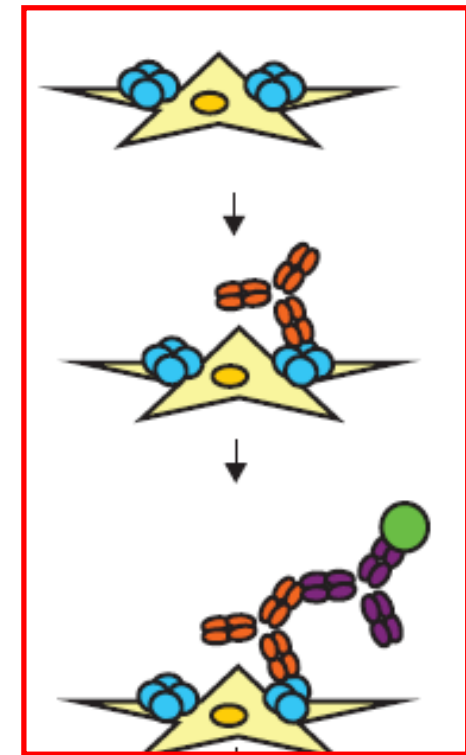
53-70%

ELISA



60%

CBA



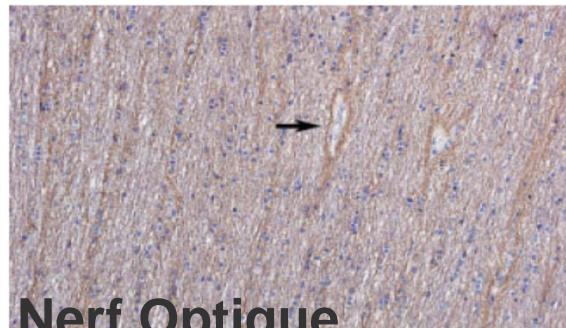
76-95%

Anatomopathologie

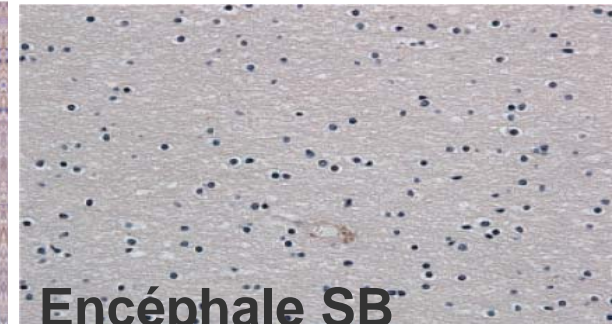
**AQP4: Expression ubiquitaire dans le SNC
mais surexpression dan la moelle épinière et le NO**



Moelle épinière

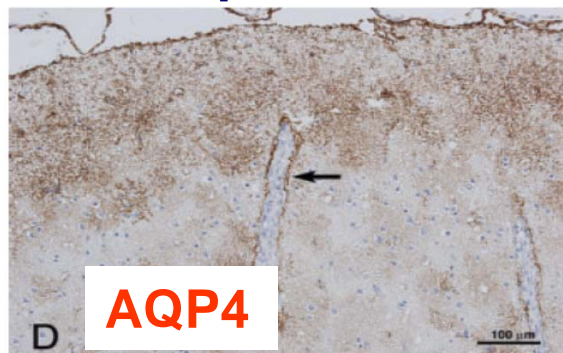


Nerf Optique

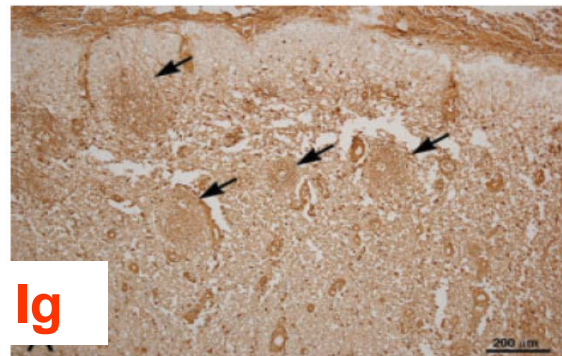


Encéphale SB

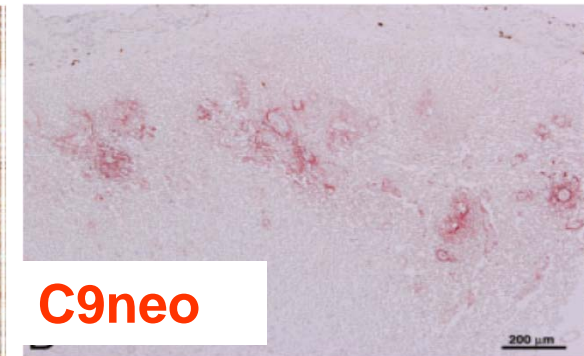
**Colocalisation des dépôts immuns de complément et IgG
avec expression d'AQP4**



AQP4



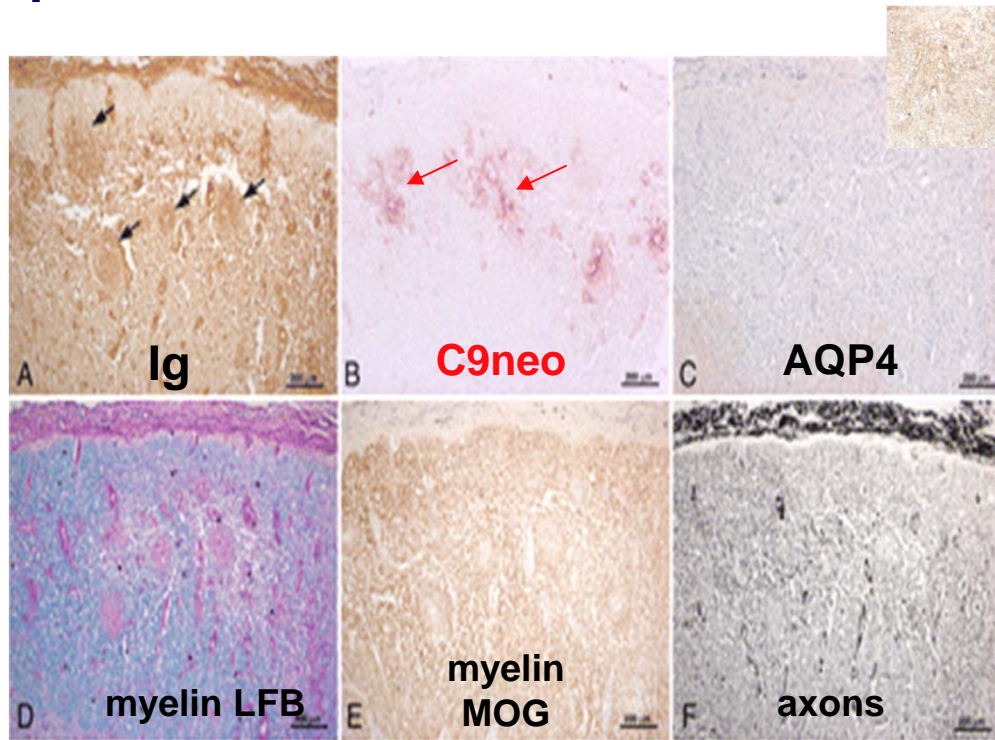
Ig



C9neo

Rappel: Anatomopathologie

- perte AQP4 au sein des lésions : phénomène précoce



Marquage AQP4

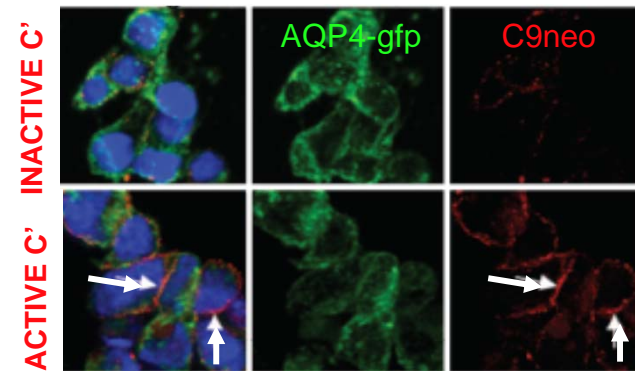
- ✓ perte AQP4
- ✓ contemporaine des dépôts C' et Ig
- ✓ Précède démyélinisation et perte axonale

Moelle épinière

AQP4-Ab reproduit certaines caractéristiques de la NMO dans des modèles in vitro et animaux

- Activation du Complement
 - Perte d'AQP4
 - Perte astrocytaire
 - Demyélinisation
- + AQP4-IgG**

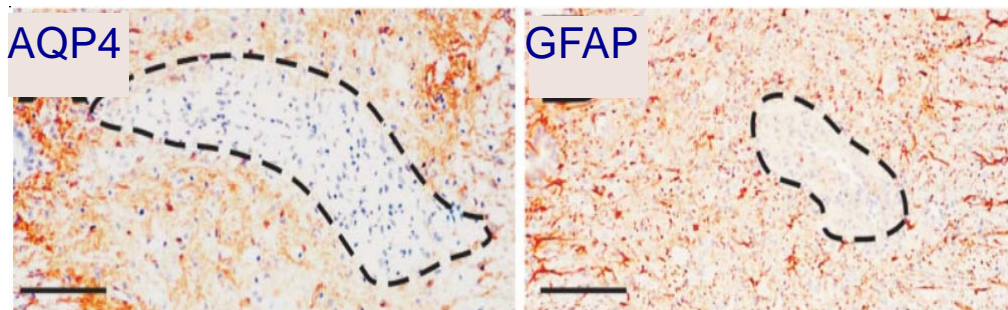
Cell culture model



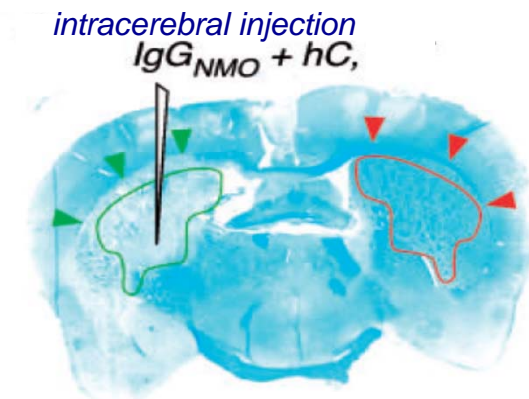
Hinson et al. 2007

Animal models

peripheral injection in neuro-inflammatory condition



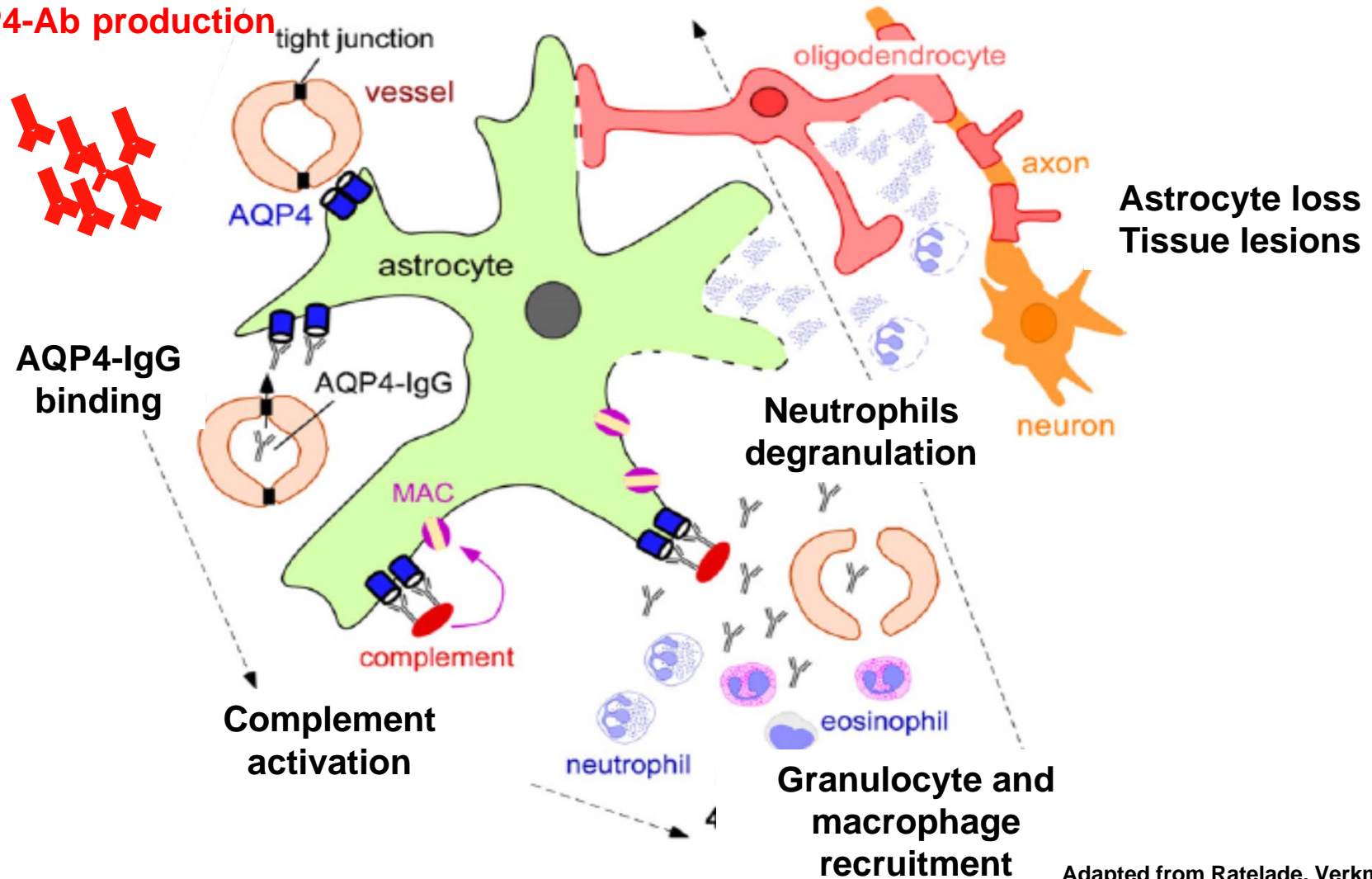
Bradl et al. 2009



Saadoun et al. 2010

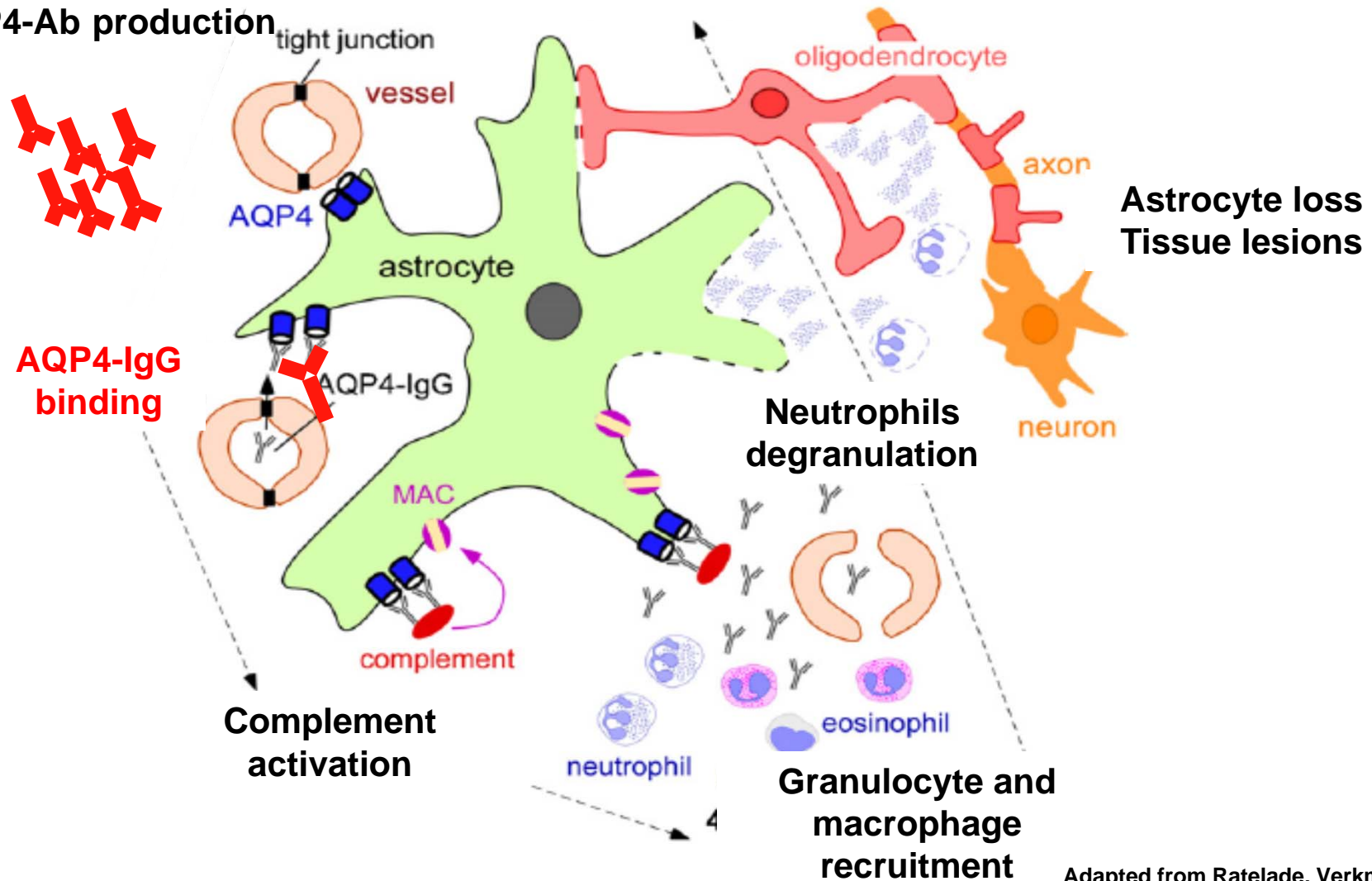
Classic hypothesis: role for complement

AQP4-Ab production

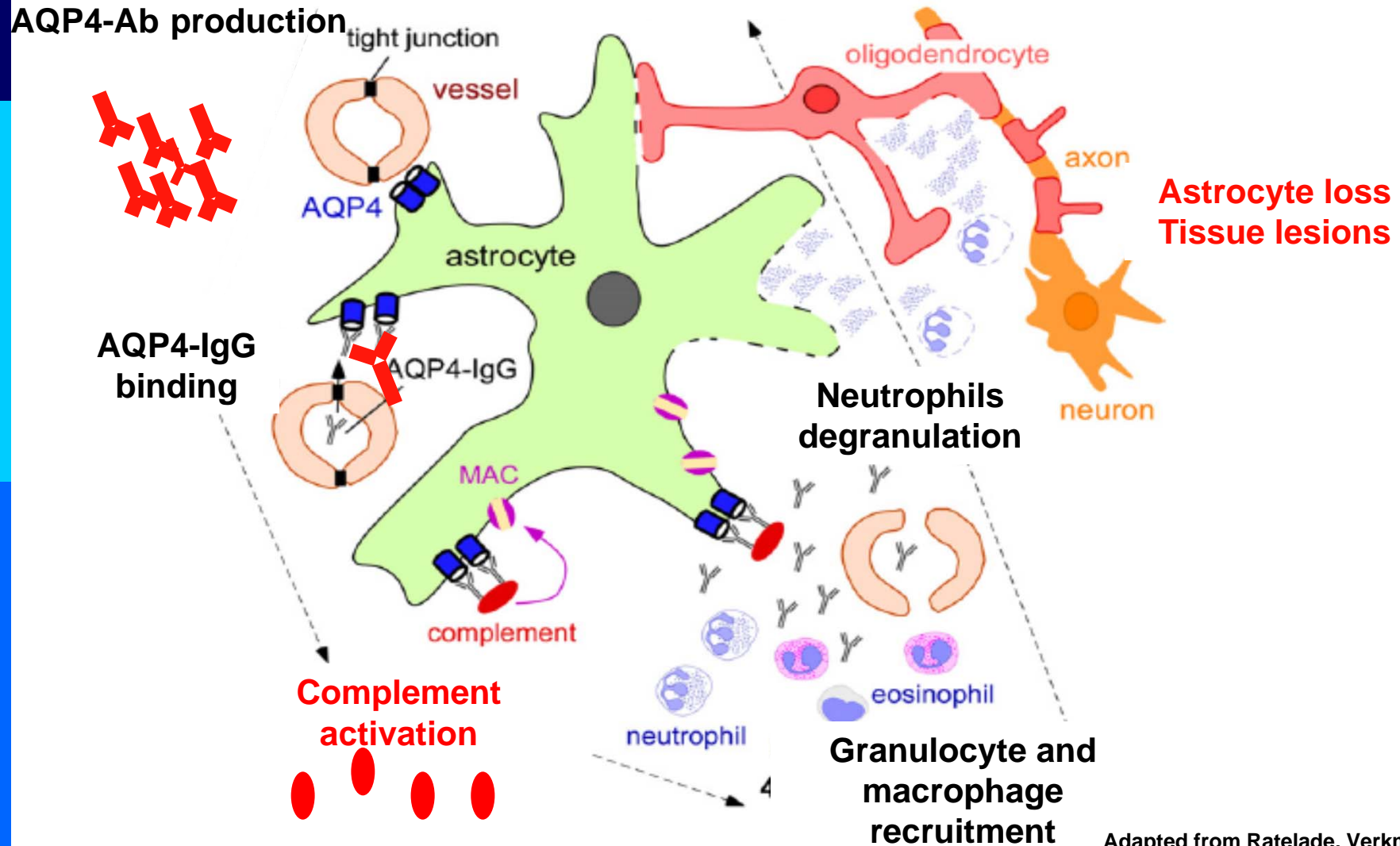


Classic hypothesis: role for complement

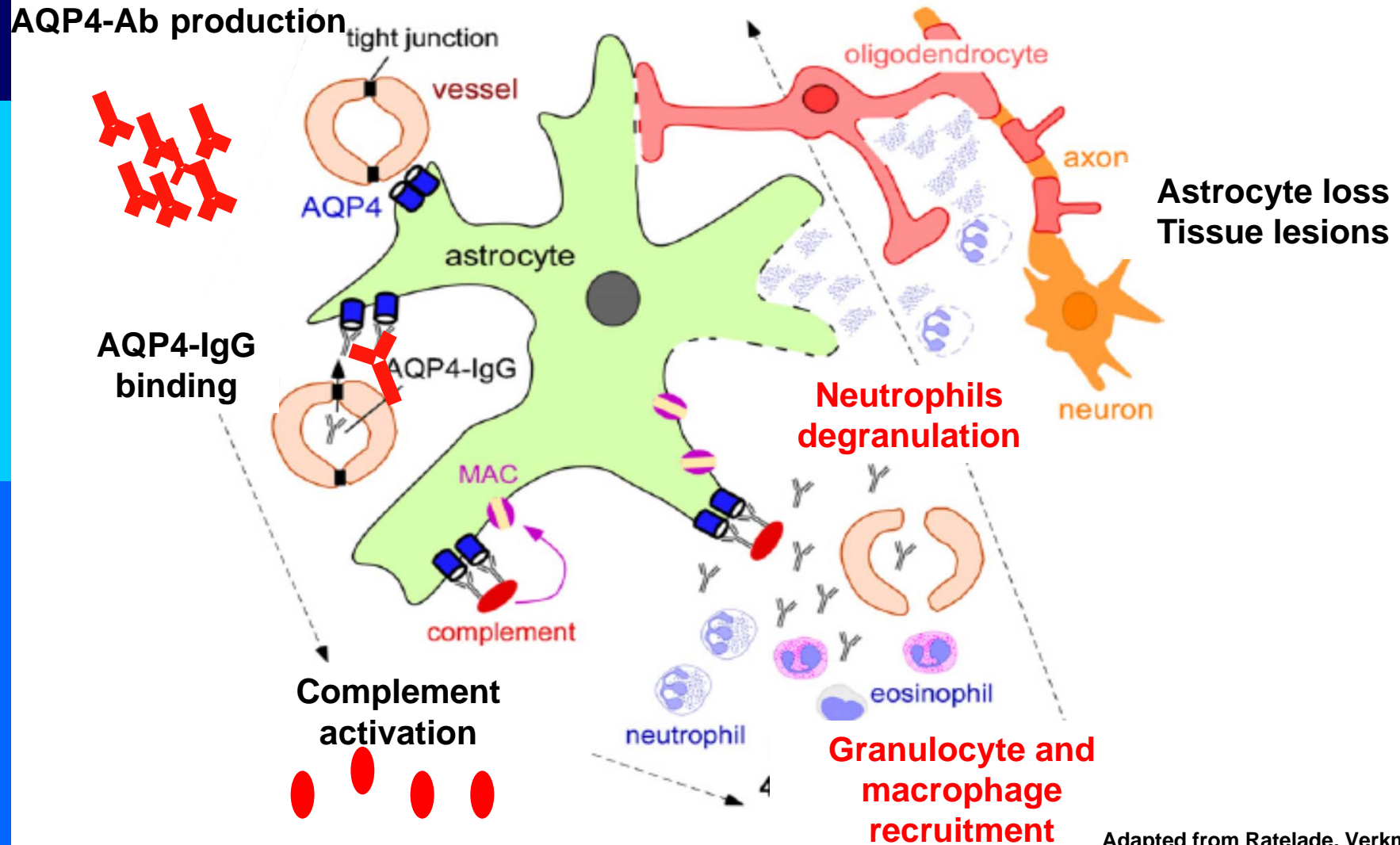
AQP4-Ab production



Classic hypothesis: role for complement

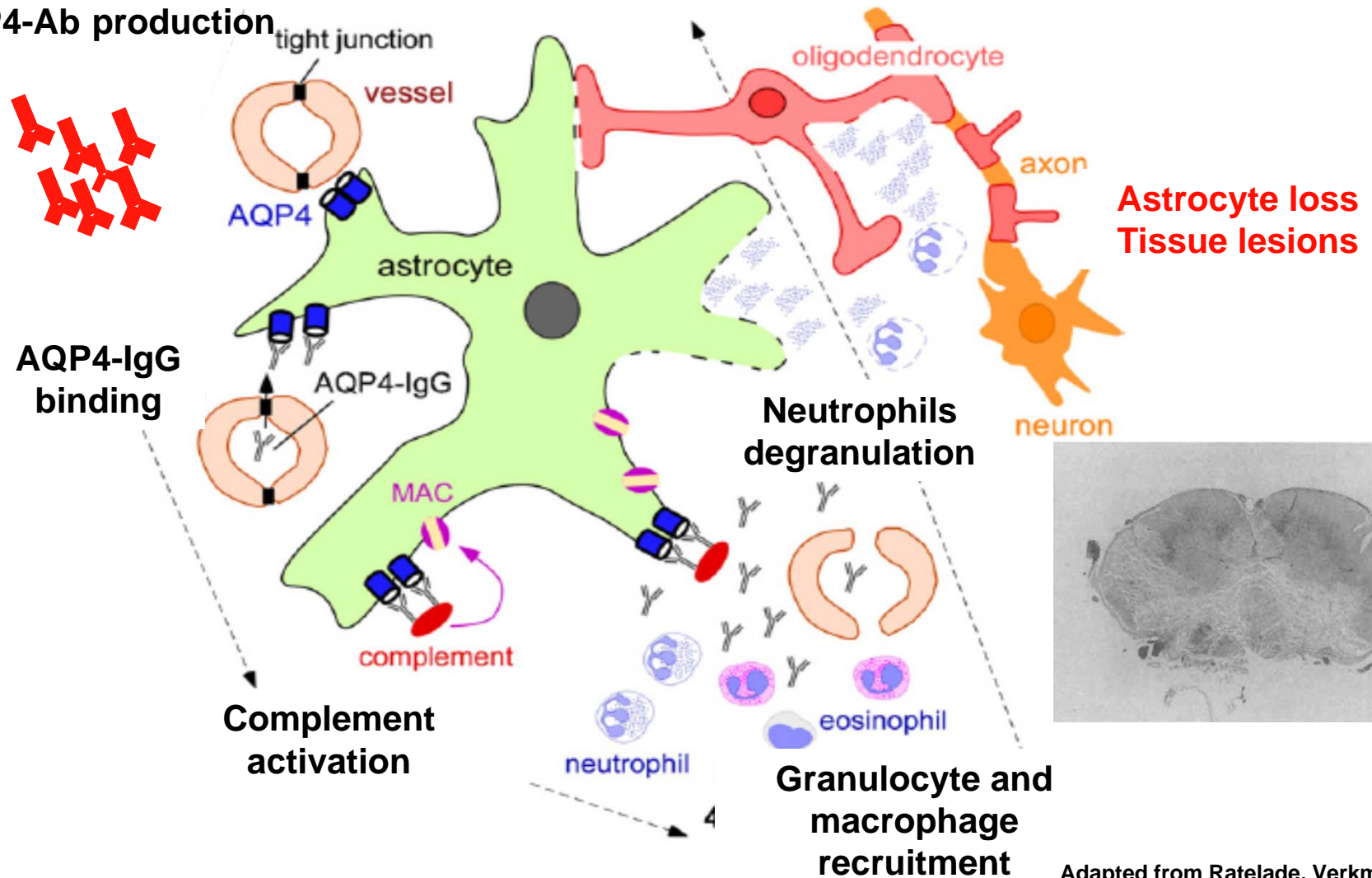


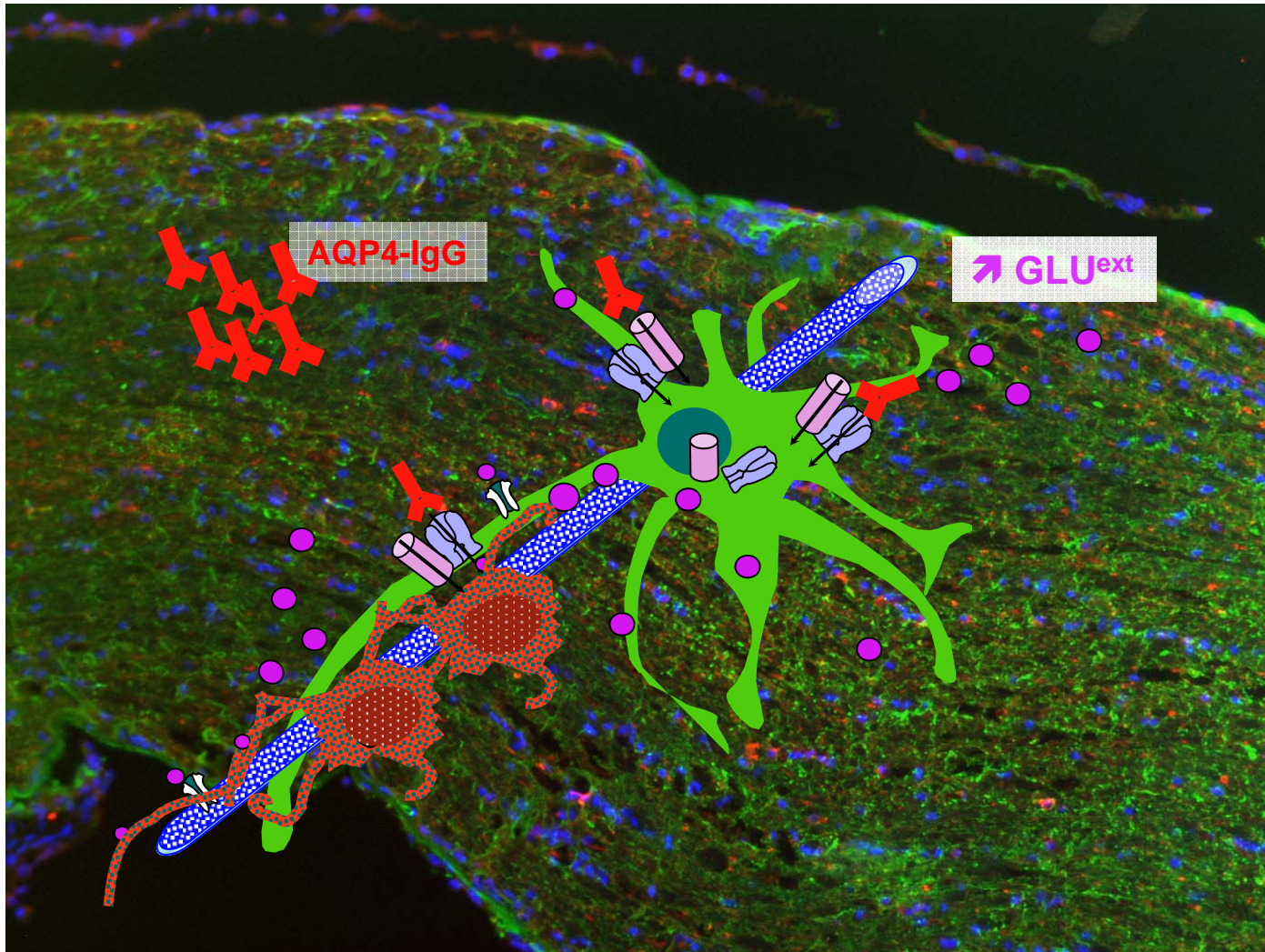
Classic hypothesis: role for complement



Classic hypothesis: role for complement

AQP4-Ab production





Glutamate	●
NMDA-R	Y
EAAT2 /GLT1	↓
AQP4	Y

NMO: Diagnostic

Nouveaux Critères *Wingerchuk et al, 2006*

Neuropathie optique rétrobulbaire

Myélite transverse aiguë

et au moins deux des trois critères suivants:

IRM encéphalique normale (ou non évocatrice de SEP)

IRM médullaire avec 1 lésion étendue sur au moins 3 segments vertébraux

NMO-IgG/AQP4Ab séropositif

Myélite : quelques définitions

- le terme « **myélites** » désigne les affections médullaires d'origine inflammatoire, infectieuse ou paranéoplasique
- le terme « myélopathie »: désigne les affections médullaires de causes métaboliques, vasculaires, dégénératives
- le terme « myélite » est associé à un mode d'installation **aigu**: nadir des symptômes entre 4h et 3 semaines

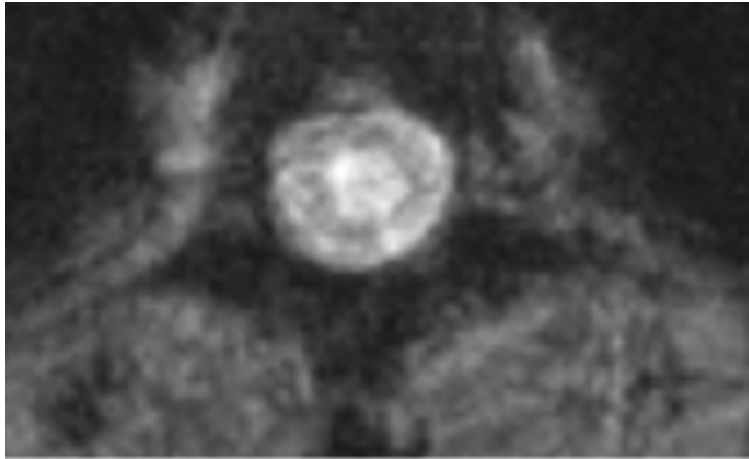
Myélite : quelques définitions

- la myélite **transverse** correspond cliniquement à un syndrome médullaire complet, associant:
 - un déficit sensitivo-moteur bilatéral (plus ou moins symétrique)
 - un niveau sensitif symétrique
 - des troubles sphinctériens
- la myélite **partielle** peut être définie par un déficit unilatéral ou incomplet, moteur ou sensitif ou sphinctérien

Myélites : définitions IRM

Myélite transverse

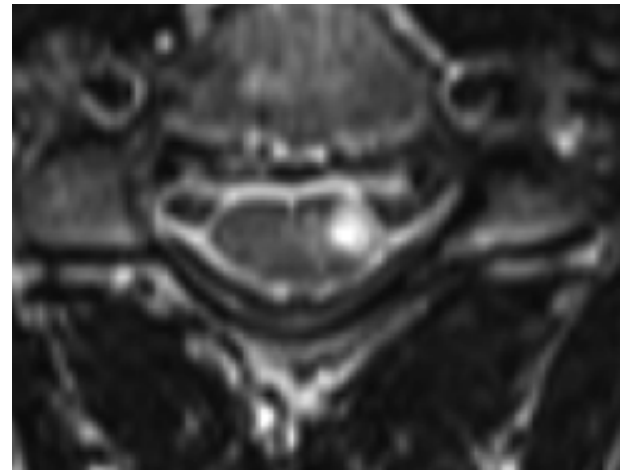
Acute Complete Transverse Myelitis
ACTM



Atteinte > 50% plan axial

Myélite partielle

Acute Partial Transverse Myelitis
APTM



Atteinte < 50% plan axial

Myélites : définitions IRM

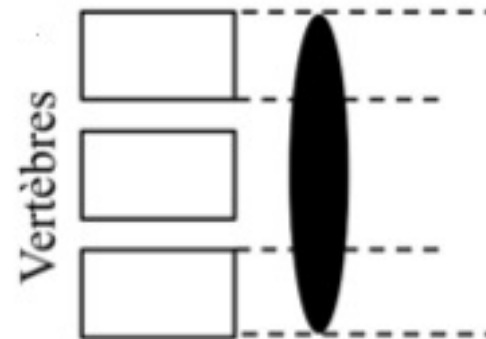


Myélite longitudinale étendue

Longitudinally extensive
transverse myelitis

LEATM

Extension > 3 métamères ou
segments vertébraux



Myélites : définitions IRM

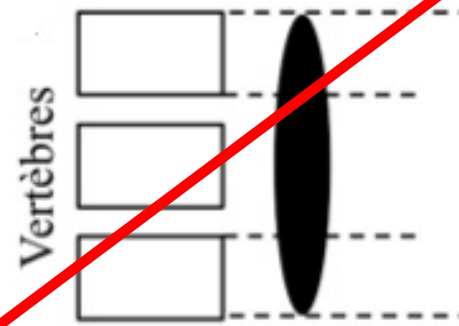


Myélite non étendue

« Non-Longitudinally extensive transverse myelitis »

Non-LEATM

Extension < 3 métamères ou segments vertébraux



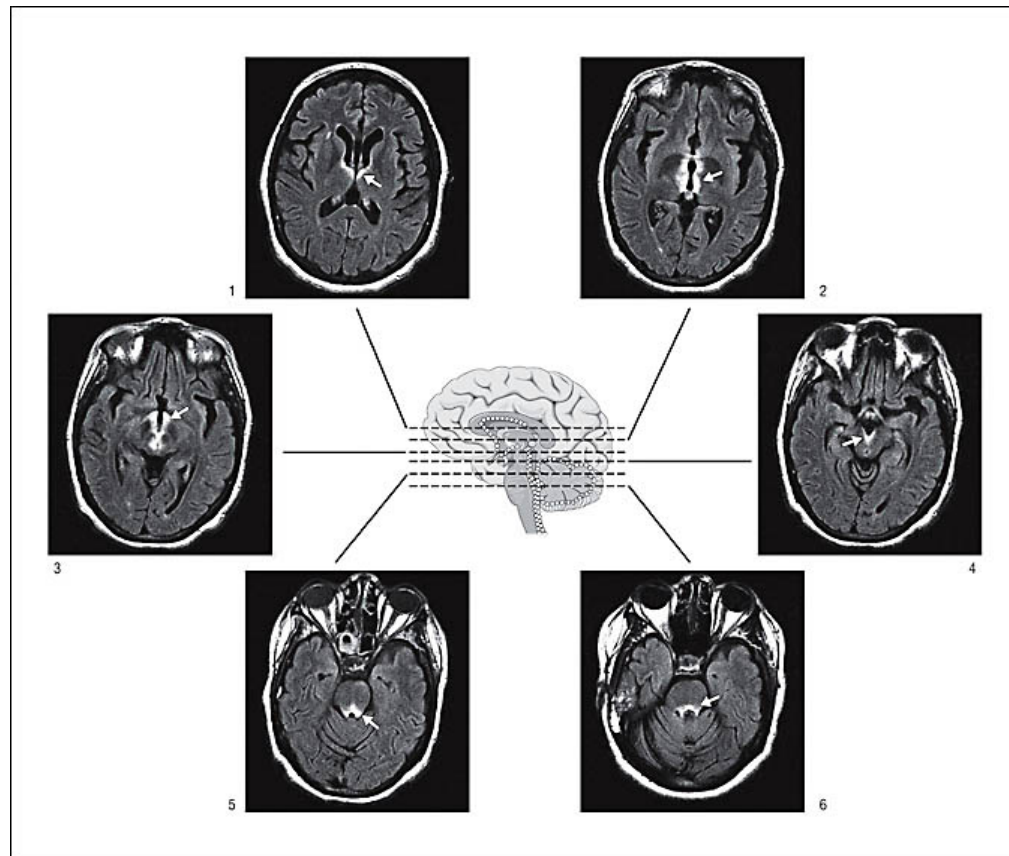
Nouveau spectre clinique = NMOSD aquaporinopathie

- Formes incomplètes de NMO (CRION/NORBr ; MATLER)
- Formes Japonaises optico-spinales de SEP
- NMO avec atteintes encéphaliques : Pittock 2006
- NMO associée à une autre maladie de système Pittock 2007
- Cas particuliers:
 - formes pédiatriques Banwell 2007
 - troubles du sommeil Carlander 2007
 - LERP Magana 2009
 - IHN (intractable hiccup, nausea) Takahashi 2007

NMO et atteinte encéphalique

60% présentent une IRM encéphalique anormale:

- série de 60 DNMO
- 15 dès la première IRM 6 (10%): IRM évocatrice de SEP
- 3 (5%) lésions « spécifiques » de la DNMO



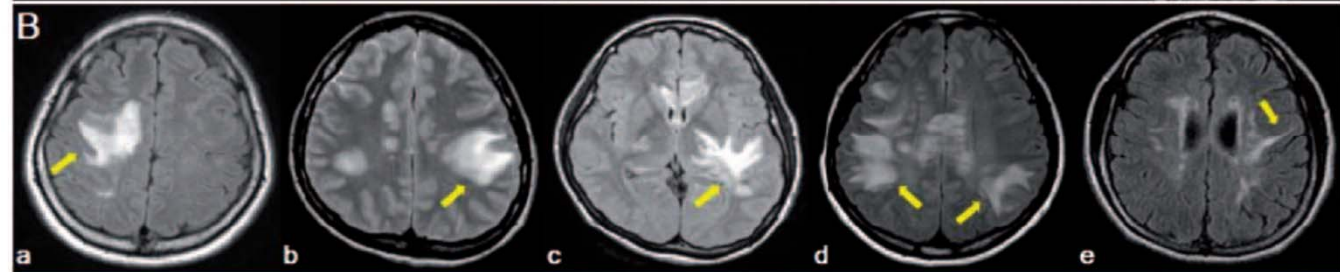
sites exprimant fortement AQP4
zone péri-épendymaire hypothalamus

NMO et atteinte encéphalique

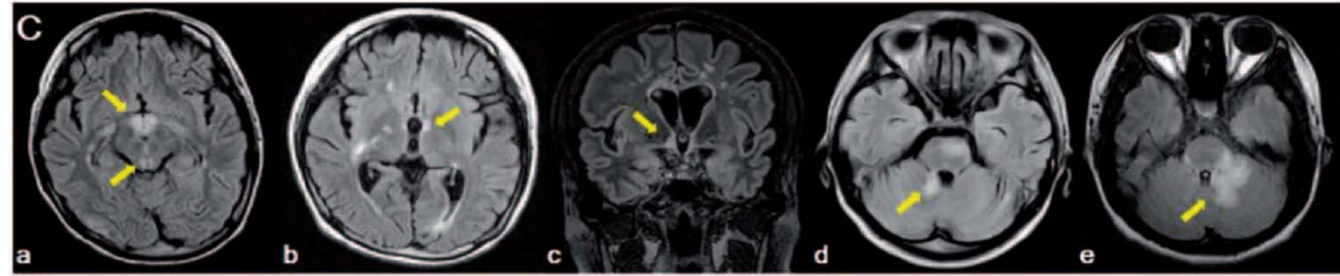
Voie Cortico-spinale



Pseudo-T

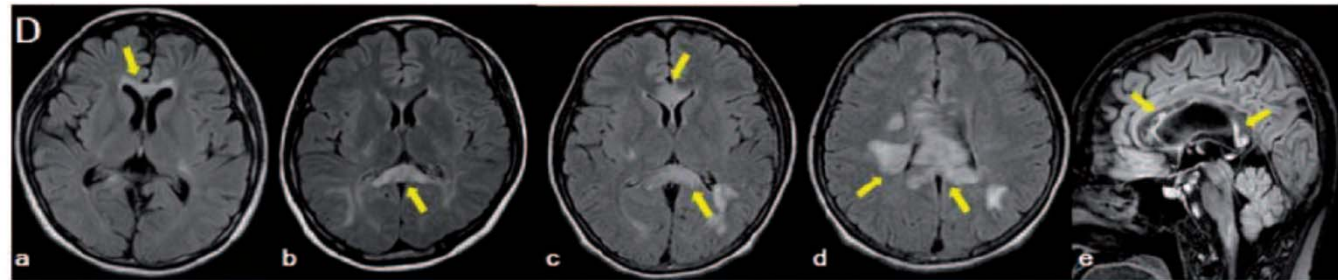


Peri-V3 et V4



NMO et atteinte encéphalique

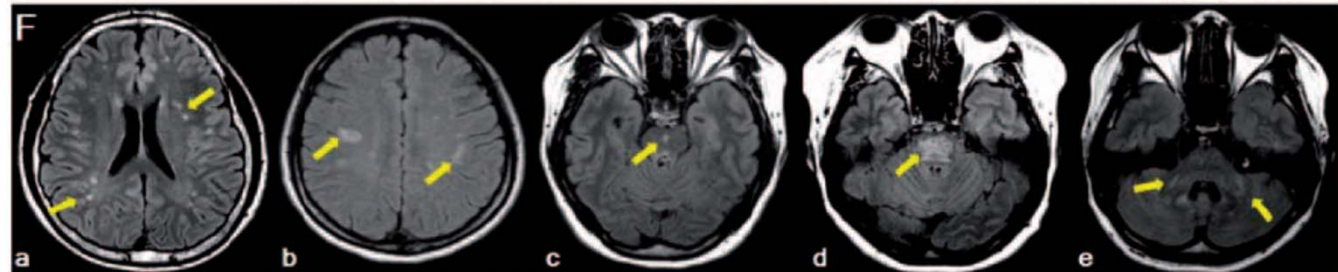
Peri-calleux



Lésions Cervico
Bulbaires

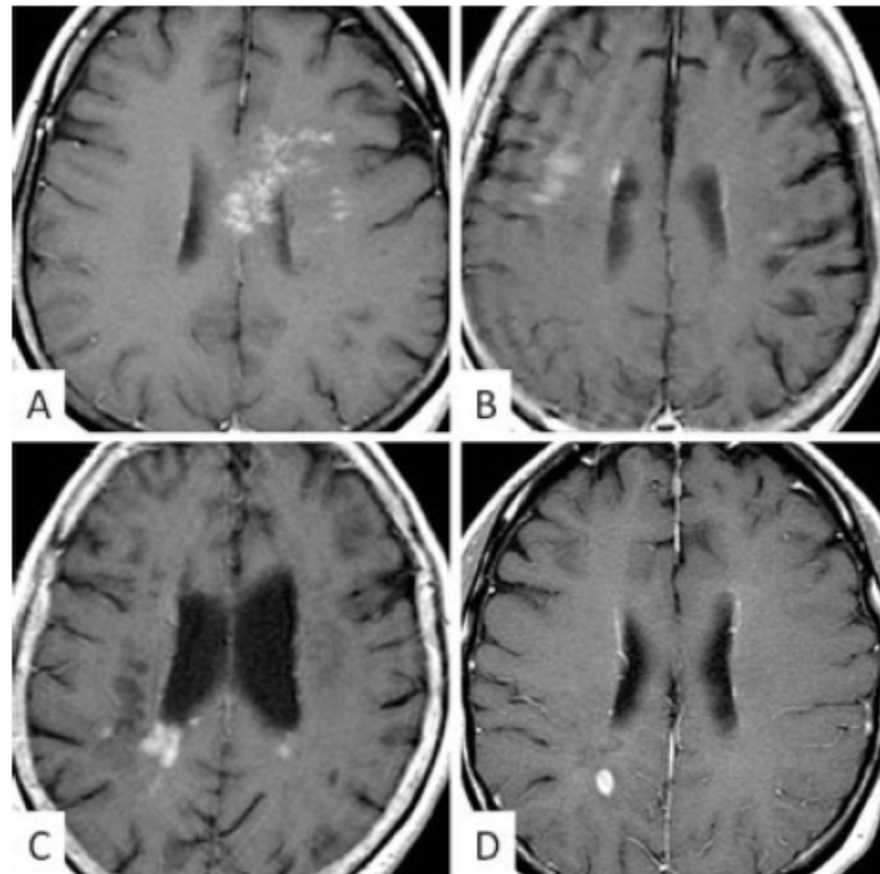


Non spécifiques



NMO et atteinte encéphalique

Caractéristique de la prise de contraste



A-C: « cloud-like »

NMO et pédiatrie

(Mc Keon et al, 2008: 58 patients < 18ans NMO-IgG +)

3 critères absolus

Neuropathie optique rétrobulbaire
et Myélite transverse aiguë
et Absence d'autre atteinte neurologique

100% tableau optico-médullaire

45% atteintes hors NO et MT
16% inaugurale

Plus 1 critère majeur

IRM encéphalique normal (ou non évocateur de SEP)

Ou

IRM médullaire : lésion étendue sur au moins 3 segments vertébraux

Ou

LCR: pleiocytose > 50 GB et/ou présence de PNN > 5

76% ont IRMe anormale

100%

55% pléiocytose, 25% à PNN

ou 2 mineurs

NORB Bilatérale

Et

Déficit moteur ou atteinte visuelle sévère

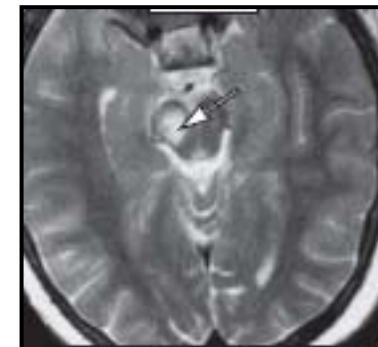
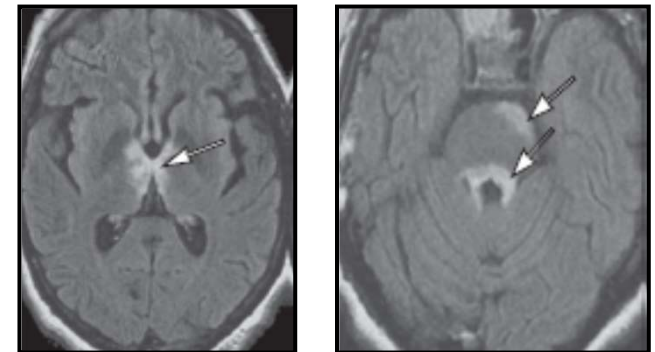
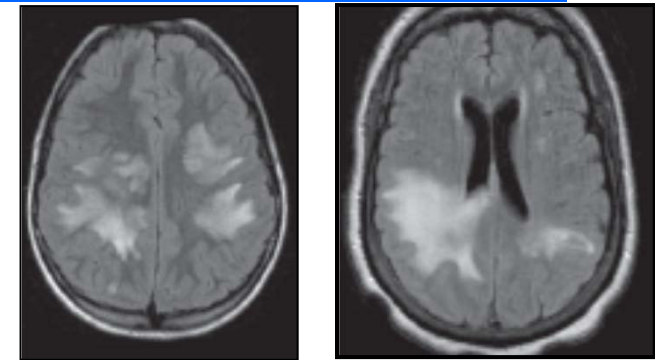
90% handicap résiduel

NMO et pédiatrie

(Mc Keon et al, 2008: 58 patients < 18ans NMO-IgG +)

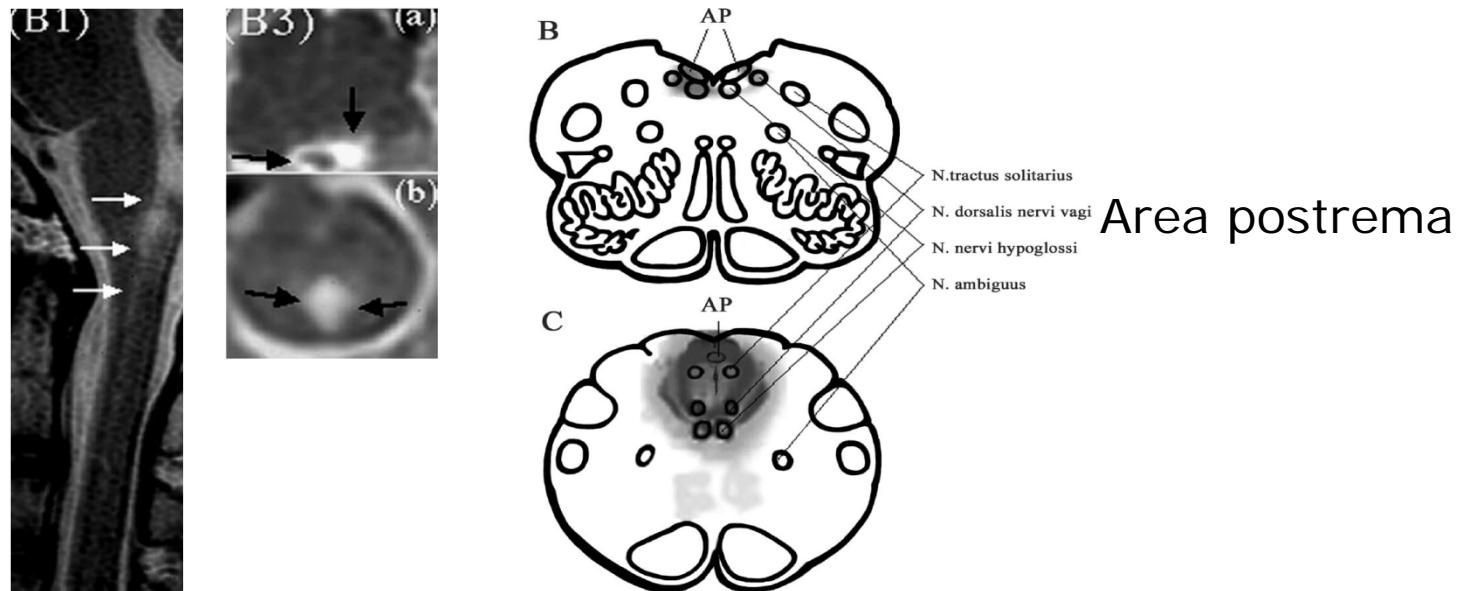
Atteinte encéphalitique clinico-radiologique:

Level Involved (beyond optic nerve and spinal cord)	No. (%) of patients	Signs and symptoms (no. of patients)*
Cerebral hemisphere		
Supratentorial periventricular white matter	11 (29)	Encephalopathy (3, all with extensive white matter changes); ataxia (1)
Corpus callosum	2 (5)	
Juxtacortical extension	6 (16)	
Lesions extending to cortex		
Temporal lobe	4 (11)	Focal seizures with encephalopathy (2), encephalopathy (1)
Diencephalon		
Peri-IIIrd ventricular		
Hypothalamus	2 (5)	SIADH and menstrual irregularities (1)
Thalamus	5 (13)	Encephalopathy (2; 1 with coma)
Infratentorial white matter	9 (23)	
Brainstem and cerebellum		
Periaqueductal		
Midbrain	3 (8)	Ataxia (1), vomiting (1), obstructive hydrocephalus (1)
Cerebral peduncle	8 (21)	Vomiting, vertigo, ophthalmoparesis (1), vomiting (2), ataxia (1), bilateral ptosis and ophthalmoparesis (1)
Peri-IVth ventricular		
Pons	1 (3)	Ophthalmoparesis (1)
Medulla	13 (34)*	Vomiting (8), SIADH (1), hiccups (2), Horner syndrome and dysphagia (1)
Long brainstem lesion	1 (3)	Respiratory failure (1)
Cerebellar peduncle	1 (3)	
Cerebellum	7 (18)	Ataxia (2)



Hoquet/vomissements incoercibles

- Hoquet incoercible >48h et/ou nausées, vomissements
- Précède une poussée dans 54% des cas, l'accompagne dans 29%
- Parfois isolée et/ou inaugurale
- Lésion bulbaire (47% des cas) +/- myélite extensive (80%)

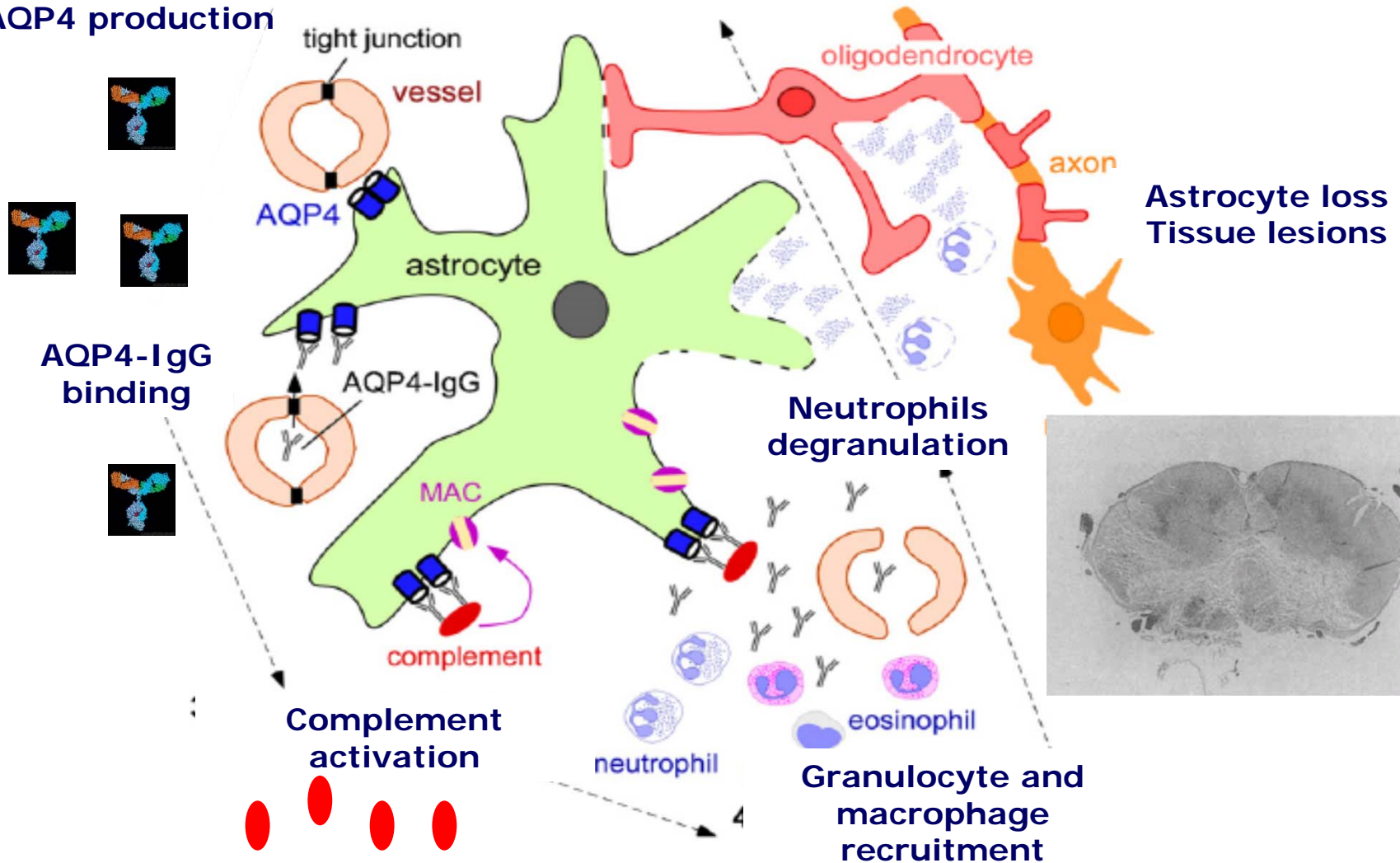


NMO : Traitements

- ❑ **Urgence+++** : Hautes doses de Methylprednisolone en IV et/ou échanges plasmatiques à la phase aigue
- ❑ **Suivie d'une immunosuppression prolongée** (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, mitoxantrone) Mandler, 1998; Weinshenker, 1999; Cree, 2002; Weinstock-Guttman, 2006; Jacob 2008 et 2009
- ❑ **Intérêt du Rituximab** Cree et al., 2005; Jacob et al. 2008
- ❑ **Pas d'efficacité des interferons (toxique?)** Papeix, 2007; Warabi, 2007
- ❑ **Futur (essais thérapeutiques en cours)**

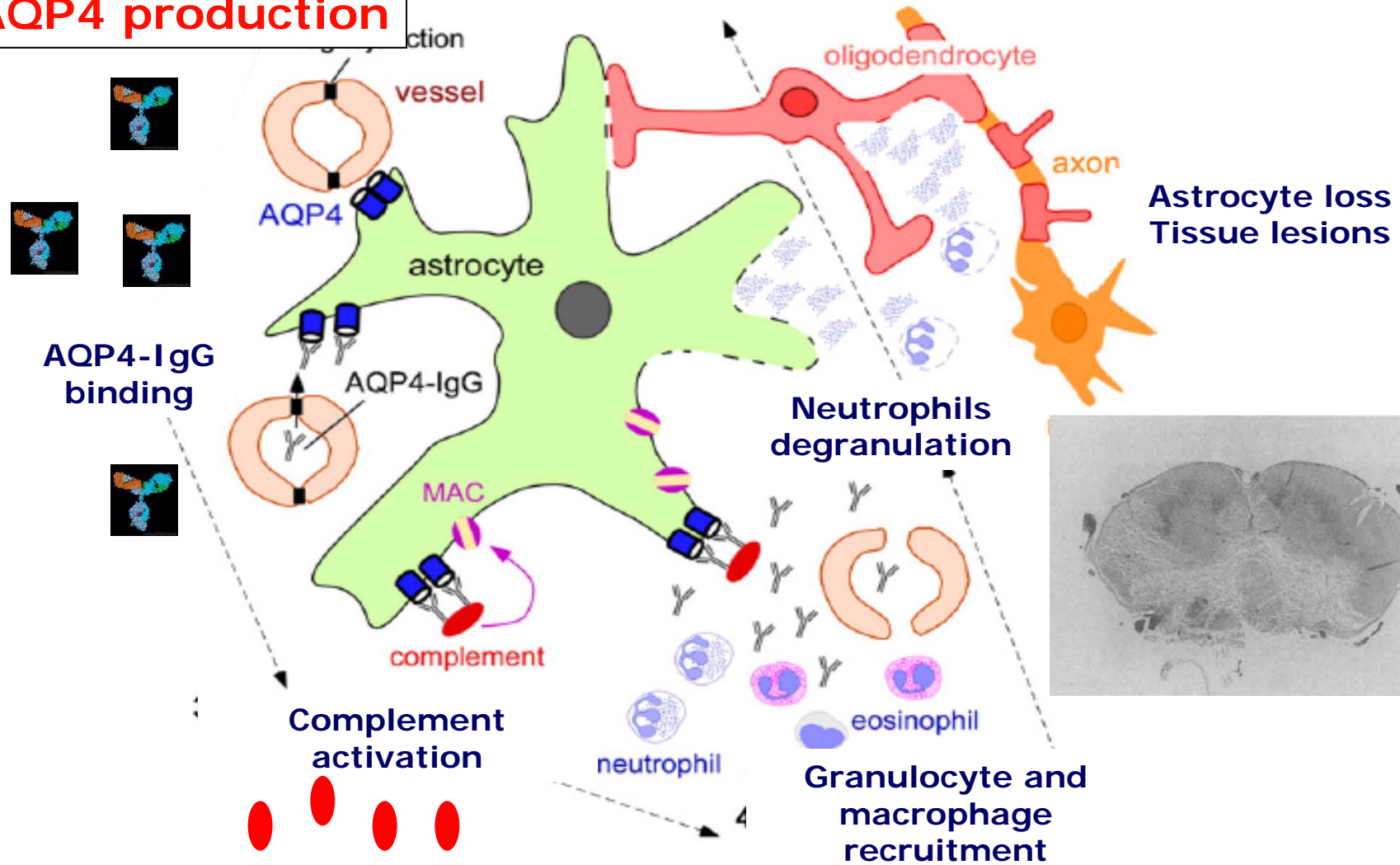
Potential therapeutic targets

AQP4 production



Potential therapeutic targets

AQP4 production



Potential therapeutic targets: Antibody production

Anti- B cell therapy

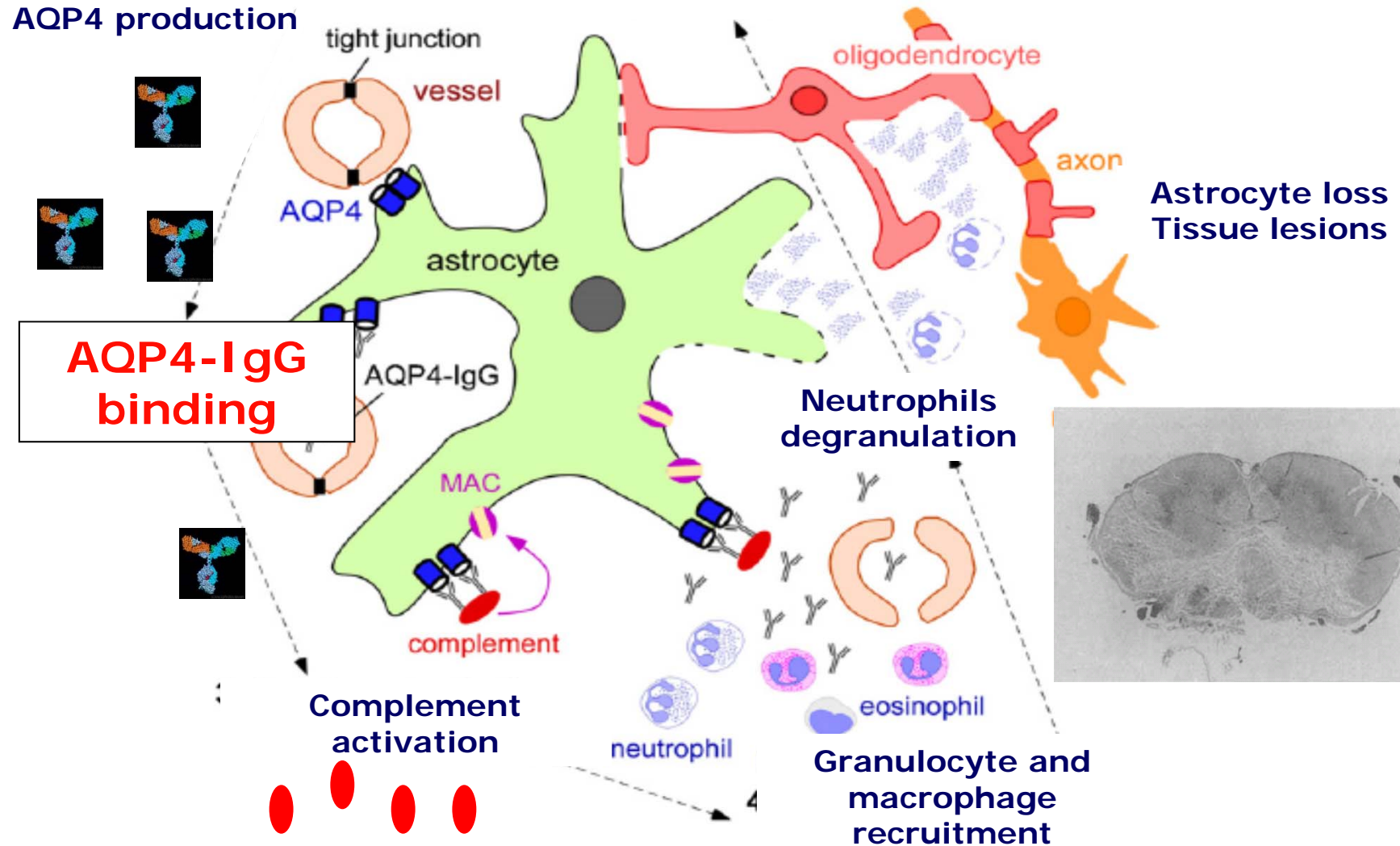
- ocrelizumab, ofatumumab : anti CD20
- epratuzumab: anti-CD 22
- Atacicept : fusion protein
- BAFF antagonist



Therapy directed against other Ab-producing cells

- tocilizumab : anti IL-6 directed against plasmablast
- MDX 1342: anti-CD 19

Potential therapeutic targets

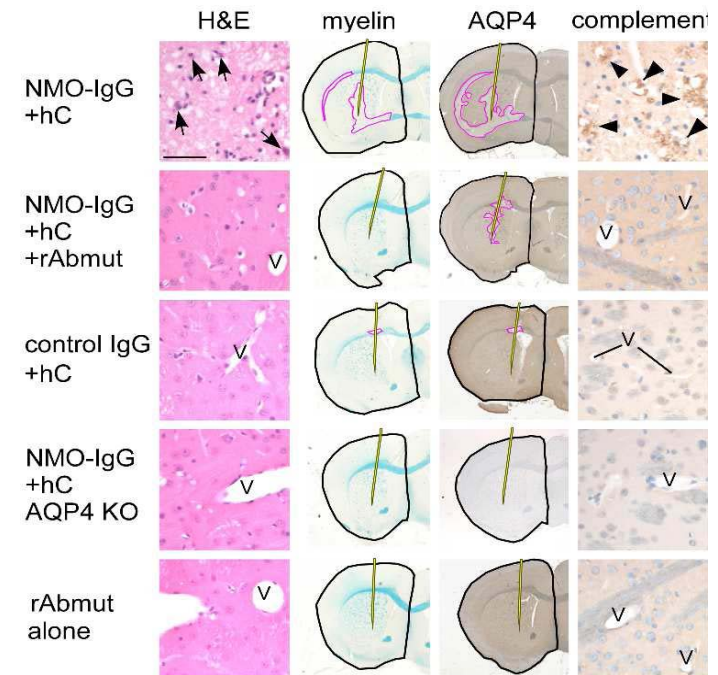
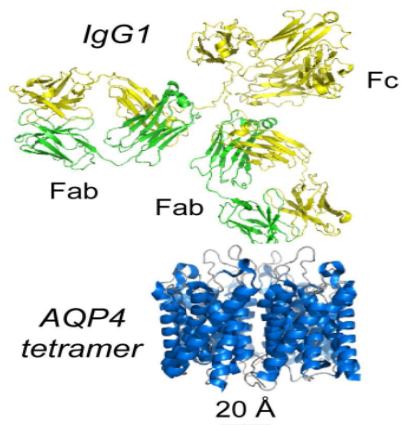


Potential therapeutic targets: Blocking antigen-antibody interaction

Aquaporumab Tradtrantip et al. 2012

Reduce AQP4-Ab induced NMO lesion in animal model

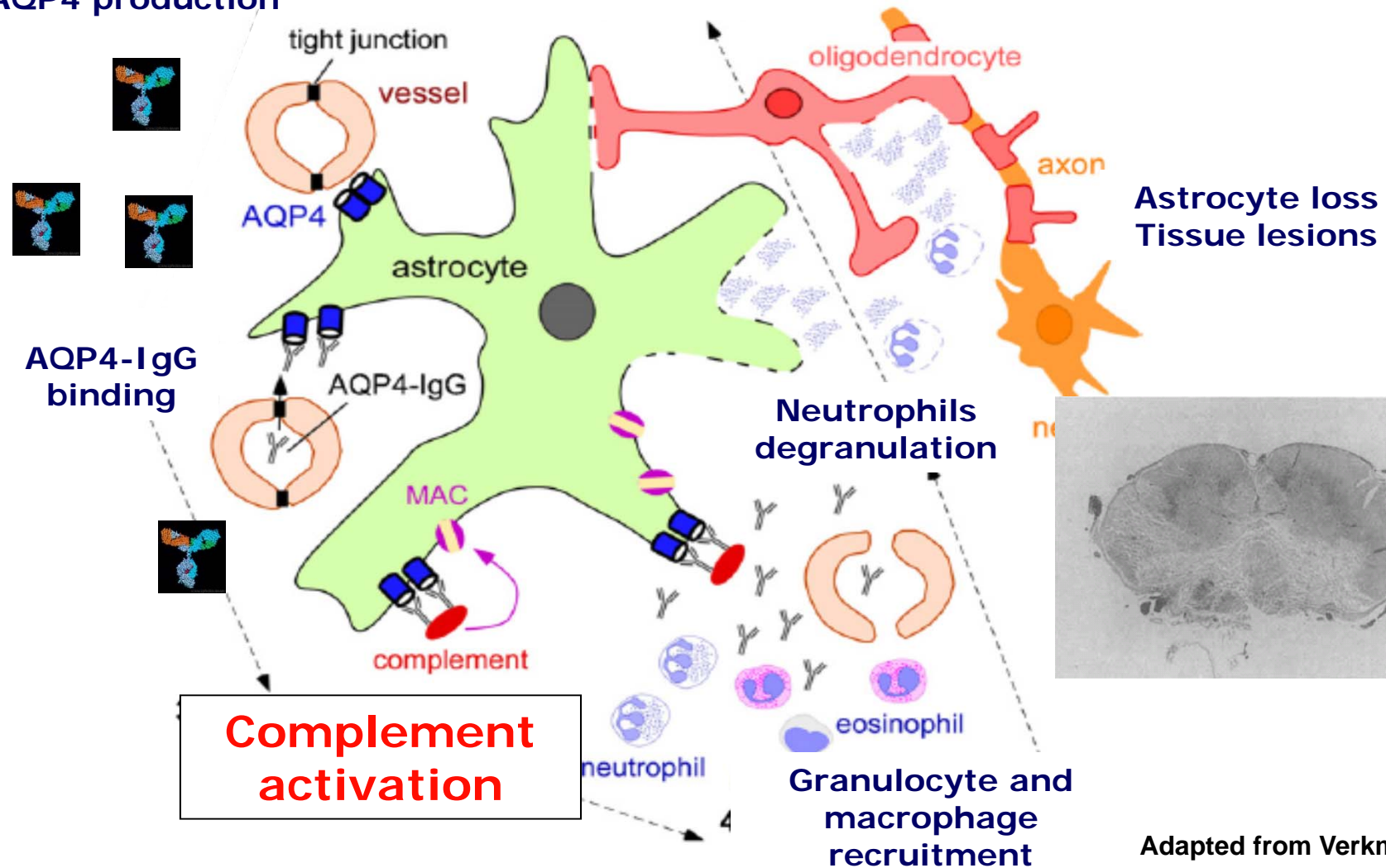
Human application under development



Small molecules Phuan et al. 2012

Potential therapeutic targets

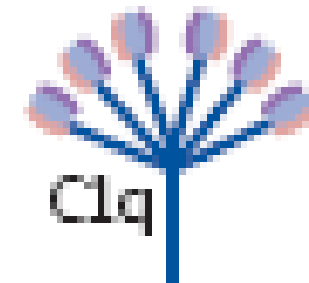
AQP4 production



Potential therapeutic targets: Complement activation

Eculizumab

- blocks the cleavage of C5
- halts the process of CDC destruction
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00904826>
- Cost+++



C1 inhibitor

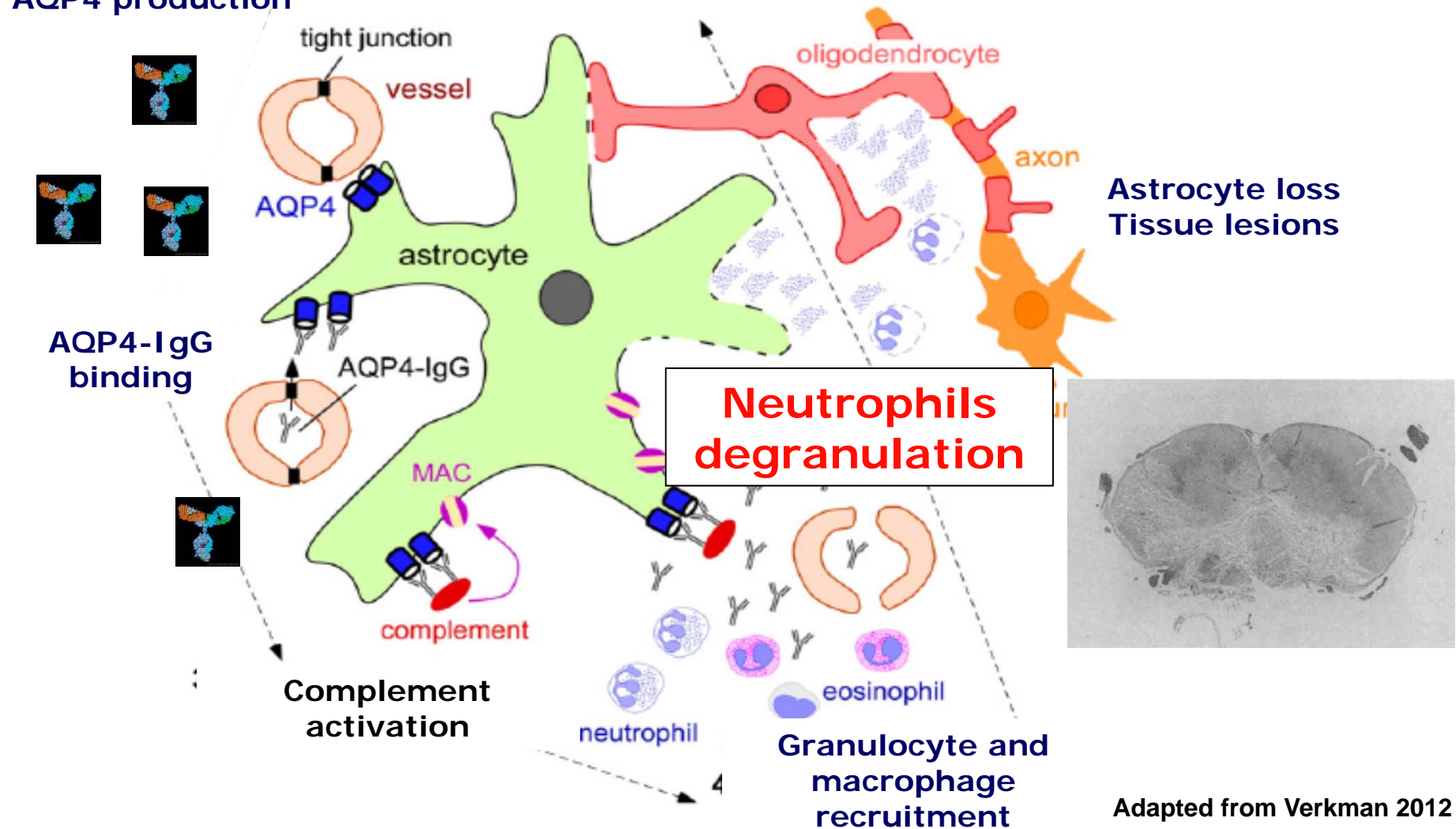
- Demonstrate efficacy in C' animal model Saadoun et al. 2010

Warning:

- dual role of complement during neuro-inflammation
- C5b-9 protect oligodendrocytes from apoptosis in vitro and in vivo

Potential therapeutic targets

AQP4 production



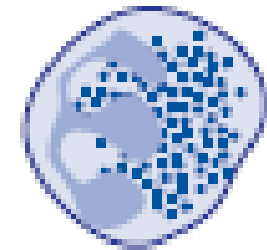
Potential therapeutic targets: Neutrophils degranulation

Sivelestat

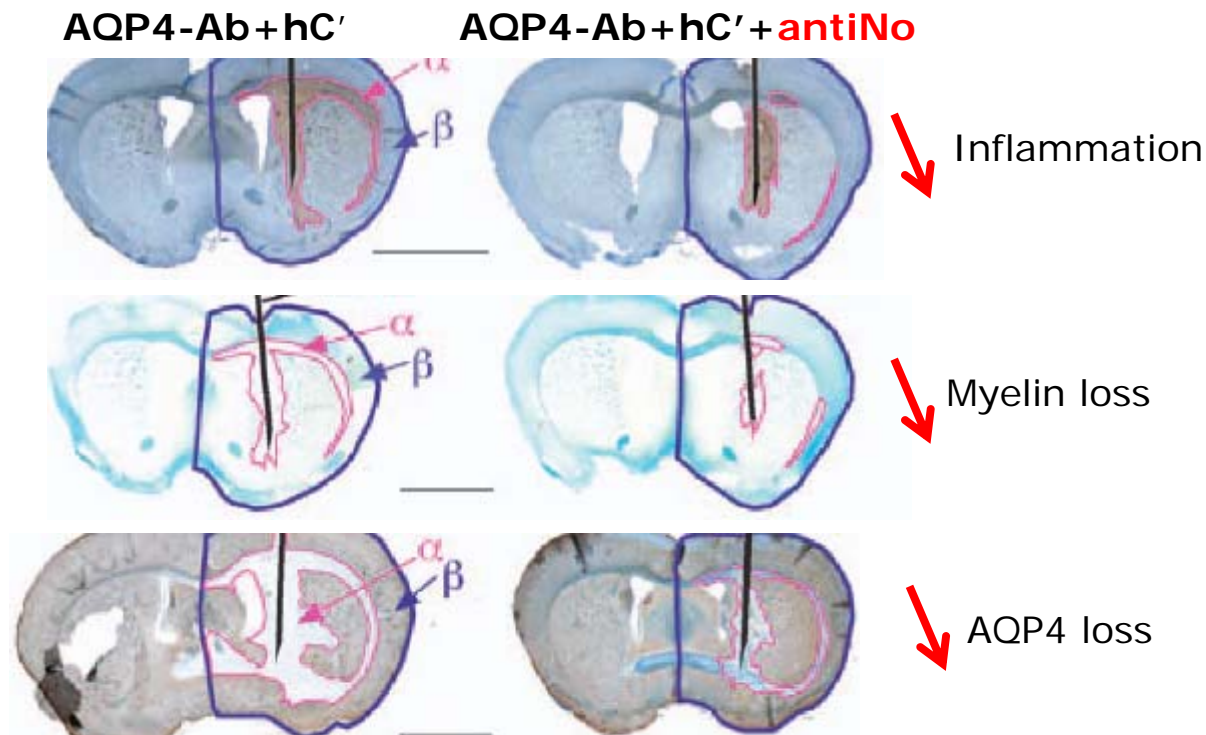
Herges et al. 2012; Saadoun et al. 2012

neutrophil protease inhibitor

Reduce AQP4-Ab induced NMO lesion in animal model



Neutrophil



NMO négatifs pour les anti-AQP4

NMO négatifs pour les anti-AQP4 ont caractéristiques démographiques et clinique différentes des séropositifs

sex ratio H/F=1

Caucasiens

Début d'emblée optico-spinal

Handicap visuel à long terme moindre

Forme particulière de NMO?

présence d' anticorps anti-MOG chez anti AQP4 nég (Kitley 2012)

Pathologie(s) différente(s)?

Concept « d' aquaporinopathie auto-immune »

Effet différentiel des sérums NMO anti-AQP4 nég vs pos dans

modèles in vitro (Sabater 2009, Marignier 2010) et animal (Bradl 2009)

Impact en terme de Traitement?

Choix: Immunosuppresseurs ? anti-lymphocytes B? anti-AQP4?

Durée ?