

Surveillance des nouveaux traitements immunomodulateurs

Maladies neuro-inflammatoires

Dr méd. Vasiliki Pantazou, Dr méd. Isabelle Beuchat, Prof. Dr méd. Renaud Du Pasquier

Unité de Neuro-Immunologie, Service de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Les nouvelles possibilités thérapeutiques ont changé l'évolution et la prise en charge des patients souffrant de maladies neuro-inflammatoires, permettant dans de nombreux cas de ralentir la progression de la maladie. Une collaboration étroite entre neurologue et médecin de famille est donc plus que jamais essentiel afin d'assurer un diagnostic précoce, une introduction rapide et sécuritaire de traitements immunomodulateurs et un suivi régulier de leur toxicité potentielle.

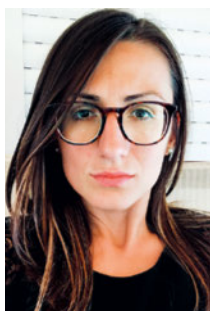
Introduction

Ces dernières années, le monde de la neuro-immunologie a connu un fantastique développement avec au premier plan le développement d'un arsenal thérapeutique toujours plus large pour la sclérose en plaques (SEP) et la neuromyéélite optique (NMO) ainsi que la découverte d'un nombre croissant d'anticorps antineuroaux, faisant évoluer notre compréhension des encéphalites auto-immunes (EAI).

Dans ce domaine rapidement évolutif, le neurologue et le médecin de premier recours sont amenés à travailler en étroite collaboration dans le diagnostic, la prescription et le suivi des nouveaux traitements immunomodulateurs. Afin d'éviter des errances thérapeutiques, cette revue se penche sur les questions fréquentes relatives aux traitements les plus fréquemment utilisés dans la SEP, la NMO et les EAI, met l'accent sur les nouveautés thérapeutiques et propose des algorithmes de surveillance clinique et paraclinique.

Sclérose en plaques

La SEP est une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central (SNC) qui affecte principalement les jeunes adultes entre 20–40 ans. Après un premier épisode neurologique, une dissémination dans le temps (plusieurs poussées cliniques et/ou lésions d'âge différents à l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) et l'espace (lésions localisées dans au moins deux endroits différents du SNC) sont nécessaires pour poser le diagnostic (critères McDonald 2017 [1]). De nombreuses maladies pouvant mimer les anomalies radiologiques ou cliniques de la SEP, un bilan extensif est nécessaire afin d'écartier un diagnostic alterne.



Vasiliki Pantazou

Trois formes de SEP existent [2]:

1. La forme poussée-rémission (85–90% des cas) se manifeste par des épisodes neurologiques aigus/subaigus (les poussées), suivis par des périodes de rémission. Le caractère fluctuant et transitoire des symptômes mène malheureusement parfois à une banalisation des premiers symptômes. L'inflammation étant le mécanisme physiopathologique dominant dans cette phase, la grande majorité des traitements est efficace dans cette forme.
2. La forme secondairement progressive consiste en l'évolution d'une forme poussée-rémission vers une progression insidieuse et continue du handicap (moins d'inflammation, plus de neurodégénérescence). Dans l'histoire naturelle de la SEP, elle survient typiquement 15–20 ans après la première poussée [3].
3. La forme primaire progressive consiste en une progression insidieuse des symptômes dès le début de la maladie.

Les études récentes montrent que l'introduction d'un traitement immunomodulateur («disease modifying therapy» [DMT]) permet de diminuer le passage vers une forme secondairement progressive, particulièrement en cas d'introduction précoce (54% de passage vers une forme progressive à 20 ans sans DMT, versus 24,2% avec un DMT [3]). La mise sur le marché d'un nombre toujours croissant (fig. 1) et toujours plus efficace de DMT offre donc une réelle perspective, pour un jeune patient qui démarre un traitement, de voir s'éloigner la survenue de la forme secondairement progressive bien au-delà de 15–20 ans d'évolution [4]. Le choix du traitement [5] sera déterminé au cas par cas en fonction des préférences individuelles, de l'âge, de souhaits

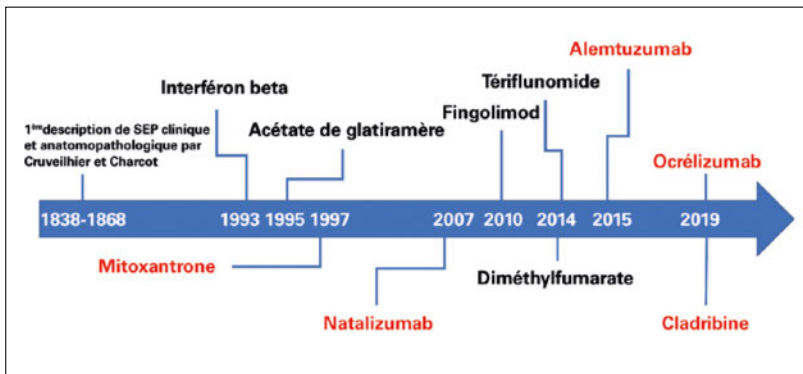


Figure 1: Mise à disposition des différents traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs de première (en noir) et de deuxième ligne (en rouge) pour la sclérose en plaques (SEP).

de grossesse et de l'agressivité de la maladie mais l'objectif du traitement sera le même: obtenir une absence d'activité clinique (absence de poussée ou de progression du handicap) et absence d'activité radiologique («no evidence of disease activity» ou NEDA-3, se caractérisant par l'absence [a] de nouvelle poussée, [b] de progression du handicap et [c] de nouvelle lésion à l'IRM).

Quand suspecter une poussée et comment la traiter?

La définition d'une poussée est un nouveau symptôme neurologique persistant (ou un symptôme ancien d'intensité plus importante que lors de la première poussée), qui dure plus que 24 heures en dehors d'un contexte infectieux. Le récurrence des symptômes neurologiques préexistants d'intensité moindre, fluctuants dans la journée, d'une durée rarement dépassant les 72 heures, constitue le phénomène d'Uhthoff; ce dernier apparaît dans un contexte de fatigue, infection, chaleur ou maladie systémique. Le phénomène d'Uhthoff doit être reconnu car le traitement est celui de la cause sous-jacente et non une corticothérapie.

Prise en charge en cas de suspicion de poussée:

- Bilan biologique: formule sanguine complète, vitesse de sédimentation, CRP, Na, K, Ca, Mg, Ph, ASAT, ALAT, bilirubine, créatinine, urée, pro-BNP, vitamine B₁₂, B₉, D, TSH, stix urinaire.
- Si suspicion de phénomène d'Uhthoff rechercher également: signes d'infection, exposition au soleil, fatigue, insomnie, stress, et traiter la cause.
- Si suspicion de poussée: avis neurologique, +/- Medrol® 500/1000 mg per os ou Solu-Medrol® 1000 mg iv pendant 3–5 jours selon la gravité des symptômes. Le schéma dégressif de la cortisone est plutôt l'exception que la règle et est à considérer en cas de myélite transverse ou de névrite optique sévère.

Que proposer comme traitement de première ligne?

En Suisse, les interférons-beta, l'acétate de glatiramère, le térfunomide, le diméthylfumarate et le fingolimod sont généralement proposés comme traitement de première ligne. L'avantage des traitements auto-injectables (interféron et acétate de glatiramère) est leur ancienneté (presque 40 ans de recul) avec un excellent profil de sécurité au long cours. Cependant, ce sont des médicaments d'efficacité modérée, permettant rarement d'atteindre un score NEDA-3 à long terme. Le térfunomide a un profil d'efficacité similaire aux injectables mais au vu d'une prise orale journalière il est préféré par de nombreux patients. Son risque de tératogénéité n'en fait toutefois pas une bonne option chez les femmes en âge de procréer. Entre le diméthylfumarate et le fingolimod le choix est surtout influencé par leur profil d'effets indésirables même si le fingolimod est généralement considéré comme plus efficace en cas d'activité inflammatoire importante. En effet, ce dernier s'est démontré supérieur à l'interféron dans des études aveugles randomisées avec une diminution des poussées de 39% tandis que le diméthylfumarate réduit le risque de poussée de 24% par rapport à l'acétate de glatiramère.

Quand proposer un traitement de deuxième ligne?

Un tel traitement est indiqué en cas de SEP fortement active échappant au traitement de première ligne. Deux stratégies peuvent être envisagées:

«Escalade thérapeutique» avec relais par une molécule d'efficacité majeure:

- Le natalizumab est un anticorps monoclonal contre la sous-unité alpha-4 d'intégrine qui agit comme une «barrière» bloquant la migration des leucocytes activés dans le SNC. Il permet d'atteindre un NEDA-3 chez 70% des patients à deux ans. Son effet secondaire principal, rare mais potentiellement fatal, est la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), due à la réactivation du virus JC dans le cerveau.
- L'ocrelizumab, anticorps monoclonal anti-CD20 administré avec prémédication par antihistaminique et cortisone en raison du risque des réactions anaphylactiques, est également très efficace avec environ 80% de NEDA-3 à 6 ans. Ce DMT provoque une déplétion totale des lymphocytes B circulants, associée à une chute des immunoglobulines chez 5–20% des patients après deux ans de traitement. Une alternative à l'ocrelizumab est un autre anticorps anti-CD20, le rituximab, avec un profil d'efficacité similaire mais pour lequel une autorisation de la part de l'assurance-maladie doit être obtenu au préalable.

car ce médicament, n'ayant pas été étudié dans une phase III, ne jouit pas d'une reconnaissance officielle par Swissmedic.

«*Traitement d'induction*», pris durant une période de temps définie dans l'idée d'effectuer une réinitialisation «reset» du système immunitaire. Idéalement, à la suite d'un tel traitement, le patient ne devrait plus nécessiter de traitement ultérieur.

- L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 (récepteur présent sur les lymphocytes T et B) qui provoque une déplétion des lymphocytes puis une repopulation par des lymphocytes moins autoreactifs. Huit ans après la cure, la majorité des patients demeurent libres de symptômes, la plupart n'ayant pas besoin d'un relais par un autre DMT. Malheureusement, ce médicament présente de nombreux et sévères effets secondaires, auto-immuns et infectieux, ce qui en limite l'usage. Son administration n'est possible que dans le contexte d'un centre spécialisé.
- La cladribine, un analogue des purines, est utilisée en hématologie comme chimiothérapie pour des maladies lymphoprolifératives réfractaires. Elle a récemment été approuvée sous forme orale pour les formes agressives de SEP. Deux ans après la fin du traitement, 75% des patients restent libres des poussées même en absence de DMT. Les effets indésirables sont dus à la lymphopénie induite, notamment des infections herpétiques.
- Pour des patients avec une SEP très agressive, ne répondant pas à ces différents traitements, il existe maintenant la possibilité de recourir à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues (HSCT), après une chimiothérapie qui aura eu pour but d'éradiquer le système immunitaire. Ce traitement, évidemment grevé d'effets secondaires liés à la chimiothérapie, semble être largement plus efficace que n'importe quel DMT [6]. En Suisse, ce traitement est dorénavant remboursé par les assurances maladie et est disponible à l'Hôpital universitaire de Zurich.

Un algorithme de suivi est proposé pour ces médicaments au tableau 1.

Quels traitements dans les formes progressives de sclérose en plaques?

Le grand défi du moment est de parvenir à améliorer la condition des patients une fois qu'ils sont en phase progressive. Le premier résultat encourageant est arrivé en 2017 avec la mise en évidence d'une réduction modeste mais significative de la progression du handicap chez des patients avec une SEP primaire progressive débutante, traités par ocrélizumab [7]. Le siponimod, un inhibi-

teur de la sphingosine-1-phosphate, a été autorisé aux Etats-Unis l'année passée pour le traitement des formes secondairement progressives, là encore avec un modeste effet. Il n'est pas encore disponible en Suisse.

Quel bilan effectuer avant l'instauration du traitement?

De manière générale, tous les traitements ayant un effet immunomodulateur ou supprimeur systémique, il convient d'écartier une infection latente et d'effectuer une mise à jour vaccinale. Il convient effectivement d'offrir une protection contre les maladies infectieuses chez des patients qui vont être fragilisés par les DMT. Cette mise à jour vaccinale doit se dérouler avant la mise sous DMT, car les vaccins ne fonctionneront pas optimalement si administrés en parallèle à certains DMT. Les vaccins vivants-atténués sont même franchement contre-indiqués chez un patient sous DMT. En résumé, voici le bilan de base qu'il convient d'effectuer avant l'introduction de tout DMT:

- Bilan biologique: formule sanguine complète, ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine, créatinine, urée, sérologies syphilis, Lyme, HIV (virus d'immunodéficience humaine), VZV (virus varicelle-zona), HAV (virus de l'hépatite A), HBV (virus de l'hépatite B), HCV (virus de l'hépatite C), TB spot.
- Bilan radiologique: IRM cérébrale injectée <3 mois.
- Mise à jour du carnet de vaccination (à faire 4-6 semaines avant le début du traitement):
 - vérifier le carnet de vaccination pour les vaccins de base (rougeole, oreillons, rubéole [ROR], tétanos);
 - si sérologie négative pour VZV, proposer vaccination;
 - si patient en âge de procréation, proposer vaccination contre la coqueluche.
 - si anti-HBs <10, proposer Engerix® ou Twinrix® schéma accéléré (0-7-21 jours et 12 mois);
 - si zone endémique proposer vaccination FSME (méningo-encéphalite à tiques), Encepur® 0-7-21 jours et 2 mois selon taux d'anticorps;
 - si ocrélizumab ou alemtuzumab: vaccin contre le pneumocoque par Prévenar-13® recommandée.
- Pour le fingolimod: électrocardiogramme, examens ophtalmologique, dermatologique, et gynécologique.

Que proposer au patient avec un premier épisode inflammatoire ne remplissant pas tous les critères pour une sclérose en plaques?

Si après un épisode neurologique évocateur (névrite optique, ophtalmoplégie internucléaire, ataxie, myélite),

Tableau 1: Mode d'administration, effets indésirables principaux (les plus fréquents en italique) et les recommandations de suivi pour les traitements le plus utilisés pour la sclérose en plaque.

Traitement	Mode d'administration	Effets Indésirables	Suivi
Commun pour tous les traitements	Anamnèse	Adhésion au traitement? Effets secondaires? Infections fréquentes? Nouveaux symptômes neurologiques?	
	Bilan biologique	Tous les 6 mois	
	IRM cérébrale +/- médullaire	Baseline (injectée): à 3–6 mois Suivi: annuel (non injectée)	
	Visite chez le neurologue	Tous les 6 mois	
	Vaccins	Contre-indiqués: vivants-atténués et fièvre jaune Possibles: inactivés	
Interféron beta	3×/semaine s.c. 2×/mois i.m.	– <i>Lésions cutanées sur le site d'injection</i> – <i>Effets pseudogrippaux</i> – Hépatite médicamenteuse – Dysthyroïdie	FSC, ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatase alcaline et TSH 1×/année
Acétate de glatiramère	1×/jour ou 3×/semaine s.c.	– <i>Lésions cutanées sur le site d'injection</i> – Oppression thoracique résolutive spontanément	Aucun contrôle biologique obligatoire L'IRM de baseline est effectué à 9 mois Suivi clinique 2×/année et radiologique 1×/année
Térfunomide	14 mg p.o.	– <i>Symptômes digestifs</i> – Perte de cheveux (transitoire et modérée) – Hépatite médicamenteuse – <i>Teratogénicité +++</i>	ALAT 1×/mois pendant 6 mois, puis 1×/2 mois – CAVE si ALAT >5× ULN FSC à 1, 3 et 6 mois, puis 2×/année TA 1×/mois pendant 6 mois, puis 2×/année <i>Déconseillé chez femmes en âge de procréation</i>
Diméthylfumarate	240 mg p.o. 2×/jour avec les repas	– <i>Symptômes digestifs</i> – <i>Lymphopénie modérée</i> – <i>Flashes cutanées</i> – Infections	FSC 1×/3 mois – CAVE si <3,0 G/l leucocytes et <0,8 G/l lymphocytes absolus ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatase alcaline, bilirubine, créatinine, urée à 3 et 6 mois, puis 2×/année Sédiment urinaire 2×/année
Fingolimod	0,5 mg p.o. 1×/jour	– Bradycardie (1 ^{ère} prise) – <i>Lymphopénie marquée</i> – Hypertension artérielle – Œdème maculaire – Tumeurs cutanées et HPV – Infections (notamment VZV, faible risque de LEMP)	FSC, ASAT, ALAT, bilirubine à 1, 3 et 6 mois puis 2×/année – CAVE si <0,2 G/l lymphocytes absolus – CAVE si ALAT >5× ULN Bilan ophtalmologique à 3 mois Bilan cutané 1×/année TA 2×/année Stratify Test JCV après 2 ans de traitement chez des patients âgés >45 ans
Natalizumab	300 mg i.v. 1×/mois	<i>Risque de LEMP</i>	FSC, ASAT, ALAT, bilirubine, créatinine, urée, CRP 1×/année Stratify Test JCV 2×/année
Ocrélizumab	600 mg i.v. 2×/année	– Réaction allergique – Infections (notamment pneumocoque)	FSC avec typisation lymphocytaire, ASAT, ALAT, bilirubine avant chaque perfusion, puis FSC à 10 jours et 3 mois Dosage des immunoglobulines 1×/an
Alemtuzumab	– 1 ^{ère} année: 12 mg/jour i.v. pendant 5 jours – 2 ^{ème} année: 12 mg/jour i.v. pendant 3 jours	– <i>Réaction allergique</i> – <i>Maladies auto-immunes</i> – Infections – Complications cardiovasculaires	Pendant 48 mois post perfusion: – FSC, créatinine, sédiment urinaire 1×/mois – TSH, T3 et T4 1×/3 mois – Frottis cervical 1×/an – TA, FC et poids à chaque visite Aucune vaccination durant les 12 mois après chaque perfusion Aspirine® et AINS à éviter CAVE Pétéchies, saignements, règles abondantes: urgence médicale (thrombopénie auto-immune)
Cladribine	– En fonction du poids, p.o. – 1 ^{ère} année: semaine 1 et 5, pendant 4–5 jours – 2 ^{ème} année: idem	– <i>Lymphopénie</i> – <i>Infections herpétiques</i> – <i>Teratogénicité</i>	FSC à 2 et 6 mois et avant cycle 2 Typisation lymphocytaire avant chaque perfusion, puis 1×/an jusqu'à normalisation Double contraception (mécanique et chimique) y compris chez les hommes

IRM: imagier par résonance magnétique; FSC: formule sanguine complète; ULN: «upper limit of normal»; TA: tension artérielle; HPV: Papillomavirus humains; VZV: Virus varicelle-zona; LEMP: leucoencéphalopathie multifocale progressive; FC: fréquence cardiaque; AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens

tous les critères diagnostiques pour une SEP ne sont pas réunis et si, en même temps, le bilan étiologique ne retrouve pas d'argument en faveur d'une autre pathologie que la SEP, on parle alors de syndrome clinique isolé (SCI). La probabilité de conversion d'un SCI en SEP avérée dans les années qui suivent peut varier de 20–80% en fonction de la présence ou non de bandes oligoclonales et de l'importance des lésions inflammatoires à l'IRM. Dans ce contexte, une surveillance clinique et radiologique annuelle est recommandée, voire un traitement immunomodulateur de première ligne qui diminuera le risque de conversion en SEP avérée.

De manière similaire, la découverte fortuite de lésions typiques de SEP sur une IRM cérébrale qui aura été effectuée en absence de poussée (IRM réalisée par exemple pour investiguer des céphalées) répond à la définition de syndrome radiologique isolé (RIS). Une surveillance clinique et radiologique est nécessaire. Notons qu'un traitement immunomodulateur n'est pas officiellement reconnu mais est discuté.

Neuromyéélite optique

La NMO a été décrite pour la première fois au 19^e siècle et n'est plus considérée comme une variante clinique de la SEP depuis la découverte des anticorps anti-AQP-4 en 2004, lui conférant son entité nosologique. Cliniquement, les patients présentent des poussées sous forme de névrites optiques sévères, volontiers bilatérale et/ou de myélites étendues sur plus de trois niveaux vertébraux à l'IRM. Contrairement à la SEP, il n'y a pas de progression clinique ou radiologique insidieuse de la maladie. En revanche, la récupération après une poussée n'est souvent que partielle, entraînant de ce fait un handicap fonctionnel. L'association avec d'autres maladies auto-immunes est fréquente (myasthénie grave, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, maladie coeliaque, ...).

Quel bilan effectuer devant une suspicion de neuromyéélite optique?

- Numération sanguine différentielle, coagulation, sédimentation sanguine, chimie sérique, glycémie, vitamine B₁₂, acide folique, cuivre, zinc;
- ANA, anticorps anti-ds-DNA, anticoagulant lupique, anticorps antiphospholipides, ANCA, complément C3 et C4;
- recherche d'anticorps anti-aquaporine-4 et anti-MOG (contre la glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline);
- sérologie syphilis et Lyme, HIV, TB spot;
- sédiment urinaire;
- IRM cérébrale et médullaire injectée;
- avis neurologique;

- ponction lombaire avec recherche de synthèse de bandes oligoclonales.

Est-ce que les traitements de la NMO sont les mêmes que pour la SEP?

Les poussées de NMO sont sévères et nécessitent un traitement agressif avec de fortes doses de cortisone intra-veineuse et des échanges plasmatiques au besoin, mais contrairement à la SEP, un schéma dégressif de cortisone sur 2–8 semaines est nécessaire [8].

L'intérêt du traitement immunomodulateur est d'une part d'éviter la survenue d'un handicap en diminuant le nombre et la sévérité des rechutes et d'autre part de diminuer le recours à la cortisone et ses nombreux effets secondaires. La plupart des traitements contre la SEP ne sont pas efficaces dans la NMO, voire risquent de l'aggraver, comme c'est le cas avec le natalizumab. Parmi les premiers traitements ayant démontré une efficacité, on retrouve l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le rituximab et le methotrexate, médicaments utilisés depuis des nombreuses années par les rhumatologues et immunologues. Pour les recommandations d'instauration et de surveillance de ces traitements nous vous référons au site de la Société Suisse de Rhumatologie «Recommandations de traitement» [9].

Plus récemment, le satralizumab, anticorps monoclonal bloquant les récepteurs de l'interleukine 6 (IL-6), a été approuvé pour le traitement de la NMO, ayant démontré une certaine efficacité dans la réduction des poussées. L'utilisation de inébilizumab, un nouvel anticorps monoclonal anti-CD19, a été aussi associé à une diminution du risque de poussées sévères, tout comme le tocilizumab, un autre anticorps monoclonal anti-IL-6, et l'éculizumab, un inhibiteur du complément déjà utilisé dans la myasthénie grave. Ces derniers ne sont pas encore autorisés en Suisse pour le traitement de la NMO.

Encéphalites autoimmunes

Depuis la découverte du premier anticorps anti-neuronal responsable d'encéphalite dans les années 1980, le domaine des maladies neurologiques liées aux anticorps anti-neuronaux a connu une augmentation exponentielle, en particulier au cours de la dernière décennie. Le diagnostic est difficile en raison du large spectre de présentations cliniques incluant notamment encéphalite, crise épileptique, myélite, ataxie, syndrome de la personne raide, mouvements anormaux et troubles cognitifs pouvant mimer des tableaux neurodégénératifs, ainsi qu'une grande variété de neuropathies périphériques (tab. 2) [10].

Tableau 2: Symptômes neurologiques en rapport avec des anticorps onconeuraux et de surface devant faire rechercher une tumeur sous-jacente.

Anticorps de surface	Antigène	Syndrome Clinique	Tumeur associée
	NMDAR	Hallucinations, troubles du comportement, crises épileptiques, mouvements anormaux, coma	Tératome ovarien
	AMPA	Encéphalite limbique	Ca pulmonaire, Ca du sein, thymome
	Récepteur de GABA-A	Crises épileptiques	Lymphome de Hodgkin
	Récepteur de GABA-B	Crises épileptiques	Ca pulmonaire à petites cellules
	LGI1	Crises épileptiques, crises focales avec dystonie faciobrachiale, myoclonies	Pas de tumeur associée décrite
	Caspr2	Neuromyotonie, syndrome de Morvan	Thymome
	GlyR	Syndrome de l'homme raide	Lymphome de Hodgkin
	DPPX	Encéphalite, hyperexcitabilité, crises, diarrhées	Pas de tumeur associée décrite
	IgLON5	Troubles du sommeil, atteinte bulbaire, troubles de marche	Pas de tumeur associée décrite
	mGluR1-2-5	Syndrome d'Ophélie, ataxie cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin, Ca prostatique
	DNER	Ataxie cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
Anticorps intracellulaires	Yo	Ataxie cérébelleuse	Ca du sein, ovarien
	Hu SOX	Encéphalite limbique, ataxie cérébelleuse, myélite, neuropathie	Ca pulmonaire à petites cellules
	Ri	Ataxie cérébelleuse	Ca du sein, ovarien, Ca pulmonaire à petites cellules
	Ma	Encéphalite limbique	Ca testiculaire, pulmonaire, tumeurs solides
	VGCC PCA-2	Ataxie cérébelleuse	Ca pulmonaire à petites cellules
	Tr	Ataxie cérébelleuse	Lymphome de Hodgkin
	CRMP5	Démence, ataxie cérébelleuse, crises, neuropathies	Thymome, Ca pulmonaire
	GAD65	Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, diabète type 1	Pas de tumeur associée décrite
	Antiamplicin	Syndrome de l'homme raide	Ca pulmonaire, Ca du sein
	Antibipolar cells of the retina	Rétinopathie	Mélanome
	Antirecoverin	Rétinopathie	Ca pulmonaire à petites cellules

Ca: carcinome

L'apparition et la progression rapide dans le contexte d'un cancer systémique (paranéoplasique), au décours d'une infection (para-infectieuse) ou chez des patients ayant des antécédents de maladies auto-immunes peuvent inciter le clinicien à évoquer ce diagnostic. Des critères diagnostiques pour l'EAI ont été élaborés [10]; un diagnostic rapide est essentiel car une immunothérapie précoce et soutenue est associée à une meilleure réponse clinique immédiate (meilleure récupération) et à long terme (moins de rechutes).

Il n'existe pas de recommandations établies pour le traitement des EAI. Plusieurs options sont actuellement disponibles avec choix du traitement au cas par cas [11]. Comme pour les poussées de SEP et NMO, les troubles neurologiques liés aux EAI doivent être traités rapidement par corticostéroïdes +/- échanges plasmatiques +/- immunoglobulines intra-veineuses. Les immunosuppresseurs oraux tels que l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés comme

agents d'épargne cortisonique pour les traitements au long court. Le rituximab est envisagé en cas de rechute ou en cas de contre-indication à d'autres traitements. Le cyclophosphamide, par voie orale ou intraveineuse, et le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, sont réservés pour les cas graves. Enfin, des traitements ciblant les interleukines et leurs récepteurs ont été utilisés en complément des immunothérapies plus traditionnelles dans les cas sévères.

En parallèle, le dépistage approfondi des tumeurs dès les premiers stades de la maladie est indispensable. Il convient de rechercher rapidement dans le sérum et le liquide céphalorachidien des anticorps onconeuraux intracellulaires et des anticorps de surface dans des laboratoires avec optimisation de la technique de détection, c'est-à-dire utilisant des coupes de cervelet de rat ou des cellules recombinantes exprimant le ligand de ces anticorps. Un simple test ELISA avec dénaturation de l'antigène-cible et donc perte de la struc-

Correspondance:
Dr méd. Vasiliki Pantazou
Unité de Neuro-Immuno-
logie
Service de Neurologie
Département des Neuro-
sciences Cliniques
CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
vasiliki.pantazou[at]chuv.ch

ture en trois dimensions entraîne des résultats fréquemment faussement négatifs. Des tumeurs telles que le tératome ovarien, le thymome ou encore le carcinome pulmonaire à petites cellules sont détectées dans une proportion considérable de cas d'EAI. Les tératomes ovariens, autrefois considérés comme des tumeurs bénignes, sont fortement associés à l'encéphalite anti-NMDAR, et la résection de la tumeur est une partie importante du traitement.

Après l'hospitalisation le suivi consiste à des visites médicales tous les 3 à 6 mois jusqu'à 2 ans puis annuellement jusqu'à 5 ans. Il est proposé d'effectuer une anamnèse et un examen approfondi lors de chaque visite ainsi qu'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et un examen gynécologique incluant une mammographie annuellement les trois premières années, puis à 5 ans pour détecter précocement une pathologie oncologique sous-jacente, l'EAI, lorsqu'elle est para-néoplasique, peut précéder de 5 ans l'apparition de la tumeur. Pendant la visite, le praticien doit également dépister les complications chroniques de l'encéphalite, telles que maux de tête, convulsions, changements de comportement, troubles de l'humeur, troubles du sommeil et dysfonctionnement autonome (par exemple hypotension orthostatique, dysryth-

mies, troubles intestinaux et vésicaux ou encore dysfonction érectile). La discussion avec le neurologue inclut la vitesse de sevrage de l'immunothérapie. En effet, bien que sa durée optimale ne soit pas connue, les experts suggèrent de la réévaluer après au moins 24 mois chez un patient stable [11].

Quand adresser un patient souffrant d'une maladie auto-immune/inflammatoire touchant le SNC au neurologue?

Le suivi au long cours de ces maladies et de leurs traitements immunomodulateurs/suppresseurs nécessite une collaboration étroite entre le médecin généraliste et le neurologue traitants. Les situations suivantes doivent être particulièrement discutées avec le neurologue:

- leucopénie (lymphopénie ou neutropénie) prolongée, dépassant les limites inférieures acceptables pour chaque traitement ou élévation des transaminases;
- infections récidivantes;
- nouveau symptôme neurologique, progression du handicap, trouble neurocognitif non documenté, crise d'épilepsie;
- nouvelle comorbidité (diabète chez patients sous fingolimod, hypertension artérielle nouvelle et inexplicée chez patient sous tériflunomide ou fingolimod; dyskaryocinèse à papillomavirus du col de l'utérus principalement chez les patients sous fingolimod; cancer; autre maladie auto-immune systémique);
- notion de mauvaise observance médicamenteuse;
- planification d'une grossesse.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08607>.

L'essentiel pour la pratique

Les maladies neurologiques inflammatoires ont un phénotype variable avec un diagnostic différentiel large et parfois difficile. Cependant il est important d'avoir une suspicion clinique haute vu qu'un traitement immunomodulateur efficace et rapidement instauré diminue le risque de progression à long terme. Il existe plusieurs médicaments à disposition du médecin pour traiter la sclérose en plaque, la neuromyéélite optique et même les encéphalites auto-immunes; le nombre des traitements augmente chaque année, chacun avec son mode de fonctionnement et son profil d'effet secondaires et c'est notre rôle comme médecins prescripteurs d'assurer la bonne surveillance de nos patients.