

Pathologies associées aux anticorps anti-MOG

MOG-autoantibodies-associated disorders

R. Marignier*

La MOG (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*) est l'une des nombreuses protéines de myéline du système nerveux central (SNC). Bien qu'elle représente quantitativement moins de 1% des protéines myéliniques, elle joue un rôle important dans les interactions entre le système immunitaire et le SNC, par son expression à la surface de la gaine de myéline. De nombreux modèles expérimentaux ont été développés sur une auto-immunité anti-MOG et ont été à l'origine d'avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie des maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC. C'est dans ce contexte qu'une auto-immunité anti-MOG a été recherchée dans ces pathologies. Des anticorps anti-MOG ont été rapportés pour la première fois en 2003 dans le sérum de patients atteints de sclérose en plaques (SEP) ; ils étaient associés à un risque plus élevé de conversion après un premier épisode démyélinisant (1). La technique utilisée reposait alors sur un test ELISA. Malheureusement, ces résultats encourageants n'ont pas été reproduits par la suite, le test ELISA souffrant d'un manque de spécificité.

Les connaissances acquises dans les modèles animaux ont souligné que les anticorps anti-MOG pathogènes reconnaissent la protéine de manière conformationnelle et glycosylée. Des tests de détection de nouvelle génération ont alors été développés, fondés sur la méthode de *cell-based assay* et reposant sur l'utilisation de la protéine MOG dans sa conformation native. Ces travaux ont été à l'origine du regain d'intérêt pour ces autoanticorps, et une importante littérature scientifique s'est développée ces dernières années.

L'objectif de cette mise au point est de synthétiser l'état des connaissances actuelles sur le spectre associé aux anti-MOG.

D'abord une histoire de technique de détection

Nous avons rappelé en introduction le manque de spécificité de la technique ELISA – associée à un substrat de MOG dénaturé –, et l'importance

de l'utilisation de techniques de *cell-based assay*. D'autres aspects vont également influencer sur la sensibilité et la spécificité de la méthode de détection. L'utilisation de la forme tronquée de la protéine MOG aboutit à une moins bonne multimérisation à la surface et est associée à une moins bonne capacité de détection des autoanticorps (2). La dilution du sérum à tester est également importante : le risque de résultats faussement positifs est associé à des sérums trop concentrés. Enfin, le choix de l'anticorps secondaire est capital. Seuls les anticorps de classe IgG sont spécifiques. L'utilisation d'un anticorps secondaire reconnaissant les IgM va être à l'origine de la reconnaissance d'une auto-immunité non spécifique (2). Ces considérations ne sont pas uniquement techniques, elles vont avoir un impact majeur sur la caractérisation des phénotypes associés à une auto-immunité humorale anti-MOG. C'est pour cela que des tableaux cliniques relativement hétérogènes ont pu être associés à ces anticorps par le passé (3). C'est aussi pour cette raison que la spécificité de ces anti-MOG a pu être remise en question. Dans cette mise au point, pour des raisons de clarté et d'homogénéité, nous ferons essentiellement référence aux travaux fondés sur la reconnaissance d'autoanticorps IgG conformationnels avec un titre élevé.

Caractéristiques communes associées aux anti-MOG

Les patients présentant des anti-MOG partagent un certain nombre de caractéristiques communes sur les plans démographique, clinique et biologique, mais aussi pronostique et thérapeutique.

Caractéristiques démographiques

Ces autoanticorps sont retrouvés essentiellement chez des sujets jeunes. La majorité des cas décrits sont pédiatriques, avec des tableaux pouvant

* Hospices civils de Lyon, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, GHE, fondation Eugène-Devic EDMUS, service de neurologie A, Lyon-Bron.

Points forts⁺⁺

- » Chez l'adulte, les anti-MOG sont associés à un profil clinoradiologique particulier, différent de celui de la SEP et de la NMO à anti-AQP4. La présentation la plus fréquente est une névrite optique récidivante. Chez l'enfant, les anti-MOG sont associés à un spectre clinique large, incluant des cas de SEP.
- » Les patients présentant des anti-MOG partagent des caractéristiques communes : âge jeune, sex-ratio de 1, bonne récupération fonctionnelle malgré un tableau inaugural parfois sévère, risque de récurrence.
- » Le rôle pathogène des anti-MOG est discuté, mais des données anatomopathologiques suggèrent une physiopathologie propre à ce spectre.
- » Le traitement repose sur une corticothérapie intraveineuse à forte dose à la phase aiguë. En l'absence de recommandations et de données de cohortes, la mise en place et le choix d'un traitement de fond restent débattus.

débuter avant l'âge de 2 ans. Chez l'adulte, l'âge moyen de début est également plus précoce que chez les patients présentant un spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) à anticorps anti-aquaporine 4 (anti-AQP4).

À la différence de la majorité des pathologies auto-immunes, qui touchent plus souvent les femmes, le sex-ratio est proche de 1, quel que soit l'âge de début, dans le spectre des anti-MOG.

Caractéristiques cliniques

Bien que le tableau inaugural ou les rechutes puissent être sévères, l'évolution est, la plupart du temps, marquée par une très bonne récupération, parfois complète. Il est maintenant clair que la présence de ces anticorps est associée à une maladie chronique, pouvant rechuter avec le temps (4). Les pathologies associées aux anti-MOG doivent être considérées comme évoluant par poussées. Cependant, la fréquence des rechutes est moins élevée que dans la NMOSD associée aux anti-AQP4 (5, 6).

Caractéristiques biologiques

La présence d'une auto-immunité associée, spécifique ou non, est rare. Les cas de patients positifs pour les anti-MOG et les anti-AQP4 sont exceptionnels et probablement liés à des considérations méthodologiques. Dans ces cas, le profil clinico-biologique est celui des patients anti-AQP4. L'analyse du liquide cébrospinal est caractérisée par une pléiocytose lymphocytaire, parfois plus élevée qu'au cours de la SEP. Un autre élément caractéristique est la rareté des bandes oligoclonales surnuméraires (moins de 10 % des cas) [5-7].

Caractéristiques thérapeutiques

La plupart du temps, les patients répondent très bien à la corticothérapie, avec une évolution parfois associée à une corticodépendance (8).

Spectre clinoradiologique associé aux anti-MOG

Il est important de distinguer les tableaux cliniques adultes et pédiatriques, car ils diffèrent en termes de fréquence et de présentation.

Chez l'adulte

Le tableau clinique le plus fréquent est celui de névrite optique rétrobulbaire (NORB). Celle-ci est plus souvent bilatérale et surtout récidivante. La récurrence peut survenir précocement ou tardivement. L'exploration du fond d'œil retrouve volontiers un œdème papillaire (9). Ces épisodes de NORB répondent très favorablement à la corticothérapie (8). Cette sensibilité aux corticoïdes fait d'ailleurs évoquer un lien possible avec le concept déjà ancien de CRION (*Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuritis*).

Ces NORB à anti-MOG ont également des caractéristiques particulières à l'IRM. L'exploration encéphalique est le plus souvent normale, sans anomalies de la substance blanche. L'exploration des voies optiques met fréquemment en évidence une atteinte étendue, à prédominance antérieure, touchant volontiers la tête du nerf optique, alors que, dans la SEP, l'atteinte est le plus souvent focale et respecte la tête du nerf optique. À la différence des NORB à anti-AQP4, les atteintes chiasmatiques ou rétrochiasmatiques semblent exceptionnelles (10). L'autre présentation clinique fréquente est celle d'une NMO séronégative pour les anti-AQP4, c'est-à-dire un tableau de NMO certaine selon les critères de 2006, associant une atteinte optique et médullaire, une IRM encéphalique non évocatrice de SEP et une IRM médullaire mettant en évidence une lésion étendue sur plus de 3 métamères.

Des cas de myélites aiguës transverses longitudinales étendues (MATLE), isolées ou récidivantes, sans atteinte optique, au moins initialement, ont également été rapportés. Ces MATLE à anti-MOG ont des caractéristiques distinctes de celles des anti-AQP4, mais aussi de celles des myélites dites "double séronégatives" (5-7). À côté des différences démographiques

Mots-clés

Encéphalomyélite aiguë disséminée
Névrite optique rétrobulbaire
Neuromyéélite optique
Myélite
Sclérose en plaques

Highlights

» *MOG-IgG-associated disorder is a new entity, distinct from multiple sclerosis (MS) and genuine neuromyelitis optica (NMO) in adults.*

» *In adults, the most frequent clinical presentation is a relapsing bilateral optic neuritis.*

» *In children, MOG-IgG are relatively frequent and associated to various demyelinating syndromes, including MS.*

» *MOG-IgG spectrum disorders are associated to specific features: young age at onset, sex-ratio of 1, good recovery despite a severe clinical presentation, high risk of relapse.*

» *A direct deleterious role of the MOG-IgG is still debated but pathological findings suggest a unique pattern distinct from MS and NMO's.*

» *Acute episodes of MOG-IgG-associated disorders should be treated by high dose of intravenous steroids. The choice and the need of long-term immunosuppressive therapy is still controversial in absence of guidelines and robust data.*

Keywords

Acute disseminated encephalomyelitis
Optic neuritis
Neuromyelitis optica
Transverse myelitis
Multiple sclerosis

déjà rapportées, ces myélites se caractérisent par une bonne récupération clinique et IRM alors même que le tableau initial peut être très sévère. Une localisation préférentielle au niveau lombaire a été rapportée par certaines équipes mais non confirmée par d'autres. Beaucoup plus rarement, les anti-MOG ont été associés à des tableaux d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM), d'encéphalite à anti-NMDAR ou de CLIPPERS. Enfin, depuis l'utilisation d'une méthode de détection fondée sur le *cell-based assay*, chez l'adulte, aucun cas de SEP n'a été associé à ces autoanticorps (sur plus de 300 cas testés).

Chez l'enfant

Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'ADEM, qui représente entre 50 et 75 % des tableaux cliniques pédiatriques associés aux anti-MOG. Cette association est fréquente. En effet, on trouve ces autoanticorps dans plus de 40 % des tableaux d'ADEM de l'enfant (11). Les ADEM associées à ces anti-MOG présentent un profil clinoradiologique particulier, différent de celui des sujets séronégatifs. Elles sont associées à un risque plus élevé d'évolution vers une maladie à rechute, mais, paradoxalement, le handicap à long terme est moins sévère. Sur le plan de l'imagerie, les ADEM à anti-MOG sont plus fréquemment associées à une atteinte médullaire étendue et à des lésions encéphaliques au contour plutôt mal limité et, surtout, qui disparaissent (12).

Il semble qu'il existe 2 profils évolutifs d'ADEM à anti-MOG. On peut distinguer les ADEM associées à une expression transitoire des anticorps : dans ce cas, le tableau est monophasique. Il s'oppose aux ADEM avec une expression persistante des anti-MOG, associées à un risque de rechute. Cette rechute pourra être un nouvel épisode d'ADEM ou, le plus souvent, une NORB (13). L'autre présentation clinique pédiatrique associée à ces anti-MOG est une NORB qui présentera les mêmes caractéristiques que chez l'adulte, c'est-à-dire bilatérale et récidivante (14). Il semblerait que la présentation clinique varie en fonction de l'âge. Avant 8 ans, la quasi-totalité des patients ayant des anti-MOG présente une ADEM. La répartition est ensuite partagée entre ADEM et NORB (15). Les cas de SEP pédiatriques associés à ces anti-MOG semblent rares (16).

Physiopathologie

Quelques études anatomopathologiques récentes montrent que ces anticorps sont asso-

ciés à des lésions purement démyélinisantes, sans atteinte astrocytaire, à la différence des NMO à anti-AQP4 (17). Cette atteinte uniquement myélinique est également suggérée par l'analyse du liquide céphalorachidien, qui met en évidence une augmentation des protéines de myéline sans élévation de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), qui signe le respect de l'astrocyte.

Le rôle directement pathogène des anti-MOG reste discuté. Plusieurs études, axées sur des modèles cellulaires, ont montré que ces anticorps, de la classe IgG1, avaient la capacité d'activer la cascade du complément (18). Cependant, le transfert passif intraparenchymateux de ces anti-MOG à l'animal ne provoque qu'une très discrète démyélinisation, d'ailleurs transitoire (19). D'autres études sont en cours, et des modèles animaux plus adaptés sont en développement qui devraient permettre de répondre à cette question importante.

Traitement

Actuellement, il n'existe aucune recommandation sur le traitement des poussées et encore moins sur le traitement de fond. Compte tenu de la grande corticosensibilité, il est logique de traiter les poussées par un flash intraveineux de méthylprednisolone à 1 g pendant 3 jours. Dans les formes agressives ou ne répondant pas rapidement aux stéroïdes, les échanges plasmatiques peuvent être proposés.

La question du traitement de fond est plus complexe et reste très discutée. Pour certains, il faut attendre la survenue d'un deuxième épisode avant d'envisager un traitement, car environ la moitié des patients présentent une forme monophasique. Pour d'autres, la présence d'un anticorps spécifique, potentiellement pathogène, souligne un mécanisme neuro-inflammatoire et un risque de récurrence, et nécessite la mise en route d'un traitement immunoactif. Celui-ci sera initialement fondé sur une corticothérapie orale. La place des immunosuppresseurs oraux ou du rituximab n'est, pour l'instant, pas clairement déterminée.

Conclusion

Il est maintenant clair que les autoanticorps anti-MOG sont associés à un profil clinoradiologique spécifique. Ce spectre représente donc probablement une entité indépendante qu'il convient de classer

en dehors du spectre de la NMO à anti-AQP4 et de la SEP classique (20). De nombreuses questions restent cependant en suspens. Si, chez l'adulte, le spectre clinique semble assez bien caractérisé et est relativement homogène, chez l'enfant, il est plus large, englobant des cas de SEP, et doit encore être mieux précisé. La question de la spécificité et de la valeur pronostique des cas d'anti-MOG associés à

une expression transitoire se pose également. Seul un dosage séquentiel de ces anticorps sur une cohorte importante de patients permettra de clarifier cette situation. Les approches expérimentales permettront enfin de mieux connaître la physiopathologie de ce spectre et de valider ou non le rôle pathogène de cet autoanticorps. Cela aura bien entendu des conséquences thérapeutiques majeures. ■

R. Marignier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

Références bibliographiques

- Berger T, Rubner P, Schautzer F et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003;349(2):139-45.
- Waters P, Woodhall M, O'Connor KC et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):e89.
- Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9(8):455-61.
- Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler* 2015;21(7):866-74.
- Kitley J, Waters P, Woodhall M et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014;71(3):276-83.
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82(6):474-81.
- Cobo-Calvo Á, Sepúlveda M, Bernard-Valnet R et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in aquaporin 4 antibody seronegative longitudinally extensive transverse myelitis: clinical and prognostic implications. *Mult Scler* 2016;22(3):312-9.
- Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S et al. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(4):e131.
- Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1(4):e40.
- Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(4):470-82.
- Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler* 2015;21(12):1513-20.
- Baumann M, Sahin K, Lechner C et al. Clinical and neuro-radiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(3):265-72.
- Huppke P, Rostasy K, Karenfort M et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler* 2013;19(7):941-6.
- Rostasy K, Mader S, Schanda K et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 2012;69(6):752-6.
- Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler* 2016;22(2):174-84.
- Hacohen Y, Absoud M, Deiva K et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(2):e81.
- Spadaro M, Gerdes LA, Mayer MC et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(3):295-301.
- 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.
- Saadoun S, Waters P, Owens GP et al. Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:35.
- Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(1):e62.

IMAGE TEST – RÉPONSES

N° 1

Il s'agit d'un hémangioblastome.

La lésion intra-axiale cérébelleuse droite présente un volumineux contingent kystique apparaissant en hyposignal T1 (**figure A**), en hypersignal T2 franc (**figure B**), sans restriction sur l'imagerie de diffusion (**figure C**) et sans paroi rehaussée. Un deuxième contingent charnu montre un aspect de nodule mural, infracentimétrique, à sa partie postéro-inférieure rehaussé de façon homogène après injection de sels de gadolinium (**figure D**), hyperperfusé avec une nette augmentation du volume sanguin cérébral relatif (**figure E**). Un effet de masse est constaté sur le quatrième ventricule sans hydrocéphalie d'amont (**figure F**, FLAIR).

Chez l'adulte, la métastase reste la première cause de lésion kystique tumorale cérébelleuse. L'hémangioblastome est une tumeur rare, hypervasculaire. Les séquences de perfusion montrent une augmentation du volume sanguin cérébral au sein de la lésion charnue. Ce nodule apparaît rehaussé dès le temps artériel sur les séquences d'angioMR dynamiques ou en artériographie cérébrale. Les formes atypiques présentent un nodule ou un kyste isolé.

N° 2

Il s'agit d'un ictus amnésique.

Une lésion punctiforme de la tête hippocampique gauche est identifiée, à hauteur de la portion CA1 en hypersignal sur l'imagerie de diffusion $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ (**figure A**), bien visualisée sur l'imagerie de diffusion dans le plan coronal (**figure C**), avec restriction sur la cartographie du coefficient de diffusion apparent (**figure D**), non visualisée sur la séquence FLAIR (**figure B**).

Ces lésions sont mieux visualisées sur IRM 3T, 24 à 72 heures après le début des symptômes, en coupes coronales perpendiculaires aux hippocampes, en diminuant l'épaisseur de coupes (3 mm en imagerie de diffusion), à haute valeur de b (2 000-3 000 s/mm^2). Ces hypersignaux restent visibles une dizaine de jours et régressent ensuite sans séquelle.

Pour en savoir plus...

• Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol* 2010;9(2):205-14.