



HAL
open science

Revue systématique: méta-analyse et évaluation des pratiques françaises sur l'utilisation de la plasmaphérèse et des perfusions d'immunoglobulines en traitement aigu des névrites optiques primitives

Arnaud Gaulier

► **To cite this version:**

Arnaud Gaulier. Revue systématique: méta-analyse et évaluation des pratiques françaises sur l'utilisation de la plasmaphérèse et des perfusions d'immunoglobulines en traitement aigu des névrites optiques primitives. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03896022

HAL Id: dumas-03896022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03896022>

Submitted on 13 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

OPHTALMOLOGIE

par

Arnaud GAULIER

Présentée et soutenue publiquement le 13/10/2022

**REVUE SYSTÉMATIQUE, MÉTA-ANALYSE ET ÉVALUATION DES PRATIQUES
FRANÇAISES SUR L'UTILISATION DE LA PLASMAPHÉRÈSE ET DES PERFUSIONS
D'IMMUNOGLOBULINES EN TRAITEMENT AIGU DES NÉVRITES OPTIQUES
PRIMITIVES**

Président : Monsieur le Professeur Michel WEBER

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre LEBRANCHU

REMERCIEMENTS

Aux **membres du jury** de me faire l'honneur d'évaluer ce travail de thèse,

Au Pr Lebranchu, mon directeur de thèse, pour la qualité, l'exigence, la réactivité et la pertinence de ton encadrement au cours de ce travail. Ton expertise, ta bienveillance et ta disponibilité ont été une aide précieuse. Ta gentillesse ainsi que ton implication quotidienne exceptionnelle dans notre apprentissage font que je garde un excellent souvenir du trimestre passé à tes côtés.

Au Pr Weber, le président du jury, pour votre discernement, votre érudition et votre dévouement exemplaire dans notre formation. Que ce soit en consultation ou en staff, c'est toujours un privilège de bénéficier de vos conseils avisés.

Au Dr Le Meur, notre chef de service et responsable pédagogique, pour nous épauler si efficacement au cours de notre internat malgré les difficultés et les réformes. Votre accessibilité, votre bienveillance et votre justesse sont des atouts précieux pour la qualité de notre formation.

Au Dr Wiertlewski, pour votre expertise en neurologie et votre aide remarquable lors de l'élaboration du questionnaire d'évaluation des pratiques.

Au Dr Couret, pour m'avoir aidé à l'élaboration du diaporama mais surtout pour ta disponibilité et ton enthousiasme à toute épreuve. Grâce à tes qualités pédagogiques, ta patience et ta gentillesse exceptionnelles, le trimestre à tes côtés a été particulièrement riche d'enseignements.

À Mme Dessomme, statisticienne, qui m'a accompagné lors de l'élaboration du questionnaire d'évaluation des pratiques.

Au Dr Fontenoy, qui nous a permis d'estimer l'incidence des névrites optiques traitées par plasmaphérèse en France.

Aux Dr Cochard, Pr Touitou et Pr Froment, pour votre expertise lors de la relecture du questionnaire d'évaluation des pratiques.

Aux Dr Dupuis et Dr Gauvrit, pour m'avoir permis d'assister à des séances d'échanges plasmatiques et pour avoir répondu aux questions techniques et organisationnelles sur la plasmaphérèse à Nantes.

Au Dr Ducloyer, pour ton aide et ta réactivité lors de ce travail.

À tous les neurologues et ophtalmologistes experts qui ont pris le temps de répondre au questionnaire d'évaluation des pratiques.

À tous les médecins que j'ai **contactés** par courriel et qui ont répondu à mes interrogations lors de la réalisation de ce travail.

Au Dr Massé, pour tes conseils précieux, ta grande rigueur médicale et ton remarquable discernement. Ton accompagnement et ta patience ont rendu mon trimestre en rétine extrêmement enrichissant.

Au Dr Vabres, notre chef de pôle, pour votre accessibilité, vos précieux enseignements et la qualité remarquable de vos avis chaque fois que je vous ai sollicité.

Au Dr Lebreton, pour votre grande expérience et votre aide constante chaque fois que nécessaire.

Au Dr Orignac, pour ton expertise éclairée, ta grande disponibilité et tes conseils avisés lors de la réalisation de mon mémoire.

À tous les assistants, pour votre gentillesse et votre disponibilité qui rendent ma formation particulièrement riche et agréable.

À mes amis,

À tous mes co-internes qui rendent mes journées à l'hôpital si agréables. J'espère continuer d'évoluer à vos côtés.

À Driss et Justine, pour la relecture très attentive et pertinente de ce travail. Merci aussi pour votre spontanéité et votre amitié.

À Alexandre, Romain et Raphaël, merci pour votre énergie, votre joie de vivre et tous les voyages passés et à venir.

À Olivier, Victor et Mathieu, pour votre amitié si précieuse depuis l'école primaire.

À Théo, Angelina et Perla, pour votre humour et votre gaieté.

À Pierre et Leila, pour votre enthousiasme et votre amour que nous avons hâte de célébrer cet été.

À Sophie, pour les longues conversations, ta bienveillance et tes rires.

À Jean et Yannis, pour toutes les aventures mémorables en Équateur et ailleurs.

À Thomas, Théophile et Timothée, pour votre amitié sincère depuis le lycée et pour tous les week-ends plus ou moins sportifs.

À Basile, Tanguy, Maty et tous les amis que j'ai rencontrés en arrivant à Nantes.

À Sampieru et Don-andré, pour votre franchise et votre esprit.

À Maxime, pour ton humour, ta joie et ton courage malgré les difficultés.

À ma famille,

À mes parents, ma réussite est la vôtre, votre fierté est la mienne. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre amour, votre patience et votre soutien.

À mes trois frères, pour tous ces moments de joie et de partage.

À ma grand-mère, pour ta gentillesse et ta force.

À toi Juliette,

Ma plus belle rencontre, mon plus grand soutien. Merci pour ton intelligence, ta confiance, ton amour et tous les moments de complicité qui me rendent meilleur chaque jour.

Sommaire

LISTE DES FIGURES	8
ABREVIATIONS.....	10
I. INTRODUCTION.....	11
1. Étiologies des névrites optiques primitives.....	12
a. Sclérose en plaque.....	13
b. Neuromyérite optique.....	13
c. Maladie associée aux Ac anti-MOG	14
d. Névríte optique idiopathique récurrente chronique (CRION)	15
e. Névríte optique idiopathique.....	15
2. Les différentes techniques de plasmaphérèses	15
a. Plasmaphérèse non spécifique : les échanges plasmatiques	16
i. Échange plasmatique par centrifugation	16
ii. Échange plasmatique par filtration membranaire.....	17
b. Plasmaphérèse spécifique	17
i. Plasmaphérèse par double filtration	17
ii. Plasmaphérèse par immunoadsorption.....	18
3. Mécanisme d'action de la plasmaphérèse.....	19
a. Élimination des immunoglobulines	19
b. Optimisation des volumes plasmatiques.....	20
c. Un mode d'action bien plus complexe.....	22
i. Une action sur les lymphocytes.....	23
ii. Une diminution du complément.....	23
iii. Une action sur les cytokines.....	23
iv. Une action sur les cellules NK et les macrophages.....	24
v. Une plus grande efficacité des immunosuppresseurs.....	24
vi. Un apport en éléments déficients	24
d. Conclusion	25
II. REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE : PLASMAPHERESE ET NEVRITE OPTIQUE PRIMITIVE	26
1. Méthodologie _ revue systématique et méta-analyse.....	26
2. Résultats _ revue systématique et méta-analyse	30
a. Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérèse.....	30
b. Méta-analyse : récupération visuelle après PLP+CTC vs après CTC seuls	33
c. Méta-analyse : récupération visuelle après plasmaphérèse.....	35
d. Efficacité de la plasmaphérèse en fonction de l'étiologie.....	37
i. Névrites optiques liées aux NMOSD vs névrites optiques liées à la SEP.....	37
ii. Névrites optiques idiopathiques et NO liées à la MOGAD	38
iii. Névrites optiques pédiatriques	39
iv. Névrites optiques chez la femme enceinte	39
v. Synthèse des bénéfices de la plasmaphérèse en traitement aigu des névrites optiques primitives	40
e. Les facteurs prédictifs de réponse à la plasmaphérèse.....	41
i. Facteurs pronostiques liés au patient.....	41
ii. Facteurs pronostiques liés à la névríte optique.....	42
iii. L'importance du délai avant plasmaphérèse	43
iv. Facteurs pronostiques liés au traitement	45
v. Facteurs pronostiques biologiques	48

vi.	Synthèse des facteurs prédictifs de réponse à la plasmaphérèse.....	49
3.	La plasmaphérèse en prévention des névrites optiques	50
III.	LES ALTERNATIVES A LA PLASMAPHERESE	51
1.	Revue systématique et méta-analyse : perfusions d'immunoglobulines en traitement aigu des névrites optiques primitives	51
a.	Mode d'action des perfusions d'immunoglobulines.....	51
b.	Revue systématique et Méta-analyse : efficacité des Immunoglobulines iv	52
i.	Méthodologie _revue systématique et méta-analyse.....	52
ii.	Résultats _revue systématique et méta-analyse	55
iii.	Facteurs pronostiques de réponse aux perfusions d'immunoglobulines.....	57
iv.	Tolérance des perfusions d'immunoglobulines.....	58
2.	Des perfusions de corticoïdes adjuvantes	59
3.	Une corticothérapie per os dégressive.....	60
4.	Les autres alternatives thérapeutiques	61
a.	ACTH.....	61
b.	Cyclophosphamide.....	61
c.	Les nouveaux traitements de la NMOSD	62
d.	Inhibiteur de C1-estérase, bevacizumab et ublituximab	62
IV.	QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DES PRATIQUES SUR L'UTILISATION DE LA PLASMAPHERESE EN FRANCE	64
1.	Méthologie questionnaire d'évaluation des pratiques.....	64
a.	Incidence des névrites optiques traitées par plasmaphérèse en France.....	64
b.	Élaboration du questionnaire d'évaluation des pratiques	64
c.	Diffusion du questionnaire d'évaluation des pratiques.....	65
d.	Analyse des résultats.....	65
2.	Incidence des NO traitées par plasmaphérèse en France	65
a.	PMSI_Incidence des NO traitées par plasmaphérèse	65
b.	Centres répondants au questionnaire	66
c.	Incidence des névrites optiques en France.....	67
d.	Organisation de la plasmaphérèse en France	68
3.	Confrontation des pratiques françaises aux données de la littérature	68
a.	Bénéfice de la plasmaphérèse	68
b.	Les indications de la plasmaphérèse	69
-	L'acuité visuelle, un critère essentiel limité.....	70
-	L'étiologie, un critère primordial relatif	71
-	La plasmaphérèse en traitement de première intention.....	72
c.	L'importance du délai d'après les experts français.....	74
d.	Les alternatives à la plasmaphérèse	75
e.	Suivi des patients après programmation de la plasmaphérèse	76
-	Délai d'efficacité de la plasmaphérèse.....	76
-	Quel traitement proposer en l'absence d'amélioration après la plasmaphérèse ?.....	77
-	Quel traitement proposer en cas de récurrence précoce après la plasmaphérèse ?	77
f.	La plasmaphérèse en pratique	78
-	Les techniques de plasmaphérèse en France	78
-	Fréquence et volume des séances.....	79
-	Tolérance de la plasmaphérèse chez l'adulte	79
-	Tolérance de la plasmaphérèse chez l'enfant.....	82
V.	CONCLUSION.....	83


ANNEXE	85
1. Études incluses dans la revue systématique « Plasmaphérèse »	85
2. Études incluses dans la revue systématique et méta-analyse « Immunoglobulines iv »	87
3. Questionnaire d'évaluation des pratiques	88
REFERENCES	94

Liste des Figures

Figure 1 : Classification des NO en 2021 [9].....	12
Figure 2 : Physiopathologie des NO AQP4+[8].....	14
Figure 3 : Physiopathologie des NO dans la MOGAD [8].....	14
Figure 4 : Fonctionnement d'un échange plasmatique	16
Figure 5 : Avantages et inconvénients des techniques d'échange plasmatique.....	17
Figure 6 : Fonctionnement de la plasmaphérese par double filtration	18
Figure 7 : Fonctionnement de l'immunoabsorption.....	18
Figure 8 : Pourcentage d'immunoglobulines éliminé en fonction du volume plasmatique retiré	20
Figure 9 : Évolution de la concentration en IgG au cours du temps en fonction du rythme des EP (quotidien ou tous les 2 jours) [23]	21
Figure 10 : Identification des articles de la revue systématique "Plasmaphérese en traitement des NO"	27
Figure 11 : Identification aléatoire des articles de la double lecture	27
Figure 12 : Diagramme de flux de la revue systématique « Plasmaphérese en traitement des NO »	29
Figure 13 : Articles inclus dans la revue systématique « plasmaphérese en traitement des névrites optiques »	31
Figure 14 : Évolution de l'acuité visuelle au cours du temps.....	32
Figure 15 : Évolution de l'acuité visuelle au cours du temps (mois).....	32
Figure 16 : Caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse	33
Figure 17 : Odds Ratios comparant la récupération visuelle après un traitement par CTC+PLP par rapport à un traitement par CTC seuls	34
Figure 18 : Forest Plot présentant les odds ratios sur la récupération visuelle après CTC+PLP par rapport aux CTC seuls	35
Figure 19: Forest plot illustrant les pourcentages de patients avec une récupération visuelle significative à moins d'1 mois et à 6 mois de la PLP	36
Figure 20 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérese en fonction de l'étiologie	38
Figure 21 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérese en fonction de l'étiologie	38
Figure 22 : Synthèse des bénéfices de la PLP en traitement aigu des NO	40
Figure 23 : Pourcentage de patients avec une mauvaise récupération visuelle finale et risque de récurrence de NO dans les 10 ans en fonction de l'étiologie [19]	42
Figure 24 : Pourcentage de patients avec une récupération visuelle complète en fonction du délai avant EP [56]	43
Figure 24bis : Récupération fonctionnelle (EDSS ou AV) en fonction du délai avant EP [56]	43
Figure 25 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérese en fonction de la technique utilisée	46
Figure 26 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérese (EP ou IA) en fonction du temps (mois)	47
Figure 27 : Caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse de Zhang et al.	47
Figure 28 : Facteurs prédictifs de récupération visuelle après plasmaphérese.....	49
Figure 29 : Mode d'action des perfusions d'immunoglobulines	52
Figure 30 : Identification aléatoire des articles de la double lecture	53
Figure 31 : Diagramme de flux de la revue systématique « IgIV en traitement des NO »	54
Figure 32 : Articles de la revue systématique IgIV+CTC vs CTC seuls	55
Figure 33 : Caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse	56
Figure 34 : Odds Ratios comparant la récupération visuelle après un traitement par CTC+IgIV par rapport à un traitement par CTC seuls	56
Figure 35 : Forest Plot présentant les odds ratios sur la récupération visuelle après CTC+IgIV par rapport aux CTC seuls	57
Figure 36 : Récupération visuelle après un traitement de 2ème ligne par EP vs nouveaux boli de corticoïdes [144].....	59
Figure 37 : Récupération visuelle après un traitement de 3ème ligne par EP [144]	60
Figure 38 : Évolution du nombre de NO traitées par plasmaphérese en France	66
Figure 39 : Réponses au questionnaire au cours de l'année 2021	66
Figure 40 : Centre experts participants.....	67
Figure 41 : Discussion et organisation de la plasmaphérese en France	68
Figure 42 : Proportion de patients chez qui la plasmaphérese est efficace d'après les centres experts.....	69
Figure 43 : Critères de recours à la plasmaphérese	69
Figure 44 : Aux différents temps du suivi, seuil d'AV en dessous duquel la PLP est programmée en France	70
Figure 45 : Centres qui peuvent recourir à la PLP malgré une bonne AV (>0,8).....	71
Figure 46 : Réalisation des EP malgré une récupération visuelle après qu'ils aient été programmés.....	71
Figure 47 : Recours à la PLP en fonction de l'étiologie de la NO.....	72
Figure 48 : Nombre de perfusions de corticoïdes réalisées avant PLP	72
Figure 49 : Critères pouvant justifier l'utilisation de la plasmaphérese en première intention en France	73

Figure 50 : Relation entre le délai avant PLP et le pourcentage de NO NMOSD s'améliorant après PLP d'après les centres experts	74
Figure 51 : Délai idéal vs délai réel avant PLP dans le traitement des NO NMOSD en France.....	74
Figure 52 : Traitements proposés en cas de NO cortico-résistante et de contre-indication à la PL.....	75
Figure 53 : Délai entre la fin de la PLP et la consultation de suivi en ophtalmologie	76
Figure 54 : Traitements proposés en l'absence de récupération visuelle après les CTC et la PLP.....	77
Figure 55 : Traitements proposés en cas de récurrence précoce après la PLP	78
Figure 56 : Techniques de plasmaphérèse et liquides de substitution utilisés en France.....	79
Figure 57 : Nombre de séances de plasmaphérèse réalisées pour traiter une NO en France	79
Figure 58 : Pourcentage de centres experts qui ont déjà été confrontés à des effets indésirables graves	
Figure 58 bis : Types d'effets indésirables graves recensés par ces centres (certains centres ont signalé plusieurs effets indésirables).....	80
Figure 59 : Effets indésirables liés à la plasmaphérèse	81
Figure 60 : Proposition d'algorithme thérapeutique de prise en charge aigüe d'une névrite optique primitive	84

Abréviations

Ac	Anticorps	m	Moyenne
ACTH	Hormone adrénocorticotrope	méd	Médiane
ADEM	Encéphalomyélite aigüe disséminée	MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
AQP4	Aquaporine-4	MOGAD	Maladie associée aux anticorps anti-MOG
AV	Acuité visuelle	n	Nombre de patients
CD	Cluster de différenciation	NMO	Neuromyérite optique
CP	Cyclophosphamide	NMOSD	Maladie du spectre de la neuromyérite optique
CR	Récupération complète	NO	Névrite optique
CRION	Névrite optique idiopathique récurrente chronique	NOI	Névrite optique idiopathique
CTC	Corticoïdes iv haute dose quotidiens	NR	Pas de récupération
EDSS	Expanded Disability Status Scale	ONTT	Optic Neuritis Treatment Trial
EP	Échange plasmatique	PEV	Potentiels évoqués visuels
IA	Immunoabsorption	PLP	Plasmaphérèse
Ig	Immunoglobuline	PR	Récupération partielle
IgIV	Perfusions d'immunoglobulines	n	Nombre de patients
95% CI	Intervalle de confiance à 95 %	RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer
IL	Interleukine	SEP	Sclérose en plaque
CD	Cluster de différenciation	Sham	Groupe contrôle
CP	Cyclophosphamide	Th	T helper
IFN	Interferon	TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
IM	Intramusculaire	TNF	Tumor Necrosis Factor
IMC	Indice de masse corporelle	VEC	Volume Extra Corporel
iv	Intra-veineux	VOS	Visual Outcome Scale
LPE	Lymphoplasmaphérèse	Vp	Volume plasmatique
	Graphique tiré des réponses au questionnaire « Évaluation des pratiques en France concernant l'utilisation de la plasmaphérèse en traitement des névrites optiques »		

I. Introduction

Une névrite optique (NO) est une atteinte inflammatoire aiguë du nerf optique. Après un épisode de NO, la récupération visuelle est le plus souvent bonne. Certains patients gardent néanmoins des séquelles importantes. L'étude ONTT a montré qu'à 1 an, 6% des patients n'ont pas de récupération et 16 % gardent une acuité visuelle (AV) inférieure à 5/10. [1] Cette étude minimise en réalité les séquelles visuelles car elle inclut seulement les NO « typiques ». Les patients avec une atteinte bilatérale, avec des symptômes datant de plus de 8 jours ou avec un antécédent de NO homolatérale ont été exclus de cette étude. Lorsque nous nous intéressons aux NO « atypiques », le pronostic visuel est bien plus sombre. Par exemple, chez les patients atteints de neuromyéélite optique (NMOSD), 1,5 poussée de NO suffit en moyenne pour entraîner la cécité. [2]

Le traitement rapide et adapté des NO constitue donc un enjeu fonctionnel majeur. Aujourd'hui, l'administration de corticoïdes intra-veineux (iv) haute dose (1 gramme) quotidiens pendant 3 à 5 jours (CTC) constitue le premier traitement à mettre en place. Cela inhibe la toxicité cellulaire et entraîne l'apoptose des lymphocytes B activés. Néanmoins, probablement parce qu'ils n'ont pas d'impact sur les lésions provoquées par les dépôts d'immunoglobulines, les CTC ont parfois une efficacité limitée.

Si l'efficacité des CTC en première ligne est aujourd'hui incontestable, l'intérêt de recourir à un traitement de deuxième ligne est moins consensuel. La nature du traitement de 2^{ème} ligne est une question encore plus délicate. Faut-il réaliser des échanges plasmatiques (EP), des séances d'immunoabsorption (IA), une intensification du traitement par CTC, des perfusions d'immunoglobulines (IgIV) ou d'immunosuppresseurs ?

L'American Society for Apheresis et l'American Academy of Neurology recommandent de réaliser des EP ou des perfusions d'immunoglobulines en « traitement de seconde ligne ». L'immunoabsorption (IA) n'est pas recommandée pour le moment car son « rôle optimal est non établi ». [3] En France, faute de recommandation claire, les indications et les pratiques diffèrent beaucoup. Bien que les premiers EP aient été réalisés il y a plus d'un siècle, la plasmaphérèse (PLP) est un traitement qui suscite encore aujourd'hui beaucoup d'interrogations. Comment fonctionne-t-elle ? Est-elle efficace ? Quels sont les risques ? Quelles sont les indications ? Quelles sont les alternatives ? Comment la réaliser ? Quel suivi mettre en place ?

Au cours de ce travail, nous ferons l'état des lieux des connaissances actuelles sur la plasmaphérèse et les perfusions d'immunoglobulines. Nous aborderons le mécanisme d'action, les effets sur la récupération visuelles, la tolérance et les alternatives thérapeutiques. Afin d'avoir une idée fiable et objective de l'efficacité de la PLP et des IgIV, nous réaliserons une revue systématique de la littérature suivie d'une méta-analyse. Selon la méthode Prisma, nous inclurons l'ensemble des articles qui évaluent la récupération visuelle après PLP et après IgIV.

Afin de mieux évaluer la place actuelle de la plasmaphérèse dans le traitement des névrites optiques en France, nous présenterons également les résultats d'un questionnaire d'évaluation des pratiques que nous avons diffusé à l'ensemble des centres experts nationaux.

Enfin, en nous appuyant sur les pratiques des centres experts français et sur la littérature actuelle, nous essayerons d'en déduire les indications et modalités de réalisation de la plasmaphérèse et des perfusions d'immunoglobulines.

1. Étiologies des névrites optiques primitives

Au cours de ce travail, nous ne parlons que des **neuropathies optiques inflammatoires primitives**. Leur physiopathologie est essentielle à comprendre afin de mieux apprécier le fonctionnement de la plasmaphérèse. Les neuropathies optiques inflammatoires secondaires peuvent être liées à une maladie de système (sarcoïdose, maladie de Behçet, Lupus...) ou à une infection (virale, bactérienne...). Leur physiopathologie est très différente. Elles ne sont généralement pas traitées par PLP et seront donc volontairement éludées. [4]

Nous pouvons classer les neuropathies optiques inflammatoires primitives en six groupes en fonction de leur étiologie : les NO liées à la **sclérose en plaque (SEP)**, les NO du spectre de la neuromyéélite optique (**NMOSD**), les NO associées aux Ac anti-MOG (**MOGAD**), les **CRION** (névrites optiques idiopathiques récurrentes chroniques), les **NO possiblement associées à la SEP** et les **NO isolées**.

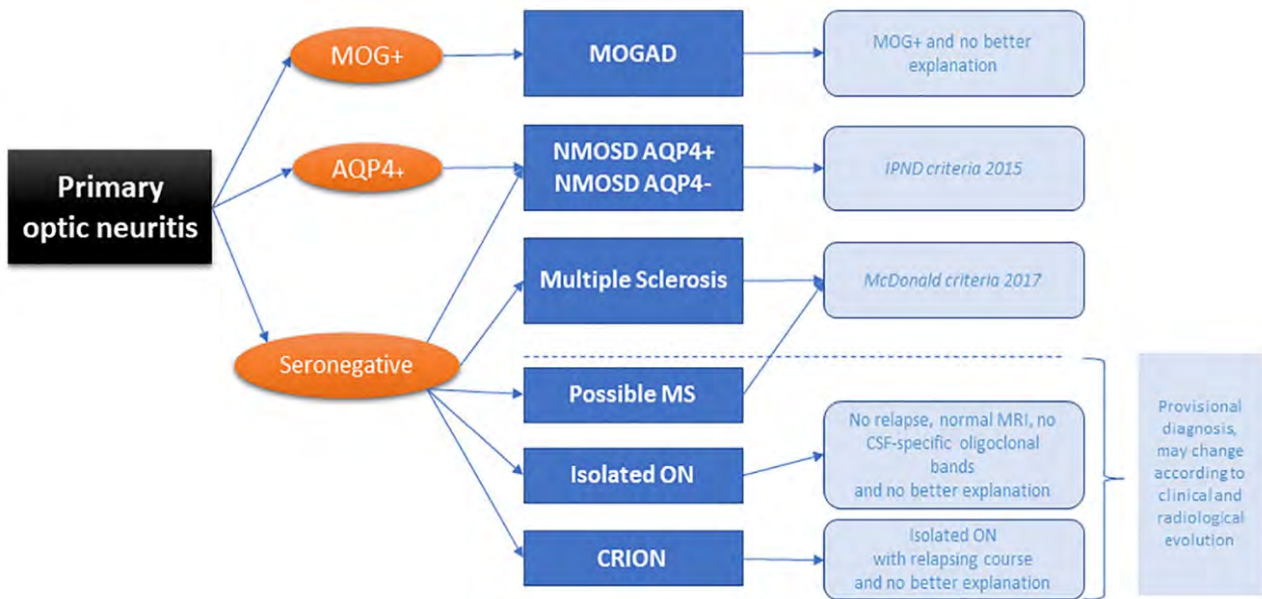


Figure 1 : Classification des NO en 2021 [9]

a. Sclérose en plaque

La **SEP** est une maladie inflammatoire qui affecte le système nerveux central. Elle résulte de mécanismes génétiques, environnementaux et dysimmunitaires qui entraînent inflammation aigue, démyélinisation et perte axonale. La physiopathologie est complexe et imparfaitement comprise.

Elle repose sur l'activation des lymphocytes T CD4 dit « helper » avec notamment la production par les lymphocytes Th1 de cytokines inflammatoires IFN γ et TNF α qui vont inhiber l'activation des lymphocytes Th2. Les lymphocytes Th17 vont aussi avoir une activité pro-inflammatoire en sécrétant des cytokines telles que l'IL-17, IL-21, IL-22 et IL-26. Les lymphocytes B qui sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique et de se déposer dans le système nerveux central sont également des acteurs importants. Les immunoglobulines ont aussi un rôle essentiel dans la genèse des NO liées à la SEP. La synthèse d'Ac intrathécaux qui s'exprime par la présence de bandes oligoclonales IgG est d'ailleurs l'un des critères diagnostics de la SEP. Plusieurs auto-Ac tels que les Ac anti-Myelin Basic Protein ont par ailleurs été isolés bien que leur imputabilité dans la SEP soit controversée.

Sa distribution géographique est très variable avec une prévalence élevée en Amérique du Nord et en Europe (>100/100 000 habitants) et une prévalence faible en Asie du sud-est et en Afrique subsaharienne (2/100 000 habitants). [5][6] Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes.

La survenue d'une NO est le premier signe de SEP dans environ 20% des cas mais il s'agit d'une pathologie dont les manifestations cliniques sont très variées, ce qui rend son diagnostic parfois difficile. [7]

b. Neuromyéélite optique

La **maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)** constitue aujourd'hui une cause bien individualisée de névrite optique. Elle se manifeste sous plusieurs formes comme notamment une névrite optique ou une myélite aigüe. Elle peut aussi se traduire par un syndrome de l'area postrema (nausée, vomissement, hoquet), une atteinte du tronc cérébral (atteinte oculomotrice...), une narcolepsie, un syndrome diencephalique (hypothermie, hypersomnolence) ou une atteinte cérébrale.

Elle est dans 2/3 des cas associée à la présence d'IgG dirigés contre l'aquaporine 4 (AQP4), une protéine membranaire exprimée notamment par les pieds des astrocytes en contact avec les vaisseaux sanguins. La liaison des IgG à l'AQP4 entraîne une mort des astrocytes médiée par les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles et le complément. [1][9] Les astrocytes ne sont alors plus capables de servir de support pour les cellules voisines : les oligodendrocytes et les neurones meurent alors à leur tour.

notamment des NO AQP4+ dont l'inflammation plus postérieure a tendance à atteindre le chiasma et le tractus optique.

Par opposition à la SEP et aux NO AQP4+, les NO associées aux Ac-MOG ne touchent pas préférentiellement les femmes. [10] Le pronostic visuel est en général meilleur qu'après une poussée de NO AQP4+ et les patients qui présentent un seul épisode ne sont pas rares. Ainsi, après un relais par corticoïdes oraux de 1 à 2 mois, il n'est pas toujours nécessaire de mettre en place un traitement d'entretien par immunosuppresseur après une première poussée. Le traitement de fond doit être d'autant plus évité chez les enfants qui présentent une maladie habituellement monophasique. [11]

d. Névrite optique idiopathique récurrente chronique (CRION)

Après avoir éliminé le diagnostic de NMOSD, MOGAD et de SEP, les **névrites optiques idiopathiques récurrentes chroniques (CRION)** constituent la dernière grande cause de NO primitive.

Elles désignent des NO qui sont souvent bilatérales, douloureuses et avec un œdème papillaire. Pour parler de CRION, il faut qu'il y ait eu au moins 2 NO (homo- ou ipsilatérales) et que la recherche d'Ac anti-MOG et anti-AQP4 soit négative. Classiquement, ce sont des NO qui répondent bien à la corticothérapie mais qui peuvent récidiver à l'arrêt du traitement. [12] En cas de récurrences fréquentes, elles nécessitent donc un traitement immunosuppresseur au long cours.

e. Névrite optique idiopathique

Les NO pour lesquelles aucune étiologie n'est retrouvée sont considérées comme idiopathiques. Certaines d'entre elles évolueront vers les l'une des maladies citées plus hauts tandis que d'autres resteront idiopathiques.

Il est également probable que certaines NO idiopathiques soient dues à des pathologies qui n'ont pas encore été définies. D'autres Ac associés aux NO (Ac anti-GFAP, Ac anti-CRMP5 et Ac anti-GlyR) ont notamment été découverts récemment mais leur pertinence clinique reste pour le moment débattue. [13]

2. Les différentes techniques de plasmaphérèses

La plasmaphérèse (PLP) est une technique d'aphérèse ; ce terme vient du grec « aphaeresis » qui signifie « extraire », « séparer ». Elle permet d'éliminer des molécules de taille importante qui ne peuvent pas être éliminées par les autres méthodes de filtration comme la dialyse.

Les termes « plasmaphérèse » et « échange plasmatique » sont souvent utilisés indifféremment bien qu'ils ne désignent pas exactement la même chose. Ce sont toutes les deux des techniques de

circulation extracorporelles qui permettent de séparer le plasma des éléments figurés du sang. En réalité, les EP désignent un type de PLP où le plasma retiré est progressivement remplacé par un soluté de substitution.

Au cours de ce chapitre, nous présenterons les principales techniques de plasmaphérèse afin de discuter leurs avantages et leurs inconvénients. [14]

a. Plasmaphérèse non spécifique : les échanges plasmatiques

Les EP nécessitent la pose d'une voie veineuse centrale ou périphérique. Grâce à une méthode de filtration ou de centrifugation, le plasma est séparé des autres constituants sanguins. Un liquide de substitution est ensuite ajouté au sang qui a été séparé du plasma avant d'être réinjecté dans la circulation sanguine.

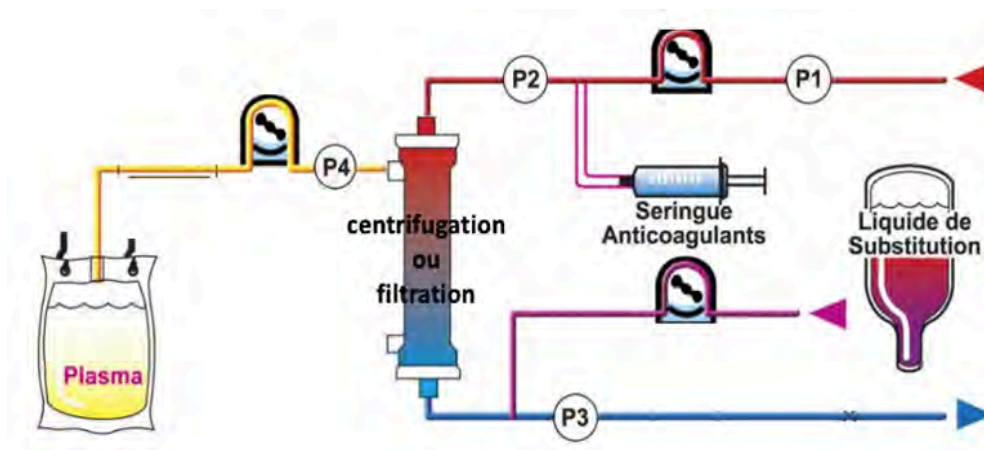


Figure 4 : Fonctionnement d'un échange plasmatique

i. Échange plasmatique par centrifugation

La centrifugation est une technique qui permet de séparer les éléments sanguins en fonction de leur poids moléculaire. Ainsi, le plasma et ses constituants sont isolés des cellules qui ont un poids moléculaire plus important.

Initialement, la méthode de centrifugation réalisée était à **flux discontinu**. Cette technique était longue et nécessitait un volume extracorporel important. Plus récemment, la méthode de centrifugation à **flux continu** a permis de diminuer le temps de filtration (débit jusqu'à 80 ml/min) et le volume extracorporel (VEC < 300 ml). Aujourd'hui, la rapidité de centrifugation permet de réaliser une séance d'EP en 2 heures. Elle nécessite la pose de 2 voies veineuses périphériques de calibre suffisant. Elle requiert parfois la pose d'une voie veineuse centrale.

Les EP par centrifugation présentent pour principal inconvénient d'entraîner la lyse d'un nombre important d'hématies et de plaquettes.

ii. *Échange plasmatique par filtration membranaire*

En utilisant des membranes hautement perméables, la filtration permet l'obtention d'un plasma acellulaire. [15] Le VEC (100 ml) est plus faible lorsque la PLP est réalisée par filtration que par centrifugation. Cette technique est possible avec des machines de dialyse. Elle requiert néanmoins une voie veineuse centrale ou une fistule artério-veineuse pour permettre un débit de filtration plasmatique suffisant de 20 à 50 ml/min.

Technique	Centrifugation	Filtration
Avantages	<ul style="list-style-type: none">- Voie d'abord périphérique- Temps de séance court- Anticoagulation par citrate	<ul style="list-style-type: none">- Machine peu onéreuse- Utilisation possible de machine de dialyse/hémofiltration- Pas de perte cellulaire- VEC faible
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">- Hémolyse- Perte en plaquettes ++- Coût de la machine élevé	<ul style="list-style-type: none">- Voie veineuse centrale/fistule- Anticoagulation par héparine- Troubles de coagulation

Figure 5 : Avantages et inconvénients des techniques d'échange plasmatique

Ces deux techniques dites non spécifiques nécessitent la perfusion d'un liquide de substitution : dans le cas des NO, il s'agit quasi exclusivement de l'albumine humaine 4 ou 5% mais cela peut être aussi du plasma frais congelé ou un soluté isotonique contenant des macromolécules.

b. Plasmaphérèse spécifique

Ces techniques passent par une première phase d'extraction du plasma par filtration ou centrifugation. Le plasma est ensuite de nouveau traité afin d'éliminer seulement la substance pathogène. Cela permet la restitution du plasma dit sain et évite l'utilisation de soluté de substitution.

i. *Plasmaphérèse par double filtration*

Une première filtration avec des membranes de haute perméabilité est réalisée puis une deuxième filtration à travers des filtres spécifiques permet d'éliminer seulement les molécules de dimension importante (supérieure aux pores du filtre). Ainsi, les plus petites molécules telles que l'albumine ne sont pas éliminées et il n'est pas nécessaire d'utiliser un soluté de substitution. Le risque allergique est donc moins important.

En plus d'une mise en œuvre et d'un coût plus important, cette technique comporte néanmoins un risque accru de coagulation du circuit extracorporel. Elle présente pour deuxième inconvénient

d'entraîner une perte inhomogène en immunoglobulines (prépondérante sur les IgM qui ont un poids moléculaire plus important que les IgG).

C'est pour toutes ces raisons que son utilisation en traitement des NO reste pour le moment marginale. [16]

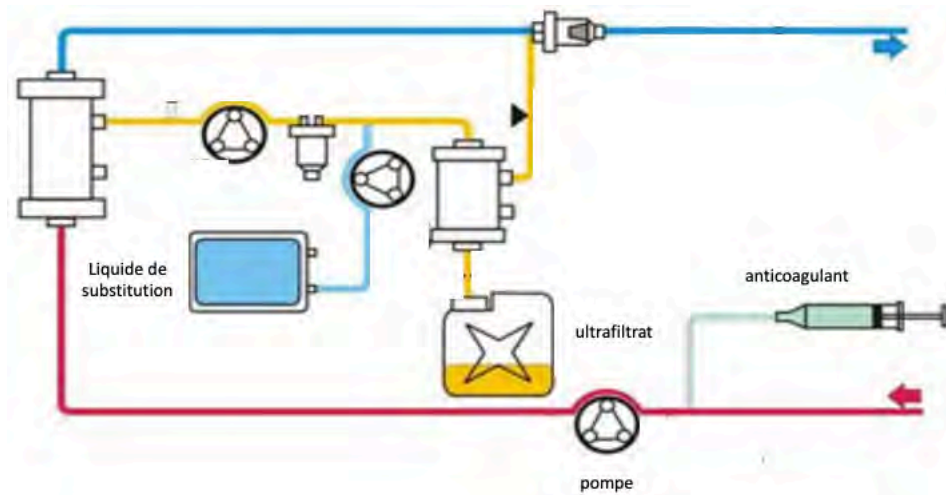


Figure 6 : Fonctionnement de la plasmaphérèse par double filtration

ii. Plasmaphérèse par immunoabsorption

Une première séparation du plasma est effectuée par filtration ou centrifugation puis le plasma passe au sein d'une colonne contenant des motifs antigéniques afin d'isoler spécifiquement les anticorps. On peut choisir d'éliminer l'ensemble des Ac circulants ou bien des Ac spécifiques. En traitement des NO, le ligand utilisé est le tryptophane ou la protéine A. Cela permet d'éliminer l'ensemble des immunoglobulines sans spécificité pour un Ac en particulier.

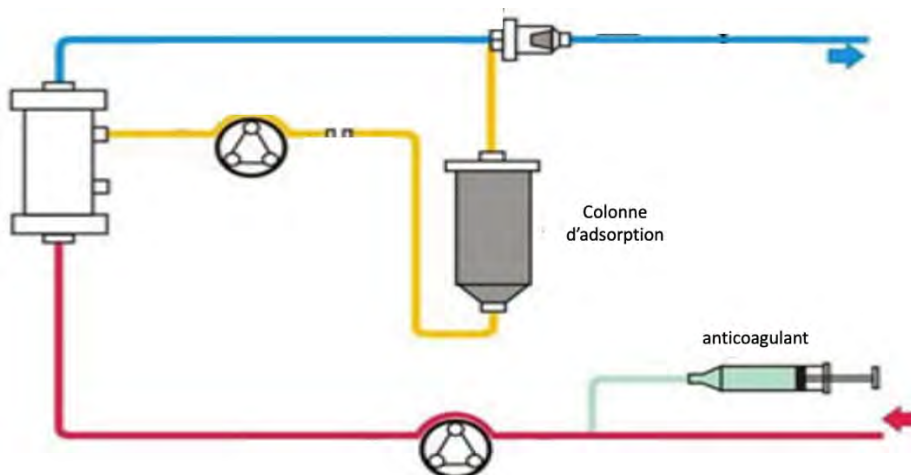


Figure 7 : Fonctionnement de l'immunoabsorption

Par opposition à la plasmaphérèse par double filtration, cette technique permet une bonne élimination des IgG. De plus, contrairement aux EP, l'IA permet une élimination plus sélective des Ac, sans pour autant filtrer les autres protéines plasmatiques. Elle ne nécessite ainsi pas de transfusion de soluté de substitution ce qui limite grandement le risque allergique.

Néanmoins, du fait de la présence d'un deuxième circuit, l'immunoabsorption nécessite un plus grand volume extracorporel. Il s'agit pour le moment d'une technique peu répandue donc plus coûteuse.

3. Mécanisme d'action de la plasmaphérèse

Les premiers EP ont été réalisés il y a une centaine d'années sur des modèles animaux. [17] Ils sont encore utilisés aujourd'hui afin de traiter une large variété de pathologies dont les névrites optiques. Malgré l'absence de recommandation claire et une grande variabilité des pratiques, la PLP est une thérapeutique de plus en plus employée en France. Quels sont les arguments fondamentaux justifiant son utilisation croissante ?

a. Élimination des immunoglobulines

L'injection d'Ac anti-AQP4 à des rats entraîne le développement de lésions de type NMOSD, soulignant le rôle des Ac dans le développement de certaines NO. [18] Des études histologiques de la SEP apportent d'autres arguments pour souligner le rôle central des Ac dans la physiopathologie des NO. [16][17][21] La réalisation de biopsies cérébrales chez des patients atteints de SEP permet de mettre en évidence 4 profils histologiques distincts. [20] Le type I est caractérisé par la présence de nombreux lymphocytes T/macrophages, le type II par la présence d'Ac et de complément dans les zones de démyélinisation, le type III par une oligodendrogliopathie distale et le type IV est minoritaire. Lorsque nous étudions la récupération visuelle après les EP, tous les patients de type II (n=10) mais aucun de type I ou III (n=9) présentent une amélioration fonctionnelle significative ($p < 0,0001$). [20] Une étude récente portant sur 69 patients atteints de SEP confirme cette hypothèse : une amélioration significative est constatée chez 31% des patients de type I, 55% des patients de type II mais aucun des patients de type III.

Les **patients** de type II, autrement dit ceux **qui montrent des signes de réponse humorale**, sont plus susceptibles de **répondre favorablement** sur le plan clinique et radiologique aux EP. Chez ces patients, l'efficacité des EP pourrait donc s'expliquer essentiellement par le **retrait des Ac pathologiques**.

Inversement, les patients de type III dont la biopsie est en faveur d'une oligodendrocytopathie ont peu de chance de répondre favorablement aux EP. On observe chez ces patients des cellules déficientes en mitochondries semblables aux cellules observées lors d'AVC de la substance blanche,

ce qui suggère un mécanisme physiopathologique hypoxique plutôt qu'inflammatoire. Cela pourrait expliquer l'absence de réponse à la PLP chez ces patients.

Quant aux patients de type I caractérisés par la présence de lymphocytes et de macrophages, l'efficacité modérée des EP pourrait d'avantage s'expliquer par le retrait d'autres substances que les Ac telles que les chimiokines et les cytokines.

Compte tenu du risque chirurgical, il paraît évident que l'objectif de ces études n'est pas de proposer une biopsie cérébrale avant de réaliser des EP. Elles constituent néanmoins un argument en faveur du rôle prépondérant du retrait des immunoglobulines dans l'efficacité des EP. Par ailleurs, nous pouvons espérer que des marqueurs sérologiques ou radiologiques permettent peut-être un jour de classer les patients en type I, II ou III et de mieux préciser ainsi les indications de la plasmaphérèse.

b. Optimisation des volumes plasmatiques

Si l'efficacité des EP dépend de la déplétion en immunoglobulines, quel volume de plasma faut-il retirer pour être efficace ?

Le volume plasmatique (V_p) d'un patient est calculé par la formule :

$$\begin{aligned} V_p \text{ (ml)} &= 70 \times \text{poids} \times (1 - \text{hématocrite}) \\ &= 40 \times \text{poids} \quad (\text{si hématocrite normal}) \end{aligned}$$

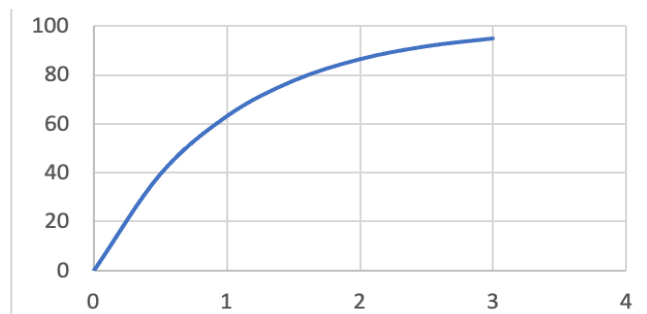
Si nous nous intéressons aux IgM et IgG qui sont essentiellement présentes dans le secteur intravasculaire, nous pouvons prédire la déplétion en Ac à l'aide d'une courbe inversement exponentielle :

$$y/y_0 = e^{-x}$$

y : concentration plasmatique en Ac au cours du temps
 y_0 : concentration plasmatique initiale en Ac
 x : Volume de plasma échangé/Volume plasmatique du sujet

Il faut par exemple éliminer entre une fois et une fois et demi le volume plasmatique afin de filtrer 70 % des anticorps.

Figure 8 : Pourcentage d'immunoglobulines éliminé en fonction du volume plasmatique retiré



Au fur et à mesure de l'EP, le pourcentage de plasma échangé augmente de plus en plus lentement car de plus en plus de liquide de substitution est présent dans le sang et celui-ci va être éliminé à la place du plasma.

De plus, la concentration en immunoglobulines après une séance de plasmaphérèse n'est pas stable dans le temps. Compte tenu de la diminution importante du taux sanguin d'anticorps dans le compartiment intravasculaire comparé au secteur extravasculaire, un rééquilibrage entre les deux secteurs survient avec une augmentation de la concentration plasmatique en Ac dans les 24 à 48 heures. [22] Plus une immunoglobuline a une répartition prédominant dans le secteur extravasculaire, plus cet effet rebond sera important. Ainsi, les IgM qui sont à 75% au niveau intravasculaire sont éliminées à 90 % en deux séances alors que les IgG qui ne sont présents qu'à 45% au niveau intravasculaire sont éliminés à 90% au bout de 5 séances du fait de cet effet rebond.

Pour les protéines du complément qui sont des éléments qui circulent davantage entre les secteurs intravasculaire et extravasculaire, cette modélisation n'est pas valable. En effet, lors de la procédure, il y a un transfert d'éléments du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire. Une quantité importante de complément provenant du secteur extravasculaire est donc en permanence éliminée même si 100% du plasma a été filtré. Cela explique que la quantité totale de complément éliminée par les échanges plasmatiques est beaucoup plus importante que celle prédite par notre modélisation. [23]

Lorsque nous appliquons notre modélisation à des séances répétées d'EP et en prenant en compte le transfert d'Ac du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire, nous pouvons prédire la concentration sanguine en IgG au cours du temps. Cette estimation a d'ailleurs été confirmée en mesurant régulièrement les concentrations en Ac chez des patients traités. [22][24]

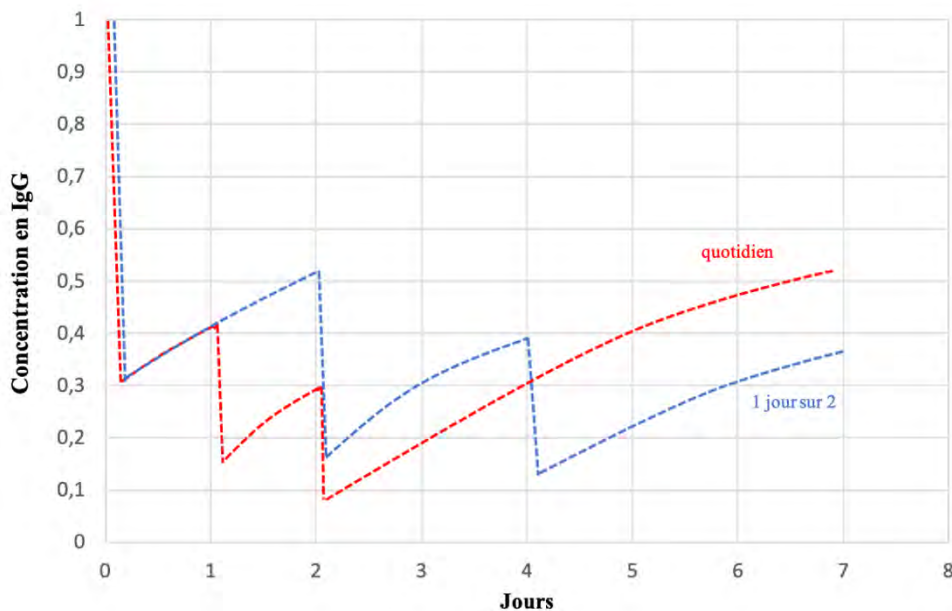


Figure 9 : Évolution de la concentration en IgG au cours du temps en fonction du rythme des EP (quotidien ou tous les 2 jours) [23]

Nous constatons ainsi que des séances quotidiennes permettent une élimination des Ac plus rapidement mais que la **déplétion totale est plus importante** lorsque des **séances** sont réalisées **un jour sur deux**. [22] Par exemple, dans une NO AQP4+, les EP répétés permettent une diminution du taux moyen d'Ac anti-AQP4 à moins de 20% de leur taux initial. Cette déplétion en Ac anti-AQP4 atteint un **plateau après la 5^e séance** de plasmaphérèse. [24]

Avec l'immunoabsorption, la cinétique d'élimination dépend de l'affinité du ligand (protéine A ou tryptophane) pour les Ac/complément. Par exemple, la protéine A a plus d'affinité pour les IgG que pour les IgM et le complément. [25]

Pour évaluer les concentrations résiduelles après une série d'EP/IA, le dernier paramètre à prendre en compte est la vitesse de synthèse des Ac. En effet, plus la demi-vie des Ac est courte, plus les Ac sont resynthétisés rapidement après la séance de PLP et plus l'efficacité sur la diminution du taux d'anticorps est limitée dans le temps. Nous savons que les IgG et les IgM ont respectivement des demi-vies de 21 jours et de 7 jours. Si nous considérons que l'effet de la plasmaphérèse se limite à l'élimination des Ac, la durée d'efficacité de la plasmaphérèse est-elle donc de 7 à 21 jours seulement ?

c. Un mode d'action bien plus complexe

Lorsque nous nous intéressons à l'influence du volume plasmatique sur la récupération visuelle, il n'a pas été montré de différence d'efficacité dans le traitement des NO NMOSD entre des EP de faible volume et des EP de volume standard. [26] Comment expliquer que la récupération visuelle ne soit pas directement corrélée à la quantité d'Ac échangés ?

Dans le traitement des poussées de NMOSD, plusieurs études ont montré que les EP sont aussi efficaces pour traiter les formes avec des Ac anti-AQP4 que les formes séronégatives. [27][28] Comment pouvons-nous expliquer que les EP soient efficaces même en l'absence d'Ac pathologiques ? A cette question, nous pouvons émettre deux réponses qui ne s'excluent pas entre elles. La première hypothèse est qu'il existe des Ac encore non identifiés et qui sont impliqués dans la physiopathologie des NMOSD. Des Ac tels que les Ac anti-AQP1, anti-gliale fibrillaire acide et les Ac anti-glucose-régulé protéin-78 ont notamment été identifiés. [29] La deuxième hypothèse tout aussi probable est que le mode d'action de la PLP ne se limite pas à l'élimination des Ac auto-immuns et qu'il est plus complexe.

Toutes ces études soulignent la complexité du mécanisme d'action de la PLP qui ne peut pas se résumer à l'élimination des Ac. Quels sont donc ces autres mécanismes physiopathologiques régulés par la plasmaphérèse ?

i. Une action sur les lymphocytes

Les lymphocytes T comprennent différentes populations : les Ly T cytotoxiques (Ly T CD8) et les Ly T auxiliaires (Ly T CD4). Parmi les Ly T CD4, on distingue 4 grands types : les Th1, Th2, les Th17 et les T régulateurs. La lignée Th1 est impliquée dans la réponse contre les pathogènes intracellulaires tandis que la lignée Th2 permet la production d'Ac et donc potentiellement la synthèse d'auto-Ac à l'origine des NO. Les Ly T régulateurs inhibent la prolifération des Ly T effecteurs et participent ainsi à la tolérance immunitaire.

Quelle que soit l'étiologie de la NO, on constate à la fois une **modification du nombre** et du **phénotype** des **Ly B** et **T**. Dans les NMOSD par exemple, on observe une augmentation de la concentration sanguine en Ly B exprimant le phénotype des plasmablastes à l'origine de la production des Ac anti-AQP4. [30]

Dans la SEP, les patients qui répondent le mieux aux EP sont ceux qui ont une concentration en lymphocytes T CD8 plus importante que les non-répondeurs. [31] Chez ces patients, les EP permettent une augmentation de la concentration en Ly B et en Ly T CD4 régulateurs qui ont pour rôle de prévenir l'activation des Ly auto-immuns. [32][33] En étudiant le profil des lymphocytes T CD4, on constate également que les **EP** tendent à **normaliser le rapport Th2/Th1** qui était anormalement augmenté. [34][35][36]

L'Immunoabsorption a probablement un rôle assez comparable : elle permet une élimination des IgG anti-AQP4 ainsi que des complexes immuns. [37] Les cellules présentatrices d'Ag ne sont ainsi plus activées par les complexes immuns ce qui limite l'activation des lymphocytes T CD4 Th17, des lymphocytes B et augmente la proportion de lymphocytes T régulateurs. L'immunité cellulaire et humorale est ainsi modifiée.

En résumé, bien que l'**impact de la PLP sur la répartition et le phénotype des lymphocytes** soit complexe, il est probable que ce soit un des éléments importants qui explique son efficacité.

ii. Une diminution du complément

Chez les patients atteints de névrite optique, les EP et l'IA permettent une nette diminution des taux plasmatiques de C3 et C4. [38][39][37] Nous avons vu par ailleurs que les patients avec des biopsies de type II (ie avec la présence d'Ac et de complément dans les zones de démyélinisation) sont ceux qui répondent le mieux aux EP. Pour ces deux raisons, nous pouvons supposer que la diminution du complément a un rôle important dans l'efficacité de la plasmaphérese.

iii. Une action sur les cytokines

La plupart des études n'ont pas montré de modification significative des concentrations en cytokines suite à la PLP. Cela pourrait s'expliquer par une hyperproduction cytokinique réactionnelle lors du contact du sang avec le système de plasmaphérese.

En revanche, bien que leur rôle pathologique ne soit pas très clair, les **récepteurs solubles aux cytokines** ont une concentration diminuée après les EP. [40] L'IA permet par exemple une diminution de la concentration en récepteur soluble à l'IL2 chez les patients répondeurs à l'IA et pas chez les patients non répondeurs ($p=0,03$). Cette molécule impliquée dans la réponse Th1 pourrait donc avoir un lien avec l'efficacité de l'IA. [39]

L'IA permet aussi l'élimination de la **myelin basic protein** qui comme le récepteur soluble à l'IL2 jouerait un rôle dans la physiopathologie de la SEP. [39]

iv. Une action sur les cellules NK et les macrophages

Les patients atteints de SEP répondeurs aux EP ont **plus de cellules NK** et de **monocytes/macrophages** que les patients non répondeurs. [31] Cela est probablement corrélé au rôle des monocytes/macrophages qui est de phagocyter les complexes immuns.

De plus, dans certaines pathologies inflammatoires, l'**activité des cellules NK** est **augmentée** après réalisation d'EP. [41]

Pour ces deux raisons, nous pouvons supposer que l'efficacité de la PLP implique probablement les cellules NK et les macrophages.

v. Une plus grande efficacité des immunosuppresseurs

Suite à la PLP, le déficit en Ac entraînerait une hyperproduction compensatrice d'immunoglobulines en lien avec une augmentation du nombre et de l'activité des lymphocytes. [42][43][44] Cela pourrait entraîner une **plus grande efficacité des immunosuppresseurs** qui ciblent les lymphocytes. Plusieurs études semblent d'ailleurs montrer un bénéfice de l'association de la plasmaphérese à une thérapie immunosuppressive notamment dans le traitement de la SEP progressive. [45]

Chez les patients atteints de SEP, l'absence de réponse au traitement par Interferon (IFN) pourrait s'expliquer par la synthèse de molécules inhibitrices de l'IFN. Les EP pourraient permettre dans ce cas de **restaurer transitoirement l'efficacité du traitement par IFN** en éliminant ces Ac inhibiteurs de l'IFN. [46] Cependant, bien que ça soit très intéressant dans la compréhension de la physiopathologie, il est sans aucun doute plus simple et efficace de débiter un traitement de seconde ligne que de faire des séances de PLP pour restaurer l'efficacité de l'IFN.

vi. Un apport en éléments déficients

Lorsque le plasma frais congelé est utilisé comme soluté lors des EP, il permet d'apporter des constituants sanguins manquants comme des facteurs anti-inflammatoires. A ce jour, aucune étude n'a encore comparé la récupération visuelle après EP avec perfusion de plasma frais congelé à la récupération visuelle après EP avec perfusion d'albumine.

d. Conclusion

Les données actuelles concernant le mécanisme d'action de la PLP en traitement des NO sont peu nombreuses. L'efficacité de la plasmaphérèse ne se résume pas à la simple **élimination des immunoglobulines** et implique probablement une **modulation du système immunitaire plus complexe**. Bien que les premiers échanges plasmatiques aient été réalisés il y a plus de 100 ans, beaucoup de questions demeurent encore aujourd'hui sans réponse :

Comment la PLP est-elle capable de traiter des pathologies comme la SEP ou la NMOSD alors que les auto-anticorps sont situés à l'extérieur du réseau vasculaire ? Le mécanisme d'action diffère-t-il en fonction de la technique utilisée (centrifugation, filtration, IA...) ? La filtration des cytokines, difficilement évaluable compte tenu de sa faible demi-vie et de son large volume de distribution, est-elle un des éléments clés expliquant l'action de la PLP ?

Toutes ces interrogations soulignent la nécessité de mener des études fondamentales afin de comprendre un peu mieux cette thérapeutique qui est pourtant de plus en plus utilisée.

II. Revue systématique et méta-analyse : plasmaphérèse et névrite optique primitive

En 1999, grâce à une étude randomisée contrôlée en double aveugle, Weinshenker et al sont les premiers à montrer que les EP permettent une diminution significative du handicap dans le traitement des poussées de maladies inflammatoires primitives (SEP, NMO, myélite...) résistantes aux CTC. [47] Plusieurs études prospectives et rétrospectives ont depuis confirmé la supériorité d'un traitement par CTC puis PLP vs CTC seuls. [48][49][50]

Une méta-analyse récente a montré que l'IA est efficace dans 76.6% (95%CI 63.7–89.8%) des cas et les EP dans 80.6% (95%CI 69.3–91.8%) des cas pour **traiter une atteinte neurologique inflammatoire primitive**. [51] Une autre méta-analyse portant sur les NMOSD a montré que la **récupération complète du déficit** à la sortie et à 6 mois de suivi est respectivement 3,02 fois et 1,68 fois **plus fréquente après un traitement par CTC puis EP par rapport à un traitement par CTC seuls**. [52]

Il est également intéressant de citer une autre étude qui a inclus rétrospectivement 871 poussées de NMOSD. Les patients ont été traités par corticoïdes intraveineux, EP, IA, corticoïdes intrathécales ou IgIV. [53] Que ce soit en 1^{ère}, en 2^e ou en 3^e ligne, cette étude a montré un bénéfice thérapeutique statistiquement significatif ($p < 0,001$) à réaliser la PLP. Cette relation a été retrouvée dans l'ensemble de la population incluse et dans le sous-groupe « névrite optique ». Les auteurs concluent donc sur l'importance de réaliser un traitement de 2^e voire de 3^e ligne et de ne pas se contenter d'un échec d'un premier traitement. [53]

Dans les études que nous avons citées, les auteurs s'intéressent aux atteintes neurologiques inflammatoires en général (NMOSD, SEP...) et non spécifiquement aux NO. Dans la NMOSD, certaines études semblent suggérer que les NO répondent mieux aux EP que les autres atteintes neurologiques telles que les myélites. [54][53] Cette relation n'est néanmoins pas retrouvée dans toutes les études. [55] Le fait que la PLP soit efficace pour traiter une grande variété d'atteintes neurologiques inflammatoires ne signifie pas nécessairement qu'elle soit efficace aussi en traitement des NO.

1. Méthodologie _ revue systématique et méta-analyse

Afin d'avoir une réponse fiable et rigoureuse à la question « la plasmaphérèse est-elle efficace en traitement aigu des névrites optiques », nous avons réalisé une **revue systématique** de la littérature selon la **méthode PRISMA**. [56] Nous avons ainsi isolé l'ensemble des **articles qui évaluent la récupération visuelle après PLP**.

Un premier investigateur a recherché sur la base d'information PubMed l'ensemble des articles parus entre janvier 2000 et juin 2022 correspondants aux mots clés Optic Neuritis / Neuromyelitis optica / MOG antibody disease associés à Plasma exchange / Apheresis / Immunoabsorption / PLEX / Plasmapheresis.

		<i>Nombre articles (n=1846)</i>
Optic neuritis	Plasma exchange	349 + 379 + 50
	Apheresis	191 + 197 + 20
Neuromyelitis optica	Immunoadsorption	30 + 43 + 5
MOG antibody disease	PLEX	21 + 23 + 4
	plasmapheresis	246 + 259 + 29

Figure 10 : Identification des articles de la revue systématique "Plasmaphérèse en traitement des NO"

Afin d'augmenter la fiabilité du recueil, une **double sélection** des études d'intérêt a été réalisée par un deuxième investigateur **ophtalmologiste expert** qui a vérifié la sélection des études sur un échantillon obtenu de façon aléatoire. Lorsque nous recherchons « Optic neuritis apherisis » sur Pubmed, 191 articles ont été publiés entre janvier 2000 et juin 2022. A l'aide d'un générateur de nombres aléatoires, nous avons sélectionné 50 articles parmi ces 191 articles. [57] Le deuxième investigateur a alors identifié parmi les 50 articles ceux que nous pouvions inclure dans la revue systématique. Cette deuxième revue systématique sur un échantillon aléatoire d'articles permet de vérifier que la sélection des articles a été réalisée correctement sur cet échantillon et donc par extension que l'ensemble de la revue systématique est bien fiable et exhaustif. Les articles qui ont été isolés par seulement un des deux investigateurs ont fait l'objet d'une discussion afin d'être ou non inclus.

Numéros Pubmed des articles inclus pour la double lecture :

136, 137, 139, 149, 151, 156, 160, 164, 168, 177, 178, 180, 181, 187

Figure 11 : Identification aléatoire des articles de la double lecture

Certains articles expriment des pourcentages de patients avec une récupération visuelle significative tandis que d'autres articles présentent les valeurs d'AV avant et après PLP. La définition de « récupération visuelle significative » peut être variable d'un article à l'autre mais elle correspond le plus souvent à un gain d'AV supérieur à 2 logMAR ou supérieur à 2 VOS. L'échelle Visual Outcome Scale (VOS) est une échelle numérique allant de 0 (AV=10/10 sans scotome) à 7 (pas de perception lumineuse). Elle est utilisée notamment dans l'évaluation de l'AV des patients atteints de SEP. Dans certaines études, la « récupération visuelle » est classée selon une échelle analogique qualitative en inexistante, faible, moyenne, bonne ou complète. [58]

En nous intéressant seulement aux articles présentant des valeurs chiffrées d'AV et en faisant une moyenne des valeurs avant et après PLP, nous pouvons évaluer la **récupération visuelle** attendue **après PLP** au cours des **6 premiers mois**.

Cependant, même si nous mettons en évidence une amélioration de l'AV, comment être certain qu'elle soit due à la PLP et non à la récupération visuelle spontanée après un épisode de NO aigue ?

Afin de répondre à cette question, nous avons isolé les articles qui comparent la **récupération visuelle après CTC et PLP** (EP ou IA) **vs après corticothérapie seule** dans le traitement aigu des névrites optiques primitives. Pour cela, tous les **essais comparatifs** ont été inclus : les essais contrôlés randomisés, les études de cohorte et les études cas-témoins. Les essais non contrôlés, revues de la littérature, séries de cas, études qualitatives, études sur l'animal ou en laboratoire ont été exclus. Nous avons inclus seulement les essais comparatifs car sans groupe contrôle, il est impossible de savoir si l'amélioration visuelle est liée à la PLP ou à l'histoire naturelle de la maladie.

Afin d'avoir une évaluation quantitative précise de l'effet de la PLP, nous avons calculé un odds ratio à partir de l'ensemble des NO des études comparatives incluses. Il reflète la probabilité de récupération visuelle significative en fonction de l'utilisation ou non de la PLP. L'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio a été calculé selon la méthode de Miettinen. [59] En cas d'intervalle de confiance de l'odds ratio strictement supérieur à 1, nous pouvons ainsi conclure à une **efficacité significative de la PLP** avec un **p<0,05**.

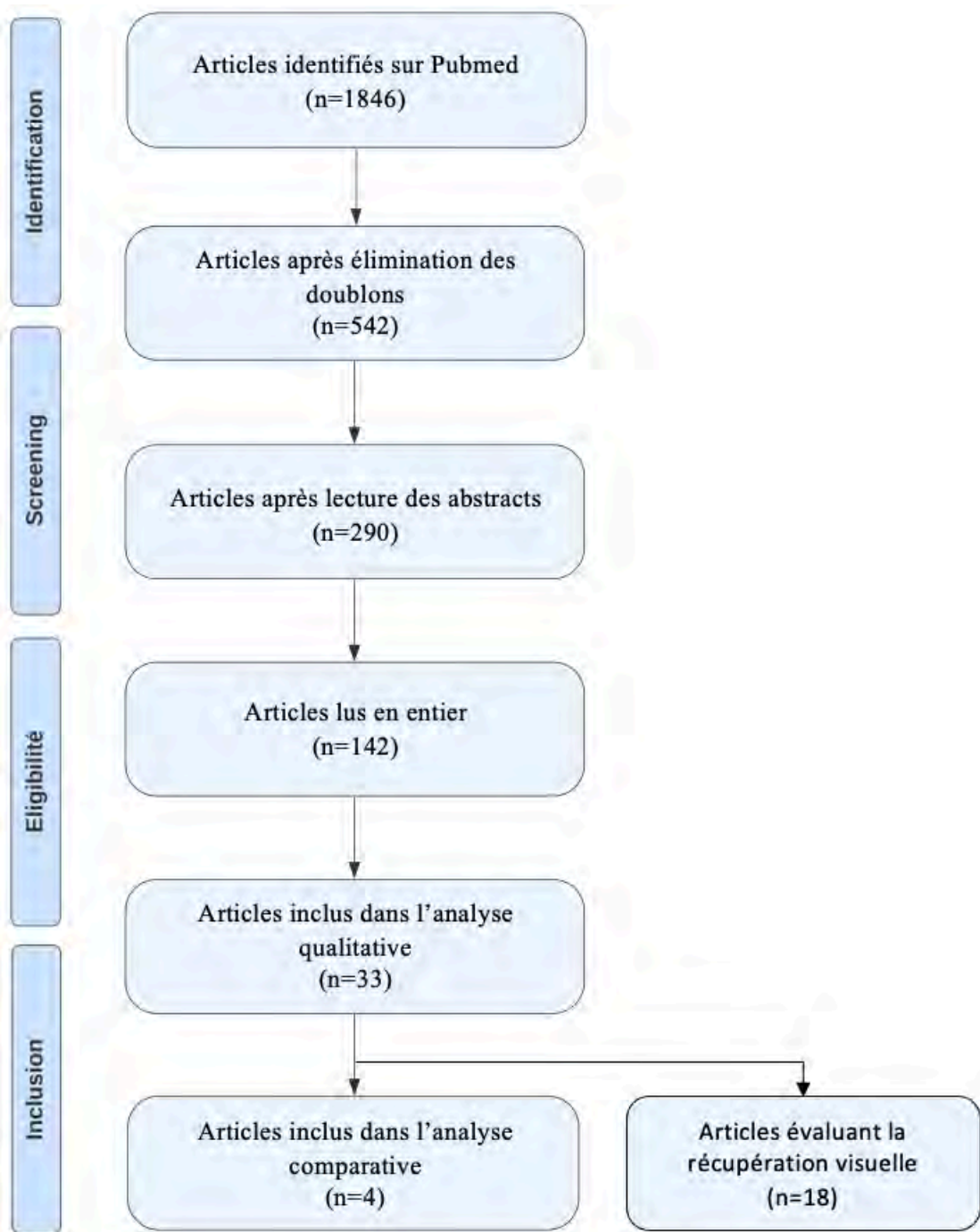


Figure 12 : Diagramme de flux de la revue systématique « Plasmaphérese en traitement des NO »

2. Résultats _ revue systématique et méta-analyse

a. Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérèse

A l'issue de la revue systématique, nous avons identifié 33 articles d'intérêt qui sont présentés dans le tableau ci-dessous. La méthodologie est détaillée un peu plus en partie Annexe. Parmi les 50 articles inclus dans la relecture, **aucune discordance** n'a été notée **entre les deux investigateurs** concernant les articles à inclure dans l'analyse qualitative ou quantitative.

Articles inclus dans la revue systématique PLP							
Article	Année	Nombre NO	Méthodologie	Nombre médian séances	Volume plasma (V)	Patients avec récupération visuelle significative	Principales limites
[60]	2004	10	Rétrospective	5	1 V	70 % à M1 90 % à >M6	Nombre patients
[28]	2007	3 NMOSD	Rétrospective	4	2L	30%	Nombre patients
[61]	2008	13 SEP	Rétrospective	5	1,5 V	92 % à M1 100% à M1-M6	Nombre patients/Suivi hétérogène
[62]	2009	4 2 NOI/2 SEP	Rétrospective	6	1,5 V	25 % < M1 75 % > M1	Nombre patients, pas de groupe contrôle
[63]	2011	14	Rétrospective			33 % <M6	Nombre patients
[64]	2012	23 12 NOI/1 NMOSD/10 SEP	Rétrospective	5	3 L	J7 : 22% : faibles répondeurs 48 % : bons à très bons répondeurs 70 % à M1-M6	Patients hétérogènes
[50]	2012	16 NMOSD	Rétrospective Comparative	5	1 V	87,5 %	Nombre patients, Pas de SD**
[39]	2012	11 SEP	Prospective	5 IA	2,5 L	72 % à M6	Nombre patients
[65]	2013	9 NO	Rétrospective			33 %	Nombres patients Début EP tardif (20j)
[24]	2013	8 NMOSD	Rétrospective	6 double filtration	1,25 V	50 % < M1 78 % à M6	Pas de groupe contrôle
[66]	2016	34 SEP	Rétrospective	5	1,5 V	56 % à M6	Pas de groupe contrôle
[67]	2016	32 SEP	Rétrospective multicentrique	5,4 IA	2 à 2,5L	84 % à M1	Pas de groupe contrôle
[54]	2017	48 NMOSD	Rétrospective	5	1 V	Récupération complète : 5 % quand PLP > J21 50 % quand PLP < J2	Pas de groupe contrôle
[68]	2017	11 NMOSD	Rétrospective	?	?	82 % à la sortie	Pas de groupe contrôle
[26]	2017	24	Rétrospective	5	0,7 V	M6 : 79 %	Pas de groupe contrôle
[69]	2018	15 NMOSD	Rétrospective	5	1 V	<M1 : 89 % M6 : 67 %	Nombre patients/Pas de groupe contrôle
[55]	2018	8	Rétrospective	2 à 7	1 V	37 % : pas d'amélioration 63 % amélioration légère à modéré 0 % amélioration modérée à importante	Nombre patients/pas de donnée chiffrée d'AV
[70]	2018	NMOSD 6 CTC seuls 9 CTC + EP	Rétrospective Comparative			33% des CTC + EP	Nombre patients
[71]	2018	6 (5 SEP et 1 NMOSD) enceintes	Rétrospective	5,3 IA	2 L	80 %	Nombres patients
[72]	2019	23 NMOSD	Ambispective	4	1 V	100 %	Nombre séances
[73]	2019	18 SEP	Rétrospective	5	1,14 V	M1 : 89% M6 : 94 %	Pas de groupe contrôle
[74]	2019	35 NO pédiatriques	Rétrospective	5,5	1 V	fin PLP : 66% M3 : 81,5 % M6 : 85 %	Pas de groupe contrôle

[75]	2019	NMOSD + SEP 34 IA 23 EP	Rétrospective	5-7	EP : 1 V PLP : 2,5L	sortie : 70,2 %	Pas de groupe contrôle
[76]	2019	9 SEP	Rétrospective	5	EP	M1 : 77%	Nombre, pas de groupe contrôle
[77]	2019	44 NO	Rétrospective	3-5	EP	64 %	Pas de groupe contrôle
[58]	2020	15 SEP	Prospective, randomisée comparative , double aveugle	6	1 V	EP : 50 % récupération complète Sham : 0 % récupération complète	Nombre patients
[78]	2020	7 NMOSD	Prospective Randomisée Comparative	5	1 V	CTC puis EP : 60 % CTC + EP : 80 %	Nombre patients
[79]	2020	37 NOI	Prospective	5 double filtration	1,25 V	73% à la sortie	Pas de groupe contrôle
[80]	2020	12 NO	Rétrospective	8		sortie : 42% M1-M6 : 72 %	Nombre patients, Pas de groupe contrôle
[81]	2020	20 NO	Rétrospective	5	1 V	57 %	Pas de groupe contrôle
[82]	2021	143 NMOSD (42 LPE 101 EP)	Rétrospective	5	1-1,2 V	LPE : 76 % EP : 83 %	Pas de groupe contrôle
[83]	2021	43 NO	Rétrospective	5	1,4 V	49 % à la sortie	Pas de groupe contrôle
[37]	2021	47 NMOSD 13 CTC seuls 15 EP 19 IA	Rétrospective , multicentrique Comparative			CTC : 12 % IA : 45 % EP : 40 %	Rétrospective , nombre patients

Figure 13 : Articles inclus dans la revue systématique « plasmaphérèse en traitement des névrites optiques »

Bien que les études comparatives soient rares, les études non contrôlées qui évaluent la récupération visuelle après PLP sont plus nombreuses. La plupart de ces études comparent l'acuité visuelle avant et après PLP. Parmi ces 33 études, on note une grande variabilité concernant les échelles d'AV, les délais de recours à la PLP, les volumes échangés et le nombre de séances. Il est donc assez difficile de comparer directement les résultats.

En convertissant l'ensemble des valeurs d'AV en logMAR, nous pouvons néanmoins évaluer l'AV avant PLP et la comparer à l'AV après PLP. Les valeurs chiffrées d'AV sont disponibles dans 18 des 33 articles de notre revue systématique. En faisant une moyenne des valeurs d'AV de 538 NO au total, nous pouvons avoir une idée assez juste de l'évolution de l'AV après PLP.

Acuité visuelle avant et après plasmaphérèse (logMAR)					
Article	Nombre NO (n=538)	AV pré-PLP (n=538)	AV < M1 (n=514)	AV M3 (n=103)	AV M6 (n=162)
[61]	13	0,55	/	0,2	/
[24]	8	1,5	0,85	/	0,3
[50]	16	1,3	0,4	/	/
[39]	11	1	0,15	0,1	0,1
[66]	34	1,87	0,75	/	/
[54]	48	0,85	0,11	/	/
[68]	11	1,85	0,7	/	0,3
[69]	15	1,30	0,87	0,72	0,73
[70]	9	2,41	2,13	/	/

[72]	23	1,78	1,26	/	/
[74]	35	0,8	0,3	0,1	0,1
[75]	57	0,75	0,4	/	0,25
[78]	7	2,65	/	2,1	1,9
[79]	37	3,4	1,7	/	/
[82]	143	1,85	1,6	/	/
[67]	32	0,7	0,22	/	/
[71]	5	1,5	0,18	/	/
[76]	34	1,3	0,5	0,2	0,1
AV moyenne (logMAR)	/	1,51	0,88	0,32	0,30
AV moyenne (décimale)	/	0,3/10	1,3/10	4,8/10	5,0/10

Figure 14 : Évolution de l'acuité visuelle au cours du temps

Nous constatons une **franche amélioration visuelle** après PLP qui **se poursuit** au cours du temps jusqu'à atteindre un **plateau** aux alentours de **6 mois**.

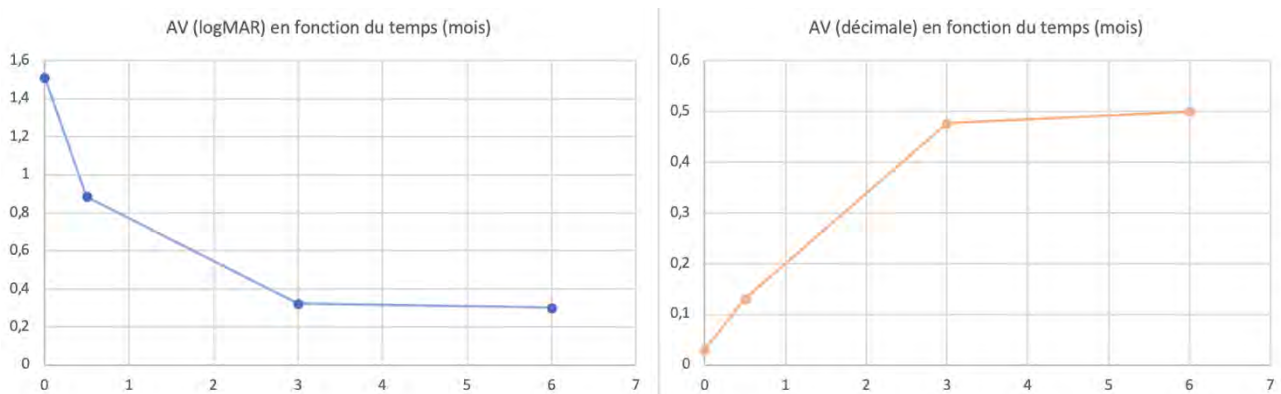


Figure 15 : Évolution de l'acuité visuelle au cours du temps (mois)

b. Méta-analyse : récupération visuelle après PLP+CTC vs après CTC seuls

Lors de la revue systématique, nous avons identifié 4 études contrôlées qui comparent la récupération visuelle de patients traités par PLP associée aux CTC à des patients traités par CTC seuls. [50][70][58][37] Grâce à l'aide des auteurs, nous avons pu récupérer une partie des données brutes manquantes. En regroupant les résultats des 4 études incluses, une méta-analyse permet d'augmenter la puissance statistique (130 patients inclus au total), la validité externe (patients variés sur le plan étiologique, ethnique, du sexe, de l'âge...) et ainsi d'avoir une idée plus précise sur l'efficacité de la PLP. Les caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Groupe CTC	Groupe CTC+PLP
Nombre patients	70	60
Age (ans)	40,0	38,7
Sexe (♀/♂)	83%	84%
Délai avant traitement (jours)	7,4	10,6
Acuité visuelle initiale décimale	<1/10	<1/10
NO SEP	9%	15%
NO NMOSSD	91%	85%

Figure 16 : Caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse

En dehors du délai avant CTC qui est 1,4 fois plus important dans le groupe CTC+PLP que dans le groupe CTC, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Dans notre méta-analyse, nous avons défini la « récupération visuelle significative » de façon composite par « une AV $\geq 0,5$ ou une amélioration de l'AV ≥ 2 VOS ou une amélioration de l'AV intermédiaire à totale ». Nous n'avons pas pu définir un critère de jugement principal uniforme car les données brutes d'AV ne sont disponibles que dans une seule étude. [70] Nous avons donc pris en compte la définition de « récupération visuelle significative » de chacune des 4 études.

Odds Ratios
Récupération visuelle après CTC+PLP vs après CTC seuls.

CTC seuls		CTC + PLP			OR	IC 95 %	Poids
réponse +	réponse -	réponse +	réponse -				
14 (39%)	22 (61%)	12 (75%)	4 (25%)	Merle et al.	4,71	(1,3;17,6)	40 %
3 (25 %)	9 (75%)	0 (0 %)	4 (100 %)	Srisupa et al.	0	(0;0)	12 %
6 (67 %)	3 (33%)	4 (67%)	2 (33%)	Brochet et al.	1,00	(0,1;8,9)	12 %
2 (15%)	11 (85 %)	11 (32 %)	23 (68 %)	Qiu et al.	2,63	(0,5;14)	36 %
25 (36 %)	45 (64 %)	27 (45 %)	33 (55 %)	Méta-analyse	1,47	(0,73;2,96)	100 %

OR : Odds ratios, IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %, réponse + : récupération visuelle, réponse - : absence de récupération visuelle

Figure 17 : Odds Ratios comparant la récupération visuelle après un traitement par CTC+PLP par rapport à un traitement par CTC seuls

Cette analyse permet de conclure qu'en cas de NO cortico-résistante, un traitement par PLP permet une récupération visuelle significative chez 45% des patients contre 36 % des patients en l'absence de traitement supplémentaire. Nous n'avons cependant pas réussi à mettre en évidence de différence significative ($p < 0,05$) entre les deux traitements. Cela s'explique peut-être par des effectifs trop faibles (130 NO) ou un biais à l'inclusion des patients (délai avant CTC plus long dans le groupe CTC+PLP que dans le groupe CTC).

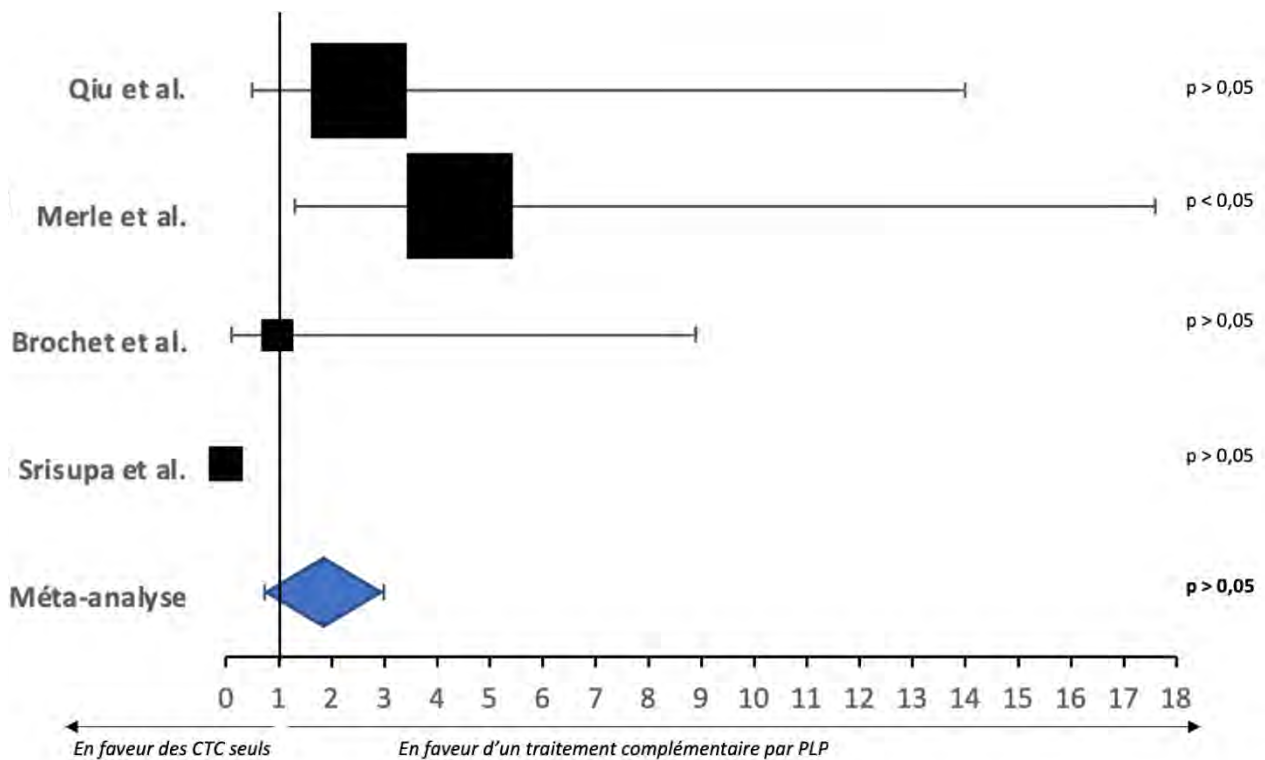


Figure 18 : Forest Plot présentant les odds ratios sur la récupération visuelle après CTC+PLP par rapport aux CTC seuls

Bien que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence significative, pouvons-nous tout de même évaluer l'efficacité de la plasmaphérèse ?

c. Méta-analyse : récupération visuelle après plasmaphérèse

Dans la méta-analyse réalisée plus haut, nous avons inclus seulement 4 études car les études non contrôlées ont été exclues. Cette méthode est certes plus rigoureuse mais elle entraîne une diminution considérable du nombre de NO incluses.

Afin de réaliser une synthèse statistique de l'ensemble des 33 études, nous avons réalisé une troisième méta-analyse évaluant le pourcentage de patients qui ont une bonne récupération visuelle à moins d'un mois et à 6 mois de la PLP. Comme énoncé auparavant, cette étude comporte pour principal biais d'inclure des études non contrôlées. En effet, comment pouvons-nous être certain que la récupération visuelle soit due à la PLP et non pas à l'évolution spontanée de la NO ou à un effet retard de la corticothérapie ? Les études incluses sont de plus très hétérogènes, notamment concernant la définition de « récupération visuelle significative » qui est le critère de jugement principal. Enfin, comme toute revue systématique, elle comporte un biais de publication. Les études qui montrent une efficacité de la PLP ont en effet plus de chance d'être publiées que les études ne montrant pas d'efficacité.

Néanmoins, en regroupant les résultats de **33 études** parues entre 2004 et 2021, cette méta-analyse permet d'augmenter la puissance statistique (**665 NO** incluses), la validité externe (patients variés sur le plan étiologique, ethnique, du sexe, de l'âge...) et d'avoir ainsi une idée plus précise de l'efficacité de la PLP. Cette méta-analyse semble ainsi montrer que la PLP est efficace puisqu' à moins d'**1 mois** et à **6 mois**, **67,6 %** ^{95%IC (64,1;71,2)} et **76,7%** ^{95%IC (71,0;82,6)} des patients traités ont une « **récupération visuelle significative** ».

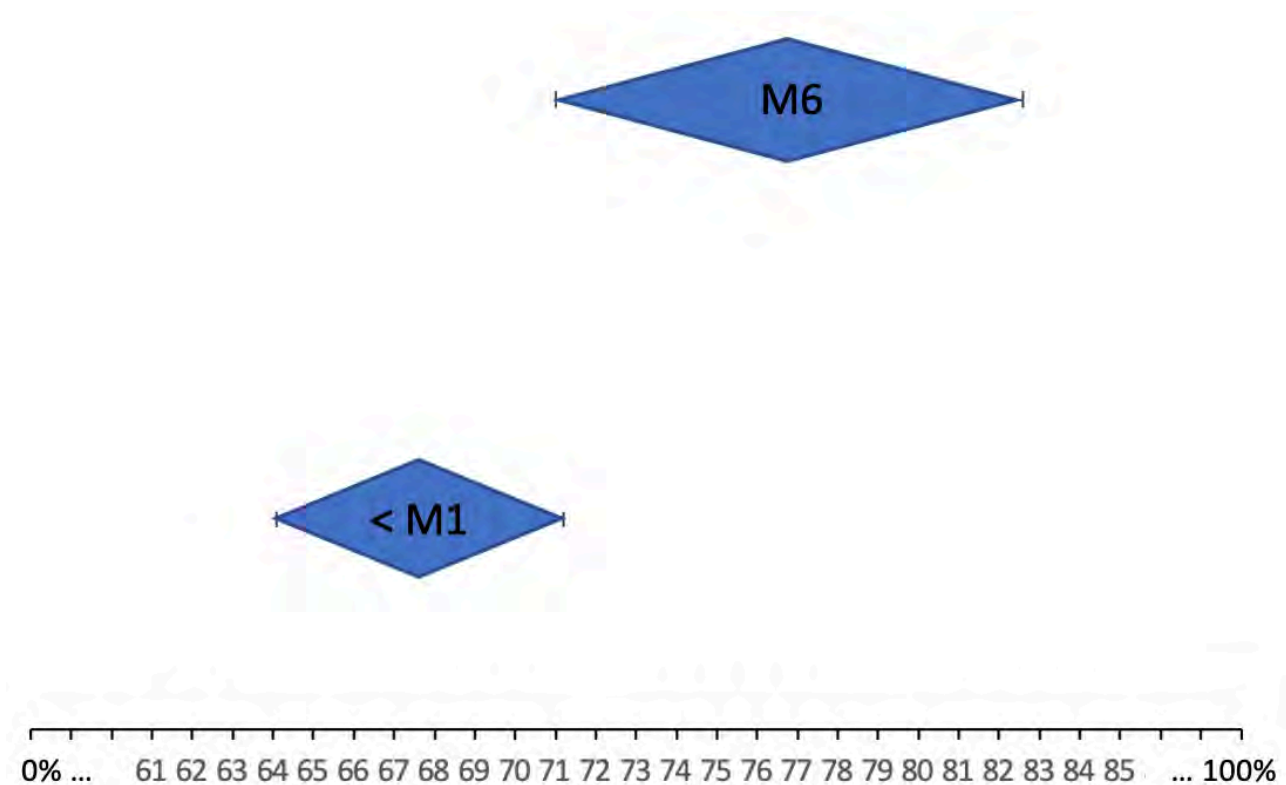


Figure 19: Forest plot illustrant les pourcentages de patients avec une récupération visuelle significative à moins d'1 mois et à 6 mois de la PLP

La PLP peut même être efficace lorsque l'AV est effondrée. Dans une étude parue en 2019, les 3 patients qui n'avaient plus de perception lumineuse à la fin des CTC ont eu une amélioration visuelle suite à la PLP. [72]

En plus d'améliorer l'acuité visuelle, les EP et l'IA permettent aussi une amélioration de la vision des contrastes, de la vision des couleurs et des PEV. [61] [50]

Environ 2 mois après une poussée de NO, on observe une diminution de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes originaires des cellules ganglionnaires (RNFL). [84] L'étude OCT des patients montre que les EP permettent de limiter la perte en fibres nerveuses optiques : les patients qui ont eu des EP ont une épaisseur RNFL significativement plus importante en temporal (44,5 vs 38,5 um) que les patients non traités. Cette épaisseur RNFL est par ailleurs corrélée à la sensibilité au contraste ainsi qu'à l'AV. [50]

Certains auteurs se sont intéressés à l'effet des EP sur l'aspect des lésions à l'IRM. Ils ont remarqué que les patients traités par EP ont une diminution significative de taille et d'intensité des

lésions en séquence T2 à l'IRM réalisée 3 mois après la poussée. [49] Néanmoins, cela a peu d'implication pratique puisqu'ils n'ont pas retrouvé de corrélation entre la récupération visuelle et cette « **amélioration radiologique** ». Il semble donc beaucoup plus intéressant de s'intéresser à la récupération clinique que radiologique pour évaluer l'efficacité de la PLP. [85]

d. Efficacité de la plasmaphérèse en fonction de l'étiologie

En moyenne, 1,5 poussée de NO suffit pour entraîner la cécité chez un patient atteint de NMOSD. A l'inverse, même en l'absence de traitement, la plupart des NO SEP ont une très bonne récupération : 72 % des patients ont une AV $\geq 10/10$ à 15 ans de suivi et seulement 1% des patients atteints de SEP ont une AV $< 1/10$ à 10 ans de suivi. De découverte plus récente, les NO liées au MOGAD ont un pronostic intermédiaire puisque 15% des patients ont une AV $< 1/10$ à 10 ans. [1][13]

C'est probablement en raison du mauvais pronostic visuel que la PLP est plus facilement utilisée dans le traitement des NO NMOSD ou des NO MOGAD que des NO SEP. Faut-il pour autant restreindre l'utilisation de la PLP aux NMOSD et aux MOGAD ? Faut-il aussi traiter par PLP les NO liées à la SEP ou les NOI ?

i. *Névrites optiques liées aux NMOSD vs névrites optiques liées à la SEP*

La plupart des études de notre revue systématique évalue la PLP en traitement des NO NMOSD car elles sont particulièrement sévères et résistent souvent aux CTC. Quelques études évaluent cependant la PLP en traitement des NO liées à la SEP. La PLP est-elle efficace quelle que soit l'étiologie de la NO? Afin de répondre à cette question, nous avons étudié l'évolution de l'AV en fonction de l'étiologie.

NO NMOSD : Acuité visuelle avant et après plasmaphérèse (logMAR)					
Article	Nombre NO (n=281)	AV pré-PLP (n=281)	AV < M1 (n=274)	AV M3 (n=22)	AV M6 (n=41)
[24]	8	1,5	0,85	/	0,3
[50]	16	1,3	0,4	/	/
[54]	48	0,85	0,11	/	/
[68]	11	1,85	0,7	/	0,3
[69]	15	1,30	0,87	0,72	0,73
[70]	9	2,41	2,13	/	/
[72]	23	1,78	1,26	/	/
[78]	7	2,65	/	2,1	1,9
[82]	143	1,85	1,6	/	/
[71]	5	1,5	0,18	/	/
AV moyenne (logMAR)	/	1,64	1,15	1,16	0,73
AV moyenne (décimale)	/	0,2/10	0,7/10	0,7/10	1,9/10

NO SEP : Acuité visuelle avant et après plasmaphérèse (logMAR)					
Article	Nombre NO (n=104)	AV pré-PLP (n=104)	AV < M1 (n=91)	AV M3 (n=24)	AV M6 (n=11)
[61]	13	0,55	/	0,2	/
[39]	11	1	0,15	0,1	0,1
[66]	34	1,87	0,75	/	/
[67]	32	0,7	0,22	/	/
[71]	5	1,5	0,18	/	/
[76]	34	1,3	0,5	0,2	0,1
AV moyenne (logMAR)	/	1,20	0,40	0,15	0,1
AV moyenne (décimale)	/	0,6/10	3,9/10	7,0/10	7,9/10

Figure 20 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérèse en fonction de l'étiologie

Quelle que soit l'étiologie, nous constatons une **récupération visuelle** significative après PLP. Néanmoins, il est intéressant de constater que la **récupération visuelle** est bien **supérieure** en cas de **NO SEP** qu'en cas de **NO NMOSD**. L'AV à 6 mois est améliorée d'un facteur 12 contre seulement d'un facteur 2 respectivement dans les groupes SEP et NMOSD.

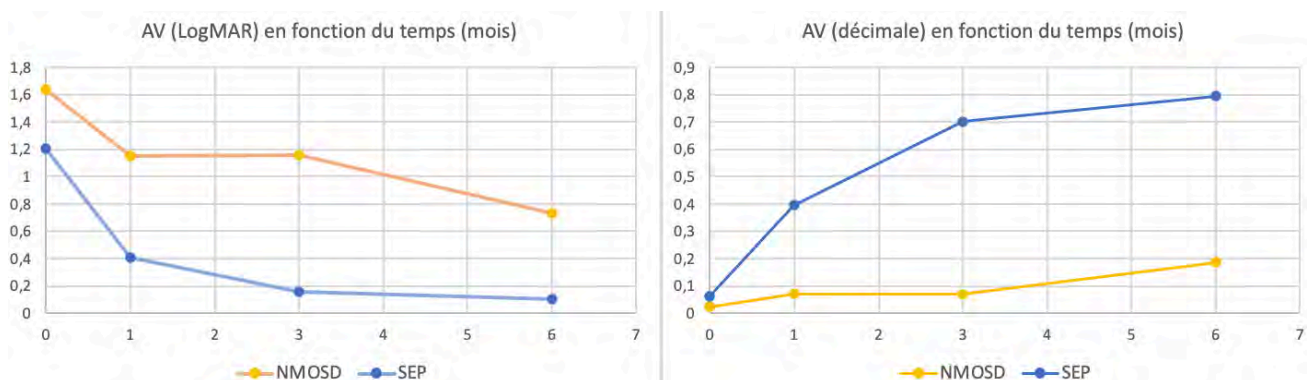


Figure 21 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérèse en fonction de l'étiologie

D'autres études confirment qu'un traitement additionnel par PLP des NO SEP cortico-résistantes permet une meilleure récupération visuelle qu'un traitement par CTC seuls. [62][73][31][58] A noter que ces études n'ont pas été incluses dans la méta-analyse du fait de l'absence de données d'AV chiffrées.

Les NOI, NO MOGAD, NO pédiatriques ou encore les NO pendant la grossesse sont beaucoup plus rares. La PLP est-elle efficace aussi en traitement de ces NO ?

ii. Névrites optiques idiopathiques et NO liées à la MOGAD

Les études portant sur les NOI sont peu nombreuses mais elles semblent toutes montrer une certaine efficacité de la PLP. [64][79] Il ne faut pas non plus oublier qu'une NO considérée comme idiopathique peut être attribuée à une NMOSD ou une MOGAD un certain temps après la poussée. Il

est aussi possible que dans les années à venir, nous découvrons d'autres Ac qui soient également des marqueurs pronostiques de gravité.

En raison de la découverte plus récente de cette étiologie, aucun article n'a montré spécifiquement l'efficacité de la PLP en traitement des NO MOGAD. Néanmoins, la majorité des experts considèrent qu'elle est efficace et recommandent son utilisation en cas de NO particulièrement sévère ou en l'absence de récupération après les CTC. [86][87][88][89]

iii. Névrites optiques pédiatriques

Les NO chez l'enfant sont bien plus rares que chez l'adulte avec une prévalence estimée entre 0,15/100 000 et 1/100 000. [13] Elles sont plus fréquentes chez l'adolescent que chez le jeune enfant et elles sont plus souvent bilatérales. Elles sont associées à un œdème papillaire dans deux tiers des cas et sont souvent associées à des céphalées. Il n'est pas rare qu'elles soient précédées d'un épisode fébrile ou d'une vaccination. Comme chez l'adulte, le traitement de première intention consiste le plus souvent en l'administration de boli quotidiens séquentiels de corticoïdes haute dose (CTC). En l'absence de réponse aux CTC ou en présence d'atypie, la PLP est parfois utilisée chez l'enfant.

En raison de la faible prévalence des NO pédiatriques, les études sur la PLP sont peu nombreuses et elles portent sur peu de patients. [90][74][91] Dans une étude parue en 2019, 35 NO pédiatriques sont traitées par des EP. A 6 mois, 85 % des enfants ont une récupération visuelle significative. [74] Dans une autre étude parue en 2013, que ce soit suite aux EP ou à l'IA, les 7 enfants traités ont une amélioration significative de l'AV à 3 mois. [91] D'autres études suggèrent également que lorsqu'elle est réalisée par une **équipe entraînée**, la **plasmaphérèse chez l'enfant** est un traitement **efficace**. [67][68]

iv. Névrites optiques chez la femme enceinte

Classiquement, la grossesse est souvent perçue comme une période d'accalmie pour les patientes atteintes de SEP. Le risque de complications lors de la grossesse n'est pas plus important que dans la population générale et la grossesse n'a pas d'impact à long terme sur la progression de la maladie. Néanmoins, 1/4 des patientes atteintes de SEP ont une poussée inflammatoire lors de la grossesse et 1/3 auront une poussée dans les 3 mois après l'accouchement. [93] Le traitement de la SEP est d'autant plus délicat que beaucoup de traitements de fond sont contre-indiqués ou à utiliser avec précaution lors de la grossesse.

Quant à la NMOSD et la MOGAD, il semble que l'activité ne soit pas modifiée par la grossesse mais qu'elle soit augmentée en post-partum. [94]

L'emploi des corticoïdes haute dose lors du premier trimestre de grossesse est particulièrement risqué compte tenu d'une possible tératogénicité et d'une augmentation du risque de fausse couche, de prématurité et de petit poids de naissance. A partir du deuxième trimestre, l'utilisation des CTC est moins risquée. Après l'accouchement, ils peuvent diminuer la production de lait maternel.

Une revue systématique incluant 279 études a montré que les EP et l'IA sont bien tolérés chez la femme enceinte. [95] Les études évaluant spécifiquement la PLP en traitement des NO au cours de la grossesse sont cependant peu nombreuses. Dans une étude parue en 2018, sur 6 patientes (5 SEP, 1 NMOSD) traitées pour une NO durant la grossesse, 5 patientes ont eu une amélioration visuelle significative après IA. [71] Dans une autre étude multicentrique, 13 patients dont 4 patientes enceintes ont eu un traitement par IA en première intention en raison d'une contre-indication à la corticothérapie. [67] Tous les patients ont eu une amélioration visuelle significative et ont bien toléré le traitement.

Ces études semblent donc suggérer que la **plasmaphérèse** pourrait être un **traitement** de première ligne **efficace** et **bien toléré** notamment lors du premier trimestre de grossesse compte tenu du risque important de la corticothérapie haute dose.

v. *Synthèse des bénéfices de la plasmaphérèse en traitement aigu des névrites optiques primitives*

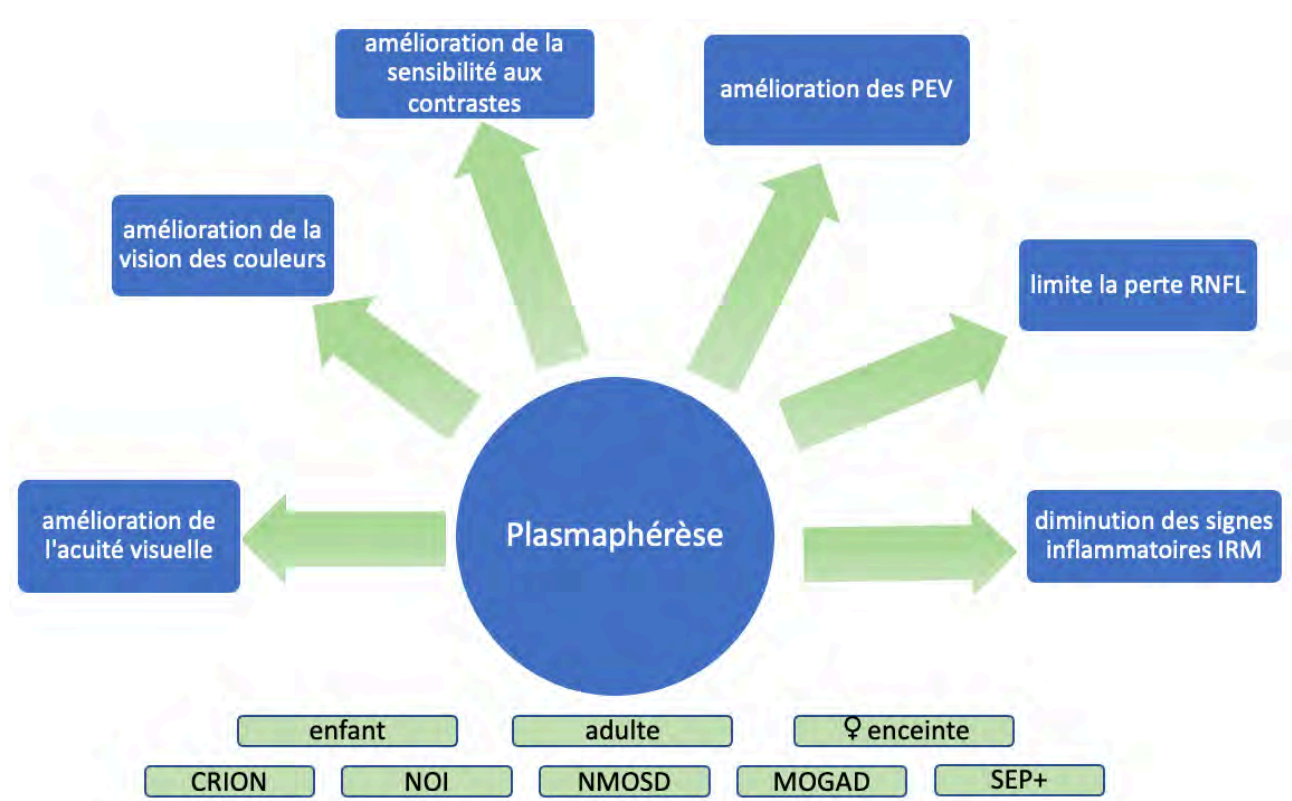


Figure 22 : Synthèse des bénéfices de la PLP en traitement aigu des NO

e. Les facteurs prédictifs de réponse à la plasmaphérèse

Nous avons vu que la PLP peut permettre une amélioration visuelle quels que soient l'étiologie, l'âge et même chez la femme enceinte. Néanmoins, existe-t-il des facteurs pronostiques de récupération visuelle ?

i. *Facteurs pronostiques liés au patient*

- Séquelles visuelles antérieures

Un **déficit visuel préexistant peu important**, une **durée moins importante de la maladie** ainsi qu'un **nombre faible de poussées antérieures de NO** sont statistiquement **associés** à une **meilleure récupération visuelle** après PLP chez l'adulte et chez l'enfant. [24][54][96][79][65][74] Cela s'explique probablement par le fait que les patients qui ont déjà eu des lésions du nerf optique dans le passé ont un potentiel de récupération moins important. Ces lésions préexistantes du nerf optique sont d'ailleurs aussi des facteurs pronostiques de mauvaise réponse aux corticoïdes. [72]

Le nombre important de poussées antérieures peut aussi être corrélé à une faible épaisseur du RNFL. [66] Ainsi, un **RNFL très diminué** peut être considéré comme un **facteur péjoratif** de réponse à la PLP.

- Caractéristiques démographiques

Les patients **jeunes** semblent avoir une **meilleure récupération visuelle**. [54][79][75][47]. Cela pourrait s'expliquer par une remyélinisation moins efficace chez les sujets âgés. Une étude expérimentale suggère que cela serait possiblement lié à un recrutement et une différenciation des précurseurs des oligodendrocytes moins efficaces chez les personnes âgées. [97]

Le sexe n'est probablement pas un facteur pronostique et la plupart des études n'ont pas retrouvé d'association entre le sexe et la récupération visuelle. A noter que dans trois études seulement, il semble que les femmes répondent mieux à la PLP que les hommes. [75][98][47]

Seules deux études évoquent l'IMC comme facteur pronostique de réponse aux EP. Les patients qui ont une bonne récupération visuelle semblent avoir un IMC plus bas.[79][75]

- Caractéristiques étiologiques

Quel que soit le traitement de la NO, nous savons que le risque de poussée ultérieure ainsi que la **récupération visuelle finale dépendent** en grande partie de l'**étiologie** : [13]

	NO MOGAD	NO AQP4+	NO SEP
Récidive NO <10 ans	50-60 %	72-90 %	35 %
% de patients avec AV finale <0,1	15 %	50 %	1 %

Figure 23 : Pourcentage de patients avec une mauvaise récupération visuelle finale et risque de récurrence de NO dans les 10 ans en fonction de l'étiologie [19]

Par exemple, quelle que soit la prise en charge, la récupération visuelle finale est le plus souvent bien meilleure chez un patient atteint de SEP que chez un patient présentant une NO AQP4+. Le risque de récurrence de NO est également bien plus élevé chez les patients AQP4+.

A savoir que même parmi les patients présentant un phénotype de NMOSD, ceux qui sont AQP4+ ont un moins bon pronostic que ceux qui sont MOG+.[99]

Comme le pronostic visuel est globalement moins bon après une poussée de **NO AQP4+** ou même de **NO MOGAD**, il paraît logique de constater que la **récupération visuelle** après PLP est également **moins bonne** chez ces patients. A noter que dans notre méta-analyse, l'acuité visuelle des NO SEP est améliorée d'un facteur 12 par la PLP contre seulement d'un facteur 2 pour les NO NMOSD.

Dans les différentes études de notre revue systématique, les patients qui présentent une poussée de NO idiopathique ont une récupération visuelle parfois très modérée. [100] Cette constatation doit néanmoins être pondérée par le fait que certaines NO ont pu être classées à tort comme « idiopathiques » alors qu'elles étaient en réalité secondaires à une maladie inflammatoire de mauvais pronostic. Par exemple, tous les auteurs n'ont pas systématiquement recherché les Ac anti-AQP4 ou les Ac anti-MOG lors du diagnostic de NO.

Parmi les patients atteints de **SEP**, il semble que les formes progressives (appelées aussi « SEP non actives ») récupèrent moins bien après PLP que les **formes récurrente-rémittentes** (ou « SEP actives »). [63][101] Même si cette corrélation n'est pas toujours retrouvée, cela rend le traitement des patients atteints de SEP non actives particulièrement délicat puisque nous savons aussi que ce sont les patients qui répondent le moins bien aux CTC. [75][102]

ii. Facteurs pronostiques liés à la névrite optique

Les patients qui ont déjà eu une **réponse favorable à la PLP dans le passé** ont plus de chances d'avoir de nouveau une bonne récupération visuelle après PLP que les autres patients. [53]

Il semble également que les **névrites optiques unilatérales** répondent plus favorablement à la PLP que les NO bilatérales.[79][53] Cette constatation pourrait être biaisée par le mécanisme causal, les NO SEP étant exceptionnellement bilatérales contrairement aux NO MOGAD et aux NO

NMOSD qui sont de moins bon pronostic. A noter que lors de poussées de NO bilatérales, la réponse à la PLP est en général comparable aux deux yeux. [66]

Plusieurs études suggèrent que les NO prenant le contraste à l'IRM répondent plus favorablement aux EP. [101][63] Cela semble logique puisque qu'une prise de contraste est souvent le signe d'une inflammation active et donc d'une lésion récente.

Comme nous l'avons évoqué en première partie, les patients avec des lésions histologiques de type II, autrement dit ceux qui montrent des signes de réponse humorale, sont plus susceptibles de répondre favorablement aux EP. [103][16][17][21] Bien que cela soit très intéressant dans la compréhension de la physiopathologie, cela a peu d'implication clinique compte tenu de l'absence habituelle de donnée anatomopathologique avant de traiter une NO.

iii. L'importance du délai avant plasmaphérèse

La plupart des études que nous avons citées ont étudié la PLP chez des patients résistants à la corticothérapie haute dose. Néanmoins, réserver la PLP à la deuxième ligne thérapeutique suppose de l'utiliser un certain temps après le début de la NO. Cela impacte-t-il l'efficacité thérapeutique de la PLP ? Le délai avant plasmaphérèse est-il un facteur prédictif important de la récupération visuelle ?

Au CHU de Fort-de-France, les EP ne sont pas considérés comme un traitement de deuxième intention mais sont proposés d'emblée à tous les patients présentant une poussée sévère de NMOSD. Dans ce centre, ils ont inclus 60 patients NMOSD qui ont présenté 115 poussées dont 48 NO. [54] Le délai médian de recours aux EP était de 5 jours pour les NO. On constate que la probabilité de récupération fonctionnelle complète diminue de façon continue par rapport au délai de recours aux EP. Par exemple, le taux de récupération complète diminue de 50 à 5% lorsque les EP sont débutés après 3 semaines par rapport à un début précoce dans les 48h.

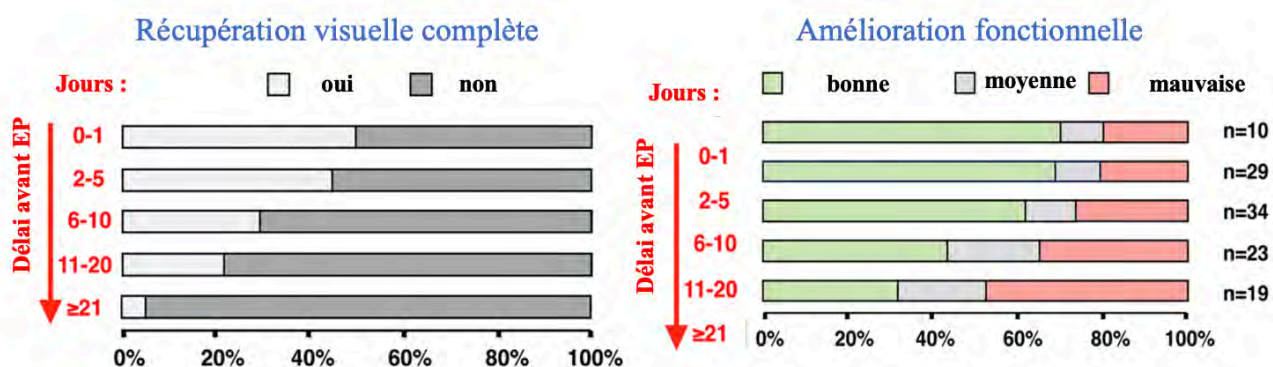


Figure 24 : Pourcentage de patients avec une récupération visuelle complète en fonction du délai avant EP [56]

Figure 24bis : Récupération fonctionnelle (EDSS ou AV) en fonction du délai avant EP [56]

Quelle que soit la cause de la NO, de nombreuses études ont confirmé l'importance de **débuter la plasmaphérèse (EP ou IA) tôt**. [48][62][53][79][104][78][39][105][72] La seule étude

ayant montré une récupération visuelle significative chez 100% des patients (23 NO) est d'ailleurs celle où les EP sont débutés en moyenne 1,6 jours après les CTC. [72] L'importance du délai est d'ailleurs confirmée par la méta-analyse de Zhang et al. qui décrit une amélioration de l'AV en logMAR de 1,78, 0,95 et 0,38 quand le délai de recours à la plasmaphérèse est respectivement de <21 jours, 21-28 jours, > 28 jours. [106]

De cette constatation, une étude parue en 2022 propose un score composite prédictif de récupération visuelle après EP. Il combine le délai de recours aux EP et le nombre de poussées antérieures de NO (ou l'AV avant la poussée de NO). Ce score permet avec une bonne sensibilité (80-87%) et spécificité (65%) de prédire une amélioration de plus de 2 lignes d'AV ou une AV finale supérieure à 1/10. En fonction du nombre de poussées antérieures de NO, nous pouvons ainsi en déduire le délai maximum tolérable de recours aux EP afin d'avoir une récupération visuelle significative. [105]

Une étude récente multicentrique a même montré que le recours aux EP en **première intention** est un facteur **prédictif de récupération complète** (OR 12 ; p=0,047). [104] Par ailleurs, dans cette étude, parmi les 172 patients, aucune récupération complète n'a été constatée lorsque les EP ont été débutés plus de 20 jours après le début de la poussée.

A noter que plusieurs études n'ont pas montré de corrélation significative entre le délai et l'efficacité de la PLP. [47][85][61][107] Cela s'explique probablement par le fait que dans la plupart de ces études, la PLP est initiée plus de 3 semaines après le début des symptômes, soit trop tardivement pour montrer une corrélation.

Comment expliquer cette importance de débiter tôt la plasmaphérèse ?

Dans le cas des NO NMOSD, la principale hypothèse physiopathologique découle d'une étude in vitro : lors d'une lésion aiguë de NO, on constate la formation de zones où le récepteur AQP4 est sous-exprimé voire internalisé. [108] On peut conceptualiser ce phénomène comme une lésion « nécrotique » entourée de « pénombre » où le récepteur AQP4 est sous-exprimé. En faisant une analogie avec le traitement d'un accident vasculaire cérébral, on pourrait ainsi imaginer que la PLP lorsqu'elle est débutée tôt permettrait de préserver la zone de pénombre. [18]

En conclusion, **lors de poussées sévères de NO**, il semble bénéfique de **débiter la plasmaphérèse aussi tôt que possible**. Dans le cas d'une NO suspecte de NMOSD, certains experts conseillent même de débiter les EP en parallèle des CTC. [99] A noter que dans l'hypothèse où les EP sont réalisés le même jour que la perfusion de corticoïdes, il paraît plus logique de réaliser la perfusion de corticoïdes à la fin des EP. Bien que cela paraisse négligeable, des études ont en effet montré que la PLP élimine en moyenne 1% des corticoïdes circulants. [109]

En revanche, Il est important de rappeler que même si la PLP est commencée tardivement, il persiste un intérêt thérapeutique à les utiliser en 2^{ème} voire en 3^{ème} intention. [62][110][81][99]

iv. *Facteurs pronostiques liés au traitement*

- Une corticothérapie intra-veineuse concomitante

En raison de leur mode d'action différent, il semblerait logique de penser que la **plasmaphérèse** et la **corticothérapie** ont une **efficacité synergique** lorsqu'elles sont réalisées en même temps.

A ce jour, un seul centre a comparé l'efficacité des EP en première intention par rapport aux EP+CTC en traitement des NO NMOSD. [111] Dans cet hôpital indien, les EP sont systématiquement utilisés en première intention dans le traitement des poussées sévères de NMOSD et ne sont pas considérés comme un traitement de deuxième ligne après échec des CTC. Parmi les 16 NO incluses, il n'y a pas de différence significative de récupération entre le groupe EP et le groupe EP+CTC. Néanmoins, les délais avant EP sont très différents entre les deux groupes (25 jours dans le groupe EP+CTC et 6 jours dans le groupe EP seuls), ce qui constitue un biais important. Peut-être que si les EP+CTC avaient été réalisés peu de temps après le début de la NO, l'efficacité serait supérieure aux EP seuls.

Dans une autre étude, lorsque nous comparons la dose totale de corticoïdes reçue chez des patients répondeurs aux EP à celle de patients non répondeurs aux EP, nous constatons aucune différence significative. [75] Cela va également à l'encontre de l'hypothèse d'un effet synergique entre la PLP et les CTC. Néanmoins, il existe aussi un biais : les NO sévères reçoivent souvent davantage de corticoïdes et cela témoigne du fait que ces NO sont plus sévères et non pas que les CTC sont inefficaces de façon générale.

Des études contrôlées de plus grande ampleur sont donc nécessaires pour réellement écarter l'hypothèse d'un effet synergique entre PLP et CTC.

- Traitement immunosuppresseur préventif

Lorsque nous avons évoqué le mécanisme d'action de la PLP, nous avons émis l'hypothèse qu'ils puissent potentialiser l'activité des immunosuppresseurs/immunomodulateurs en les rendant plus actifs sur les lymphocytes alors activés par la déplétion en Ac. Cette hypothèse a été confirmée par une étude récente rétrospective menée chez 83 patients atteints de NMOSD (AQP4+ et AQP4-). Les **patients** qui étaient **sous immunosuppresseurs préventifs** (mycophenolate, rituximab, azathioprine, cyclophosphamide, ou prednisone) au moment de la poussée inflammatoire ont en effet une **meilleure récupération fonctionnelle après les EP** que les autres patients. [49] En dehors du traitement par IgIV mensuelles, cette relation a été retrouvée quel que soit l'immunosuppresseur utilisé.

Cette association n'a cependant pas été retrouvée dans toutes les études. Une étude a notamment retrouvé une meilleure récupération chez les patients non traités par immunosuppresseurs/immunomodulateurs. [101] Néanmoins, peut-être que ces résultats s'expliquent par le fait que dans cette étude, les patients avec un traitement préventif ont un handicap préalable plus important et donc un potentiel de récupération visuelle moins bon.

- Techniques d'échanges plasmatiques

Concernant les EP, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, les études qui comparent les méthodes d'extraction du plasma (filtration ou centrifugation) ne montrent pas de différence significative d'efficacité ou de tolérance entre les deux techniques. [92][112] Il semble que le choix d'employer la filtration ou la centrifugation relève plutôt d'une question d'accès à la machine et d'habitude de service.

- Immunoabsorption vs échanges plasmatiques

Les deux principales techniques aphérétiques sont les EP et l'IA. Afin de savoir quelle technique est la plus efficace, nous avons comparé l'AV avant et après PLP dans les deux groupes.

Acuité visuelle avant et après IA (logMAR)					
Article	Nombre NO (n=82)	AV pré-PLP (n=82)	AV < M1 (n=78)	AV M3 (n=32)	AV M6 (n=29)
[67]	32	0,7	0,22	/	/
[71]	5	1,5	0,18	/	/
[76]	34	1,3	0,5	0,2	0,1
[39]	11	1	0,15	0,1	0,1
AV moyenne (logMAR)	/	1,04	0,32	0,17	0,1
AV moyenne (décimale)	/	0,9/10	4,8/10	6,8/10	7,9/10
Acuité visuelle avant et après EP (logMAR)					
Article	Nombre NO (n=456)	AV pré-PLP (n=456)	AV < M1 (n=436)	AV M3 (n=70)	AV M6 (n=133)
[61]	13	0,55	/	0,2	/
[24]	8	1,5	0,85	/	0,3
[50]	16	0,05	0,4	/	/
[66]	34	1,87	0,75	/	/
[54]	48	0,85	0,11	/	/
[68]	11	1,85	0,7	/	0,3
[69]	15	1,30	0,87	0,72	0,73
[70]	9	2,41	2,13	/	/
[72]	23	1,78	1,26	/	/
[74]	35	0,8	0,3	0,1	0,1
[75]	57	0,75	0,4	/	0,25
[78]	7	2,65	/	2,1	1,9
[79]	37	3,4	1,7	/	/
[82]	143	1,85	1,6	/	/
AV moyenne (logMAR)	/	1,55	0,98	0,39	0,33
AV moyenne (décimale)	/	0,3/10	1/10	4/10	4,7/10

Figure 25 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérèse en fonction de la technique utilisée

Quelle que soit la technique, on constate une **nette récupération visuelle** après PLP qui se poursuit au cours du temps et qui semble atteindre un plateau au bout de 6 mois. Lorsque nous nous intéressons à l'évolution de l'AV en logMAR, les 2 courbes semblent plutôt parallèles et nous ne pouvons donc pas conclure à la supériorité d'une technique par rapport à l'autre.

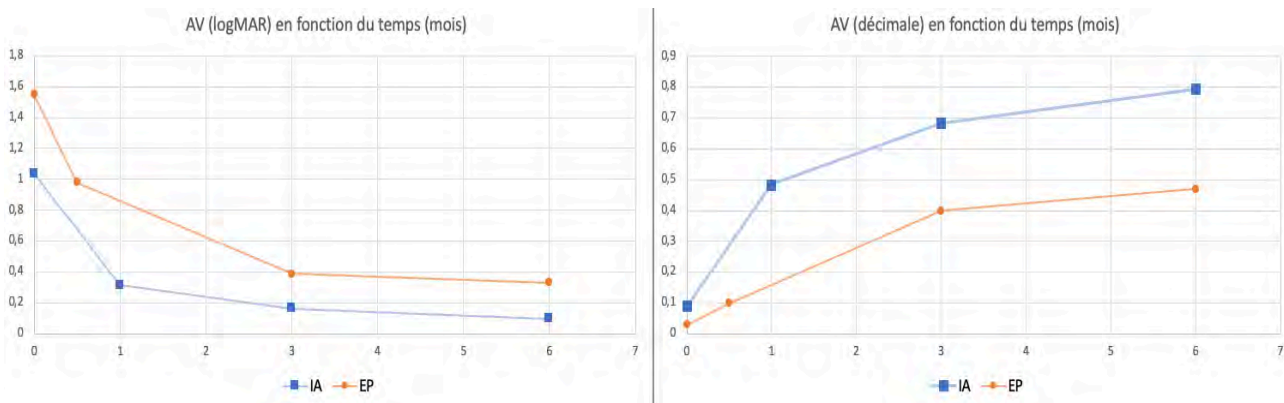


Figure 26 : Évolution de l'acuité visuelle après plasmaphérèse (EP ou IA) en fonction du temps (mois)

En parallèle de notre travail, Zhang et al. ont aussi réalisé une revue systématique de la littérature afin d'évaluer la proportion de patients ayant une amélioration visuelle après PLP. [106] En incluant 18 des 33 articles de notre revue systématique, ils ont réalisé une méta-analyse qui regroupe 250 NO au total. Ils concluent sur l'efficacité de la PLP avec 68 % (0,62-0,75, 95%IC) des patients traités par EP et 82 % (0,68-0,91, 95%IC) des patients traités par IA qui ont une récupération visuelle significative. [106] Bien que cette différence d'efficacité entre l'IA et les EP ne soit pas statistiquement significative, existe-t-il une réelle différence d'efficacité qui n'a pas pu être mise en évidence en raison d'effectifs trop faibles et d'un manque de puissance ?

	Nombre études	Nombre total patients	Étiologie	Délai moyen avant PL (jours)	Patients avec amélioration visuelle
EP	11	201	86 SEP (43%) 17 NMO (8 %) 98 NOI (49%)	31,1	68 % (0,62-0,75, 95%IC)
IA	3	49	48 SEP (98%) 1 NMO (2%)	29,6	82 % (0,68-0,91, 95%IC)

Figure 27 : Caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse de Zhang et al.

Dans cette méta-analyse, on remarque que presque toutes les NO traitées par IA sont des NO SEP (98%). Or nous savons que les NO SEP ont un meilleur pronostic de récupération que les autres

NO. De plus, parmi les études incluses, le critère de jugement principal « récupération visuelle significative » est très variable d'une étude à l'autre : il est défini par une AV>0,5, une amélioration de l'AV de 20% ou même parfois de façon qualitative (sans valeur numérique fixée). Par conséquent, nous pouvons raisonnablement penser que cette différence de récupération entre IA et EP est le fait d'une trop grande hétérogénéité des études et de l'étiologie et qu'elle n'a aucune significativité clinique.

Aucune étude n'a montré à ce jour de supériorité thérapeutique significative des EP ou de l'IA en traitement aigu d'une NO. [104][75][113][37][67][53][114][115][116] A noter qu'aucune étude contrôlée ne s'est encore intéressée à la supériorité de l'IA par rapport aux EP dans le traitement exclusivement des névrites optiques.

Lorsque nous nous intéressons à l'ensemble des atteintes neurologiques auto-immunes, une étude semble suggérer que l'IA permet une récupération plus prolongée que les EP. Cela s'expliquerait par le fait que lors des EP, la perfusion de liquide de substitution entraînerait une synthèse de cytokines inflammatoires. [114] Cette relation n'a néanmoins été retrouvée dans aucune étude portant spécifiquement sur les NO.

- Lymphoplasmaphérèse et plasmaphérèse par double filtration

D'utilisation très récente et encore marginale dans le traitement des NO, la **lymphoplasmaphérèse** (LPE) est une technique qui combine plasmaphérèse et lymphocytaphérèse. Cela permet ainsi d'éliminer les Ac pathologiques mais également d'entraîner une lymphorégulation plus efficace. Cette technique est efficace notamment dans le traitement du syndrome de Guillain Barré ou du psoriasis. [117] A ce jour, une seule étude a comparé la récupération visuelle après EP vs après LPE chez 112 patients NMOSD. [82] Les deux techniques permettent une récupération visuelle significative (Visual Outcome Scale passe de 5 à 4, $p<0,001$) mais aucune des deux techniques ne semble plus efficace que l'autre. Par ailleurs, le nombre d'effets indésirables est comparable entre les 2 groupes. (9,3 %)

La dernière étude qui évalue la **plasmaphérèse par double filtration** dans le traitement des NO cortico-résistantes date de 2011. [16] Dans cette étude, elle permet une amélioration visuelle significative chez 2 patients sur 8. En raison d'un coût plus élevé et d'un risque accru de coagulation du circuit extracorporel, cette technique a donc pour le moment une utilisation très anecdotique.

v. *Facteurs pronostiques biologiques*

Une étude parue en 2018 expose le cas d'un patient qui a présenté une première NO isolée avec des Ac anti-AQP4 positifs. [118] Un traitement par CTC puis EP a alors permis une nette amélioration de l'AV. Sept mois plus tard, il a présenté une nouvelle poussée de NO isolée avec des Ac anti-AQP4 indétectables. Le traitement par CTC et EP n'a alors pas permis d'obtenir une amélioration de l'AV. De cette observation, les auteurs émettent l'hypothèse que la séropositivité des Ac anti-AQP4 pourrait être un facteur prédictif de réponse aux EP. Bien que cette corrélation ait été

retrouvée de façon significative dans deux études, les données de plus grande échelle et notamment une méta-analyse sur 871 poussées de NMOSD n'ont pas retrouvé de corrélation entre la positivité des Ac anti-AQP4 et la réponse à la PLP. [104][105][53][119][50][83] Certaines études ont même montré une corrélation négative entre la séropositivité aux Ac anti-AQP4 et la réponse aux EP. [79][104][55][81] A ce jour, la présence d'**Ac anti-AQP4** ne peut donc pas être considérée comme un facteur prédictif de réponse à la PLP des NO NMOSD.

Lors de la première partie nous avons évoqué la déplétion en Ac comme étant la première explication à l'efficacité de la PLP. Cela pourrait donc sembler logique que parmi les patients AQP4+, l'importance de la déplétion en Ac anti-AQP4 soit un élément prédictif de la réponse à la PLP. Néanmoins, il n'a pas été démontré qu'une baisse plus importante en Ac anti-AQP4 soit associée à une meilleure récupération fonctionnelle. [37][24] Cela est d'autant plus vrai qu'aujourd'hui, le dosage des Ac anti-AQP4 se fait selon une méthode semi-quantitative qui ne permet pas d'évaluer précisément la concentration en Ac.

Dans les NO AQP4+, il semble que la récupération visuelle après CTC soit corrélée à certaines mutations du gène ABCB1. [120] Concernant la récupération après PLP, aucun facteur **génétique** pronostique n'a été identifié à ce jour.

vi. *Synthèse des facteurs prédictifs de réponse à la plasmaphérèse*

Facteurs prédictifs de bonne réponse à la plasmaphérèse		Causalité
lié au patient	Patient jeune	Probable
	Sexe féminin	Peu d'arguments
	IMC peu élevé	Possible
	Étiologie de la NO	Très probable
	SEP récurrente-rémittente vs progressive	Possible
	Acuté visuelle initiale élevée	Très probable
	Nombre faible de NO antérieures	Très probable
	Durée peu importante de la maladie	Très probable
	RNFL antérieur peu diminué	Très probable
lié à la NO	NO unilatérale	Probable
	Bonne réponse antérieure à la plasmaphérèse	Très probable
	Caractéristiques IRM	Probable
	Caractéristiques anatomopathologiques	Probable
lié au traitement	Immunosuppresseur préventif	Possible
	Corticothérapie iv associée	Non démontré
	Importance de la corticothérapie	Non démontré
	EP vs IA	Non démontré
	EP vs lymphoplasmaphérèse	Non démontré
	Plasmaphérèse par double filtration	Non recommandé
lié à la biologie	NMO avec séropositivité AQP4	Controversé
	Déplétion importante en Ac anti-AQP4	Non démontré
	Polymorphisme génétique	Non retrouvé
lié au délai	facteur pronostique majeur	

Figure 28 : Facteurs prédictifs de récupération visuelle après plasmaphérèse

3. La plasmaphérèse en prévention des névrites optiques

La prévention des récurrences est fondamentale notamment pour les patients atteints de NMOSD, de MOGAD ou de SEP progressive qui présentent des NO plus sévères. Nous aborderons très brièvement dans cette sous-partie la place de la PLP en traitement préventif des NO.

Après une poussée de NO NMOSD, les patients ont habituellement un traitement d'entretien d'au moins 5 ans. [121] Aujourd'hui, il peut s'agir du rituximab, du mycophénolate mofetil, de l'azathioprine ou de la corticothérapie prolongée. A l'avenir, il est probable que les thérapies ciblées telles que l'inebilizumab (anti-CD19), le tocilizumab (anti-IL6), le satralizumab (anti-Rc de l'IL 6) ou l'eculizumab (anti-C5) soient de plus en plus utilisées. [122]

Les EP sont actuellement très rarement utilisés en traitement d'entretien. Dans ce cas, ils sont réalisés mensuellement (intervalle en moyenne de 3 à 12 semaines) après un traitement d'induction. Que ce soit en traitement d'entretien de la SEP progressive ou de la NMOSD, le nombre moyen de poussées annuelles est considérablement diminué avec un nombre de NO divisé en moyenne par 6. Les EP permettent aussi de stopper l'évolution de la maladie dans 27 à 87% des cas. [123][46][103][124] Alors qu'il s'agit le plus souvent de patients dont l'acuité visuelle se dégrade progressivement, les EP permettent même une amélioration significative du handicap chez 59 à 71% des patients. [46][103] Il semblerait également que les EP préventifs permettent une diminution de la perte d'épaisseur RNFL. [124]

A ce jour, aucune étude n'a étudié l'IA en prévention des récurrences mais il semble probable qu'elle ait une efficacité similaire aux EP. Aucune étude n'a par ailleurs comparé la PLP à un traitement préventif conventionnel de deuxième ligne et il est donc très difficile d'estimer sa place dans l'algorithme thérapeutique.

Compte tenu du coût, des risques ainsi que de la disponibilité de plusieurs traitements efficaces et plus simples à mettre en place, la PLP reste donc pour le moment un **traitement préventif de dernier recours** en cas d'inefficacité des immunosuppresseurs et des thérapies ciblées.

III. Les alternatives à la plasmaphérèse

Avant de déterminer la place de la PLP dans l'algorithme thérapeutique, il est essentiel d'évoquer les autres traitements aigus des NO primitives.

1. Revue systématique et méta-analyse : perfusions d'immunoglobulines en traitement aigu des névrites optiques primitives

La PLP n'est pas toujours réalisable car elle est parfois considérée comme trop invasive et elle requiert du matériel spécifique et du personnel soignant expérimenté. De plus, elle comporte plusieurs risques (infection, thrombose, hypocalcémie...). Pour toutes ces raisons, la perfusion d'immunoglobulines peut sembler être une alternative intéressante. Elle peut être initiée rapidement par un ophtalmologiste ou un neurologue sans nécessité de faire appel à une équipe surspécialisée.

Cependant, cette thérapeutique est encore plus méconnue que la PLP et elle suscite plusieurs questions : Comment fonctionne-t-elle ? Est-elle efficace ? Quels sont les risques ?

a. Mode d'action des perfusions d'immunoglobulines

Les perfusions d'immunoglobulines sont préparées à partir du plasma de plusieurs milliers de patients. Elles constituent un cocktail très varié d'Ac qui vont se fixer et induire des réponses chez la plupart des acteurs du système immunitaire. [125][126][127][128]

Cibles	Mécanisme d'action
Auto-anticorps	<ul style="list-style-type: none">- Neutralisation- ↘ production
Cytokines	<ul style="list-style-type: none">- ↘ facteurs de croissances (VEGF...)- ↘ cytokines pro-inflammatoires- ↗ cytokines anti-inflammatoires
Complément	<ul style="list-style-type: none">- Neutralisation- ↘ production
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none">- Immunomodulation (↗Th2/Th1 ; ↘Th17)- Activation- ↘ Recrutement

Lymphocytes B	- Neutralisation - ↘ production - ↗ apoptose
Cellules Présentatrices d'antigènes	- Neutralisation - ↘ production
Cellules « Natural Killer »	- ↘ production - ↘ activité
Cellules endothéliales	- ↘ molécules d'adhésion

Figure 29 : Mode d'action des perfusions d'immunoglobulines

b. Revue systématique et Méta-analyse : efficacité des Immunoglobulines iv

i. Méthodologie revue systématique et méta-analyse

Afin d'avoir une réponse fiable et rigoureuse à la question « les perfusions d'immunoglobulines sont-elles efficaces en traitement aigu des névrites optiques ? », nous avons réalisé une **revue systématique** de la littérature selon la **méthode PRISMA**. [56] Nous avons d'abord identifié les articles qui évaluent la récupération visuelle après IgIV. Parmi ces articles, nous avons ensuite isolé ceux qui comparent la **récupération visuelle après CTC et IgIV vs après CTC seuls** dans le traitement aigu des névrites optiques primitives. Tous les **essais comparatifs** ont été inclus : les essais contrôlés randomisés, les études de cohorte et les études cas-témoins. Les essais non contrôlés, revues de la littérature, séries de cas, études qualitatives, études sur l'animal ou en laboratoire ont été exclus. Nous avons inclus seulement les essais comparatifs car sans groupe contrôle, il est impossible de savoir si l'amélioration visuelle est liée aux IgIV ou à l'histoire naturelle de la maladie.

Un premier investigateur a recherché sur la base d'information PubMed l'ensemble des articles parus entre janvier 2000 et juin 2022 correspondants aux mots clés Optic Neuritis/Neuromyelitis optica/ Neuromyelitis optica/MOG antibody disease associés à immunoglobulin.

Optic neuritis		<i>Nombre articles</i> <i>(n = 429)</i>
Neuromyelitis optica	Intravenous immunoglobulin	207 +162 +60
MOG antibody disease		

Afin d'augmenter la fiabilité du recueil, une **double sélection** des études d'intérêt a été réalisée par un deuxième investigateur **ophtalmologiste expert** qui a vérifié la sélection des études sur un échantillon obtenu de façon aléatoire. Lorsque nous recherchons «Optic neuritis intravenous immunoglobulin» sur Pubmed, 207 articles ont été publiés depuis l'année 2000. A l'aide d'un générateur de nombres aléatoires, nous avons sélectionné aléatoirement 40 articles parmi ces 207 articles. [57] Le deuxième investigateur a alors identifié parmi les 40 articles ceux que nous pouvions inclure dans la revue systématique. Cette deuxième revue systématique sur un échantillon aléatoire d'articles permet de vérifier que la sélection des articles a été réalisée correctement sur cet échantillon et donc par extension que l'ensemble de la revue systématique est bien fiable et exhaustif. Les articles qui ont été isolés par seulement un des deux investigateurs ont fait l'objet d'une discussion afin d'être ou non inclus.

Numéros Pubmed des articles inclus pour la double lecture :

164, 166, 168, 173, 175, 182, 190

Figure 30 : Identification aléatoire des articles de la double lecture

Afin d'avoir une évaluation quantitative précise de l'effet des Igiv, nous avons calculé un odds ratio à partir de l'ensemble des NO des études comparatives incluses. Il reflète la probabilité de récupération visuelle significative en fonction de l'utilisation ou non des IgIV. L'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio a été calculé selon la méthode de Miettinen. [59] En cas d'intervalle de confiance de l'odds ratio strictement supérieur à 1, nous pouvons ainsi conclure à une **efficacité significative de la PLP** avec un **p<0,05**.

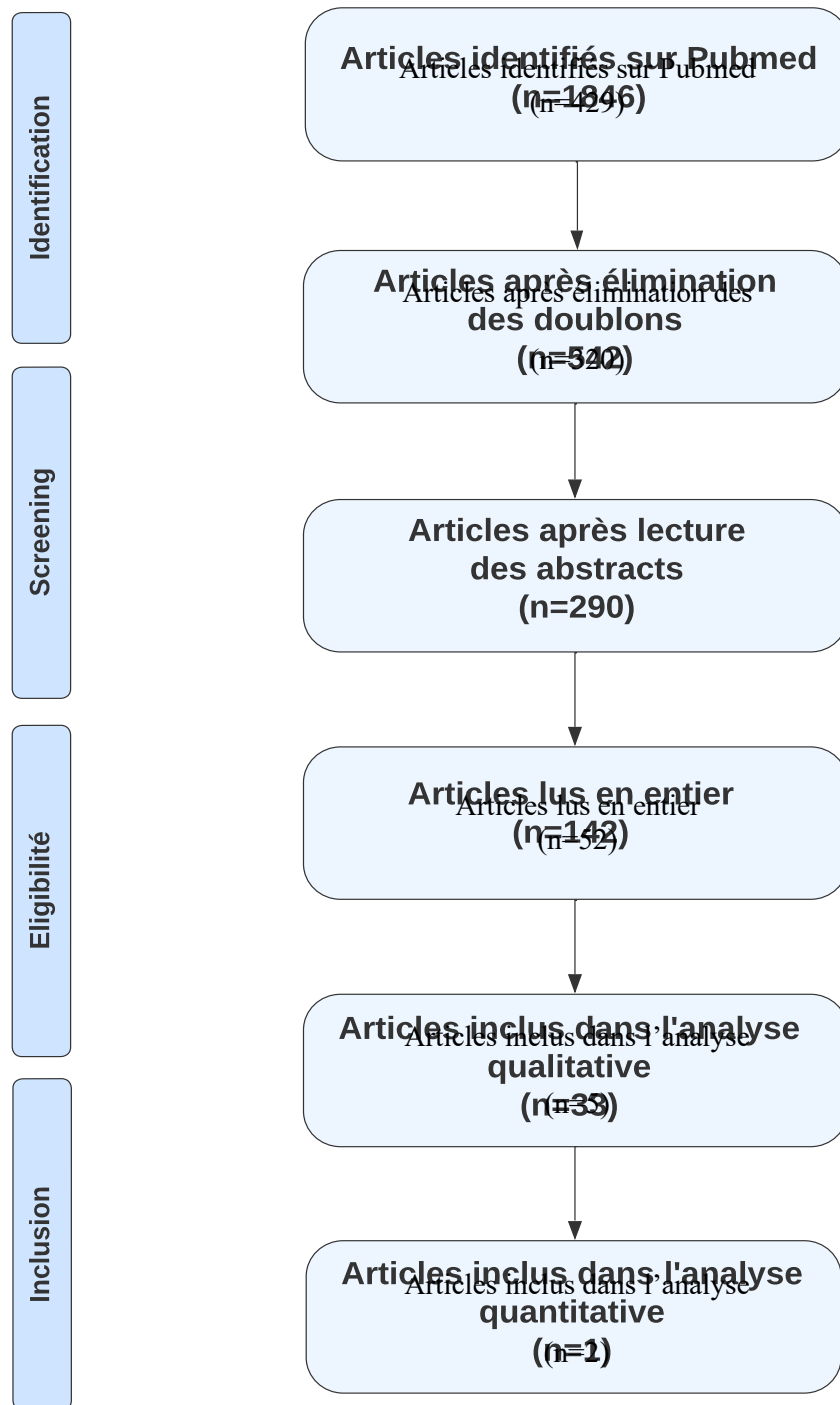


Figure 31 : Diagramme de flux de la revue systématique « IgIV en traitement des NO »

ii. *Résultats revue systématique et méta-analyse*

A l'issue de la revue systématique, nous avons identifié 5 articles d'intérêt qui sont présentés dans le tableau ci-dessous. La méthodologie est détaillée un peu plus en partie Annexe. Parmi les 40 articles inclus dans la relecture, aucune discordance n'a été notée entre les deux investigateurs concernant les articles à inclure dans l'analyse qualitative ou quantitative.

Articles inclus dans la revue systématique IgIV+CTC vs CTC seuls								
Étude	Année	Traitement	Méthodologie	Nombre NO			♂/♀	Âge
« [129] »	2005	IgIV	Prospective randomisée, Comparative , double aveugle	68 (34 IgIV / 34 placebo)			3/7	35
« [130] »	2008	IgIV	Prospective Comparative , non randomisée, ouverte	48 (24 IgIV, 24 sham)			50%	33
« [131] »	2021	IgIV	Prospective comparative randomisée double-aveugle	32 (16 IgIV/ 16 CTC)			1/9	16
« [132] »	2020	IgIV	Rétrospective	29			1/1	7
« [133] »	2020	IgIV	Rétrospective	24			22 %	43

Étude	Pathologie	Délai avant traitement	Suivie	Définition réponse	Réponse M1	Réponse M1-M6	Réponse > M6	Méta-analyse
« [129] »	SEP	20 j	6 mois	AV (médián)		Ig : 0,9 PLP : 0,9	Ig : 0,9 PLP : 0,9	Non
« [130] »	SEP	77 j	1 an	AV > 0,63			78 % (vs 12,5 % sham)	Oui
« [131] »	NO corticorésistantes	< 2 mois	3 mois	Amélioration AV > 0,3 logMAR	75 % (IgIV) 31,3 % (CTC)			Oui
« [132] »	MOGAD		16 mois	Récupération visuelle	10/16 récupération complète 4/16 PR 2/16 : NR			Non
« [133] »	NMO	12 j	2 mois	Récupération totale ou partielle (Inclusion My et NO)		CTC : 70 % IgIV : 37 % CTC + IgIV : 53 %		Non

Figure 32 : Articles de la revue systématique IgIV+CTC vs CTC seuls

Seules deux études répondent aux critères d'inclusion. [131][130] Les autres ont été exclues car ce ne sont pas des études comparatives ou car elles ne comparent pas la récupération visuelle « après corticoïdes » vs « après IgIV ». En regroupant les résultats des 2 études incluses, une méta-analyse permet d'augmenter la puissance statistique (79 patients inclus au total), la validité externe (patients très variés sur le plan étiologique, ethnique, du sexe, de l'âge...) et ainsi d'avoir une idée plus précise sur l'efficacité des IgIV. Les caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse sont présentés dans le tableau page suivante.

	Groupe « Corticoïdes »	Groupe « IgIV »
Nombre patients	40	39
Age (ans)	42,1	40,1
Sexe (♀/♂)	32/8	29/10
Délai avant traitement (jours)	49	48
Acuité visuelle décimale initiale	<1/10	<1/10
NO SEP	24/40 (60%)	23/39 (59%)
NO NMOSD	12/40 (30%)	11/39 (28%)

Figure 33 : Caractéristiques des patients inclus dans la méta-analyse

En considérant le critère de jugement principal des deux études incluses, nous avons défini la « récupération visuelle significative » de façon composite par « une AV $\geq 0,63$ ou une amélioration de l'AV $\geq 0,3$ logMAR ».

Odds Ratios

Récupération visuelle après CTC+IgIV vs après CTC seuls.

CTC seuls		CTC + Igiv			OR	IC 95 %	Poids
réponse +	réponse -	réponse +	réponse -				
3 (12 %)	21 (88 %)	18 (78%)	5 (22%)	Tselis et al.	28,8	(6; 113)	59 %
5 (31 %)	11 (69 %)	12 (75 %)	4 (25 %)	Mimura et al.	6,6	(1,4; 31,05)	41 %
8 (20 %)	32 (80 %)	30 (77 %)	9 (23 %)	Méta-analyse	13,3	(4,89 ; 36,3)	100 %

OR : Odds ratios, IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %, réponse + : récupération visuelle, réponse - : absence de récupération visuelle

Figure 34 : Odds Ratios comparant la récupération visuelle après un traitement par CTC+IgIV par rapport à un traitement par CTC seuls

Cette **méta-analyse** permet de conclure qu'en cas de **NO cortico-résistante**, un traitement par **IgIV** permet une **récupération visuelle significative** chez **77%** des patients **contre 20 %** des patients **en l'absence de traitement supplémentaire** ($p < 0,001$).

Métab-analyse CTC+Igiv vs CTC seuls

Forest Plot illustrant les Odds Ratios sur la récupération visuelle après CTC+Igiv vs après CTC seuls.

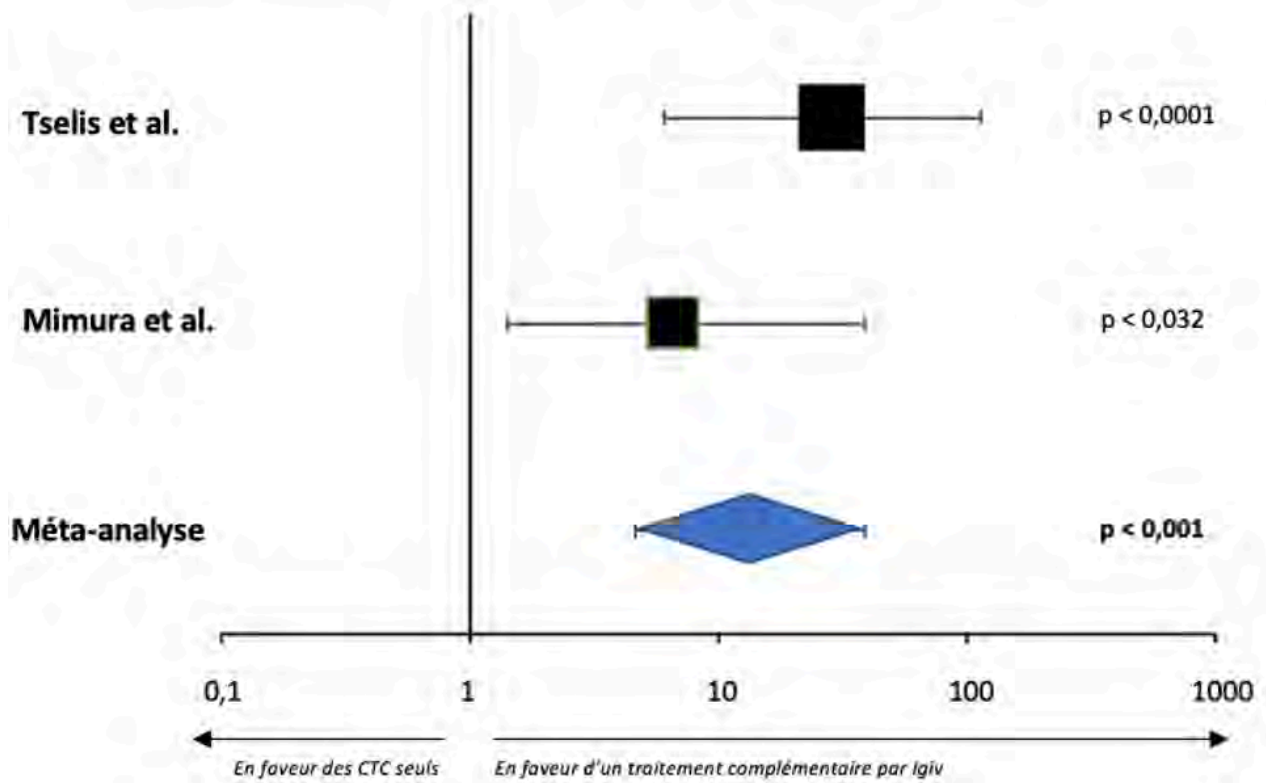


Figure 35 : Forest Plot présentant les odds ratios sur la récupération visuelle après CTC+IgIV par rapport aux CTC

En plus de permettre une récupération de l'AV, d'autres études semblent aussi suggérer que les IgIV permettent une amélioration du champ visuel et des PEV. [134][131][130]

Néanmoins, quelle est la place des IgIV dans l'algorithme thérapeutique ? Y-a-t-il des facteurs pronostiques de réponse ?

iii. Facteurs pronostiques de réponse aux perfusions d'immunoglobulines

Par analogie avec l'importance du délai avant PLP sur la récupération visuelle, il semble qu'un recours précoce aux IgIV soit également un facteur pronostique de bonne récupération visuelle. D'ailleurs, lorsque les IgIV sont utilisées longtemps après la poussée de NO (> 6 mois), elles sont inefficaces. [47][129] En outre, une étude suggère que la récupération est meilleure lorsque les patients sont traités par IgIV puis CTC que lorsqu'ils sont traités par CTC puis IgIV. [135] Cette

relation est probablement biaisée par un délai avant IgIV plus long dans le groupe « CTC puis IgIV » que dans le groupe « IgIV puis CTC ».

Il a en effet été confirmé qu'en dehors de quelques rares cas particuliers, les IgIV ne doivent pas être considérées comme un traitement de première ligne des NO. Dans le traitement des NMOSD, l'utilisation des IgIV seules est d'ailleurs moins efficace que les CTC seuls ($p=0,004$). [133] Dans cette étude, les patients traités par CTC+IgIV semblent de plus avoir une moins bonne récupération que ceux traités par CTC seuls ou même IgIV seules. Ces résultats sont cependant à relativiser par le fait que les patients qui ont eu plusieurs lignes thérapeutiques sont probablement les plus sévères.

Plusieurs études suggèrent qu'un traitement d'une poussée de NMOSD par IgIV+CTC est plus efficace lorsque la poussée est très sévère ou chez les patients qui ont déjà des séquelles importantes. [133][135]

Dans le traitement des NO pédiatriques MOGAD, une étude chinoise a montré que le traitement par CTC+IgIV permet une récupération visuelle complète dans 62 % des cas et une récupération visuelle partielle dans 25 % des cas. [132]

Par ailleurs, bien que cela ne soit pas retrouvé par toutes les études, il semble que la perfusion régulière préventive au long cours d'immunoglobulines permette une diminution significative du nombre de poussées annuelles de NO. [125][136][137][138]

iv. Tolérance des perfusions d'immunoglobulines

Du fait de l'absence de définition et de recensement systématique, il est très difficile d'estimer la prévalence exacte des effets secondaires. [139] Néanmoins, que ce soit chez l'adulte, l'enfant ou la femme enceinte, les **effets secondaires** sont **peu fréquents** et le plus souvent **mineurs** (céphalée, nausée, réaction cutanée, hypotension artérielle bénigne). Des effets secondaires plus importants sont néanmoins possibles et des cas par exemple de méningite aseptique ou d'insuffisance rénale ont déjà été rapportés. Les IgIV constituent aussi un **facteur de risque thromboembolique**, notamment chez les patients atteints de NMOSD. C'est d'autant plus préoccupant puisque nous savons que les patients qui ont une NMOSD sont plus à risque d'évènements thromboemboliques et qu'ils surviennent lors d'environ 12 % des poussées. [140] Dans une étude australienne portant sur 96 enfants qui ont reçu 1669 perfusions d'immunoglobulines, des effets indésirables ont été rapportés dans 25 % des cas et seuls 2 % des patients ont eu des effets secondaires sévères (méningite, hypotension nécessitant un traitement...). [141] Aucun effet secondaire n'a engagé le pronostic vital.

Les IgIV constituent donc un traitement généralement **bien toléré**, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

2. Des perfusions de corticoïdes adjuvantes

Tout comme pour la PLP, en traitement des NO séropositives (AQP4+ ou MOG+), le **délai avant corticothérapie** est un **facteur pronostique important** de récupération visuel. Il a été montré notamment qu'un traitement dans les 5 jours par boli de corticoïdes permet une meilleure récupération visuelle que lorsqu'il est débuté après 5 jours. [142][143] L'importance de débiter la corticothérapie rapidement est admise par l'ensemble des experts. Néanmoins, l'attitude à adopter en cas d'absence de récupération visuelle après 3 à 5 boli de corticoïdes est beaucoup moins consensuelle.

C'est dans cette situation que certaines équipes intensifient la corticothérapie en réalisant de nouveau 3 à 5 boli de corticoïdes. L'intérêt d'intensifier la corticothérapie repose essentiellement sur une étude parue en 1999 qui a comparé l'effet d'un traitement par corticoïdes 500 mg/j pendant 5 jours vs un traitement par corticoïdes 2000 mg/j pendant 5 jours. [144] Cette étude n'a pas montré de différence de récupération clinique significative entre les deux groupes mais a montré que les patients traités par une corticothérapie intensive ont moins de lésions IRM à 2 mois de la poussée.

Nous avons beaucoup insisté au cours de ce travail sur le bénéfice visuel à réaliser un traitement de 2^{ème} ligne, que ce soit par PLP, IgIV ou CTC. Néanmoins, l'intensification de la corticothérapie n'est probablement pas le traitement de 2^{ème} ligne le plus efficace. Dans les NO NMOSD, la corticothérapie en 2^{ème} ligne est moins efficace qu'en première ligne (38% de recours à une 3^{ème} ligne vs 31% de recours à une 2^{ème} ligne lorsqu'elle est utilisée en 1^{ère} ligne). De plus, parmi tous les traitements utilisés en 2^{ème} ligne, il s'agit de celui qui nécessite le plus souvent un traitement de 3^{ème} ligne. [53]

Concernant la SEP, une étude allemande a comparé l'efficacité des CTC vs les EP en traitement de 2^{ème} ligne d'une poussée chez des patients qui ont déjà reçu 5 X 1g de corticoïdes. [145] Les patients qui ont bénéficié d'EP en 2^{ème} ligne ont une récupération clinique statistiquement meilleure que les patients qui ont eu des CTC en 2^{ème} ligne.

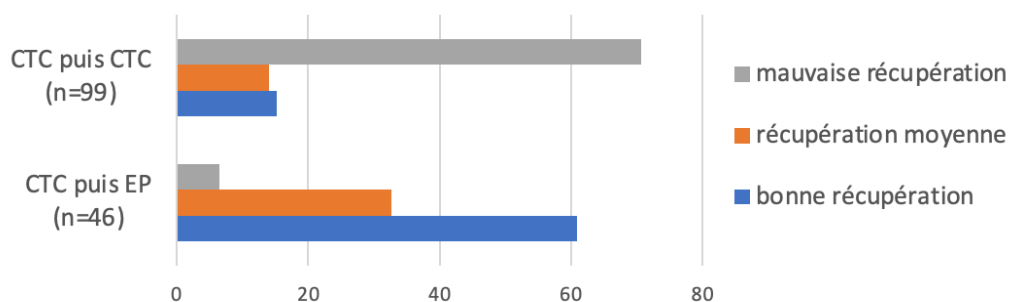


Figure 36 : Récupération visuelle après un traitement de 2^{ème} ligne par EP vs nouveaux boli de corticoïdes [144]

Par ailleurs, même lorsque les EP sont utilisés en 3^{ème} ligne, ils permettent une amélioration clinique significative bien qu'elle soit un peu moins bonne qu'en 2^{ème} ligne. Les auteurs de cette étude émettent l'hypothèse que la restitution de la barrière hémato-encéphalique par des doses importantes de corticoïdes pourrait limiter l'élimination des Ig et des autres protéines inflammatoires par les EP et donc limiter l'efficacité des EP. C'est une hypothèse intéressante même si nous pouvons aussi attribuer simplement la moins bonne efficacité des EP en 3^{ème} ligne à un délai avant EP plus long.

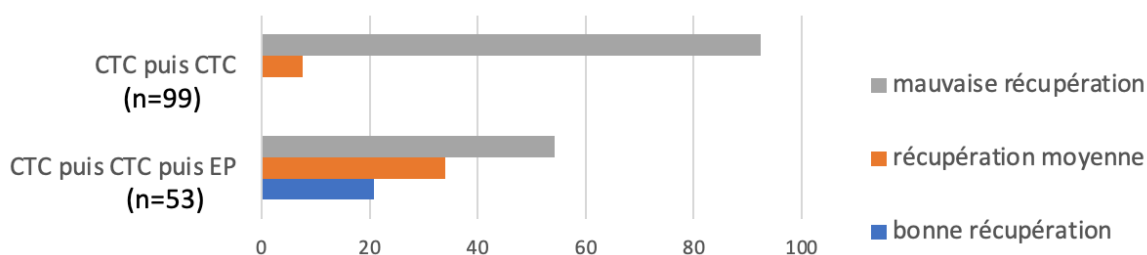


Figure 37 : Récupération visuelle après un traitement de 3^{ème} ligne par EP [144]

Enfin, les EP permettent une amélioration clinique plus durable que les CTC. A 3 mois du traitement, 42 % des patients traités par CTC ont une nouvelle dégradation clinique (vs 7 % des NO traitées par EP et vs 12 % des NO traitées par CTC + EP). Cette plus grande efficacité des EP à prévenir les récurrences pourrait s'expliquer par une meilleure inhibition de l'inflammation neuronale et donc moins de dégénérescence axonale ; tandis que les CTC limitent essentiellement la destruction des oligodendrocytes sans prévenir pour autant la destruction neuronale. [146]

En conclusion, en dehors de données radiologiques, il existe actuellement peu d'arguments pour justifier la prise en charge actuelle répandue d'une NO qui consiste en une corticothérapie séquentielle initiale puis une intensification de la corticothérapie iv et enfin le recours à la PLP en l'absence de récupération visuelle. Il semble en effet qu'un **recours précoce à la PLP**, dès lors que la corticothérapie initiale semble inefficace ou même d'emblée dans certains cas, permet une **récupération visuelle meilleure et plus durable qu'un traitement de 2^{ème} ligne par corticothérapie adjuvante**.

3. Une corticothérapie per os dégressive

Certaines NO sont particulièrement à risque de récurrence précoce à la fin des boli de corticoïdes 1 gramme. Chez ces patients, une corticothérapie per os dégressive est habituellement proposée en relais. Le plus souvent, elle est débutée à la posologie de 1 mg/kg/j.

Les NO MOGAD sont typiquement des NO à risque de récurrence précoce. [147] Dans une étude portant sur 59 patients atteints de MOGAD, plus de 2/3 (103 sur 146 poussées) des récurrences de NO sont en effet survenues à la fin ou peu de temps après l'arrêt de la corticothérapie. [148] Chez ces patients, il a été montré qu'un relais par une corticothérapie per os dégressive sur 2 à 6 mois diminue le risque de récurrence précoce. [86]

4. Les autres alternatives thérapeutiques

a. ACTH

Pour traiter une NO, l'ACTH (hormone adrénocorticotrope) est parfois utilisée à la dose de 80 unités/jour IM pendant 7 jours puis à la dose de 80 unités IM toutes les 2 semaines en traitement d'entretien. Ce dosage équivaut à seulement 30 mg de méthylprednisolone iv (contre 1000 mg habituellement). Une si faible dose peut-elle avoir des effets thérapeutiques ?

Le mécanisme d'action de l'ACTH est probablement très similaire à celui des CTC en dehors des récepteurs à la mélanocortine situés dans le système nerveux central qui sont seulement stimulés par l'ACTH. Cela pourrait avoir une action anti-inflammatoire complémentaire.

Depuis les années 1970, plusieurs études ont montré que l'ACTH est efficace dans le traitement des poussées inflammatoires de SEP, de NMOSD et de NOI. [149][150] Bien que les deux traitements (ACTH et CTC) permettent une récupération plus rapide, une méta-analyse a montré une **supériorité des CTC par rapport à l'ACTH** notamment dans la diminution du risque de rechute à court terme. [151] Il faut ainsi traiter 55 patients par ACTH vs 13 patients par CTC pour prévenir statistiquement une récurrence à court terme chez un patient. Si nous considérons que l'ACTH est équivalent à une corticothérapie faible dose, ces résultats concordent avec l'étude ONTT qui avait montré dans le groupe « traité par corticoïdes 1 mg/kg per os » une moins bonne récupération visuelle (vs corticoïdes iv 1 gramme/jour) et un plus grand nombre de récurrences de NO (vs placebo).

Néanmoins, en comparaison d'un traitement par CTC, il y a **moins d'effets indésirables sous ACTH** et ils sont de moindre gravité. [152] Il ne faut pas oublier que les corticoïdes sont à risque de décompensation psychiatrique, d'arythmie sévère, d'hémorragie digestive...

En conclusion, compte tenu du prix élevé de l'ACTH injectable et d'une efficacité probablement moindre que les CTC, il est évident que l'ACTH n'a pour le moment qu'une place anecdotique dans le traitement des NO aiguës, notamment lorsque les CTC, les EP et l'IA sont contre-indiqués.

b. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (CP) est un immunosuppresseur largement utilisé depuis plusieurs décennies dans des pathologies comme le Lupus ou le syndrome de Gougerot-Sjögren. En comparaison des autres immunosuppresseurs qui ont un délai d'efficacité assez long, le CP permet une inhibition de l'activité et une diminution rapide du nombre de cellules immunitaires avec un nadir obtenu à J7. En comparaison, avec le rituximab qui est très souvent utilisé en prévention des récurrences de NMOSD (AQP4+ ou MOG+), il faut attendre 2 semaines pour constater une diminution du nombre de lymphocytes B. [153]

Quelques études ont montré son efficacité dans le traitement des myélites liées à une NMOSD. [154][155] Son utilisation pour traiter une NO a été étudiée pour la première fois en 2021. [156] Dans une étude cas/témoins, 20 NO cortico-résistantes ont reçu du CP (CP+) et ont été comparées à 16 NO cortico-résistantes non traitées par CP (CP-). Dans le groupe CP+, on constate une amélioration de l'AV et du champ visuel à 6 mois alors que dans le groupe CP-, seul le champ visuel est amélioré. Néanmoins, lorsque l'on compare l'AV, le champ visuel, les PEV et le RNFL aux différents temps du suivi, il n'y a pas de différence significative entre les groupes CP+ et CP-.

En conclusion, bien que le CP soit peu coûteux et qu'il ait possiblement une efficacité assez rapide, des études de plus grande ampleur sont aujourd'hui nécessaires pour évaluer sa place dans l'arsenal thérapeutique.

c. Les nouveaux traitements de la NMOSD

Ces dernières années, de nouvelles thérapies ciblées ont montré une efficacité en traitement préventif de la NMOSD. [157] L'eculizumab (anti-Facteur 5 du complément), le satralizumab (anti-Récepteur de l'IL6) et l'inebilizumab (anti-CD19) semblent diminuer la fréquence des poussées inflammatoires.

Néanmoins, tout comme les immunosuppresseurs plus conventionnels (rituximab, aziathoprine, mycophénolate mofétil, tocilizumab...), leur délai important d'efficacité fait qu'ils n'ont pas de place dans le traitement aigu des névrites optiques.

d. Inhibiteur de C1-estérase, bevacizumab et ublituximab

Afin de limiter les dommages induits par l'activation du complément, les **inhibiteurs de C1-estérase** ont été étudiés dans le traitement d'une poussée de NMOSD. Il semble que l'utilisation à la phase aiguë d'un inhibiteur de la C1 estérase en plus des boli de CTC permettrait une amélioration significative du handicap. [158]

Le rationnel justifiant l'utilisation du **bevacuzimab** (Ac anti-VEGF) dans le traitement de la NMOSD repose sur 2 constatations. La première est que son utilisation chez des patients atteints de glioblastome permet de restaurer la barrière hématoencéphalique et de diminuer la diffusion de gadolinium à l'IRM plus efficacement que les CTC. [159] La deuxième est que lors des poussées de NMOSD, il y a une rupture de la barrière hématoencéphalique et une surexpression du VEGF. [160]

Une étude portant sur 10 poussées de NMOSD (dont 4 NO) a montré que l'association de CTC+Bevacizumab permet une récupération clinique au moins partielle chez l'ensemble des patients. [161]

Nous avons vu que les lymphocytes B jouent un rôle central dans la survenue d'une NO. C'est pour cette raison que les Ac anti-CD20 en plus d'être utile en traitement préventif (rituximab) pourraient être efficaces en traitement curatif. Une étude portant sur 5 poussées de NMOSD (dont 1 NO) a d'ailleurs montré que l'association de CTC+**ublituximab** (Ac anti-CD20) permet une récupération clinique significative. [162][163]

Ces trois nouvelles cibles thérapeutiques sont très intéressantes. Cependant, si elles prouvent leur bonne tolérance, les études actuelles ne montrent pas de bénéfices pour le moment à les associer à la corticothérapie. Des études contrôlées comparant la récupération après CTC+placebo vs CTC+Inhibiteur de C1-estérase/Bevacuzimab/Ublituximab sont nécessaires afin de confirmer leur intérêt thérapeutique

IV. Questionnaire d'évaluation des pratiques sur l'utilisation de la plasmaphérèse en France

Nous savons désormais que la PLP est efficace. Nous connaissons également les facteurs pronostiques de récupération visuelle et notamment l'importance de réaliser la PLP rapidement après le début des symptômes.

Il est cependant difficile d'établir les indications de la PLP de façon stricte et consensuelle. Aucune étude rigoureuse n'a été conçue spécifiquement pour répondre à cette question. C'est de l'absence de réponse « Evidence Based Medicine » qu'un questionnaire d'évaluation des pratiques tire tout son intérêt.

1. Méthologie_questionnaire d'évaluation des pratiques

a. Incidence des névrites optiques traitées par plasmaphérèse en France

Afin de savoir à quels centres adresser le questionnaire, nous avons dans un premier temps identifier les hôpitaux français qui utilisent la plasmaphérèse en traitement des névrites optiques. Grâce au **Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)**, nous avons pu rechercher tous les patients en France qui ont eu à la fois une cotation diagnostique « névrite optique » et une cotation thérapeutique « plasmaphérèse » entre janvier 2015 et décembre 2019. Cela nous a permis d'évaluer le nombre total de patients traités par plasmaphérèse et d'isoler les principaux centres en France qui utilisent la PLP en traitement des NO.

b. Élaboration du questionnaire d'évaluation des pratiques


Afin d'avoir une idée plus précise sur l'utilisation de la PLP, nous avons réalisé un **questionnaire interactif** intitulé « Évaluation des pratiques en France concernant l'utilisation de la plasmaphérèse en traitement aigu des névrites optiques ». Il a été co-réalisé par un **ophtalmologiste expert** (Pr Lebranchu), un **neurologue expert** (Dr Wiertelowski), une **statisticienne** (Mme Dessomme) et un interne en ophtalmologie (Arnaud Gaulier). Il a été élaboré sur un logiciel interactif intitulé « Sphinx » qui permet aux destinataires de répondre directement sur un ordinateur, un téléphone ou une tablette. Le questionnaire a ensuite été **relu et corrigé par 3 experts nationaux** en neuro-ophtalmologie : le Dr Cochard (CHU Rennes), le Pr Touitou (APHP) et le Pr Froment (CHU Lyon).

c. Diffusion du questionnaire d'évaluation des pratiques

En janvier 2021, le questionnaire a été **diffusé à l'ensemble des experts nationaux en neuro-ophtalmologie**. Nous avons adressé un courriel contenant le lien du questionnaire à l'ensemble des membres du COUF (Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France) et du CNOF (Club de Neuro-Ophtalmologie Francophone). Conscient qu'il s'agit d'une pathologie nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire (ophtalmologique, neurologique, interniste...), ce questionnaire était destiné à un représentant par centre hospitalier. Lorsqu'il y avait plusieurs participants, nous leur avons demandé de regarder le questionnaire au format pdf et de se concerter afin de fournir une seule réponse par centre de référence.

Au cours de l'année 2021, nous avons adressé **deux relances** à l'ensemble des membres du COUF et du CNOF. Nous avons ensuite sollicité individuellement les centres experts qui n'avaient pas répondu à l'issue de ces deux relances.

d. Analyse des résultats

Nous avons clôturé le questionnaire en décembre 2021. Les réponses ont été synthétisées essentiellement sous forme de statistiques ou de schémas afin d'en tirer des informations les plus claires et objectives possibles. Au cours de ce travail, nous présenterons les réponses au questionnaire sous forme de diagrammes accompagnés du logo :  . [164]

2. Incidence des NO traitées par plasmaphérèse en France

a. PMSI Incidence des NO traitées par plasmaphérèse

Grace au PMSI, nous constatons que l'utilisation de la **plasmaphérèse en traitement des NO a quasiment triplé au cours des six dernières années**. Environ 180 NO ont été traitées par PLP en France en 2021. Les centres qui l'utilisent le plus sont l'AP-HP, l'AP-HM et le CHU de Bordeaux.

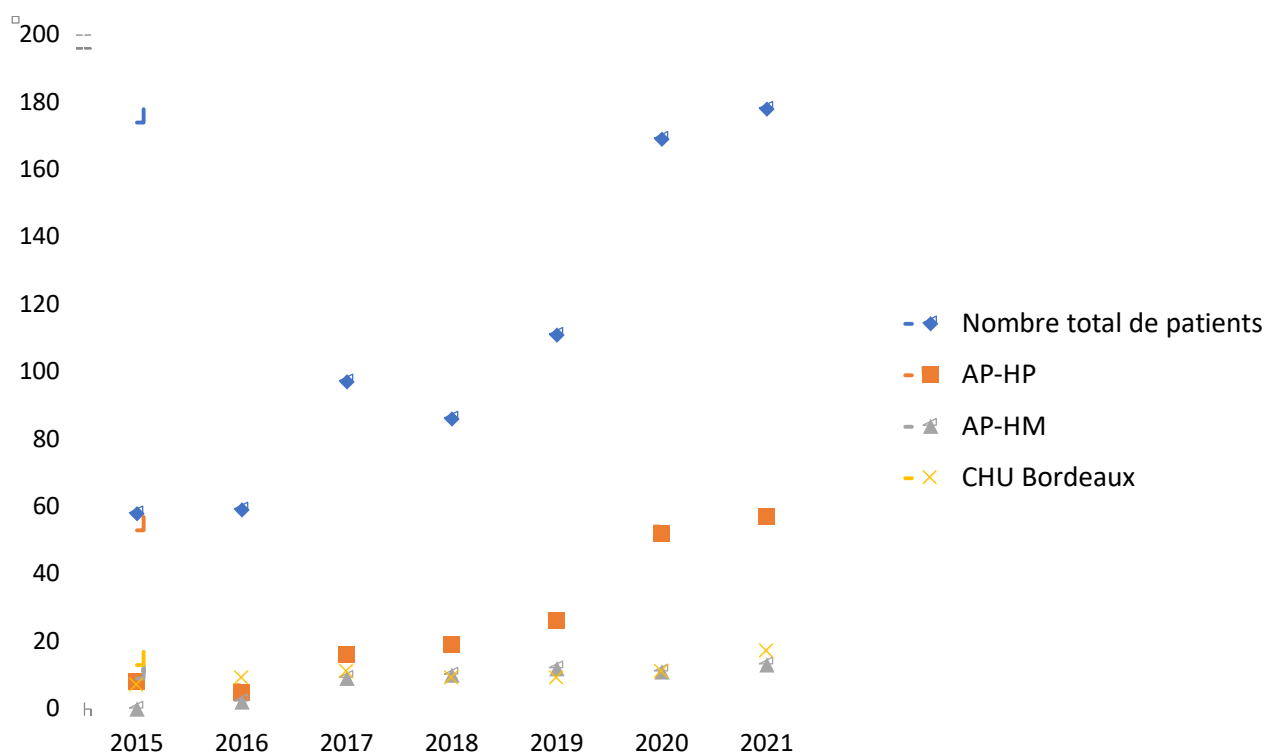


Figure 38 : Évolution du nombre de NO traitées par plasmaphérèse en France

b. Centres répondeurs au questionnaire

Les 2 relances générales ainsi que les relances ciblées nous ont permis de recueillir les réponses de 20 centres experts.

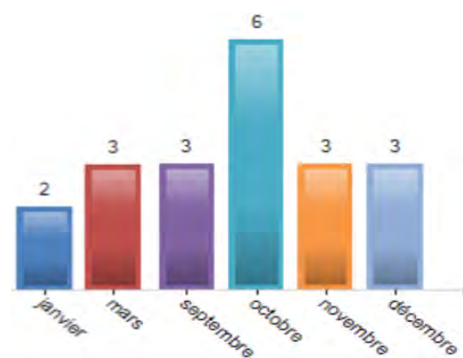


Figure 39 : Réponses au questionnaire au cours de l'année 2021

Tous les principaux centres, notamment l'AP-HP, l'AP-HM et le CHU de Bordeaux, ont répondu au questionnaire.

20 centres de référence (18 CHU, 2 CH)
CH Alpes Léman
CHU Angers
CHU Besançon - CH Dole
CHU Bordeaux
CHU Brest
CHU Caen
CHU Lille
CHU Lyon
CHU Marseille
CHU Martinique
CH Meaux / GHEF
CHU Nantes
CHU Paris / Fondation Rothschild
CHU Paris / La Pitié-Salpêtrière
CHU Paris / Necker
CHU Paris / Quinze-Vingts
CHU Paris / ex Saint-Vincent-de-Paul
CHU Strasbourg
CHU Toulouse
CHU Tours

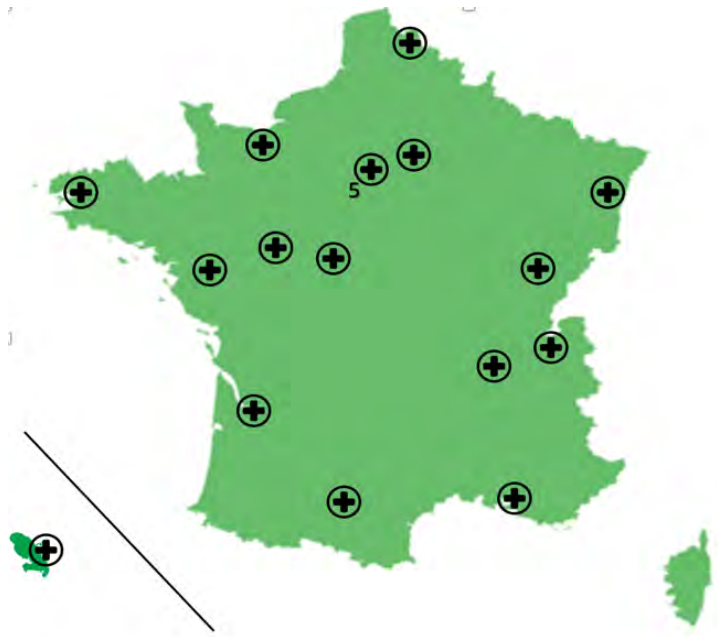


Figure 40 : Centre experts participants

c. Incidence des névrites optiques en France

Chaque année, un centre expert traite en moyenne 60 NO dont 6,5 par plasmaphérèse.

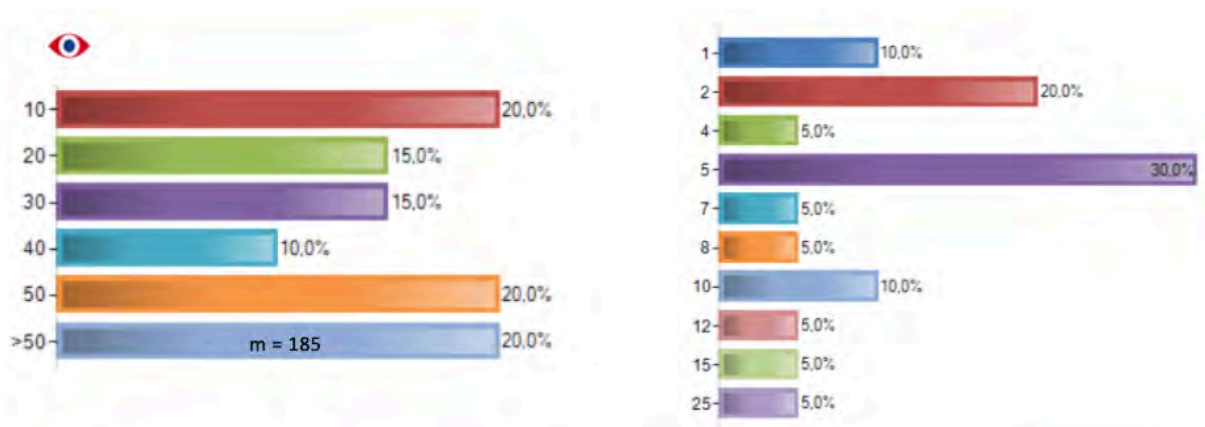


Figure 3 : Figure illustrant le nombre de névrites optiques prises en charge chaque année dans les centres experts
 Figure 3 bis : Figure illustrant le nombre de névrites optiques prises en charge chaque année par plasmaphérèse dans les centres experts

(ordonnée : nombre de NO, abscisse : proportion des centres confrontés à un certain nombre de NO)

d. Organisation de la plasmaphérèse en France

En France, la prise en charge d'une NO complexe implique souvent plusieurs intervenants.

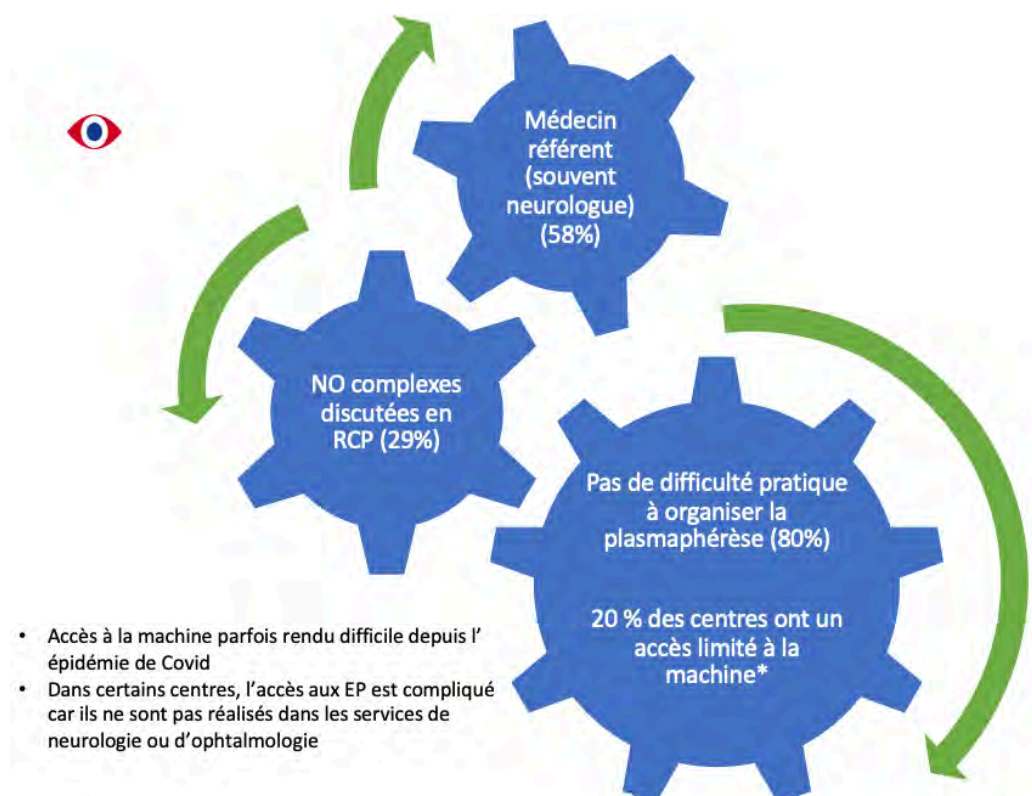


Figure 41 : Discussion et organisation de la plasmaphérèse en France

3. Confrontation des pratiques françaises aux données de la littérature

a. Bénéfice de la plasmaphérèse

Lorsque nous interrogeons les centres experts français, il est très difficile d'avoir une idée précise sur l'efficacité de la PLP. La moitié considère qu'elle est efficace dans 50 à 75% des NO mais ils sont presque autant à penser qu'elle est efficace chez moins d'1/4 des patients que chez plus de 3/4 des patients.

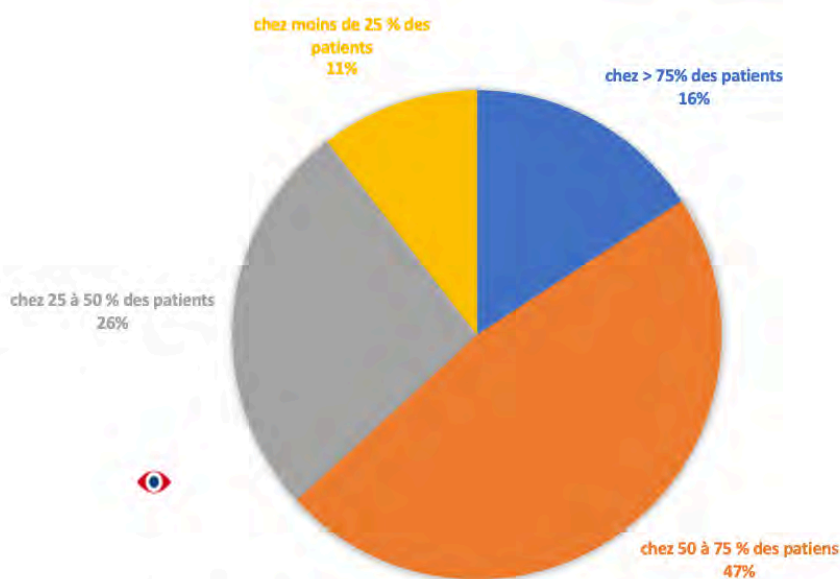


Figure 42 : Proportion de patients chez qui la plasmaphérèse est efficace d'après les centres experts

Bien que nous n'ayons pas réussi à mettre en évidence de façon significative la supériorité d'un traitement par CTC+PLP par rapport à un traitement par CTC seuls, nous savons désormais que la PLP permet une récupération visuelle chez 68% et 77% des patients à respectivement <M1 et M6.

b. Les indications de la plasmaphérèse

Nous avons demandé aux experts français de lister les critères qui justifient de recourir à la PLP.

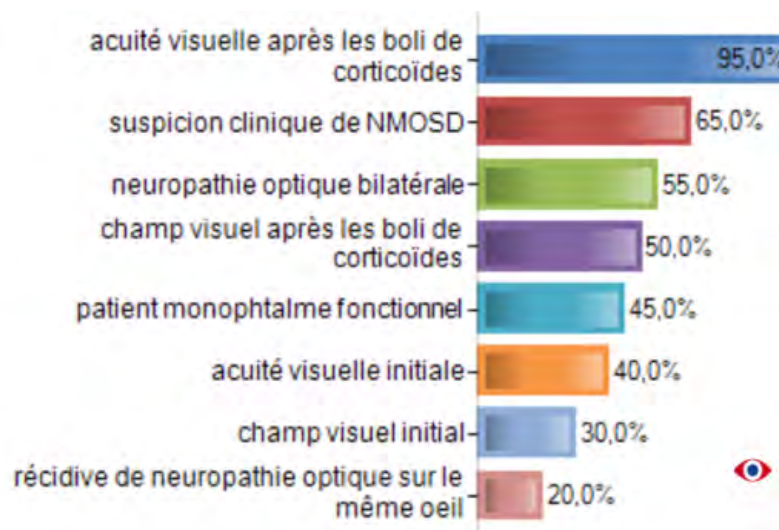


Figure 43 : Critères de recours à la plasmaphérèse

Nous remarquons que la PLP est surtout utilisée pour traiter des NO avec des critères de gravité clinique (AV après les CTC, NO bilatérale, champ visuel après les CTC). En deuxième, les

experts accordent de l'importance à l'étiologie puisque 65% utilisent la PLP en cas de suspicion de NMOSD. En troisième, la PLP est indiquée lorsque le patient a une vision déjà altérée (patient monophthalme, AV initiale basse, champ visuel initial mauvais, récurrence de NO sur le même œil).

- *L'acuité visuelle, un critère essentiel limité*

S'il est consensuel que l'AV est le premier critère thérapeutique, il est beaucoup plus difficile d'établir un seuil précis en dessous duquel la PLP doit être programmée.

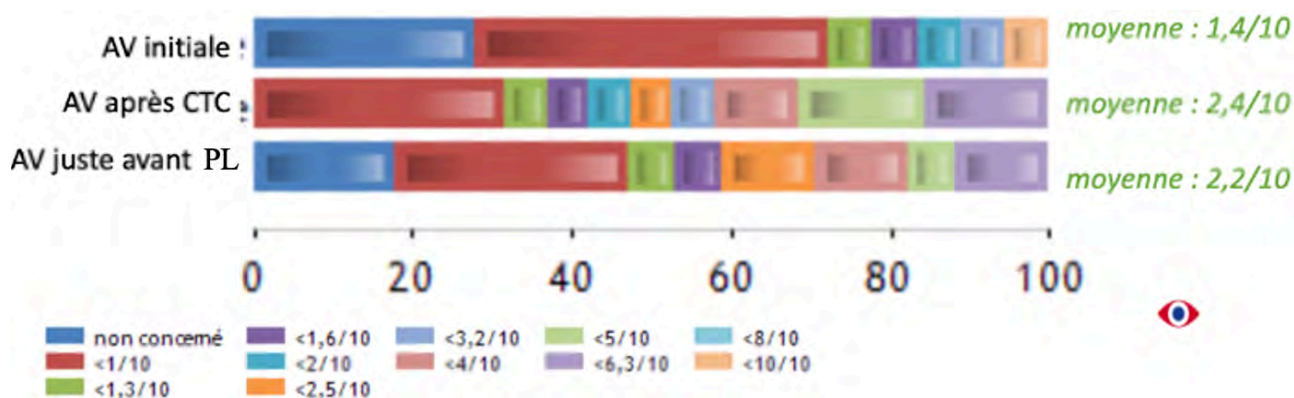


Figure 44 : Aux différents temps du suivi, seuil d'AV en dessous duquel la PLP est programmée en France

Par exemple, à la fin des CTC, 30% des experts considèrent qu'une AV<1/10 est une indication à programmer la PLP.

Pour plus de la moitié des experts, une **AV initiale très basse** (AV<1/10) est une **indication à réaliser la PLP**. Cette altération de l'AV témoigne certes d'un risque de cécité mais aussi de la gravité potentielle de la NO actuelle compte tenu de la faible récupération visuelle après les NO antérieures.

Concernant l'**AV après les CTC**, le seuil n'est pas consensuel puisqu'il varie entre 1/10 et 6,3/10. Néanmoins, il est intéressant de constater qu'en moyenne les experts emploient la PLP lorsque l'AV est inférieur à 2,4/10. Ce **seuil de 2/10** paraît cohérent avec notre méta-analyse qui évalue l'AV avant et après PLP. En effet, dans 17 des 18 études incluses, soit 525/538 NO, l'AV après CTC est inférieure à 2/10. Dans cette indication, nous savons désormais que la PLP permet en moyenne de récupérer une AV à 5/10 à 6 mois. Il existe à ce jour une seule étude qui inclus des NO avec une AV>2/10. [61] La preuve de l'efficacité de la PLP dans cette indication est donc beaucoup moins certaine.

Néanmoins, l'absence de seuil d'acuité visuelle consensuel s'explique probablement par le caractère trop réducteur de l'AV qui est seulement le reflet de la vision centrale. Comme évoqué précédemment, l'atteinte bilatérale ou l'importance du déficit campimétrique sont aussi des critères décisionnels importants. Ainsi, pour la moitié des experts, la PLP peut même être pratiquée lorsque l'AV est très bonne (>8/10) mais qu'il persiste un scotome important. Elle est notamment réalisée en cas de suspicion de NO séropositive (AQP4+ ou MOG+) ou en cas gêne visuelle importante.

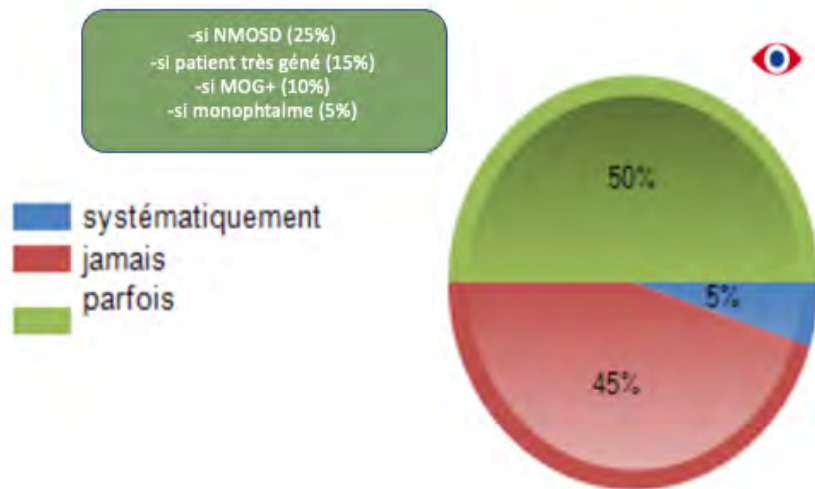


Figure 45 : Centres qui peuvent recourir à la PLP malgré une bonne AV (>0,8)

Dans beaucoup de centres, il existe un délai de plusieurs jours entre la programmation de la plasmaphérèse et sa réalisation. Il n'est alors pas rare que l'AV initialement effondrée s'améliore entre temps. Dans certaines situations, notamment en cas de NO séropositive ou de scotome important, la PLP est tout de même maintenue :

A noter que dans certains centres (22%) où le délai avant EP est très court, les EP sont toujours maintenus.

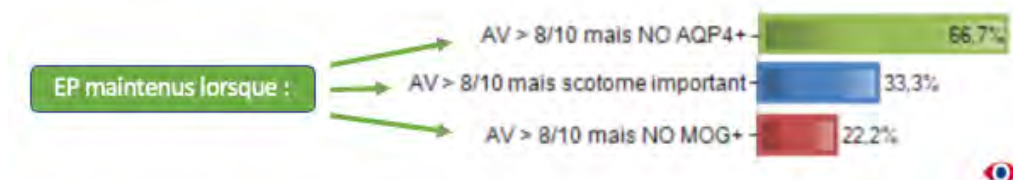


Figure 46 : Réalisation des EP malgré une récupération visuelle après qu'ils aient été programmés

- *L'étiologie, un critère primordial relatif*

En raison de leur mauvais pronostic et de leur moins bonne cortico-sensibilité, les NO NMOSD et les NO MOGAD sont très souvent traitées par PLP. Dans 30% des centres experts, la PLP est même systématiquement utilisée en cas de NO NMOSD.

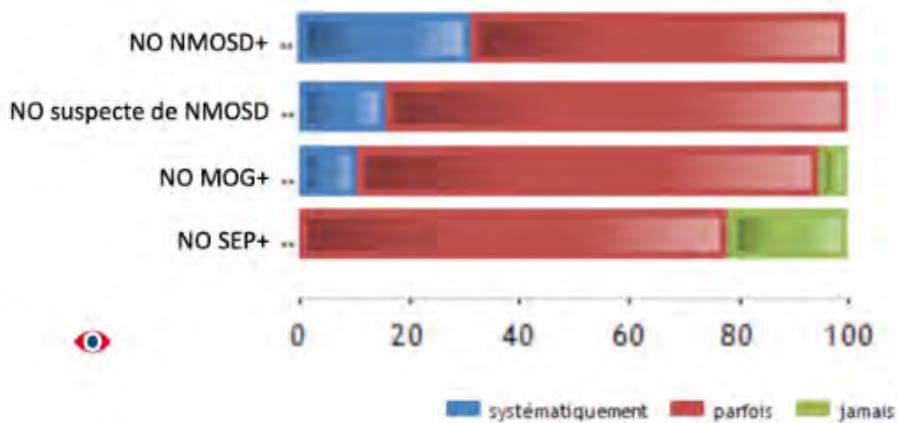


Figure 47 : Recours à la PLP en fonction de l'étiologie de la NO

Il paraît logique de proposer la PLP aux patients qui ont un mauvais pronostic visuel même si nous savons qu'elle est un peu moins efficace dans ces indications.

A l'issue de notre revue systématique, nous savons aussi à quel point la PLP est efficace pour traiter les autres NO comme notamment les NO SEP. Réserver la PLP aux NO NMOSD ou MOGAD constitue sans aucun doute une perte de chances pour certains patients chez qui la PLP est probablement sous-utilisée. Il est donc important de discuter systématiquement la PLP en cas de NO NMOSD ou MOGAD mais il ne faut surtout pas oublier de la proposer aux NO SEP ou NOI qui présentent des critères de gravité clinique ou une vision initiale altérée.

- La plasmaphérèse en traitement de première intention

La PLP est souvent perçue comme un traitement de 2^{ème} ligne des NO résistantes aux CTC. Elle est le plus souvent réalisée après 5 perfusions de corticoïdes 1 gramme.

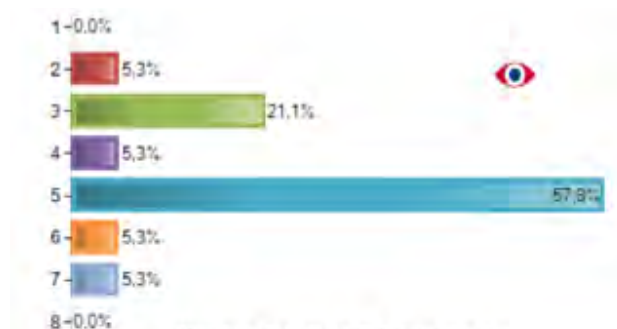


Figure 48 : Nombre de perfusions de corticoïdes réalisées avant PLP

Nous savons néanmoins que le délai avant PLP est le principal critère prédictif de réponse à la PLP. Restreindre la PLP à un traitement de 2^{ème} ligne pourrait augmenter ce délai et ainsi diminuer

son efficacité. C'est pour cette raison que dans la **moitié des centres**, la **plasmaphérèse** est **parfois** réalisée **en première intention**. Nous avons listé dans le diagramme ci-dessous l'ensemble des raisons qui peuvent justifier de réaliser un traitement aphérétique d'emblée d'après les experts français.



Figure 49 : Critères pouvant justifier l'utilisation de la plasmaphérèse en première intention en France

S'il paraît logique de proposer la PLP d'emblée en cas de contre-indication aux CTC ou d'inefficacité antérieure des CTC, les autres critères sont moins consensuels.

Lorsque le pronostic visuel du patient est menacé, il paraît légitime de programmer la PLP le plus tôt possible puisque nous savons désormais à quel point la récupération est corrélée au délai. Ainsi, en cas d'AV effondrée, de NO NMOSD, de NO bilatérale ou d'ATCD de NO cécitante controlatérale, la PLP peut être réalisée en première intention en association avec les CTC. Les NO NMOSD sont les NO les plus sévères et les articles attestant de l'efficacité de la PLP dans cette indication sont nombreux. Si l'accès à la PLP est aisé, un traitement de première intention des NO NMOSD par CTC+PLP semble donc particulièrement indiqué.

En raison d'une découverte plus récente, aucun article n'a évalué la PLP en traitement de première intention des NO MOGAD. En l'absence des autres critères évoqués, il n'est donc probablement pas justifié de réaliser la PLP d'emblée de façon systématique.

c. L'importance du délai d'après les experts français

Lorsque nous interrogeons les experts français sur les NO NMOSD, l'influence du délai avant PLP sur la récupération visuelle ne semble pas évidente :

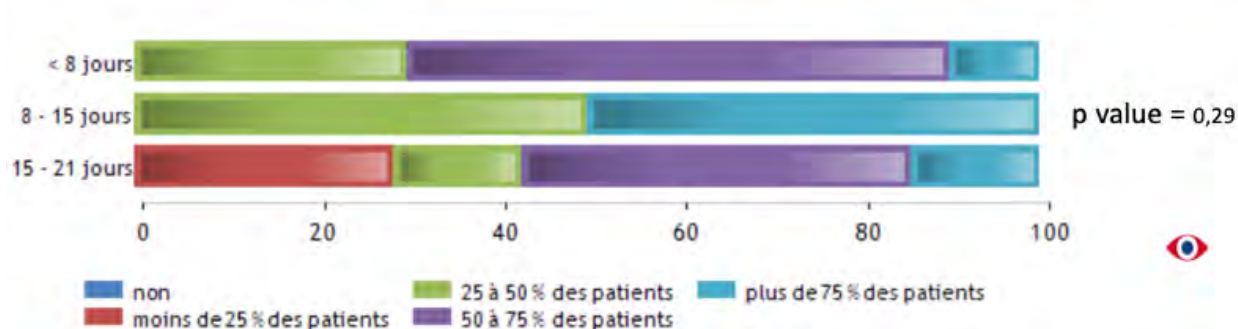


Figure 50 : Relation entre le délai avant PLP et le pourcentage de NO NMOSD s'améliorant après PLP d'après les centres experts

Chaque ligne correspond à un délai donné avant PLP. / Les rectangles représentent la proportion de patients répondeurs selon les experts.

Par exemple, lorsque la PLP est réalisée dans les 8 jours après le début de la NO, 30% des experts considèrent que 25% à 50% des patients NMOSD auront une récupération visuelle significative, 60% des experts considèrent que 50% à 75% des patients NMOSD auront une récupération visuelle significative et 10% des experts considèrent que plus de 75% des patients NMOSD auront une récupération visuelle significative.

Néanmoins, dans le cadre d'une NO NMOSD, les experts s'accordent sur l'importance de débiter tôt la PLP. En réalité, les difficultés organisationnelles retardent parfois le début du traitement.

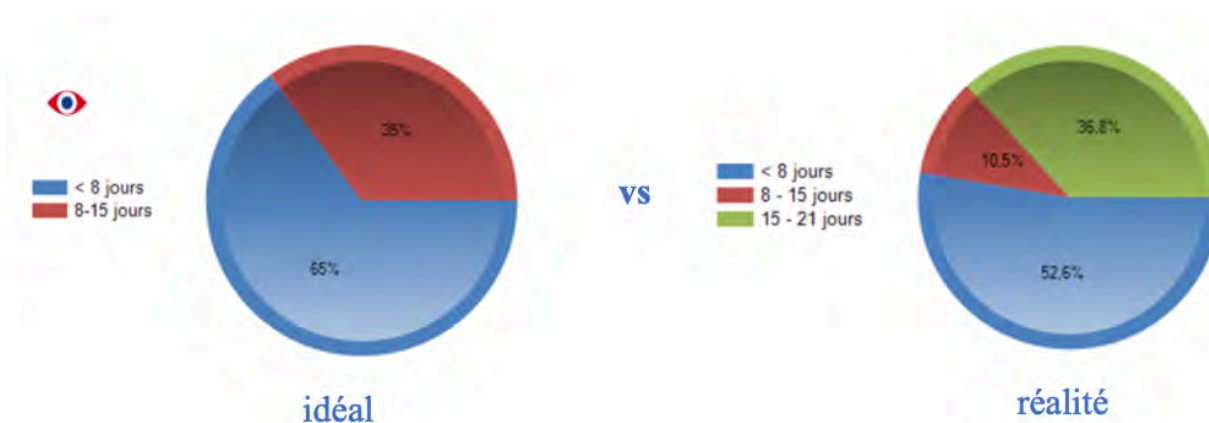


Figure 51 : Délai idéal vs délai réel avant PLP dans le traitement des NO NMOSD en France

Aujourd'hui, bien que la plupart des centres cherchent à organiser la PLP rapidement, l'influence du délai sur la récupération visuelle est probablement encore sous-estimée. Dans les

NMOSD par exemple, la littérature nous inciterait plutôt à réaliser la PLP dans les 8 jours chez tous les patients.

d. Les alternatives à la plasmaphérèse

Quel traitement proposer en l'absence d'amélioration après les CTC et lorsque la PLP n'est pas réalisable ?

Nous savons désormais que le recours à un traitement de 2^{ème} ligne, quel qu'il soit, permet d'augmenter les chances de récupération visuelle. [53] En cas d'absence de récupération après les premiers boli de corticoïdes et de contre-indication à la PLP, 2/3 des experts français proposent d'intensifier la corticothérapie haute dose iv. Si la vision ne s'améliore toujours pas, 1/3 des centres proposent de réaliser des perfusions d'immunoglobulines.

Dans 2/3 des centres experts, en dehors de l'intensification des CTC, la PLP est malheureusement l'unique traitement de 2^{ème} ligne proposé et certains patients peuvent se retrouver dans l'impasse thérapeutique lorsqu'elle n'est pas réalisable (ex : témoin de Jéhovah).



Figure 52 : Traitements proposés en cas de NO cortico-résistante et de contre-indication à la PL

A noter que les immunosuppresseurs ne sont pas un traitement aigu de la NO mais plutôt un traitement préventif de la récurrence. Ils sont souvent débutés par exemple en cas de NO cortico-résistante ou liée à une NMOSD.

La **corticothérapie per os prolongée permet d'éviter une récurrence précoce de NO**. Il est notamment **recommandé** de l'utiliser systématiquement après une **NO MOGAD**. [86]

Au regard de la littérature, l'attitude thérapeutique actuelle de 2/3 des centres experts ne semble pas idéale. La réalisation de nouvelles perfusions de CTC est en effet le traitement de 2^{ème} ligne le moins efficace. [53]

En revanche, un traitement de deuxième ligne d'une NO cortico-résistante par IgIV serait parfaitement indiqué puisque nous savons désormais qu'elles sont efficaces et bien tolérées.

A ce jour, aucune étude n'a comparé l'efficacité de la PLP aux IgIV et les deux traitements ont aujourd'hui leur place en 2^{ème} ligne. Néanmoins, les articles qui attestent de l'efficacité de la PLP sont bien plus nombreux que ceux qui évaluent les IgIV. Il paraît donc plus raisonnable, en dehors de

cas particuliers, de privilégier la plasmaphérèse lorsqu'elle est disponible. A noter que dans l'éventualité d'une absence de récupération visuelle après 5 jours d'IgIV, le recours aux EP annule toute éventualité d'une efficacité retardée des IgIV. Inversement, la réalisation d'IgIV après les EP n'entrave pas l'efficacité des EP. [141]

e. Suivi des patients après programmation de la plasmaphérèse

- *Délai d'efficacité de la plasmaphérèse*

En France, les patients sont le plus souvent revus en consultation d'ophtalmologie entre 7 et 15 jours après la fin de la plasmaphérèse.

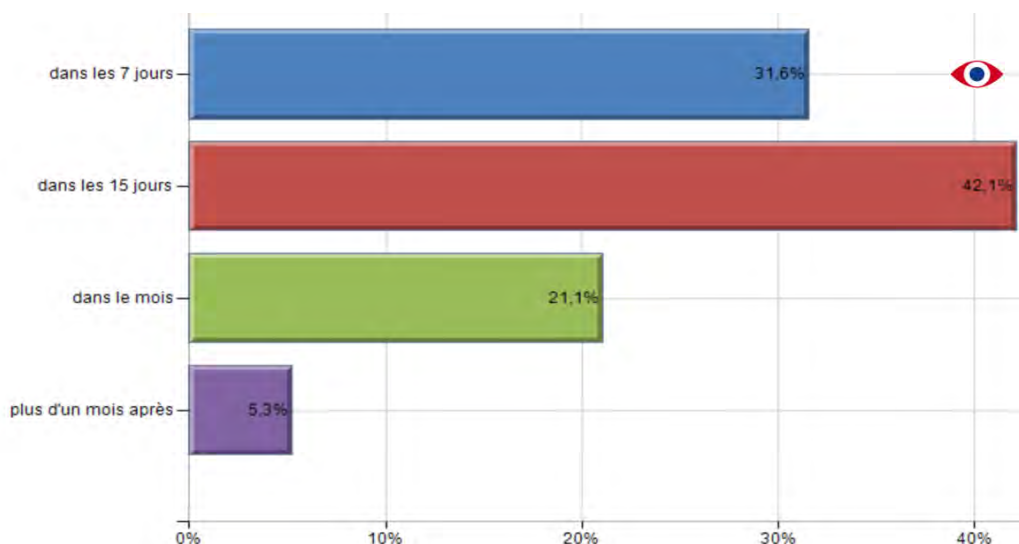


Figure 53 : Délai entre la fin de la PLP et la consultation de suivi en ophtalmologie

Bien que le plus souvent l'amélioration visuelle débute après la deuxième séance de PLP, la PLP a parfois un **effet retardé** chez certains patients. [79][96][106][70][24][63][72] Dans notre méta-analyse, nous avons montré notamment que la **récupération visuelle** se poursuit dans le temps et est **maximale à 6 mois**. D'autres études suggèrent même que presque la moitié des patients qui n'avaient pas répondu à la PLP initialement ont une amélioration dans les 6 mois. [62][75]

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie, une efficacité thérapeutique sur une aussi longue période suggère qu'elle n'est pas uniquement liée à la déplétion en Ac mais également à des mécanismes immunitaires plus complexes. Savoir si cette évolution favorable est en lien avec la PLP ou avec l'évolution spontanée de la maladie est difficile. Néanmoins, l'étude ONTT a montré que chez la plupart des patients, la récupération visuelle est rapide et qu'une mauvaise récupération visuelle à 1 mois est prédictive d'une mauvaise récupération visuelle à 6 mois. [165] Par conséquent,

nous pouvons raisonnablement penser que c'est bien la plasmaphérèse qui permet une amélioration visuelle tardive chez un nombre important de patients.

Par ailleurs, une étude a montré que les patients NMOSD qui ont bénéficié d'EP, qu'ils soient répondeurs ou non aux EP, ont un taux de récurrence significativement plus bas que les patients traités par CTC seuls. [70] Ainsi, c'est peut-être en limitant le risque de récurrence précoce que la PLP favorise une récupération visuelle spontanée à 6 mois.

- *Quel traitement proposer en l'absence d'amélioration après la plasmaphérèse ?*

Nous avons appris qu'un traitement de 3^{ème} ligne permet statistiquement d'augmenter les chances de récupération visuelle. [53] Néanmoins, en l'absence d'amélioration après les CTC puis la PLP, seuls 68% des centres proposent un traitement de 3^{ème} ligne. Le plus souvent, ils réalisent un nouveau bolus de corticoïdes ou des IgIV.

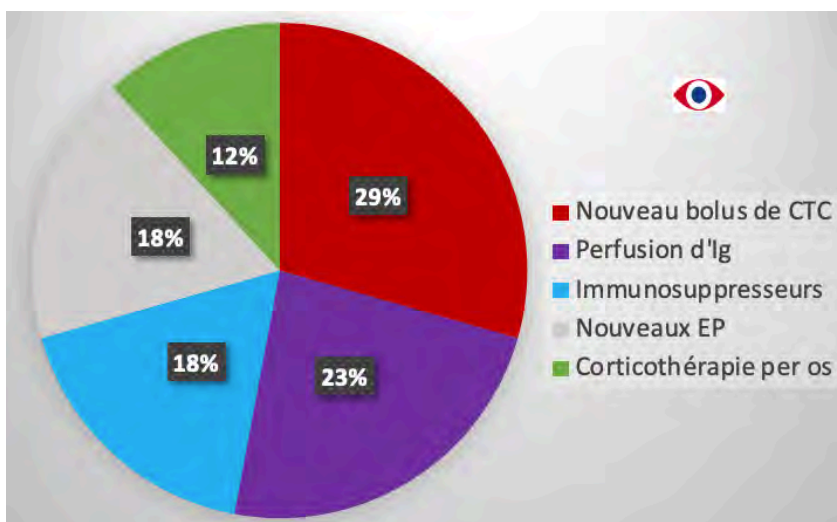


Figure 54 : Traitements proposés en l'absence de récupération visuelle après les CTC et la PLP

Immunosuppresseurs surtout prescrits afin d'éviter le risque de récurrence ultérieure

Maintenant que nous connaissons l'efficacité et la tolérance des IgIV en traitement des NO, leur utilisation en 3^{ème} ligne paraît une bonne option thérapeutique.

- *Quel traitement proposer en cas de récurrence précoce après la plasmaphérèse ?*

Bien que la PLP ait le plus souvent une efficacité prolongée dans le temps, il peut arriver que la vision se dégrade peu après la fin des séances. Un traitement supplémentaire est alors proposé dans 89 % des situations. Le plus souvent (70%), il s'agit d'un nouveau bolus de corticoïdes. Contrairement aux deux situations précédentes, les IgIV sont alors rarement proposées.

Par ailleurs, en cas de récurrence précoce, beaucoup de centres débutent en parallèle un traitement d'entretien par immunosuppresseurs.

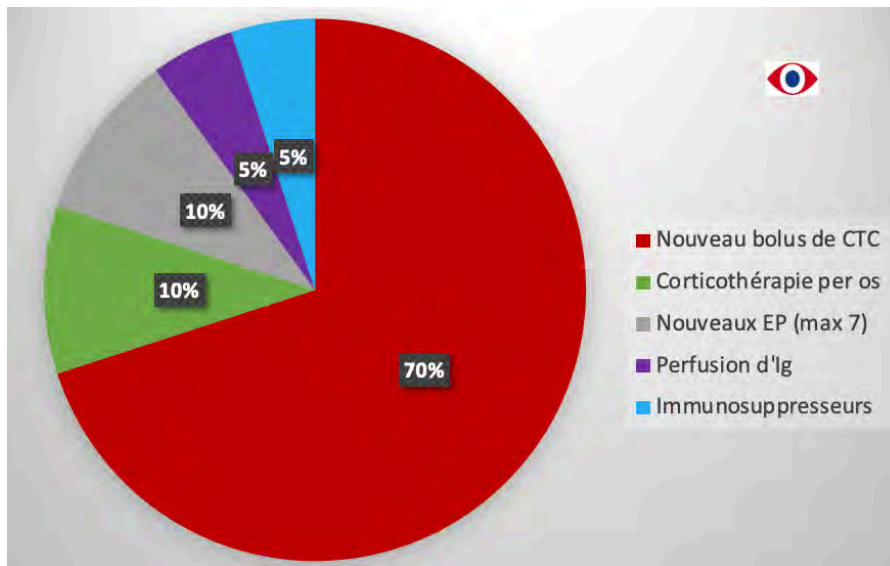


Figure 55 : Traitements proposés en cas de récurrence précoce après la PLP

Nous avons appris qu'un traitement qui a été efficace lors d'une poussée précédente a plus de chance de l'être à nouveau. [53] Il paraît donc logique de réutiliser ce traitement efficace en cas de récurrence précoce. A noter qu'en cas de NO MOGAD, un relais par corticoïdes per os est désormais recommandé afin d'éviter le risque de récurrence précoce.

f. La plasmaphérèse en pratique

- *Les techniques de plasmaphérèse en France*

En France, les techniques de plasmaphérèse ainsi que les liquides de substitution sont très variables d'un centre à l'autre. Les EP sont davantage pratiqués que l'IA probablement pour des raisons de coût et de disponibilité.

Néanmoins, dans le centre expert d'ophtalmopédiatrie qui a répondu à notre questionnaire d'évaluation des pratiques, l'IA est plutôt utilisée en traitement des NO AQP4+ cortico-résistantes (souvent de façon prolongée sur plusieurs semaines) et les EP en traitement des NO SEP ou MOGAD cortico-résistantes. Selon eux, cette attitude thérapeutique permet une bonne amélioration visuelle pour les NO AQP4+ et une récupération quasi systématique pour les NO SEP ou MOGAD.

Concernant les EP, la centrifugation est la technique la plus utilisée. Cela s'explique probablement par le fait que c'est la technique la plus rapide (2 heures environ) et qu'elle peut être réalisée avec des appareils polyvalents qui permettent aussi de réaliser des prélèvements de cellules souches hématopoïétiques, des échanges érythrocytaires...

Les solutés contenant de l'albumine (4% ou 5%) sont de loin les plus perfusés lors des EP.

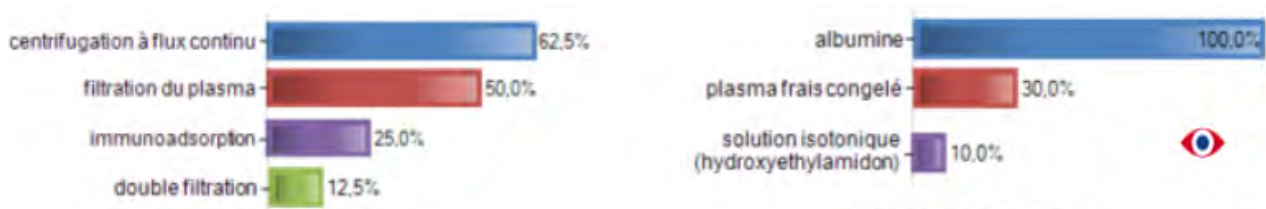


Figure 56 : Techniques de plasmaphérèse et liquides de substitution utilisés en France

A l'issue de notre revue systématique, compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité supérieure en faveur d'une technique plus qu'une autre, l'attitude française actuelle consistant à privilégier les techniques les plus rapides et les moins coûteuses paraît adaptée.

- Fréquence et volume des séances

En France, nous réalisons en moyenne 5,8 séances de plasmaphérèse pour traiter une NO.

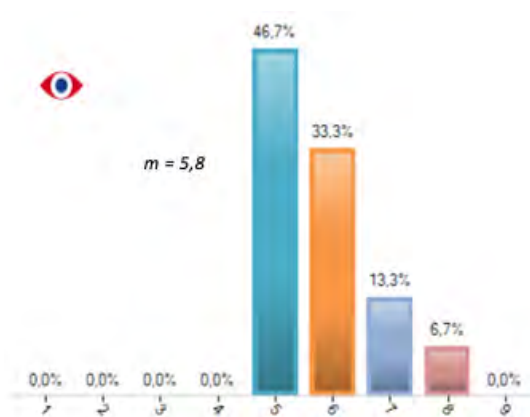


Figure 57 : Nombre de séances de plasmaphérèse réalisées pour traiter une NO en France

Cette pratique est cohérente avec le mécanisme d'action des EP puisque nous savons que l'élimination des IgG atteint un plateau à partir de la 5ème séance.

De plus, nous avons vu en première partie que c'est lorsque les EP sont réalisés un jour sur deux qu'ils permettent d'éliminer le plus d'Ac. C'est probablement en raison de cette cinétique d'élimination des Ac que l'American Society for Apherisis recommande d'éliminer **1,5 volumes de plasma en 5 cycles répartis sur 10 jours**.

- Tolérance de la plasmaphérèse chez l'adulte

Plus de la moitié des centres experts ont été confrontés au moins une fois à des effets indésirables graves pouvant parfois entraîner le décès du patient. La moitié des effets indésirables graves étaient de nature infectieuse.

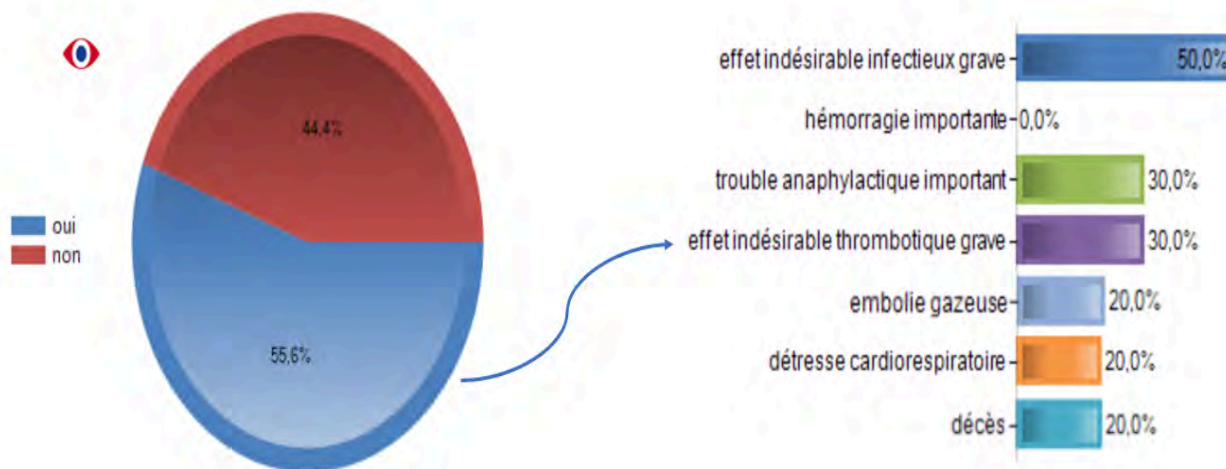


Figure 58 : Pourcentage de centres experts qui ont déjà été confrontés à des effets indésirables graves
 Figure 58 bis : Types d'effets indésirables graves recensés par ces centres (certains centres ont signalé plusieurs effets indésirables)

Néanmoins, la PLP est pratiquée depuis des décennies et presque une centaine de patients sont traités chaque année en France. Quelle est donc la fréquence réelle des effets indésirables liés à la PLP ?

D'après une méta-analyse réalisée sur 780 séances de PLP (EP et IA), le pourcentage d'**effets indésirables** est d'environ **3,7 %** et ils sont le plus souvent de **faible gravité**. [51] Les effets indésirables liés à la PLP sont cependant en moyenne deux fois plus fréquents qu'avec un traitement par CTC seuls. [166] Lors du traitement par CTC, les effets indésirables les plus fréquents sont : l'hyperglycémie puis l'infection. Lors des EP, les effets indésirables les plus fréquents sont : l'hypocalcémie, l'hypofibrinogénémie, l'hypotension artérielle puis l'infection. [166]

L'hypocalcémie peut se manifester par des crampes musculaires, des paresthésies et éventuellement des troubles de conduction ou du rythme cardiaque. L'hypocalcémie est essentiellement due à l'utilisation de citrate dans le circuit extra-corporel afin de limiter sa coagulation. [167] L'intolérance au citrate et l'hypocalcémie sont traités par la perfusion de gluconate de calcium adaptée à la biologie et aux signes cliniques.

Le refroidissement du patient est un effet secondaire fréquent mais qui est en général bien contrôlé par les mesures habituelles (couverture, bouillotte voire réchauffeur de fluide).

Type	Complications	Etiologies
Allergiques	Urticaire, Œdème de Quincke, Choc anaphylactique...	- Plasma Frais Congelé - Circuit de CEC, filtre...
Métaboliques	- Hypocalcémie - Alcalose métabolique - Anémie, Thrombopénie - Hypothermie	-Citrate -Citrate -CEC (centrifugation ++) -CEC
Infectieuses	-Virale -Bactérienne	-PFC -Voie veineuse (KT central ++), PFC, diminution complément, perte Ig
Hémorragiques	Anémie, Choc...	-héparine -KT central -utilisation autre soluté de substitution que PFC -Perte de facteurs de coagulation
Thrombotiques	Thrombose de la voie d'abord, Embolie Pulmonaire TIH	-voie d'abord -perte en antithrombine
Cardiocirculatoires	-Troubles de conduction et du rythme - Choc hypovolémique	-troubles métaboliques -CEC (centrifugation>filtration)
Perte en médicaments	- Immunosuppresseurs, CTC...	-plasmaphérèse

Figure 59 : Effets indésirables liés à la plasmaphérèse

Les complications thrombotiques peuvent être liées à une perte en antithrombine ou à une TIH (thrombopénie induite par l'héparine) en lien ou non avec une prise d'héparine. Des cas de TIH induites par le circuit extra-corporel hépariné ont en effet été rapportés. [168] Il semblerait que les patients qui ont une maladie inflammatoire chronique aient un risque plus important de TIH. L'inflammation en lien avec la pose d'une voie veineuse centrale semble être le facteur déclenchant de TIH chez ces patients.

Pour pallier à la survenue d'effets secondaires, il est important d'effectuer une surveillance biologique avec notamment la numération sanguine, le ionogramme, la calcémie et la fibrinogénémie. En cas d'hypofibrinogénémie, une supplémentation iv par clottafact (fibrinogène humain) est réalisée.

Contrairement aux EP, l'IA permet une élimination sélective d'Ac tout en épargnant les protéines plasmatiques. Ainsi il semble logique de penser que l'IA est mieux tolérée que les EP puisqu'elle permet de limiter les effets secondaires liés à la déplétion protéique et à la supplémentation en plasma. Dans la méta-analyse de Zhang et al., le pourcentage d'effets secondaires est en effet de 6% dans le groupe IA vs 20 % dans le groupe EP dont seulement 3% d'effets indésirables sérieux. [106] Bien que cela ne soit pas retrouvé dans toutes les études, nous pouvons donc raisonnablement penser que l'IA est **un peu mieux tolérée que les EP**. [113][75][114]

- *Tolérance de la plasmaphérèse chez l'enfant*

Dans les 2 études traitant de la PLP en traitement des NO pédiatriques, parmi les 42 enfants, un patient est décédé suite à un épisode thromboembolique au décours des EP. [74][91] La PLP chez l'enfant nécessite en effet une **expertise particulière**. Il faut adapter le volume extracorporel compte tenu du faible volume plasmatique de l'enfant. Un VEC supérieur à 15% du volume plasmatique peut entraîner une hypotension voire des signes d'hypoxie. [169] L'IA qui nécessite un VEC plus important que les EP n'est pas toujours réalisable lorsque le poids de l'enfant est trop faible. La PLP chez l'enfant est aussi plus à risque d'hypothermie que chez l'adulte. Des appareils qui réchauffent le sang sont souvent utilisés mais ils nécessitent un VEC plus important. [169] L'anticoagulation doit également être adaptée au poids de l'enfant et à la perte en fibrinogène afin d'éviter les complications hémorragiques et thrombotiques. Une autre particularité pédiatrique est la plus grande difficulté à avoir un abord veineux suffisant pour la PLP. Une voie veineuse centrale est plus souvent nécessaire que chez l'adulte. Elle nécessite alors souvent d'avoir recours à des modalités anesthésiques particulières. Enfin, la PLP pédiatrique nécessite une attention particulière au contexte psychologique afin d'éviter au maximum d'entraîner anxiété et agitation.

Grâce à des études qui incluent plusieurs centaines d'enfants atteints d'autres pathologies que les NO, nous savons néanmoins que la PLP est globalement bien tolérée. Les **effets indésirables** de la PLP restent peu fréquents (en moyenne **5 à 6%** des enfants) et sont le plus souvent de **gravité modérée**. [170][91][171]

Le profil efficacité/tolérance favorable des IgIV est particulièrement intéressant dans le traitement des NO pédiatriques car c'est une population chez qui il est parfois délicat de réaliser la PLP. Pour traiter des NO pédiatriques et notamment les NO MOGAD, les **IgIV** sont **parfois privilégiées** à la PLP. Elles sont alors débutées en l'absence de récupération après 3 jours de CTC ou en cas de récupération insuffisante 5 jours après le début de la poussée.

En résumé, la plasmaphérèse est un traitement le plus souvent bien toléré mais qui n'est pas dénué de risque. Elle doit être réalisée par une équipe entraînée qui surveille la volémie de près afin d'évaluer le volume de substitution à perfuser. Les troubles de la coagulation peuvent nécessiter l'utilisation d'anticoagulants et de calcium. Afin de prévenir le risque infectieux, des antibiotiques voire la perfusion d'immunoglobuline sont parfois nécessaires.

V. Conclusion

En nous appuyant sur deux revues systématiques réalisées par deux investigateurs indépendants selon la méthode PRISMA, nous avons fait une synthèse robuste et exhaustive des connaissances actuelles sur la PLP et les IgIV en traitement aigu des NO primitives. Cela nous a permis de réaliser plusieurs méta-analyses évaluant l'efficacité de la PLP et des IgIV.

Afin de pallier à l'absence totale de recommandation nationale et internationale, nous avons adressé un questionnaire d'évaluation des pratiques à l'ensemble des centres experts français. A l'aide des réponses au questionnaire ainsi que de la littérature scientifique, nous avons ainsi pu préciser au mieux les indications et modalités de réalisation de la PLP et des IgIV.

Bien que la première utilisation remonte à plus d'un siècle, la plasmaphérèse est aujourd'hui une technique de plus en plus utilisée. Son mode d'action demeure assez mystérieux même si nous savons qu'il ne se résume pas à l'élimination des anticorps et qu'il implique probablement une modulation du système immunitaire plus complexe.

En cas de NO résistante à la corticothérapie, il est essentiel de proposer rapidement un autre traitement. La PLP est le traitement de 2^{ème} ligne dont l'efficacité a été la plus largement démontrée. A la suite de 3 à 5 perfusions de corticoïdes 1 gramme, elle permet notamment une récupération visuelle meilleure et plus durable qu'une intensification de la corticothérapie iv. À 1 mois et à 6 mois de la PLP, 68% et 77% des patients ont respectivement une bonne récupération visuelle. L'amélioration visuelle se poursuit dans le temps avec une AV à 6 mois multipliée par 5 par rapport à la fin des CTC. De plus, lorsqu'elle est réalisée par une équipe entraînée, la PLP est bien tolérée y compris chez l'enfant ou la femme enceinte.

Les indications de la PLP ne sont pas consensuelles mais les experts s'accordent pour la proposer dès que l'acuité visuelle est effondrée, le champ visuel très altéré, l'autonomie visuelle menacée (patient monophthalme, NO bilatérale) ou qu'une étiologie de mauvais pronostic (NMOSD ou MOGAD) est suspectée. Les NO SEP sont le plus souvent de bons pronostics et sont de ce fait plus rarement traitées par plasmaphérèse. Néanmoins, ce sont des NO qui répondent particulièrement bien à la PLP. Il est donc probablement préjudiciable de ne pas leur proposer la PLP lorsqu'elles présentent les critères de gravité évoqués plus haut.

Il existe plusieurs facteurs pronostiques de récupération visuelle mais le délai avant plasmaphérèse est de loin le plus important. Ainsi, lors de poussées sévères de NO, il semble bénéfique de débiter la plasmaphérèse aussi tôt que possible. Dans le cas d'une NO suspecte de NMOSD, certains experts conseillent même de la débiter en parallèle des CTC.

Les deux principales techniques d'aphérèse sont les EP et l'IA. Aucune étude n'a montré à ce jour de supériorité thérapeutique d'une technique par rapport à l'autre. L'IA est néanmoins particulièrement bien tolérée et elle est de ce fait parfois privilégiée chez l'enfant.

En cas de contre-indication ou d'inefficacité de la plasmaphérèse, les perfusions d'immunoglobulines sont une bonne alternative thérapeutique. Au regard des quelques études contrôlées et de la méta-analyse que nous avons réalisée, nous pouvons maintenant affirmer qu'il s'agit d'un traitement de 2nde ligne qui a toute sa place dans la prise en charge des NO. Que ce soit en

2^{ème} ou en 3^{ème} intention, la récupération visuelle est néanmoins corrélée au délai avant perfusion. Il faut donc le proposer rapidement, y compris à un patient qui a eu des séances de PLP dont l'efficacité peut être retardée. Les perfusions d'immunoglobulines sont le plus souvent très bien tolérées et faciles à mettre en place. Pour ces deux raisons, elles sont particulièrement utiles pour traiter les **NO pédiatriques** chez qui il est parfois délicat de réaliser la PLP.

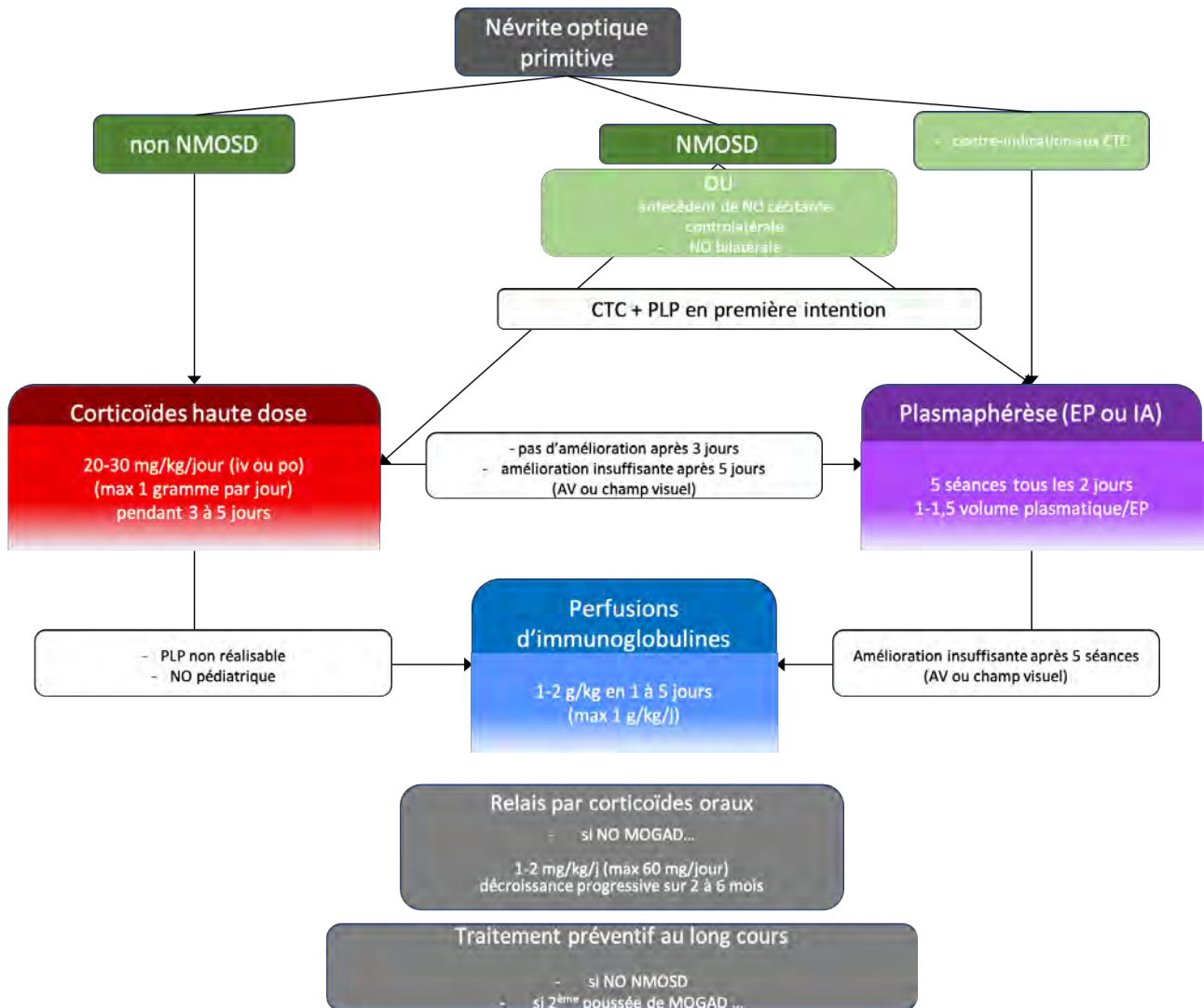


Figure 60 : Proposition d'algorithme thérapeutique de prise en charge aigüe d'une névrinite optique primitive

En conclusion, la prise en charge des névrites optiques a été révolutionnée ces dernières années par la découverte des auto-Ac (anti-AQP4 et anti-MOG) et une meilleure individualisation des étiologies de NO. Le traitement aigu des NO a été également bouleversé par la prise de conscience de l'efficacité de la plasmaphérèse ainsi que de l'importance de la débiter tôt. Le diagnostic plus précoce des NO liées à une NMOSD ou une MOGAD ainsi que le très bon rapport efficacité/tolérance de la plasmaphérèse sont probablement les deux raisons qui expliquent son utilisation croissante. Autrefois perçue comme un traitement de dernier recours, la plasmaphérèse peut même désormais être envisagée en première ligne dans certaines situations.

Annexe

1. Études incluses dans la revue systématique « Plasmaphérèse »

[60] Évalue l'AV en log MAR de patients qui ont déjà eu des CTC (en moyenne 8g) avant les EP, 5 j après les EP et lors du dernier suivi

[28] Première étude à évaluer les EP chez des NO NMOSD. Limites : Très peu de patients et utilisation de l'échelle EDSS

[61] Évalue l'AV (en décimale) de patients qui ont déjà eu des CTC (en moyenne 8g) avant les EP, 1 j après les EP et lors du dernier suivi (entre J10 et J180). Limites : Beaucoup de données manquantes, suivi très hétérogène. Intéressante malgré tout car sur les 13 patients, seuls 2 patients ont un diagnostic de NMO

[62] Évalue l'AV (VFS de l'EDSS) avant et à 6 mois de la PLP. Aucun patient NMO (2 NOI et 2 SEP)

[64] Évalue l'AV en décimal (tableau de Snellen ou Carte de Rosenbaum ; échelle variable d'un patient à l'autre) de patients cortico-résistant avant les EP, à la fin des EP, lors du dernier suivi (entre J10 et J270) Parmi les 23 patients, 12 NO idiopathique, 1 NMO, 10 SEP.

[50] **Étude comparative.** Compare le gain d'AV (décimal) entre le groupe CTC+EP et le groupe CTC. Limite : Après avoir contacté les auteurs (Pr Merle), les données brutes ne sont plus disponibles et l'étude ne présente pas d'écart-type d'acuité visuelle.

[39] Évalue l'AV en décimale de patients qui ont déjà eu des CTC avant le début de l'IA puis à J3, J5, J30, J60, J180

[65] : Évalue la récupération EDSS chez des patients avec des NO cortico-résistants. Limites : non comparatif, pas de valeur d'AV

[66] Évalue l'efficacité des EP dans le traitement des NO résistantes aux CTC. Comparaison de logMAR (pas de SD, seulement des moyennes, médianes) avant les EP vs après les EP

[54] Compare l'efficacité des EP dans le traitement des NMO en fonction du délai de recours à la PLP (de J1 à >J21)

[68] Évalue l'efficacité des EP dans le traitement des NO (NO idiopathique + NMO)

[69] : Dans les NO résistantes aux CTC, évalue l'AV en logMAR avant les EP vs M1, M3, M6, M12 (avec $p < 0,01$ %)

[55] : Évalue l'efficacité des EP dans une population chinoise. Problème : pas de valeur d'AV.

[70] : **Étude comparative** rétrospective. Les auteurs présentent les résultats en 4 groupes : bonne réponse aux CTC et EP non réalisés, pas de réponse aux CTC et EP non réalisés, pas de réponse aux CTC et bonne réponse aux EP, pas de réponse ni aux CTC ni aux EP.

L'étude ne présente pas d'écart-type d'acuité visuelle mais les données brutes ont néanmoins été récupérées auprès de l'auteur (merci au Pr Srisupa) : sur les 13 NO inclus dans l'analyse rétrospective, seuls 4 patients ont eu des EP (aucun n'a eu une récupération visuelle significative)

[72] : Évalue le gain d'AV en log MAR (+/- SD) avant traitement, puis après les CTC puis après les EP

[73] : Pour des NO SEP+ résistantes aux CTC, évalue le pourcentage de patients bon répondeurs à la PLP ($AV > 0,5$) à M1 et M6

[74] : Évalue la réponse (VOS) aux EP pour des NO pédiatriques résistantes aux CTC

[75] : Évalue la récupération après des EP ou l'IA. Intéressant car compare EP et IA

[58] : **Étude comparative**. NO SEP résistantes aux CTC randomisées en 2 groupes (EP et « pas d EP »). Les auteurs ne présentent pas de moyenne d'AV ni d'écart type (simplement des pourcentages de patients classés en récupération faible, intermédiaire ou complète). Limite : Après avoir contacté les auteurs (Pr Brochet), les données brutes ne sont plus disponibles.

[78] : Randomisation en 2 groupes : « CTC puis EP » ou « CTC + EP ». Montre que dans les deux cas, le recours aux EP permet une récupération visuelle significative. La récupération visuelle est un peu meilleure dans le groupe « CTC+EP » vs « CTC puis EP ». Cela confirme l'importance du délai avant EP sur la récupération visuelle. (Délai de 5j vs 10 j dans cette étude)

[79] : Étude prospective chinoise évaluant la récupération visuelle en logMAR chez des patients présentant un premier épisode de NO sévère

[80] : Étude sur l'ensemble des poussées de maladies inflammatoires neurologiques. Très peu de données sur les NO. Pas de valeur d'AV

[81] Étude malaysienne évaluant l'efficacité des EP. Pourcentage des patients avec amélioration de l'AV mais pas de valeur précise d'amélioration de l'AV. 57 % des patients qui avaient une AV<1/10 ont une AV>1/10 après EP

[83] : Plus grosse série portant sur une population sud-américaine. Une récupération visuelle significative correspond à une amélioration du score EDSS d'au moins un point.

[37] : **Étude comparative** chez des patients CTC-résistants. 3 groupes : CTC, EP et IA.
 Limites : Pas de statistique sur les NO mais valeurs de VOS à 3 mois disponibles. Cette étude ne montre pas de supériorité des EP ou de IA (même si les deux sont significativement plus efficaces que les CTC)
 Après avoir contacté les auteurs (Pr Qiu), nous ne disposons malheureusement pas des écart types concernant les VOS initiaux.

Récupération visuelle avant et après plasmaphérèse			
Article	AV	Pré PLP	Post PLP
[61]	Décimale (méd, étendue)	0.29 (< 0.05-0.8)	M3 : 0.6 (0.4-1.0)
[24]	VOS	4,8 +/- 0,9	J7 : 3,6 +/- 1,5 M6 : 2,6 +/- 1,6
[50]	Décimale	0,05	0,4
[39]	Décimale (m +/- SD)	0.12 ± 0.12	M6 : 0.12 ± 0.12
[66]	LogMAR (med ; m ; étendue)	2 ; 1,87 ; (1-3)	0,1 ; 0,75 ; (0-3)
[54]	Décimale (m)	0,14	0,78
[68]	VOS	5	A la sortie : 3 M6 : 2
[69]	LogMAR (m, étendue, n)	1.30 (0.30-2.3) n=15	M1 : 0.87 (-0.08-2.3) n=15. M3 : 0.72 (-0.08- 2.3) n=13 M6 : 0.73 (-0.08- 2.3) n=13 M12 : 0.74 (-0.08-2.3) n=11
[70]	FSS (étendue)	CTC- : 5 (3-6). CTC-EP- : 6 (6-6) CTC-EP+ : 6 (5-6)	M1 CTC- : 5 (1-5). M1 CTC-EP- : 5 (2-6) M1 CTC-EP+ : 5,5 (1-6)
[72]	LogMAR (m +/- SD)	1,78 +/- 0,83	1,26 +/- 0,66
[73]	Décimale (étendue)	0.22 (0.12-0.32)	M1 : 89 % patients AV> 0,5 M2 : 94 % patients AV >0,5
[74]	Visual Outcome Scale	4	Fin des EP : 2. M3 : 1. M6 : 1
[75]	Décimale (m +/- SD)	RRMS/CIS : 0,15 +/-0,19 PPMS/SPMS : 0.16 ± 0.1 NMO : 0.23 ± 0.24	RRMS/CIS : Fin de la PLP : 0,41 +/-0,3. M6 : 0,65 +/- 0,37 PPMS/SPMS : fin PLP : 0.43 ± 0.23. M6 : 0.93 ± 0.12 NMO : fin PLP : 0.44 ± 0.32. M6 : 0.52 ± 0.43
[78]	LogMAR	CTC puis EP : 2,3 CTC + EP : 3	° CTC puis EP : M3 : 1,91. M6 : 2,2 ° CTC + EP : M3 : 2,3. M6 : 1,6
[79]	LogMAR	3,4 +/- 1,5 avant les EP	Fin des EP : 1,7 +/- 1,5
[82]	Visual Outcome Scale	LPE : 5 EP : 5	J2 : LPE : 4 (p<0,001) EP : 4 (p<0,001)

CIS : Clinical isolated symptom / PPMS : primary progressive multiple sclerosis / RRMS : Relapsing related multiple sclerosis
 FSS : Functional system score of the visual pathway / SPMS : secondary progressive multiple sclerosis

2. Études incluses dans la revue systématique et méta-analyse « Immunoglobulines iv »

« [129] » : Cette étude évalue la récupération visuelle après IgIV ou placebo en traitement de NO aigüe qui n'ont pas reçu de CTC. Cette étude ne peut donc être incluse pour répondre à la question sur l'efficacité des CTC vs IgIV. Pas de différence de récupération entre placebo et IgIV.

« [130] » : Inclusion de NO SEP qui n'ont pas répondu à un traitement par CTC (1g X5) débuté dans les 30 jours après le début de la névrite optique. Un traitement par IgIV ou par placebo (groupe contrôle) a été débuté dans les 3 mois après le début de la NO. Traitement débuté à la posologie de 400 mg/kg/j pendant 5 jours puis perfusion mensuelle de 400 mg/kg. Valeurs d'acuité visuelle disponible à l'inclusion et à un an.

« [131] » : Étude prospective randomisée en double aveugle. Les patients avec une NO corticorésistante ont été randomisés afin de recevoir des Ig ou un placebo. Les IgIV ont été perfusés à la posologie de 400 mg/kg/j pendant 5 jours

3. Questionnaire d'évaluation des pratiques



Evaluation des pratiques

Evaluation des pratiques en France concernant l'utilisation de la plasmaphérese dans le traitement des neuropathies optiques

Les échanges plasmatiques sont parfois utilisés dans le traitement des neuropathies optiques inflammatoires. Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de recommandations exactes : quelles sont les indications ? Quelles sont les méthodes de plasmaphérese ? Quelle évaluation faut-il mettre en place ?

Les variations dans la prise en charge peuvent dépendre de l'habitude des centres de traitement et des disponibilités de prise en charge.

Le questionnaire suivant a pour objectif d'évaluer les pratiques françaises concernant l'utilisation de la plasmaphérese dans le traitement des neuropathies optiques inflammatoires.

Conscient qu'il s'agit d'une pathologie nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire (ophtalmologique, neurologique, interniste...), ce questionnaire s'adresse à un représentant par équipe : si vous êtes plusieurs participants, nous vous prions de bien vouloir vous concerter et de regarder le questionnaire au format pdf avant de répondre au questionnaire interactif.

Nous vous transmettrons bien évidemment les résultats que nous obtiendrons si vous le souhaitez.

Nous vous remercions par avance pour le temps que vous nous aurez consacré.

Merci d'indiquer les coordonnées des différents répondants :

nom/spécialité/mail du premier répondant	<input type="text"/>
nom/spécialité/mail du deuxième répondant	<input type="text"/>
nom/spécialité/mail du troisième répondant	<input type="text"/>
nom/spécialité/mail du quatrième répondant	<input type="text"/>



I) Epidémiologie

Merci d'écrire le nom de la ville et du centre dans lequel vous exercez :

En cas de neuropathie optique complexe, existe-t-il une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ou une Consultation Multidisciplinaire avant de traiter une neuropathie optique ?

- oui
 non

Combien de neuropathies optiques en moyenne sont prises en charge chaque année dans votre centre ?

0 >50

Combien de neuropathies optiques en moyenne sont prises en charges chaque année dans votre centre ?

Utilisez-vous la plasmaphérèse pour traiter des neuropathies optiques dans votre centre ?

- oui
 non

Combien de neuropathies optiques en moyenne sont traitées par plasmaphérèse chaque année dans votre centre ?

1 >15

Combien de neuropathies optiques en moyenne sont traitées par plasmaphérèse chaque année dans votre centre ?

COMMENTAIRE

Si vous avez des remarques concernant cette première partie, merci de les écrire ci-dessous :

II) Evaluation pré-thérapeutique : critères influençant la prise en charge thérapeutique d'une neuropathie optique

Y a-t-il un médecin référent chargé des échanges plasmatiques dans votre centre ?

- oui
 non

Rencontrez-vous des difficultés pratiques à organiser les échanges plasmatiques ?

- non
 oui

Quelles sont les difficultés pratiques que vous rencontrez pour organiser les échanges plasmatiques ?

- Accès limité à la machine de plasmaphérèse
 Absence du médecin référent chargé des échanges plasmatiques
 Autre, merci de préciser

Programmez-vous des échanges plasmatiques en cas de névrite optique ?

	systématiquement	parfois	jamais
1) en cas de névrite optique atypique (sévère, récidivante ou bilatérale) suspecte de névrite associée à une NMOSD sans diagnostic biologiquement prouvé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2) en cas de névrite optique associée à une NMOSD (remplissant les critères biologiques et/ou radiologiques)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3) en cas de névrite optique associée à une séropositivité des MOG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4) en cas de névrite optique associée à une SEP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

NMOSD : Neuromyéélite Optique du Spectre de Devic (atteinte bilatérale, sévères, signes IRM...)

Avez-vous déjà réalisé des échanges plasmatiques en première intention ? (en association ou à la place de la corticothérapie)

- non
 oui (préciser dans quelles circonstances)

En moyenne, combien de boli de corticoïdes réalisez-vous avant de faire des échanges plasmatiques ?

1 8

Dans le cadre d'une NMOSD, quel est selon vous le délai moyen souhaitable entre la première perfusion de corticoïdes et la première séance de plasmaphérèse ?

- < 8 jours
 8-15 jours
 15-21 jours
 21-30 jours
 > 30 jours

Dans le cadre d'une NMOSD, quel est selon vous le délai moyen réel entre la première perfusion de corticoïdes et la première séance de plasmaphérèse ?

- < 8 jours
 8 - 15 jours
 15 - 21 jours
 21 - 30 jours
 > 30 jours

Quels sont les critères qui vous font envisager le recours à la plasmaphérese pour traiter une neuropathie optique ?

- acuité visuelle initiale
- acuité visuelle après les boli de corticoïdes
- champ visuel initial
- champ visuel après les boli de corticoïdes
- suspicion clinique de NMOSD
- patient monophthalmique fonctionnel
- récurrence de neuropathie optique sur le même oeil
- neuropathie optique bilatérale
- autre

Aux différents temps de suivi du patient, si l'acuité visuelle est le premier critère de décision thérapeutique, en dessous de quel seuil décidez-vous de programmer/maintenir des échanges plasmatiques ?

	non concerné	<10/10
1) acuité visuelle initiale	<input type="text"/>	
2) acuité visuelle après corticothérapie	<input type="text"/>	
3) acuité visuelle juste avant la réalisation des échanges plasmatiques	<input type="text"/>	

Si le patient présente une récupération partielle de son acuité visuelle entre le moment où les échanges plasmatiques sont programmés et leur réalisation, quels critères vous incitent à les maintenir ?

- acuité visuelle > 8/10 mais persistance d'un scotome important
- acuité visuelle > 8/10 mais diagnostic de névrite MOG+
- acuité visuelle > 8/10 mais diagnostic de névrite AQP4+
- autre

Lorsque l'acuité visuelle est supérieure à 8/10 après les boli de corticoïdes mais qu'il persiste un scotome important au champ visuel, programmez-vous des échanges plasmatiques ?

- systématiquement
- jamais
- parfois, préciser dans quelles circonstances

En cas d'absence d'amélioration malgré les échanges plasmatiques, que proposez-vous ? (merci de hiérarchiser les réponses)

aucun traitement supplémentaire	+	Glissez-déposez vos réponses ici
un nouveau bolus de corticoïdes	+	
des corticoïdes po à dose dégressive	+	
des cures d'immunoglobulines	+	
un traitement par immunosuppresseur	+	
le recours à l'immunoadsorption (filtration sélective du plasma)	+	
autre (merci de préciser)	+	

En cas de récurrence précoce malgré les échanges plasmatiques, que proposez-vous ? (merci de hiérarchiser les réponses)

aucun traitement supplémentaire	+	Glissez-déposez vos réponses ici
un nouveau bolus de corticoïdes	+	
des corticoïdes po à dose dégressive	+	
des cures d'immunoglobulines	+	
un traitement par immunosuppresseur	+	
le recours à l'immunoadsorption (filtration sélective du plasma)	+	
autre (merci de préciser)	+	

III) Mise en place des échanges plasmatiques

Quel procédé de plasmaphérese utilisez-vous ?

- centrifugation à flux continu
- filtration du plasma
- plasmaphérese par double filtration
- plasmaphérese par immunoadsorption
- ne sais pas

Pourriez-vous remplir l'adresse mail de la personne responsable des échanges plasmatiques dans votre centre?

Quel liquide de substitution utilisez-vous ?

- albumine
- plasma frais congelé
- ne sais pas
- autre

En moyenne, combien de séances de plasmaphérese réalisez-vous pour traiter une névrite optique ?

1 10

Avez-vous déjà été confronté à des effets indésirables importants suite à des séances de plasmaphérese ?

- oui
- non

A quels effets indésirables importants avez-vous été confrontés suite à des séances de plasmaphérese ?

- effet indésirable infectieux grave
- hémorragie importante
- trouble anaphylactique important
- embolie pulmonaire
- décès
- autre

Combien de fois environ avez-vous été confronté à des effets indésirables infectieux graves ?

Combien de fois environ avez-vous été confronté à des hémorragies importantes ?

Combien de fois environ avez-vous été confronté à des troubles anaphylactiques importants ?

Combien de fois environ avez-vous été confronté à des embolies pulmonaires ?

Combien de fois environ avez-vous été confronté à des décès en lien avec la plasmaphérese ?

Après les séances de plasmaphérese, quand revoyez-vous habituellement le patient en consultation ?

- dans les 7 jours
- dans les 15 jours
- dans le mois
- plus d'un mois après

Avez-vous le sentiment que la plasmaphérese est efficace dans le traitement des neuropathies optiques inflammatoires ?

- non
- dans moins de 25 % des situations
- dans 25 à 50 % des situations
- dans 50 à 75 % des situations
- dans plus de 75 % des situations

En cas de neuropathie optique réfractaire aux boli de corticoïdes pour laquelle vous n'utilisez pas la plasmaphérese, quelle thérapeutique utilisez-vous habituellement ? (du plus fréquent au moins fréquent)

- corticothérapie per os prolongée
- nouveau bolus de corticoïdes
- perfusion d'immunoglobulines iv
- immunoadsorption (filtration sélective du plasma)
- immunosuppresseur
- autre

Glissez-déposez vos réponses ici

Pourquoi ne réalisez-vous pas de plasmaphérese dans le traitement des neuropathies optiques ?

- la plasmaphérese n'est pas disponible là où vous exercez
- vous préférez adresser ces patients à un confrère
- vous ne voyez pas assez de neuropathies optiques
- ce n'est pas du ressort de votre surspécialité dans le centre où vous exercez
- vous pensez que la plasmaphérese n'est pas efficace
- autre

COMMENTAIRE

Si vous avez des remarques concernant cette dernière partie, merci de les écrire ci-dessous :

Références

-
- [1] R. W. Beck *et al.*, « A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group », *N. Engl. J. Med.*, vol. 326, n° 9, p. 581-588, févr. 1992, doi: 10.1056/NEJM199202273260901.
- [2] H. Merle *et al.*, « Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica », *Ophthalmology*, vol. 114, n° 4, p. 810-815, avr. 2007, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.060.
- [3] A. Padmanabhan *et al.*, « Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue », *J. Clin. Apheresis*, vol. 34, n° 3, p. 171-354, juin 2019, doi: 10.1002/jca.21705.
- [4] C. Vignal-Clermont et C. Lamirel, *Neuro-ophtalmologie pratique: rapport 2020*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2020.
- [5] M. Ward et M. D. Goldman, « Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis », *Contin. Minneap. Minn.*, vol. 28, n° 4, p. 988-1005, août 2022, doi: 10.1212/CON.0000000000001136.
- [6] D. Dive *et al.*, « [Multiple sclerosis : a neurological dysimmune inflammatory disease] », *Rev. Med. Liege*, vol. 77, n° 5-6, p. 384-391, mai 2022.
- [7] M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, F. Guillemin, et LORSEP Group, « Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort », *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, n° 9, p. 916-921, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02241.x.
- [8] S. Huda *et al.*, « Neuromyelitis optica spectrum disorders », *Clin. Med.*, vol. 19, n° 2, p. 169-176, mars 2019, doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.
- [9] D. Whittam, M. Wilson, S. Hamid, G. Keir, M. Bhojak, et A. Jacob, « What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist », *J. Neurol.*, vol. 264, n° 11, p. 2330-2344, nov. 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8445-8.
- [10] J.-B. Ducloyer *et al.*, « MOG-Ab prevalence in optic neuritis and clinical predictive factors for diagnosis », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 104, n° 6, p. 842-845, juin 2020, doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314845.
- [11] J. J. Chen et M. T. Bhatti, « Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis », *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 33, n° 1, p. 47-54, févr. 2020, doi: 10.1097/WCO.0000000000000766.
- [12] B. K. Chwalisz, « Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION) », *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 80, p. 453-454, juin 2022, doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-E005.
- [13] J.-B. Ducloyer, R. Marignier, S. Wiertlewski, et P. Lebranchu, « Optic neuritis classification in 2021 », *Eur. J. Ophthalmol.*, p. 112067212110280, juill. 2021, doi: 10.1177/11206721211028050.
- [14] H. M. Reeves et J. L. Winters, « The mechanisms of action of plasma exchange », *Br. J. Haematol.*, vol. 164, n° 3, p. 342-351, 2014, doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12629>.
- [15] J.-M. Korach *et al.*, « Hémaphérèse thérapeutique adulte et pédiatrique », *Réanimation*, vol. 14, n° 7, p. 641-650, nov. 2005, doi: 10.1016/j.reaurg.2005.10.002.
- [16] M. Munemoto *et al.*, « Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 18, n° 4, p. 478-480, avr. 2011, doi: 10.1016/j.jocn.2010.07.141.
- [17] J. J. Abel, L. G. Rowntree, et B. B. Turner, « Plasma Removal with Return of Corpuscles

-
- (plasmapheresis): First Paper », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 5, n° 6, p. 625-641, juill. 1914, Consulté le: 21 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://jpet.aspetjournals.org/content/5/6/625>
- [18] N. Asavapanumas, J. Ratelade, et A. S. Verkman, « Unique neuromyelitis optica pathology produced in naïve rats by intracerebral administration of NMO-IgG », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 127, n° 4, p. 539-551, avr. 2014, doi: 10.1007/s00401-013-1204-8.
- [19] C. F. Lucchinetti *et al.*, « A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica », *Brain J. Neurol.*, vol. 125, n° Pt 7, p. 1450-1461, juill. 2002, doi: 10.1093/brain/awf151.
- [20] M. Keegan *et al.*, « Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 366, n° 9485, p. 579-582, août 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67102-4.
- [21] L. Stork *et al.*, « Differences in the Responses to Apheresis Therapy of Patients With 3 Histopathologically Classified Immunopathological Patterns of Multiple Sclerosis », *JAMA Neurol.*, vol. 75, n° 4, p. 428-435, avr. 2018, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4842.
- [22] N. Hanafusa, « Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis », *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.*, vol. 15, n° 5, p. 421-430, oct. 2011, doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00930.x.
- [23] R. H. Derksen, H. J. Schuurman, F. H. Meyling, A. Struyvenberg, et L. Kater, « The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components », *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 104, n° 3, p. 346-354, sept. 1984.
- [24] S.-H. Kim, W. Kim, S.-Y. Huh, K. Y. Lee, I. J. Jung, et H. J. Kim, « Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels », *J. Clin. Neurol. Seoul Korea*, vol. 9, n° 1, p. 36-42, janv. 2013, doi: 10.3988/jcn.2013.9.1.36.
- [25] B. Chen *et al.*, « Dynamic Changes in AQP4-IgG Level and Immunological Markers During Protein-A Immunoabsorption Therapy for NMOSD: A Case Report and Literature Review », *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 2595, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.650782.
- [26] A. Batra et S. Periyavan, « Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica », *Asian J. Transfus. Sci.*, vol. 11, n° 2, p. 102, janv. 2017, doi: 10.4103/ajts.AJTS_111_16.
- [27] R. C. Dale, « Treatment Choices in Optic Neuritis: Corticosteroids, Intravenous Immunoglobulin, Plasma Exchange, or Other? », *Neuropediatrics*, vol. 47, n° 3, p. 137-138, juin 2016, doi: 10.1055/s-0036-1582244.
- [28] S. Watanabe *et al.*, « Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica », *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 13, n° 1, p. 128-132, janv. 2007, doi: 10.1177/1352458506071174.
- [29] M. A. Rocca, L. Cacciaguerra, et M. Filippi, « Moving beyond anti-aquaporin-4 antibodies: emerging biomarkers in the spectrum of neuromyelitis optica », *Expert Rev. Neurother.*, vol. 20, n° 6, p. 601-618, juin 2020, doi: 10.1080/14737175.2020.1764352.
- [30] N. Chihara *et al.*, « Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, n° 9, p. 3701-3706, mars 2011, doi: 10.1073/pnas.1017385108.
- [31] S. Faissner *et al.*, « Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses », *J. Neurol.*, vol. 263, n° 6, p. 1092-1098, juin 2016, doi: 10.1007/s00415-016-8105-4.
- [32] M. Boada *et al.*, « Efficacy and Safety of Plasma Exchange with 5% Albumin to Modify Cerebrospinal Fluid and Plasma Amyloid- β Concentrations and Cognition Outcomes in Alzheimer's

-
- Disease Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 56, n° 1, p. 129-143, 2017, doi: 10.3233/JAD-160565.
- [33] J.-H. Yeh, P.-J. Chien, Y.-M. Hsueh, C.-M. Shih, et H.-C. Chiu, « Changes in the lymphocyte subset after double-filtration plasmapheresis », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 128, n° 6, p. 940-944, déc. 2007, doi: 10.1309/L0DG8YU2WE5DV58H.
- [34] P. Soltész, M. Aleksza, P. Antal-Szalmás, G. Lakos, G. Szegedi, et E. Kiss, « Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines », *Autoimmunity*, vol. 35, n° 1, p. 51-56, févr. 2002, doi: 10.1080/08916930290005909.
- [35] C. Kambara, H. Matsuo, T. Fukudome, H. Goto, et N. Shibuya, « Miller Fisher syndrome and plasmapheresis », *Ther. Apher. Off. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher.*, vol. 6, n° 6, p. 450-453, déc. 2002, doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00466.x.
- [36] H. Goto *et al.*, « Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes », *Ther. Apher. Off. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher.*, vol. 5, n° 6, p. 494-496, déc. 2001, doi: 10.1046/j.1526-0968.2001.00386.x.
- [37] R. Li *et al.*, « Rescue immunoadsorption treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks unresponsive to intravenous methylprednisolone », *J. Neuroimmunol.*, vol. 356, p. 577604, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577604.
- [38] B. O. Khatri, G. J. Harrington, D. Schmoll, et M. P. McQuillen, « Immunosuppressive drug therapy with plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis: a controlled study », *J. Clin. Apheresis*, vol. 2, n° 1, p. 135-137, 1984, doi: 10.1002/jca.2920020121.
- [39] M. J. Koziol *et al.*, « Immunoadsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis », *J. Neuroinflammation*, vol. 9, p. 80, avr. 2012, doi: 10.1186/1742-2094-9-80.
- [40] V. Tesar *et al.*, « Influence of plasma exchange on serum levels of cytokines and adhesion molecules in ANCA-positive renal vasculitis », *Blood Purif.*, vol. 16, n° 2, p. 72-80, 1998, doi: 10.1159/000014316.
- [41] F. Yoshii et Y. Shinohara, « Natural killer cells in patients with Guillain-Barré syndrome », *J. Neurol. Sci.*, vol. 157, n° 2, p. 175-178, mai 1998, doi: 10.1016/s0022-510x(98)00065-3.
- [42] P. C. Dau et J. P. Callahan, « Immune modulation during treatment of systemic sclerosis with plasmapheresis and immunosuppressive drugs », *Clin. Immunol. Immunopathol.*, vol. 70, n° 2, p. 159-165, févr. 1994, doi: 10.1006/clin.1994.1024.
- [43] R. F. Branda, C. F. Moldow, J. J. McCullough, et H. S. Jacob, « Plasma exchange in the treatment of immune disease », *Transfusion (Paris)*, vol. 15, n° 6, p. 570-576, déc. 1975, doi: 10.1046/j.1537-2995.1975.15676082232.x.
- [44] R. H. Derksen, H. J. Schuurman, F. H. Gmelig Meyling, A. Struyvenberg, et L. Kater, « Rebound and overshoot after plasma exchange in humans », *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 104, n° 1, p. 35-43, juill. 1984.
- [45] B. O. Khatri, M. P. McQuillen, R. G. Hoffmann, G. J. Harrington, et D. Schmoll, « Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: A long-term study », *Neurology*, vol. 41, n° 3, p. 409-409, mars 1991, doi: 10.1212/WNL.41.3.409.
- [46] R. Navarro-Martínez et O. Cauli, « Therapeutic Plasmapheresis with Albumin Replacement in Alzheimer's Disease and Chronic Progressive Multiple Sclerosis: A Review », *Pharm. Basel Switz.*, vol. 13, n° 2, févr. 2020, doi: 10.3390/ph13020028.
- [47] B. G. Weinshenker *et al.*, « A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease », *Ann. Neurol.*, vol. 46, n° 6, p. 878-886, déc. 1999, doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q.
- [48] S. Brunot *et al.*, « [Plasma exchanges in severe and acute inflammatory demyelinating attacks

-
- of the central nervous system] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 40, n° 5, p. e271-278, mai 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2010.11.022.
- [49] H. Abboud, A. Petrak, M. Mealy, S. Sasidharan, L. Siddique, et M. Levy, « Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange », *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 22, n° 2, p. 185-192, févr. 2016, doi: 10.1177/1352458515581438.
- [50] H. Merle *et al.*, « Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica », *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960, vol. 130, n° 7, p. 858-862, juill. 2012, doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1126.
- [51] M. Lipphardt, M. Wallbach, et M. J. Koziolk, « Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 5, mai 2020, doi: 10.3390/jcm9051597.
- [52] S. Siritho, T. Nopsopon, et K. Pongpirul, « Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis », *J. Neurol.*, oct. 2020, doi: 10.1007/s00415-020-10257-z.
- [53] I. Kleiter *et al.*, « Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses », *Ann. Neurol.*, vol. 79, n° 2, p. 206-216, févr. 2016, doi: 10.1002/ana.24554.
- [54] M. Bonnan *et al.*, « Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 89, n° 4, p. 346-351, avr. 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-316286.
- [55] Y. Jiao *et al.*, « Plasma Exchange for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in Chinese Patients and Factors Predictive of Short-term Outcome », *Clin. Ther.*, vol. 40, n° 4, p. 603-612, avr. 2018, doi: 10.1016/j.clinthera.2018.03.007.
- [56] M. J. Page *et al.*, « PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews », *The BMJ*, vol. 372, p. n160, mars 2021, doi: 10.1136/bmj.n160.
- [57] « Générateur de Nombre Aléatoire - Tirage de Numéros au Hasard en Ligne ». <https://www.dcode.fr/nombre-aleatoire> (consulté le 19 février 2022).
- [58] B. Brochet *et al.*, « Double-blind randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis », *J. Clin. Apheresis*, vol. 35, n° 4, p. 281-289, août 2020, doi: 10.1002/jca.21788.
- [59] « Épidémiologie (Coll. Statistique en biologie et en médecine) RUMEAU-ROUQUETTE Claude, BLONDEL Béatrice, KAMINSKI Monique, BRÉART Gérard », *Librairie Lavoisier*. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/epidemiologie-methodes-et-pratiques-coll-statistique-en-biologie-et-en-medecine-4-ed/rumeau/descriptif-9782257143778> (consulté le 10 septembre 2022).
- [60] K. Ruprecht, E. Klinker, T. Dintelmann, P. Rieckmann, et R. Gold, « Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients », *Neurology*, vol. 63, n° 6, p. 1081-1083, sept. 2004, doi: 10.1212/01.wnl.0000138437.99046.6b.
- [61] C. Trebst, A. Reising, J. T. Kielstein, C. Hafer, et M. Stangel, « Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis », *Blood Purif.*, vol. 28, n° 2, p. 108-115, 2009, doi: 10.1159/000224630.
- [62] S. Llufríu *et al.*, « Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months », *Neurology*, vol. 73, n° 12, p. 949-953, sept. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b879be.
- [63] S. M. Magaña *et al.*, « Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination », *Arch. Neurol.*, vol. 68, n° 7, p. 870-878, juill. 2011, doi: 10.1001/archneurol.2011.34.
- [64] S. Roesner, R. Appel, J. Gbadamosi, R. Martin, et C. Heesen, « Treatment of steroid-

unresponsive optic neuritis with plasma exchange », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 126, n° 2, p. 103-108, août 2012, doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01612.x.

[65] Y.-M. Lim, S. Y. Pyun, B.-H. Kang, J. Kim, et K.-K. Kim, « Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders », *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 19, n° 9, p. 1216-1218, août 2013, doi: 10.1177/1352458512471875.

[66] R. Deschamps *et al.*, « Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis », *J. Neurol.*, vol. 263, n° 5, p. 883-887, mai 2016, doi: 10.1007/s00415-016-8073-8.

[67] S. Schimrigk *et al.*, « Escalation Therapy of Steroid Refractory Multiple Sclerosis Relapse with Tryptophan Immunoabsorption - Observational Multicenter Study with 147 Patients », *Eur. Neurol.*, vol. 75, n° 5-6, p. 300-306, 2016, doi: 10.1159/000447059.

[68] S. Aungsumart et M. Apiwattanakul, « Clinical outcomes and predictive factors related to good outcomes in plasma exchange in severe attack of NMOSD and long extensive transverse myelitis: Case series and review of the literature », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 13, p. 93-97, avr. 2017, doi: 10.1016/j.msard.2017.02.015.

[69] S. Mori, T. Kurimoto, K. Ueda, et M. Nakamura, « Short-term effect of additional apheresis on visual acuity changes in patients with steroid-resistant optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 62, n° 4, p. 525-530, juill. 2018, doi: 10.1007/s10384-018-0602-9.

[70] T. Srisupa-Olan, S. Siritho, K. Kittisares, J. Jitrapaikulsan, C. Sathukitchai, et N. Prayoonwiwat, « Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 20, p. 115-121, févr. 2018, doi: 10.1016/j.msard.2018.01.010.

[71] F. Hoffmann *et al.*, « Tryptophan immunoabsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica », *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 11, p. 175628641877497, janv. 2018, doi: 10.1177/1756286418774973.

[72] W. Song, Y. Qu, et X. Huang, « Plasma exchange: an effective add-on treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders », *Int. Ophthalmol.*, vol. 39, n° 11, p. 2477-2483, nov. 2019, doi: 10.1007/s10792-019-01090-z.

[73] N. Skorupka *et al.*, « Visual Outcomes of Plasma Exchange Treatment of Steroid-Refractory Optic Neuritis: A Retrospective Monocentric Analysis », *Transfus. Med. Hemotherapy Off. Organ Dtsch. Ges. Transfusionsmedizin Immunhamatologie*, vol. 46, n° 6, p. 417-422, déc. 2019, doi: 10.1159/000504027.

[74] A. Savransky *et al.*, « Prognostic indicators of improvement with therapeutic plasma exchange in pediatric demyelination », *Neurology*, vol. 93, n° 22, p. e2065-e2073, nov. 2019, doi: 10.1212/WNL.00000000000008551.

[75] M. Lipphardt *et al.*, « Immunoabsorption or plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis and neuromyelitis optica », *J. Clin. Apheresis*, vol. 34, n° 4, p. 381-391, août 2019, doi: 10.1002/jca.21686.

[76] Moser *et al.*, « Therapeutic Plasma Exchange in Multiple Sclerosis and Autoimmune Encephalitis: a Comparative Study of Indication, Efficacy and Safety », *Brain Sci.*, vol. 9, n° 10, p. 267, oct. 2019, doi: 10.3390/brainsci9100267.

[77] Tan S. *et al.*, « Visual improvement of therapeutic plasma exchange for refractory optic neuritis patients in acute phase », *Chin. J. Ocul. Fundus Dis.*, p. 255-258, 2019, Consulté le: 23 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2019.03.009>

[78] T. Songthammawat *et al.*, « A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on

-
- plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 38, p. 101506, févr. 2020, doi: 10.1016/j.msard.2019.101506.
- [79] S. Tan *et al.*, « Vision improvement in severe acute isolated optic neuritis after plasma exchange treatment in Chinese population: a prospective case series study », *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 13, p. 1756286420947977, 2020, doi: 10.1177/1756286420947977.
- [80] M. A. Palacios-Mendoza *et al.*, « Plasma exchange in acute attacks of demyelinating diseases of the central nervous system: clinical outcomes and predictors of response », *Neurol. Sci.*, vol. 41, n° 9, p. 2569-2574, sept. 2020, doi: 10.1007/s10072-020-04382-w.
- [81] Z. M. Ong, J. P. Schee, et S. Viswanathan, « Therapeutic Plasma Exchange in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Related Disorders in Resource-Limited Settings: Outcomes in a Multiethnic Single-Center Population », *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.*, vol. 24, n° 3, p. 312-323, juin 2020, doi: 10.1111/1744-9987.13446.
- [82] L. Zhang *et al.*, « The efficacy of therapeutic apheresis in patients with refractory neuromyelitis optica spectrum disorders: a single-center retrospective study », *Ann. Palliat. Med.*, vol. 10, n° 3, Art. n° 3, mars 2021, doi: 10.21037/apm-21-177.
- [83] E. Gómez-Figueroa *et al.*, « Clinical experience of plasmapheresis for neuromyelitis optica patients in Mexico », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 52, p. 103022, juill. 2021, doi: 10.1016/j.msard.2021.103022.
- [84] A. P. D. Henderson *et al.*, « A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis », *J. Neurol.*, vol. 257, n° 7, p. 1083-1091, juill. 2010, doi: 10.1007/s00415-010-5467-x.
- [85] J. E. Meca-Lallana, R. Hernández-Clares, A. León-Hernández, A. Genovés Aleixandre, M. Cacho Pérez, et J. J. Martín-Fernández, « Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study », *Clin. Ther.*, vol. 35, n° 4, p. 474-485, avr. 2013, doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.027.
- [86] B. K. Chwalisz et M. Levy, « The Treatment of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease: A State-of-the-Art Review », *J. Neuro-Ophthalmol. Off. J. North Am. Neuro-Ophthalmol. Soc.*, août 2022, doi: 10.1097/WNO.0000000000001684.
- [87] I. Ayzenberg et I. Kleiter, « [Treatment of antibody-mediated encephalomyelitis : Strategies for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease] », *Nervenarzt*, vol. 92, n° 4, p. 334-348, avr. 2021, doi: 10.1007/s00115-021-01090-4.
- [88] E. Sechi *et al.*, « Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management », *Front. Neurol.*, vol. 13, p. 885218, juin 2022, doi: 10.3389/fneur.2022.885218.
- [89] R. Marignier *et al.*, « Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease », *Lancet Neurol.*, vol. 20, n° 9, p. 762-772, sept. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0.
- [90] C. Jacquet, A. Garnier, et E. Cheuret, « Plasma Exchange and Immunoabsorption in Pediatric Inflammatory Optic Neuropathy Resistant to Corticosteroid Therapy: Four French Cases », *Neuropediatrics*, vol. 47, n° 3, p. 175-178, juin 2016, doi: 10.1055/s-0036-1578797.
- [91] M. Koziolok *et al.*, « Therapeutic apheresis in pediatric patients with acute CNS inflammatory demyelinating disease », *Blood Purif.*, vol. 36, n° 2, p. 92-97, 2013, doi: 10.1159/000354077.
- [92] A. F. Yetimakman, S. Kesici, et B. Bayrakci, « Plasma Filtration Versus Centrifugation in Pediatric Therapeutic Plasma Exchange: Should the Diagnosis Define the Method?† », *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.*, vol. 24, n° 1, p. 85-89, févr. 2020, doi: 10.1111/1744-9987.12835.
- [93] K. Hellwig, A. Haghikia, M. Rockhoff, et R. Gold, « Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany », *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 5, n° 5, p.

247-253, sept. 2012, doi: 10.1177/1756285612453192.

[94] N. Collongues *et al.*, « Pregnancy in Patients With AQP4-Ab, MOG-Ab, or Double-Negative Neuromyelitis Optica Disorder », *Neurology*, vol. 96, n° 15, p. e2006-e2015, avr. 2021, doi: 10.1212/WNL.00000000000011744.

[95] M. Wind *et al.*, « Therapeutic plasma exchange in pregnancy: A literature review », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 260, p. 29-36, mai 2021, doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.027.

[96] M. Bonnan, R. Valentino, S. Olindo, H. Mehdaoui, D. Smadja, et P. Cabre, « Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder », *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 15, n° 4, p. 487-492, avr. 2009, doi: 10.1177/1352458508100837.

[97] F. J. Sim, C. Zhao, J. Penderis, et R. J. M. Franklin, « The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 22, n° 7, p. 2451-2459, avr. 2002, doi: 20026217.

[98] M. S. Freedman *et al.*, « Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon β -1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study », *J. Neurol.*, vol. 261, n° 3, p. 490-499, mars 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7222-6.

[99] S. Demuth *et al.*, « Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study », *J. Neuroinflammation*, vol. 19, p. 62, mars 2022, doi: 10.1186/s12974-022-02420-2.

[100] R. Deschamps *et al.*, « Acute idiopathic optic neuritis: not always benign », *Eur. J. Neurol.*, vol. 25, n° 11, p. 1378-1383, nov. 2018, doi: 10.1111/ene.13753.

[101] J. Ehler *et al.*, « Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 8, p. e0134583, août 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0134583.

[102] L. Amezcua, « Progressive Multiple Sclerosis », *Contin. Minneap. Minn*, vol. 28, n° 4, p. 1083-1103, août 2022, doi: 10.1212/CON.0000000000001157.

[103] P. P. B. Hur T, V. Dembinsky A, A. O, et K. D, « Clinical Efficacy of Plasma-Exchange in Patients with Progressive forms of Multiple Sclerosis and NMO-Spectrum Disease », *J. Mult. Scler.*, vol. 03, n° 03, 2016, doi: 10.4172/2376-0389.1000181.

[104] I. Kleiter *et al.*, « Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions », *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, vol. 5, n° 6, p. e504, nov. 2018, doi: 10.1212/NXI.0000000000000504.

[105] J. Fu *et al.*, « Efficacy of Plasma Exchange Treatment for Demyelinating Optic Neuritis Associated with Various Serum Antibodies: A Prospective Cohort Study », *Neurol. Ther.*, vol. 11, n° 2, p. 797-813, juin 2022, doi: 10.1007/s40120-022-00344-w.

[106] J. Zhang *et al.*, « Efficacy and safety of plasma exchange or immunoadsorption for the treatment of optic neuritis in demyelinating diseases: A systematic review and meta-analysis », *Eur. J. Ophthalmol.*, p. 11206721211065218, déc. 2021, doi: 10.1177/11206721211065218.

[107] F. Heigl, R. Hettich, R. Arendt, J. Durner, J. Koehler, et E. Mauch, « Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients », *Atheroscler. Suppl.*, vol. 14, n° 1, p. 167-173, janv. 2013, doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.025.

[108] S. R. Hinson *et al.*, « Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, n° 4, p. 1245-1250, janv. 2012, doi: 10.1073/pnas.1109980108.

[109] U. Assogba *et al.*, « [Removal of prednisone and prednisolone during plasma exchange] », *Ann. Med. Interne (Paris)*, vol. 139 Suppl 1, p. 38-39, 1988.

[110] M. Kobayashi *et al.*, « Immunoadsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders

-
- long after the acute phase », *J. Clin. Apheresis*, vol. 30, n° 1, p. 43-45, févr. 2015, doi: 10.1002/jca.21324.
- [111] B. L. Kumawat, R. Choudhary, C. M. Sharma, D. Jain, et A. Hiremath, « Plasma Exchange as a First Line Therapy in Acute Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders », *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 22, n° 4, p. 389-394, 2019, doi: 10.4103/aian.AIAN_365_19.
- [112] H. J. Gurland, M. J. Lysaght, W. Samtleben, et B. Schmidt, « A comparison of Centrifugal and Membrane-based Apheresis Formats », *Int. J. Artif. Organs*, vol. 7, n° 1, p. 35-38, janv. 1984, doi: 10.1177/039139888400700106.
- [113] J. Mühlhausen, B. Kitze, P. Huppke, G. A. Müller, et M. J. Koziolok, « Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders », *Atheroscler. Suppl.*, vol. 18, p. 251-256, mai 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.037.
- [114] S. C. Boedecker *et al.*, « Immunoabsorption and plasma exchange—Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases », *J. Clin. Apheresis*, vol. 37, n° 1, p. 70-81, 2022, doi: 10.1002/jca.21953.
- [115] R. Li *et al.*, « Rescue immunoabsorption treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks unresponsive to intravenous methylprednisolone », *J. Neuroimmunol.*, vol. 356, p. 577604, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577604.
- [116] J. Liu *et al.*, « A prospective study on tryptophan immunoabsorption in AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders », *J. Clin. Apheresis*, vol. 37, n° 3, p. 237-244, juin 2022, doi: 10.1002/jca.21965.
- [117] B.-J. Li, X.-S. Yang, J.-J. Peng, B. Chen, et X.-W. Shu, « [Lymphoplasmapheresis for Guillain-Barre syndrome] », *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, vol. 32, n° 4, p. 604-608, août 2007.
- [118] H. Nishimura, H. Enokida, T. Sakamoto, T. Takahashi, H. Hayami, et M. Nakagawa, « Immunoabsorption plasmapheresis treatment for the recurrent exacerbation of neuromyelitis optica spectrum disorder with a fluctuating anti-aquaporin-4 antibody level », *J. Artif. Organs Off. J. Jpn. Soc. Artif. Organs*, vol. 21, n° 3, p. 378-382, sept. 2018, doi: 10.1007/s10047-018-1044-3.
- [119] C. Trebst *et al.*, « Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) », *J. Neurol.*, vol. 261, n° 1, p. 1-16, janv. 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.
- [120] Y. Dai, S. Ni, F. Wu, S. Guo, X. Zhao, et J. Wang, « ABCB1 gene polymorphisms impact the effect of high-dose intravenous methylprednisolone therapy on optic neuritis associated with AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder », *J. Clin. Pharm. Ther.*, avr. 2022, doi: 10.1111/jcpt.13675.
- [121] A. R. Romeo et B. M. Segal, « Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders », *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 31, n° 3, p. 250-255, mai 2019, doi: 10.1097/BOR.0000000000000603.
- [122] A. I. Wallach, M. Tremblay, et I. Kister, « Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder », *Neurol. Clin.*, vol. 39, n° 1, p. 35-49, févr. 2021, doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.003.
- [123] K. Miyamoto et S. Kusunoki, « Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica », *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.*, vol. 13, n° 6, p. 505-508, déc. 2009, doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00780.x.
- [124] B. O. Khatry, J. Kramer, M. Dukic, M. Palencia, et W. Verre, « Maintenance plasma exchange therapy for steroid-refractory neuromyelitis optica », *J. Clin. Apheresis*, vol. 27, n° 4, p. 183-192, 2012, doi: 10.1002/jca.21215.
- [125] M. J. Magraner, F. Coret, et B. Casanova, « The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica », *Neurol. Barc. Spain*, vol. 28, n° 2, p. 65-72, mars 2013, doi: 10.1016/j.nrl.2012.03.014.

-
- [126] M. Nosadini, S. S. Mohammad, A. Suppiej, S. Sartori, R. C. Dale, et IVIG in Neurology Study Group, « Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 58, n° 11, p. 1180-1192, nov. 2016, doi: 10.1111/dmcn.13159.
- [127] J. D. Lünemann, F. Nimmerjahn, et M. C. Dalakas, « Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, n° 2, p. 80-89, févr. 2015, doi: 10.1038/nrneurol.2014.253.
- [128] J. Bayry *et al.*, « Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases », *Transfus. Clin. Biol. J. Soc. Francaise Transfus. Sang.*, vol. 10, n° 3, p. 165-169, juin 2003, doi: 10.1016/s1246-7820(03)00035-1.
- [129] H. G. Roed *et al.*, « A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis », *Neurology*, vol. 64, n° 5, p. 804-810, mars 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000152873.82631.B3.
- [130] A. Tselis *et al.*, « Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin », *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, n° 11, p. 1163-1167, nov. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02258.x.
- [131] O. Mimura *et al.*, « Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III study », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 65, n° 1, p. 122-132, janv. 2021, doi: 10.1007/s10384-020-00790-9.
- [132] C. Hou *et al.*, « [Clinical characteristics, treatment and prognosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis in children] », *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 100, n° 9, p. 685-689, mars 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.09.008.
- [133] X. Li *et al.*, « Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 44, p. 102325, sept. 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102325.
- [134] L. Elson, J. Panicker, K. Mutch, M. Boggild, R. Appleton, et A. Jacob, « Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients », *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 20, n° 4, p. 501-504, avr. 2014, doi: 10.1177/1352458513495938.
- [135] J. Lin *et al.*, « Intravenous immunoglobulin as the rescue treatment in NMOSD patients », *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, vol. 42, n° 9, p. 3857-3863, sept. 2021, doi: 10.1007/s10072-021-05079-4.
- [136] S. Viswanathan, A. H. Y. Wong, A. M. L. Quek, et N. Yuki, « Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica », *J. Neuroimmunol.*, vol. 282, p. 92-96, mai 2015, doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.021.
- [137] B. Altunrende *et al.*, « Intravenous Immunoglobulin Treatment for Recurrent Optic Neuritis », *Noro Psikiyatri Arsivi*, vol. 56, n° 1, p. 3-6, mars 2019, doi: 10.5152/npa.2017.20577.
- [138] J. H. Noseworthy *et al.*, « A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis », *Neurology*, vol. 56, n° 11, p. 1514-1522, juin 2001, doi: 10.1212/WNL.56.11.1514.
- [139] Y. Guo, X. Tian, X. Wang, et Z. Xiao, « Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy », *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 1299, juin 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01299.
- [140] J. Pan, R. Zhu, J. Lin, X. Li, et J. Xia, « Incidence and risk factors for venous thromboembolism during an acute attack in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 58, p. 103513, janv. 2022, doi: 10.1016/j.msard.2022.103513.
- [141] A. L. Bruijstens *et al.*, « E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders », *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 29, p. 41-53, nov. 2020, doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.005.

-
- [142] H. Stiebel-Kalish *et al.*, « Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? », *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, vol. 6, n° 4, p. e572, juill. 2019, doi: 10.1212/NXI.0000000000000572.
- [143] T. Akaishi *et al.*, « Rapid Administration of High-Dose Intravenous Methylprednisolone Improves Visual Outcomes After Optic Neuritis in Patients With AQP4-IgG-Positive NMOSD », *Front. Neurol.*, vol. 11, p. 932, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00932.
- [144] R. L. Oliveri *et al.*, « Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS A clinical and MRI study », *Neurology*, vol. 50, n° 6, p. 1833-1836, juin 1998, doi: 10.1212/WNL.50.6.1833.
- [145] S. Pfeuffer *et al.*, « Comparing Plasma Exchange to Escalated Methyl Prednisolone in Refractory Multiple Sclerosis Relapses », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 1, déc. 2019, doi: 10.3390/jcm9010035.
- [146] J.-M. Lee *et al.*, « Methylprednisolone protects oligodendrocytes but not neurons after spinal cord injury », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 28, n° 12, p. 3141-3149, mars 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5547-07.2008.
- [147] H. Song, H. Zhou, et S. Wei, « Update on glial antibody-mediated optic neuritis », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 66, n° 5, p. 405-412, sept. 2022, doi: 10.1007/s10384-022-00932-1.
- [148] S. Ramanathan *et al.*, « Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 89, n° 2, p. 127-137, févr. 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-316880.
- [149] R. Berkovich, « Experience of Using Adrenocorticotrophic Hormone in the Treatment of Patients With Acute Neuromyelitis Optica Who Failed Systemic Steroids: A Case Series », *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 43, n° 1, p. 7-14, janv. 2020, doi: 10.1097/WNF.0000000000000373.
- [150] S. F. Hunter, J. Calkwood, et D. Kantor, « Optic neuritis: Both eyes improve after corticotropin », *J. Neurol. Sci.*, vol. 407, p. 116504, déc. 2019, doi: 10.1016/j.jns.2019.116504.
- [151] G. Filippini *et al.*, « Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 4, p. CD001331, 2000, doi: 10.1002/14651858.CD001331.
- [152] R. Lal *et al.*, « Pharmacodynamics and tolerability of repository corticotropin injection in healthy human subjects: A comparison with intravenous methylprednisolone », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 56, n° 2, p. 195-202, févr. 2016, doi: 10.1002/jcph.582.
- [153] G. Nepal, S. Kharel, M. A. Coghlan, P. Rayamajhi, et R. Ojha, « Safety and efficacy of rituximab for relapse prevention in myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G (MOG-IgG)-associated disorders (MOGAD): A systematic review and meta-analysis », *J. Neuroimmunol.*, vol. 364, p. 577812, mars 2022, doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577812.
- [154] H. Yaguchi *et al.*, « Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder », *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 52, n° 9, p. 969-972, 2013, doi: 10.2169/internalmedicine.52.7885.
- [155] L. J. Baxter *et al.*, « Refractory Longitudinally Extensive Transverse Myelitis Responsive to Cyclophosphamide », *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 44, n° 6, p. 736-739, nov. 2017, doi: 10.1017/cjn.2017.201.
- [156] L. Wang *et al.*, « Remedial Effect of Intravenous Cyclophosphamide in Corticosteroid-Refractory Patients in the Acute Phase of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder-Related Optic Neuritis », *Front. Neurol.*, vol. 11, 2021, Consulté le: 6 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.612097>
- [157] E. Carnero Contentti et J. Correale, « Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies », *J. Neuroinflammation*, vol. 18, p. 208, sept. 2021, doi: 10.1186/s12974-021-02249-1.
- [158] M. Levy et M. A. Mealy, « Purified human C1-esterase inhibitor is safe in acute relapses of

-
- neuromyelitis optica », *Neurol. - Neuroimmunol. Neuroinflammation*, vol. 1, n° 1, p. e5, juin 2014, doi: 10.1212/NXI.0000000000000005.
- [159] E. M. Thompson, E. P. Frenkel, et E. A. Neuwelt, « The paradoxical effect of bevacizumab in the therapy of malignant gliomas », *Neurology*, vol. 76, n° 1, p. 87-93, janv. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318204a3af.
- [160] F. Shimizu *et al.*, « Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 83, n° 3, p. 288-297, mars 2012, doi: 10.1136/jnnp-2011-300434.
- [161] M. A. Mealy, K. Shin, G. John, et M. Levy, « Bevacizumab is safe in acute relapses of neuromyelitis optica », *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, vol. 6, n° 4, p. 413-418, nov. 2015, doi: 10.1111/cen3.12239.
- [162] M. A. Mealy et M. Levy, « A pilot safety study of ublituximab, a monoclonal antibody against CD20, in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 25, p. e15944, juin 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000015944.
- [163] E. Fox *et al.*, « A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis », *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, vol. 27, n° 3, p. 420-429, mars 2021, doi: 10.1177/1352458520918375.
- [164] « Ich&Kar dessine tricolore : France Design », *IchetKar*, 9 mars 2015. <https://www.ichetkar.fr/ichkar-dessine-tricolore-france-design/> (consulté le 12 juin 2022).
- [165] M. J. Kupersmith, R. L. Gal, R. W. Beck, D. Xing, N. Miller, et Optic Neuritis Study Group, « Visual function at baseline and 1 month in acute optic neuritis: predictors of visual outcome », *Neurology*, vol. 69, n° 6, p. 508-514, août 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000267272.60714.42.
- [166] T. Veerachit-O-Larn, S. Siritho, et N. Prayoonwiwat, « Retrospective study of the adverse events of the treatment for an acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorder », *Ther. Apher. Dial. Off. Peer-Rev. J. Int. Soc. Apher. Jpn. Soc. Apher. Jpn. Soc. Dial. Ther.*, vol. 24, n° 4, p. 453-460, août 2020, doi: 10.1111/1744-9987.13456.
- [167] « La plasmaphérèse : technique, complications et indications », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-147/la-plasmapherese-technique-complications-et-indications> (consulté le 4 septembre 2022).
- [168] D. R. J. Arachchillage, S. J. Machin, et H. Cohen, « Heparin-induced thrombocytopenia following plasma exchange in patients with demyelinating neurological disease », *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 37, n° 4, p. e75-e77, août 2015, doi: 10.1111/ijlh.12316.
- [169] E. C. C. Wong et R. A. Balogun, « Therapeutic apheresis in pediatrics: Technique adjustments, indications and nonindications, a plasma exchange focus », *J. Clin. Apheresis*, vol. 27, n° 3, p. 132-137, 2012, doi: <https://doi.org/10.1002/jca.21224>.
- [170] G. De Silvestro, T. Tison, M. Vicarioto, P. Bagatella, C. Stefanutti, et P. Marson, « The Italian Registry of Pediatric Therapeutic Apheresis: a report on activity during 2005 », *J. Clin. Apheresis*, vol. 24, n° 1, p. 1-5, 2009, doi: 10.1002/jca.20184.
- [171] Y. D. Shah, P. Eksambe, K. Fomani, J. Louie, K. Shefali, et S. Kothare, « Feasibility & safety of plasma exchange in paediatric neuro-immunology: A single center experience », *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.*, vol. 27, p. 94-97, juill. 2020, doi: 10.1016/j.ejpn.2020.04.001.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Michel WEBER

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Pierre LEBRANCHU

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET