

Place des échanges plasmatiques dans la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique



Role for plasma exchange in multiple sclerosis and optica spectrum disorders

A.-L. Dubessy^{a,b}
B. Stankoff^{a,b}

^aService de neurologie, hôpital Saint-Antoine, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^bInserm UMR S 1127, CNRS UMR 7225, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Sorbonne universités, hôpital de la Pitié-Salpêtrière et hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75013 Paris, France

RÉSUMÉ

La sclérose en plaques (SEP) et les pathologies du spectre de la neuromyéélite optique (NMO) sont responsables de la survenue de poussées cliniques. Ces poussées sont classiquement traitées par de fortes doses intraveineuses de corticoïdes (CTC). Cependant, la réponse clinique aux stéroïdes est parfois incomplète exposant à un risque de séquelles neurologiques définitives. Devant une poussée « cortico-résistante » le recours aux échanges plasmatiques (EP) thérapeutiques est dorénavant préconisé par des recommandations européennes. Cette recommandation a été motivée initialement par une étude randomisée de référence évaluant comparativement les échanges plasmatiques contre une procédure de « pseudo échanges » dont les résultats ont démontré chez 22 patients la supériorité des échanges plasmatiques pour les poussées sévères et cortico-résistantes de pathologies démyélinisantes du système nerveux central. De nombreuses études observationnelles ultérieures sont venues corroborer ce résultat. Dans la NMO, les EP semblent d'autant plus efficaces qu'ils sont initiés précocement, justifiant leur initiation très rapide, voire d'emblée, sans attendre le critère de cortico-résistance, en cas de poussée sévère. Cette revue de la littérature a pour but d'apporter au clinicien une synthèse des principales études concernant l'utilisation des EP dans les poussées de SEP et la NMO afin d'éclairer les décisions thérapeutiques dans ces situations souvent urgentes.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are inflammatory demyelinating conditions of the central nervous system (CNS) characterized by acute exacerbations. These relapses are generally treated using high-dose corticosteroids as first-line therapy. However, the clinical response can be insufficient exposing patients to permanent neurological disability. European guidelines recommend resorting to plasma exchange (PE) for the treatment of such "corticosteroid-resistant" attacks. These recommendations were initially based on a randomized cross-over study, which demonstrated in 22 patients the superiority of PE against a sham procedure for the treatment of severe, cortico-resistant relapses of primary demyelinating CNS disorders. This result has since been reinforced by many observational studies. In NMOSD, PE seems to be particularly effective when started early, justifying prompt initiation to manage a severe relapse. This review aims at providing the clinician with a synthesis of the major studies supporting the use of PE in MS and NMOSD, and to help decision making for the treatment of critical relapses.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Sclérose en plaques
Neuromyéélite optique (NMO)
Poussée
Échanges plasmatiques

KEYWORDS

*Multiple sclerosis
Neuromyelitis optica
spectrum disorder (NMOSD)
Cortico-resistant relapse
Plasma exchanges*

Auteur correspondant :

A.-L. Dubessy,

Service de neurologie, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

Adresse e-mail :

annelaure.dubessy@aphp.fr

INTRODUCTION

Les échanges plasmatiques (EP) font partie de l'arsenal thérapeutique en neurologie, notamment dans la prise en charge de patients atteints de polyradiculonévrite aiguë ou de myasthénie généralisée. Ils ont également leur place dans le traitement des pathologies inflammatoires du système nerveux central (SNC), que ce soit la sclérose en plaques (SEP) ou dans les pathologies du spectre de la neuromyélie optique (NMO). Ils reposent sur des techniques d'aphérèse, qui consistent à séparer les cellules sanguines du plasma, permettant ainsi d'éliminer le plasma lorsqu'il contient des facteurs supposés pathogènes et de réadministrer les cellules sanguines au patient. Historiquement mis au point sur un modèle animal de chien urémique [1], ils ont ensuite été appliqués à l'humain à partir des années 1950 notamment pour le traitement de l'hyperviscosité sanguine dans la maladie de Waldenström [2]. À partir des années 1960, la simplification des techniques d'aphérèse permet d'en élargir les indications, notamment aux pathologies auto-immunes telles que les vascularites à ANCA, puis à certaines pathologies neurologiques à partir des années 1980. Actuellement, la société américaine d'aphérèse (AFSA), recense 179 situations cliniques dans le cadre de 87 pathologies pouvant relever d'un traitement par plasmaphérèse [3], dont une dizaine de pathologies neurologiques incluant les poussées cortico-résistantes de SEP et de NMO.

SEP ET NMO

Avec 2 à 3 millions de personnes atteintes dans le monde [4] dont près de 100 000 en France, la SEP est classiquement considérée comme la première source de handicap acquis d'origine non traumatique de l'adulte jeune. La majorité des patients présente initialement une forme rémittente récurrente (RR), caractérisée par la survenue de poussées alternant avec des périodes de rémission de la maladie [5] et évolue le plus souvent vers une phase secondairement progressive (SP) pendant laquelle le handicap s'aggrave de façon continue avec ou sans poussée surajoutée. Cliniquement, une poussée est définie comme l'apparition de nouveaux symptômes, ou l'aggravation d'anciens symptômes, s'installant sur plus de 24 h et en l'absence de facteur explicatif tel qu'un trouble métabolique ou une infection concomitante. Ce phénomène est autolimitant, et les symptômes régressent en quelques jours à semaines, parfois incomplètement, laissant alors des séquelles définitives. Si les études de cohorte montrent que la majeure partie du handicap est acquise lors de la phase progressive de la maladie, les poussées, en particulier en cas de récupération incomplète, contribuent à l'installation d'un handicap irréversible parfois majeur [6,7], et ce y compris chez des patients recevant un traitement de fond [8]. De plus la récupération incomplète après une poussée semble prédictive d'une entrée plus précoce dans la phase progressive de la maladie [9].

La NMO est une pathologie plus rare que la SEP, sa prévalence en Europe et Amérique du Nord étant estimée comme inférieure à 5 pour 100 000 habitants contre plus de 100 pour 100 000 habitants pour la SEP. Sa répartition géographique est également différente, avec une incidence supérieure dans les populations asiatiques ou afro-caribéennes [10]. Ses critères

diagnostiques, révisés en 2015, mettent en avant ce qui la distingue de la SEP : cliniquement, un tropisme privilégié pour la moelle épinière, le nerf optique et certaines régions du tronc cérébral ; biologiquement, la présence d'anticorps dirigés contre l'aquaporine 4 (AQP4) et radiologiquement, l'aspect extensif des lésions médullaires ou du nerf optique [11]. En outre, les patients ne présentent classiquement pas de phase progressive [12], tandis que les poussées, plus sévères que dans la SEP, laissent fréquemment des séquelles et sont ainsi directement responsables de l'apparition d'un handicap plus précoce [12–15].

TRAITEMENT DES POUSSÉES

Le traitement en phase aiguë des poussées de SEP et de NMO consiste en l'administration de corticostéroïdes à haute dose sur trois à cinq jours et permet, a minima d'accélérer la récupération des symptômes. Les essais historiques randomisés en double aveugle contre placebo étudiant l'intérêt des corticoïdes dans le traitement des poussées, montraient une amélioration de la récupération à court terme, sans que ce bénéfice ne soit maintenu de façon évidente à distance [16–18]. Cependant les poussées contribuent à l'accumulation du handicap chez les patients atteints de SEP, et des données expérimentales montrent que la démyélinisation prolongée engendre une perte axonale elle-même corrélée au handicap [19,20]. À l'inverse, une remyélinisation précoce, favorisée par la résolution de l'inflammation, est protectrice vis-à-vis de cette perte axonale [21]. En faveur de cette idée, une étude portant sur des patients ayant présenté une névrite optique (NORB) traitée par corticoïdes, identifie la précocité du traitement comme prédictive d'une meilleure préservation des fibres rétinienne à 6 mois [22]. Ainsi les poussées, en particulier lorsqu'elles sont sévères, nécessitent un traitement optimal. Dans certains cas, le traitement de première ligne par corticoïdes ne permet pas une amélioration significative des symptômes et la poussée est qualifiée de « cortico-résistante ». Cette situation relativement rare dans la SEP, est fréquente dans la NMO comme le montre une étude récente tirée du registre allemand d'étude des NMO (NEMOS), analysant plus de 800 poussées chez 185 patients. Après une première ligne de traitement par corticoïdes, l'amélioration clinique n'était que partielle dans 65 % des cas, et absente dans 16 % [23]. Bien que les recommandations européennes préconisent le recours aux EP devant une poussée cortico-résistante [24,25], seul un nombre réduit de patient se voit proposer une seconde ligne de traitement, possiblement du fait d'une difficulté d'accès aux EP ou d'une méconnaissance du bénéfice à en attendre. Cette revue a pour ambition de résumer les données connues sur la place des EP dans la prise en charge de la SEP et de la NMO.

ÉCHANGES PLASMATIQUES : GÉNÉRALITÉS

Aspects techniques

Deux principales techniques d'EP existent : la centrifugation et la filtration. Les techniques de centrifugation consistent à soumettre le sang à un champ gravitationnel, permettant de séparer ses composants selon un gradient de densité : les globules

rouges et les cellules mononuclées forment le culot cellulaire, et le surnageant correspond au plasma. Les techniques de filtration consistent à faire passer le sang au travers d'une membrane poreuse, dont la taille des pores ($\leq 0,6 \mu\text{m}$) permet de retenir les cellules tout en laissant passer le plasma et ses principales protéines [26].

Le plasma peut ainsi être éliminé, tandis que les cellules sont restituées au patient après intégration dans un fluide de remplacement (généralement une solution de colloïdes ou de cristalloïdes supplémentée en albumine) qui compense la perte volémique. Plus récemment des techniques de filtration plus sélectives, la double filtration et l'immunoabsorption (IA) ont été développées, permettant de réadministrer au patient son propre plasma [3,27], évitant le recours aux fluides de remplacements et améliorant ainsi la tolérance de la procédure. La double filtration consiste à filtrer le plasma une seconde fois au travers d'une membrane dont les pores de petite taille retiennent les macromolécules pathogènes, tout en laissant passer l'albumine et le sérum. Lors de l'immunoabsorption le plasma est mis au contact d'une membrane ou de colonnes recouvertes d'une substance liant de façon spécifique les immunoglobulines permettant leur rétention sélective, et la restitution du plasma ainsi épuré au patient. Ces techniques limitent la déplétion en facteurs plasmatiques « utiles », et les risques allergiques et infectieux induits par le recours aux solutions de substitution.

Plusieurs échanges sériels sont nécessaires afin d'obtenir une réponse thérapeutique. En effet, les protéines plasmatiques ont généralement également une distribution extravasculaire et après un EP, une reconstitution rapide des niveaux sanguins se produit par redistribution à partir du secteur extravasculaire. Il est donc nécessaire de répéter la procédure pour obtenir une baisse suffisante et durable. Dans le cas des immunoglobulines trois EP permettant généralement d'obtenir une baisse d'environ 80 % de leur taux [26,28], et les protocoles utilisés dans le traitement des pathologies neurologiques comportent cinq à sept échanges espacés de 48 h.

Mode d'action

Généralités

Dans certaines pathologies comme le traitement de l'hyperviscosité sanguine de la maladie de Waldenström, leur mécanisme d'action est clair : les EP permettent l'épuration directe de la protéine responsable des symptômes. Cependant, dans les pathologies inflammatoires, en particulier lorsqu'aucun autoanticorps pathogène n'est clairement identifié, comme dans la SEP, il est moins évident. Les principaux mécanismes connus sont détaillés dans une revue parue en 2014 [28], avec d'une part l'élimination de facteurs pathogènes plasmatiques, d'autre part l'induction de modifications fonctionnelles du système immunitaire. Les facteurs épurés par les EP comportent les immunoglobulines (dont les anticorps auto-réactifs), les protéines de la cascade inflammatoire, incluant les fractions du complément et les complexes immuns. L'impact fonctionnel des EP sur le système immunitaire a été décrit chez des patients atteints de lupus, SEP, ADEM ou Guillain Barré. Ils provoquent une modification des capacités de prolifération lymphocytaire, une modulation de la production d'anticorps [29–31] ; induisent la reconstitution de certaines sous-populations lymphocytaires (T suppresseurs ou régulateurs

[31,32] et l'amélioration des capacités fonctionnelles des monocytes et macrophages [28].

Dans la SEP

Dans la SEP, l'efficacité des EP serait médiée par la modulation de la réponse humorale et l'élimination des protéines de l'inflammation telles que le complément et les complexes immuns [30,33]. En effet, bien que les cellules T auto-réactives soient importantes dans le déclenchement de la cascade inflammatoire, l'implication de l'immunité humorale et des cellules B, longtemps négligée, est désormais bien reconnue. Elle est documentée par la présence de clones lymphocytaires B infiltrant le LCR, les méninges et le parenchyme du SNC [34,35], responsables d'une synthèse locale d'immunoglobulines [36] et est soulignée par la spectaculaire efficacité des thérapeutiques anti CD20 [37,38]. L'étude anatomopathologique des lésions montre en outre, chez une majorité de patients des signes d'une réponse inflammatoire humorale [39,40]. Lucchinetti et al. ont décrit quatre types de lésions chez des patients atteints de SEP en début de maladie, reflétant possiblement des mécanismes physiopathologiques distincts. Les types I et II sont caractérisés par une infiltration lymphocytaire, associée dans le type II à un dépôt d'immunoglobuline et de complément signant une réaction humorale tandis que les types III et IV présentent un aspect histologique évoquant plus une oligodendrogliopathie primitive [39]. Fait intéressant, les lésions de type II semblent prédictives d'une meilleure réponse clinique aux échanges plasmatiques. Dans une première série rétrospective portant sur 19 patients traités par EP pour une poussée corticorésistante et ayant subi une biopsie de la lésion symptomatique, les 10 patients présentant une lésion de type II répondaient favorablement aux EP, contrastant avec l'absence de réponse significative chez les 9 patients présentant des lésions de type I ou III [41]. Ces résultats ont été corroborés par une étude récente, portant cette fois sur 69 patients, dont respectivement 16, 40 et 13 présentaient des lésions de types I, II et III. Le pourcentage global de réponse clinique favorable aux EP était de 39 %, mais s'élevait à 55 % parmi les patients présentant des lésions de type II contre 31 % pour le type I, tandis qu'aucun patient ayant des lésions de type III ne s'améliorait [42].

Dans la NMO

Dans la NMO, les anticorps anti-AQP4, identifiés chez 50 à 70 % des patients, sont directement pathogènes [43] et leur taux sérique est corrélé à la sévérité et l'activité de la maladie [44,45]. Au niveau anatomopathologique, les lésions actives se caractérisent par l'infiltration de cellules mononuclées avec un dépôt périvasculaire d'immunoglobulines G et M et de complément activé [46], associée à une souffrance astrocytaire et une démyélinisation secondaire, pouvant aller jusqu'à la nécrose et la cavitation [46,47]. Ces observations expliquent le risque de handicap définitif, lié à la nécrose tissulaire, et soulignent l'importance de l'immunité humorale, et donc le possible intérêt des EP.

Complications potentielles

Les complications les plus fréquentes des EP sont des complications au niveau du point de ponction, (thrombose, infection), des hémorragies et des phénomènes hypotensifs liés à l'hypovolémie induite lors de la procédure, dont le risque de

survenue est majoré en cas de lésion neurologique favorisant une dysautonomie. Le risque hémorragique est induit à la fois par l'anticoagulation efficace nécessaire per procédure, et par la déplétion en facteurs de coagulation pouvant persister près d'une semaine après une série d'EP [26]. L'utilisation de citrate pour l'anticoagulation lors des techniques de centrifugation induit un risque d'hypocalcémie. Par ailleurs, l'administration d'albumine ou de plasma frais de donneur lors de la restitution du contenu cellulaire au patient expose à un risque de réaction allergique. Enfin, au décours des échanges, la baisse des immunoglobulines sériques provoque une immunodépression relative qui peut justifier le recours à l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en cas d'infection sévère survenant immédiatement après des échanges [28].

Compte tenu de ces complications potentielles, de la nécessité d'une voie d'abord centrale, et d'une surveillance clinique et biologique rapprochée une prise en charge en unité de soins continus ou en réanimation est nécessaire pour la réalisation des EP.

QUELLE PLACE POUR LES ÉCHANGES PLASMATIQUES DANS LA SEP ET LA NMO ?

SEP progressives

Les premières publications rapportant l'usage des EP dans la SEP et les pathologies apparentées remontent aux années 1980, avec de petites séries de cas décrivant l'amélioration clinique après EP de patients atteints de SEP (progressive ou rémittente) [48–50]. Plusieurs essais prospectifs randomisés suivirent, majoritairement chez des patients en phase progressive, dont certains contrôlés contre « pseudo EP » [51,52]. Leurs résultats furent globalement décevants puisqu'à l'exception notable d'un essai randomisé contrôlé [52], tous étaient négatifs [51,53–55] ou n'identifiaient au mieux qu'une amélioration transitoire [51,55]. Finalement à la fin des années 1980, deux vastes essais randomisés en aveugle contre « pseudo EP » furent menés évaluant pour l'un, l'intérêt des EP dans le traitement de poussées en adjuvant du traitement de référence (ACTH et cyclophosphamide) chez 116 patients (40 progressifs) [56] et pour l'autre, des EP en traitement de fond (EP hebdomadaires et cyclophosphamide oral) comparativement au cyclophosphamide haute dose ou au placebo chez 168 patients en phase progressive [57]. Dans ces deux essais aucun bénéfice des EP n'était identifié chez les patients progressifs.

Poussées de SEP et NMO

Dans les études précédemment citées, bien qu'aucun bénéfice global ne ressorte, les patients en phase rémittente [56], ou ayant présenté une poussée récente de la maladie [48,50,56] semblaient pouvoir tirer un bénéfice des EP, impression corroborée par la publication de plusieurs cas d'amélioration spectaculaire de patients présentant des formes sévères ou fulminantes [31,58–60]. Mais l'absence de groupe témoin adapté, l'hétérogénéité des populations et l'usage concomitant d'immunosuppresseurs limitait l'interprétation de ces résultats.

C'est finalement l'essai publié par Weishenker et al., organisé à la Mayo Clinic qui démontra l'efficacité des EP de façon rigoureuse. Vingt-deux patients, présentant une poussée récente (< 3 mois), sévère (EDSS moyen de 8) et cortico-résistante de SEP ou d'une pathologie apparentée (12 SEP, 4 myélites

transverses, 2 NMO), furent inclus et traités par 7 EP ou pseudo EP avec possibilité de cross-over en cas d'échec thérapeutique. En dépit du faible nombre de patients inclus, une supériorité du traitement par EP a pu être démontrée, 42 % des patients présentant une amélioration clinique significative après EP contre 5,9 % après pseudo EP [61]. Si aucune autre étude comparative randomisée contrôlée n'a été publiée par la suite, des pourcentages d'amélioration après EP similaires voire supérieurs sont rapportés dans des cohortes observationnelles rétrospectives [42,62–68] ou prospectives [65,69–71]. Parmi ces études, deux [62,65] sont des extensions de l'étude de Weishenker et al., et colligent l'ensemble des patients traitées par EP pour une pathologie inflammatoire du SNC à la Mayo Clinic jusqu'en 2007. Elles incluent respectivement 59 et 153 patients de profil similaire à l'étude princeps, c'est-à-dire atteints d'une poussée sévère (EDSS moyen de 8) et cortico-résistante d'une pathologie démyélinisante du SNC (SEP, NMO, myélites transverses isolées et ADEM), et la proportion de patients répondeurs à un mois est de 44 et 59 %. Dans un autre centre, chez 41 patients (dont 21 SEP et 4 NMO) traités par EP suite à une poussée cortico-résistante le taux de réponse est moindre (37 %) à un mois, mais s'élève à 63 % à 6 mois [63].

Des pourcentages d'amélioration encore supérieurs ont été rapportés dans des cohortes plus homogènes incluant exclusivement des patients atteints de SEP ou de CIS. Ces études rétrospectives diffèrent notablement de l'étude princeps par la moindre sévérité des tableaux cliniques (EDSS plus bas ou NORB isolées), mais sont le reflet de l'usage des EP en « vie réelle ». Ainsi dans une étude rétrospective portant sur 90 patients atteints de SEP ou CIS, présentant une poussée cortico-résistante de moindre sévérité que l'étude initiale (EDSS moyen 3,75 [1–8] au nadir des symptômes), 72 % des patients présentaient une évolution clinique favorable après EP [68]. De même, un taux de 88 % d'évolution favorable est rapporté une étude rétrospective portant sur 60 patients traités par immunoabsorption dans le cadre de poussées de NORB ou de myélite corticorésistantes, [67]. Dans de petites cohortes ou séries de cas ne comportant que des NORB les taux d'amélioration après EP varient entre 48 et 78 % [70,72–75]. Enfin dans une étude dont l'objectif était d'étudier le lien entre paramètres IRM et réponse aux EP, incluant 15 patients avec une poussée cortico-résistante et une lésion active IRM, le taux d'amélioration s'élevait à 90 % [71], reflétant possiblement le caractère très sélectionné des patients.

Une limite majeure de ces cohortes observationnelles est l'absence de groupe Témoin, qui complique l'interprétation des résultats puisqu'une amélioration clinique spontanée est la règle, au moins dans la SEP. En effet, les poussées sont des phénomènes auto-limitants caractérisés par l'arrêt spontané de l'aggravation puis une amélioration clinique plus ou moins importante. Néanmoins, cette amélioration est généralement progressive et retardée, en particulier lorsque la poussée est sévère. Les cas rapportés d'amélioration clinique importante et rapide, au décours immédiat des EP, survenant chez des patients présentant une poussée sévère, sont peu compatibles avec l'histoire naturelle attendue et suggèrent un effet direct des EP. De plus, la plupart des auteurs rapportent dans la SEP comme dans la NMO, un lien temporel clair entre initiation des EP amélioration clinique, celle-ci survenant au décours immédiat du 2^e ou 3^e EP [58,62,65–68,71,75–81], avec la majorité de l'amplitude de l'amélioration clinique se produisant rapidement après les procédures [82], étayant l'hypothèse d'un bénéfice direct immédiat des EP.

Cas particulier de la NMO

Compte tenu de sa sévérité et des processus pathologiques spécifiques sous-jacents, la NMO mérite une attention particulière. De petites séries de cas rapportent un bénéfice probable et parfois spectaculaire des EP dans les poussées sévères de NMO [81,83,84] ; mais aucun essai randomisé évaluant l'intérêt des EP dans la une population homogène de patients atteints de NMO n'est disponible à ce jour, et l'étude princeps sur les EP de la Mayo Clinic, bien que fréquemment citée pour justifier le recours aux EP dans la NMO n'incluait que 2 patients atteints de NMO, dont l'évolution individuelle n'est pas précisée. Les cohortes ultérieures [62,63,65] rapportaient 30 à 60 % d'amélioration après EP chez des patients NMO mais à partir d'un nombre très limité de respectivement 4, 8 et 26 patients, et en l'absence de contrôle.

Cependant, l'intérêt des EP dans la NMO est solidement étayé par trois études comparatives analysant traitement par CTC et EP contre CTC seuls. Elles ont le défaut de ne pas être randomisées, mais le risque de perte de chance pour le patient constitue un obstacle éthique à la réalisation d'une telle étude. Deux sont issues d'un centre qui a adopté une stratégie de traitement maximal d'emblée (CTC et EP) sans attendre la cortico-résistance en cas de poussée sévère de NMO, à partir du moment où les EP ont été disponibles en routine. Elles comparent ainsi l'évolution de patients traités par CTC et EP (après implémentation des EP) pour une myélite ou une NORB aux patients traités par CTC seuls. Les groupes différaient donc dans leur date de prise en charge, mais cette attitude de traitement systématique limite les biais de sélection. La première rapporte ainsi 96 poussées médullaires (dont 29 traitées par EP + CTC) [85], l'autre 52 NORB (dont 16 traitées par EP + CTC) [73]. Dans les deux cas le traitement par CTC + EP est supérieur aux CTC seuls, avec pour les myélites une plus grande réduction de l'EDSS (-2,7 points contre -1,2) et un moindre handicap résiduel à distance (EDSS à 5,1 ± 2,4 contre 6,8 ± 1,9) et pour les NORB, une plus grande proportion de patients répondeurs (87 % contre 47 %) avec une meilleure acuité visuelle au dernier suivi (20/50 contre 20/400) et une meilleure préservation du champ visuel et des paramètres OCT à 6 mois. Du fait de cette stratégie de traitement, le délai d'initiation des EP après l'apparition de symptômes était très court (délai moyen de 5,4 jours), parfois dès le premier jour, ce qui a pu contribuer à leur efficacité, comme il sera discuté plus loin.

La troisième étude, issue d'un autre centre, également rétrospective, porte sur 83 poussées de NMO (dont 65 traitées par CTC et EP et 18 par CTC seuls). Elle rapporte une supériorité des EP + CTC par rapport aux CTC seuls en termes de pourcentage de patients répondeurs et de réduction de l'EDSS, 51 % des patients traités par CTC et EP revenant à leur état clinique de base contre 16 % de ceux traités par CTC seuls [86].

Enfin, des données récentes issues du registre allemand de surveillance des NMO (NEMOS), colligeant le traitement et l'évolution de plus de 800 poussées chez 185 patients permet une comparaison indirecte des traitements. Bien que l'analyse globale des données ne permet pas d'affirmer clairement la supériorité d'un traitement par rapport aux autres, on peut noter que près de 30 % des patients traités par EP en première ligne présentaient une rémission complète contre 17,0 % de ceux traités par CTC [23]. De plus, une analyse en sous-groupes suggère la supériorité des EP dans le traitement

des poussées purement médullaires en termes de proportion de patients répondeurs et d'amplitude de récupération.

Effets secondaires

Parmi les études précédemment citées, seule une petite proportion rapporte de façon systématique les effets secondaires observés, avec une fréquence rapportée allant de 5 à 50 % des procédures, cette grande variabilité traduisant probablement des différences méthodologiques dans le recueil des effets indésirables. Les complications le plus fréquemment citées sont des complications locales au point de perfusion (thrombose, infection), des phénomènes hypotensifs, l'hypofibrinogénémie et l'anémie. Cependant, ces événements sont majoritairement bénins et n'imposent qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement [56,70,82]. Parmi les cinq décès rapportés [61,62,84] sur l'ensemble des études, 3 n'étaient pas la conséquence des EP mais le reflet de la sévérité de la pathologie [61], les autres étant liés à une complication embolique [61] ou à une défaillance multiviscérale [62].

FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE AU TRAITEMENT

Les cohortes observationnelles rapportant l'efficacité des EP se sont attachées à rechercher des facteurs cliniques ou paracliniques corrélés à l'amélioration après EP, mais l'hétérogénéité des études, le nombre souvent limité de sujets, et les méthodes statistiques différentes limitent la portée de ces observations.

Cliniques

Certains facteurs comme le genre masculin [61,62] et un âge plus jeune [61] ont été initialement décrits comme prédictifs d'une meilleure réponse thérapeutique, mais n'ont pas été confirmés dans les études ultérieures [42,63,65,68].

Un faible niveau de handicap pré-morbide [85,87,88] ou une durée d'évolution de la maladie plus courte [65,77] ont également été suggérés comme étant des facteurs de meilleure réponse aux EP, mais d'autres études ne retrouvaient pas ce lien et notaient un intérêt des EP quel que soit le niveau de handicap [84,89] ou la durée d'évolution de la maladie [23,63,84,86,88,90]. Ainsi, dans l'étude démontrant l'intérêt des EP + CTC dans les poussées médullaires de NMO, cet effet bénéfique semblait n'exister que chez les patients sans handicap pré-morbide [85]. Mais cette observation n'est pas reproduite dans le registre allemand où les EP permettent une amélioration des poussées médullaires y compris chez des patients avec un EDSS pré-morbide élevé [23]. Enfin, l'influence favorable d'un traitement de fond concomitant suggérée par certaines études [86], n'est pas retrouvée dans d'autres [80,84,91].

Délai d'initiation du traitement

En raison de son importance pratique dans la prise en charge des patients, l'influence du délai d'initiation des EP sur l'issue clinique est d'un intérêt particulier. L'interprétation des données disponibles est rendue complexe par leur hétérogénéité. Dans certaines études le délai d'initiation des EP ne semble pas avoir d'influence sur leur efficacité [42,64-66,68,71], tandis que d'autres suggèrent clairement un bénéfice accru

lorsque les EP sont initiés précocement [63,75,91,92]. Ainsi, dans une étude portant sur 41 patients dont 22 SEP et 4 NMO, 83 % des patients traités dans les 15 jours suivant le début des symptômes présentaient une amélioration significative à 6 mois, contre 67 % de ceux traités entre 15 et 30 jours et 43 % si le traitement débutait après j30 [63].

C'est dans le cadre de la NMO que l'intérêt d'un traitement précoce est le mieux étayé [84,91,92]. Dans une cohorte de 60 patients traités par EP pour une myélite ou une NORB, avec un délai d'initiation moyen de 7 jours (0–54 j), le pourcentage de réponse clinique, initialement très élevé décroissait avec l'augmentation du délai de recours aux EP : 50 % de réponse clinique complète pour les patients traités à j1 contre 5 % après j20. Les cinq premiers jours semblent constituer une fenêtre d'opportunité thérapeutique optimale puisque 70 % de bonne réponse thérapeutique était observée en cas d'initiation avant 5 jours contre 30 % en cas d'initiation après 20 jours [92]. Une autre étude issue du registre allemand NEMOS s'intéressant spécifiquement aux poussées traitées par techniques d'aphérese (EP et immunoabsorption) a également étudié l'influence de ce délai. Elle montre une meilleure évolution en cas de traitement plus précoce (29 % de rémission complète en cas de début du traitement entre 0 et 6 jours contre 3,7 % en cas de traitement après 7 jours et 0 % après 20 jours) [91]. L'explication physiopathologique mise en avant par les défenseurs d'un traitement précoce intense des poussées de NMO [93] est la possibilité d'agir sur des lésions symptomatiques mais non encore nécrotiques, en s'appuyant sur la description anatomopathologique de lésions potentiellement précoces caractérisées par une perte d'expression de l'aquaporine 4 associée à un aspect apoptotique des oligodendrocytes, sans démyélinisation ni nécrose constituée [94].

Cependant si ces études incitent à débiter les EP le plus précocement possible, en particulier en cas de poussée sévère de NMO, elles ne doivent pas faire renoncer au traitement par EP chez un patient vu plus tardivement, puisque la plupart rapportent une faible proportion de patients bénéficiant des EP même initiés à distance du début des symptômes, avec un lien temporel direct entre le début de l'amélioration retardée et l'initiation des EP, en faveur d'un bénéfice direct des EP [63,65,72,75,95].

Biologiques

Pour les NMO la majorité des études n'identifie pas de lien entre statut sérologique vis-à-vis de l'anticorps anti-AQP4 et réponse thérapeutique [65,73,85,91], et bien que la déplétion en anticorps anti-AQP4 après EP ait été documentée [89] la réponse au traitement n'est pas directement prédite par cette réduction [87].

IRM

En raison de leur caractère majoritairement rétrospectif, peu d'études détaillent les caractéristiques IRM. Certaines petites séries ou cases reports ont cependant documenté une amélioration IRM concomitante de l'amélioration clinique [69,79], ou le caractère prédictif de bonne réponse thérapeutique aux EP d'une prise de contraste annulaire ou du caractère pseudo tumoral des lésions sur l'IRM pré thérapeutique [65,68]. Fait intéressant, la prise de contraste annulaire a été rapportée comme liée aux lésions histologiques de type II qui répondent mieux aux EP. Cependant d'autres études décrivent une

dissociation clinico-radiologique avec une amélioration clinique en dépit de l'aggravation de la charge lésionnelle à l'IRM [96]. Ainsi, une étude prospective observationnelle incluant 15 patients traités par EP pour une poussée cortico-résistante de pathologie démyélinisante, qui comparait les IRM pré-EP et post-EP (10 à 40 j post-procédure), n'a pas retrouvé de lien clair entre évolution IRM et réponse clinique thérapeutique. Il existait au contraire une nette dissociation radio-clinique, avec 90 % de patients répondant cliniquement aux EP, mais seulement 60 % d'amélioration radiologique à l'IRM post-EP et 33 % de majoration de la charge lésionnelle [71]. Fait intéressant, la réponse radiologique aux EP semblait différente selon les régions du SNC impliquées et la maladie sous-jacente. Ainsi, dans les myélites, toutes les IRM de patients NMO s'amélioraient au moins partiellement radiologiquement, contrastant avec seulement 50 % d'amélioration dans le cadre de CIS et aucune dans les SEP. En revanche, une bonne réponse radiologique (65 %) était observée à l'étage encéphalique chez les patients atteints de SEP.

Au total, les données disponibles ne permettent pas d'intégrer l'IRM dans la décision du recours aux EP ou dans la surveillance de leur efficacité. Néanmoins, ces résultats sont intéressants car ils suggèrent une hétérogénéité de la réponse aux EP selon la zone du SNC atteinte, et étayent encore l'intérêt des EP dans les poussées médullaires de NMO.

QUE FAIRE À LA POUSSÉE SUIVANTE ?

Au vu des données développées plus haut, il semble légitime dans la NMO de proposer un traitement par EP rapidement en cas de poussée sévère, sans attendre la cortico-résistance.

Dans la SEP le passage par une première ligne de traitement par corticostéroïdes seuls reste le plus souvent la règle. Cependant, un antécédent de poussée cortico-résistante est considéré par certains auteurs comme un facteur de risque de nouvel échec, et le clinicien sera intuitivement tenté devant une nouvelle poussée chez un patient ayant présenté une poussée sévère cortico-résistante de proposer un recours plus rapide aux EP. Une étude a abordé spécifiquement cette question : il s'agissait d'une analyse rétrospective de la sensibilité aux corticoïdes des poussées survenues après poussée antérieure cortico-résistante et traitée par EP chez 37 patients atteints de SEP. Une réponse clinique satisfaisante était obtenue après CTC dans la majorité des cas, seuls 3 patients étant à nouveau non répondeurs. Cependant, ces trois patients avaient un profil particulier soit du fait de l'entrée probable dans une phase progressive, soit en raison de leur mauvaise réponse antérieure aux EP [78]. En dépit des limites importantes de cette étude (nombre limité de sujets, caractère rétrospectif, possible biais de sélection excluant les patients traités d'emblée par EP à la poussée suivante) ces résultats suggèrent que pour les poussées de SEP, un traitement par CTC peut être légitimement proposé en première ligne pour la poussée suivante.

CAS PARTICULIER DE LA LEMP IATROGÈNE

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'alpha intégrine 4 qui inhibe la diapédèse des lymphocytes dans le SNC, créant ainsi une immunosuppression profonde confinée au SNC. Cette immunosuppression relative

sous-tend la remarquable efficacité de ce traitement, mais expose au risque de survenue d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), secondaire à la réactivation du virus JC. La LEMP expose au risque de décès (24 % des LEMP survenant sous natalizumab) ou de séquelles neurologiques irréversibles. En l'absence de traitement spécifique, sa prise en charge consiste en la reconstitution rapide du système immunitaire. Dans le cadre du traitement par natalizumab celle-ci peut être obtenue par la réalisation d'échanges plasmatiques qui accélèrent son élimination, et restaurent les propriétés fonctionnelles des lymphocytes [97], 3 à 5 EP étant généralement nécessaires. La réalisation d'EP lors de la découverte d'une LEMP sous natalizumab a ainsi été recommandée par certains auteurs [3,97,98].

Cependant, la reconstitution l'immunité expose au risque de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS), qui peut avoir des conséquences délétères, en particulier provoquer une dégradation sévère et aigue de l'état clinique du patient. La prise en charge de l'IRIS repose sur l'administration de corticoïdes, dont le timing optimal (en préventif ou après apparition d'éléments cliniques ou radiologiques en faveur d'un IRIS) reste sujet de controverse. Ce risque d'aggravation paradoxale est à prendre en compte lors des décisions thérapeutiques en cas de LEMP, notamment si la lésion se situe dans une zone du SNC comme le tronc cérébral où une extension des lésions ou un œdème additionnel exposerait à un risque fonctionnel ou vital. Or les EP semblent contribuer à la survenue d'un IRIS ou à la durée plus longue de celui-ci [99] ; certains auteurs suggérant même qu'en cas de découverte d'une LEMP à un stade pauci symptomatique le simple arrêt de traitement pourrait permettre une évolution clinique aussi favorable que la réalisation d'EP [99]. Une étude récente ayant colligé les 219 cas publiés de LEMP sous natalizumab (dont 184 traités par EP et 35 non traités), n'a pas identifié de bénéfice du traitement par EP en termes de survie et de handicap [100]. Cependant, elle comporte des biais majeurs, notamment sa non-exhaustivité (tous les cas de LEMP sous natalizumab n'étant pas publiés) et son caractère rétrospectif. Les EP restent à discuter au cas par cas en cas de survenue d'une LEMP sous natalizumab, en fonction du contexte clinique, du caractère symptomatique ou non de la lésion et de sa localisation.

CONCLUSION

Les données actuelles de la littérature soutiennent l'utilisation des EP dans le traitement des poussées sévères de SEP et de NMO. Un point essentiel que le clinicien doit avoir en tête lors de la prise en charge de patients atteints de NMO, est le risque de perte de chance pour le patient en cas de retard à l'initiation des EP. Ceci doit faire considérer l'éventualité d'un traitement par EP dès l'admission du patient en cas de symptomatologie sévère.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- [1] Abel JJ, Rowntree LG, Science BTT. 1990. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J Pharmacol Exp Ther* 1914;V.
- [2] Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Engl J Med* 1960;263:574–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196009222631202>.
- [3] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqai N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, 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 seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31:149–338. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21470>.
- [4] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
- [5] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278–86. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
- [6] Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528–1532.
- [7] Confavreux C. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770–82. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg081>.
- [8] Achiron A, Sarova-Pinhas I, Magalashvili D, Stern Y, Gal A, Dolev M, et al. Residual disability after severe relapse in people with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapy. *Mult Scler J* 2018. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458518809903> [1352458518809903].
- [9] Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85:722–9. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001856>.
- [10] Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018;89:555–6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-317566>.
- [11] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–89. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>.
- [12] Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603–5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000254502.87233.9a>.
- [13] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107–14. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.53.5.1107>.
- [14] Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012;135:1834–49. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww109>.
- [15] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;9:14. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-9-14>.
- [16] Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238–43.

- [17] Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987;50:511–6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.50.5.511>.
- [18] Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581–8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199202273260901>.
- [19] Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295–302.
- [20] De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnautelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001;58:65–70.
- [21] Irvine KA, Blakemore WF. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. *Brain* 2008;131:1464–77. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn080>.
- [22] Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, Hariya T, Omodaka K, Misu T, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1777–85. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-010-1344-7>.
- [23] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016;79:206–16. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24554>.
- [24] Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939–46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x>.
- [25] Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019–32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x>.
- [26] Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher* 2013;28:3–10. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21257>.
- [27] Hershko AY, Naporstek Y. Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:635–46. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1361.108>.
- [28] Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol* 2014;164:342–51. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12629>.
- [29] Dau PC. Increased proliferation of blood mononuclear cells after plasmapheresis treatment of patients with demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 1990;30:15–21.
- [30] Dau PC. Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange therapy in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1995;62:197–200.
- [31] Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apher* 1992;7:173–9.
- [32] Yoshii F, Shinohara Y. Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barré syndrome patients treated with plasmapheresis. *Eur Neurol* 2000;44:162–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000008227>.
- [33] Valbonesi M, Garelli S, Montani F, Manca F, Cantarella S. Plasma exchange and immune complex diseases: the predictability of immune complexes removal to clinical response. *Vox Sang* 1982;42:27–32.
- [34] Colombo M, Dono M, Gazzola P, Roncella S, Valetto A, Chiorazzi N, et al. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2000;164:2782–9. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2782>.
- [35] Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, Caron T, Almendinger SE, Howell OW, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain* 2011;134:534–41. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq350>.
- [36] Obermeier B, Lovato L, Mentele R, Brück W, Fome I, Imhof A, et al. Related B cell clones that populate the CSF and CNS of patients with multiple sclerosis produce CSF immunoglobulin. *J Neuroimmunol* 2011;233:245–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.01.010>.
- [37] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–88. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706383>.
- [38] Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779–87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8).
- [39] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707–17.
- [40] Breij ECW, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, et al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:16–25. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21311>.
- [41] Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579–82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67102-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67102-4).
- [42] Stork L, Ellenberger D, Reißbarth T, Friede T, Lucchinetti CF, Brück W, et al. Differences in the responses to apheresis therapy of patients with 3 histopathologically classified immunopathological patterns of multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018;75:428–35. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4842>.
- [43] Saikali P, Cayrol R, Vincent T. Anti-aquaporin-4 auto-antibodies orchestrate the pathogenesis in neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev* 2009;9:132–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.04.004>.
- [44] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235–43. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn062>.
- [45] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072–80. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn240>.
- [46] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Brück W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002;125:1450–61.
- [47] Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of

- neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1224–34. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm047>.
- [48] Dau PC, Petajan JH, Johnson KP, Panitch HS, Bornstein MB. Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurology* 1980;30:1023–8.
- [49] Weiner HL, Dawson DM. Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary study. *Neurology* 1980;30:1029–33.
- [50] Valbonesi M, Garelli S, Mosconi L, Zerbi D, Forlani G. Plasma exchange in the management of patients with multiple sclerosis: preliminary observations. *Vox Sang* 1981;41:68–73.
- [51] Gordon PA, Carroll DJ, Etches WS, Jeffrey V, Marsh L, Morrice BL, et al. A double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:39–44. <http://dx.doi.org/10.1017/S0317167100046564>.
- [52] Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hoffmann RG. Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 1985;35:312–9.
- [53] Tindall RS, Walker JE, Ehle AL, Near L, Rollins J, Becker D. Plasmapheresis in multiple sclerosis: prospective trial of pheresis and immunosuppression versus immunosuppression alone. *Neurology* 1982;32:739–43.
- [54] Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983;308:173–80. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198301273080401>.
- [55] Trouillas P, Neuschwander P, Trémisi JP. [Rapid modification of the symptomatology of progressive forms of multiple sclerosis by plasma exchange]. *Rev Neurol (Paris)* 1986;142:689–95.
- [56] Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:1143–9.
- [57] The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991;337:441–6. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93389-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)93389-Q).
- [58] Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993;43:1100–4.
- [59] Takahashi I, Sawaiishi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997;17:83–7.
- [60] Jacquerye P, Ossemann M, Laloux P, Dive A, De Coene B. Acute fulminant multiple sclerosis and plasma exchange. *Eur Neurol* 1999;41:174–5. <http://dx.doi.org/10.1159/00008030>.
- [61] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–86.
- [62] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–6.
- [63] Llifriu S, Castelló J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949–53. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b879be>.
- [64] Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009;28:108–15. <http://dx.doi.org/10.1159/000224630>.
- [65] Magaña SM. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.34>.
- [66] Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BMW, Stangel M. Immunoabsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2012;33:1–6. <http://dx.doi.org/10.1159/000332397>.
- [67] Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atheroscler Suppl* 2013;14:167–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.025>.
- [68] Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, 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* 2015;10:e0134583–134612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0134583>.
- [69] Paus S, Promse A, Schmidt S, Klockgether T, Mao-Draayer Y, Panitch H. Treatment of steroid-unresponsive tumefactive demyelinating disease with plasma exchange. *Neurology* 2003;61:1022–3. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000082170.18782.97>.
- [70] Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, Martin R, Heesen C. Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 2012;126:103–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01612.x>.
- [71] Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, Aleixandre AG, Pérez MC, Martín-Fernández JJ. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational. MRI pilot study. *Clin Ther* 2013;35:474–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.02.027>.
- [72] Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081–3.
- [73] Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012;130:858–62. <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1126>.
- [74] Koziolok MJ, Tampe D, Bähr M, Dihazi H, Jung K, Fitzner D, et al. Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *J Neuroinflammation* 2012;9:80. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-9-80>.
- [75] Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, Saheb S, Driss F, Mesnil M, et al. Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol* 2016;263:1–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-016-8073-8>.
- [76] Wang K-C, Wang S-J, Lee C-L, Chen S-Y, Tsai CP. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011;18:43–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2010.05.030>.
- [77] Morgan SM, Zantek ND, Carpenter AF. Therapeutic plasma exchange in neuromyelitis optica: a case series. *J Clin Apher* 2013;29:171–7. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21304>.
- [78] Ehler J, Blechinger S, Rommer P, Koball S, Mitzner S, Hartung H-P, et al. Treatment of the first acute relapse following therapeutic plasma exchange in formerly glucocorticosteroid-unresponsive multiple sclerosis patients—A multicenter study to evaluate glucocorticosteroid responsiveness. *IJMS* 2017;18:1749–812. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18081749>.

- [79] Mao-Draayer Y, Braff S, Pendlebury W, Panitch H. Treatment of steroid-unresponsive tumefactive demyelinating disease with plasma exchange. *Neurology* 2002;59:1074–7.
- [80] Bennetto L, Totham A, Healy P, Massey E, Scolding N. Plasma exchange in episodes of severe inflammatory demyelination of the central nervous system. *J Neurol* 2004;251:1515–21. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-004-0588-8>.
- [81] Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128–32. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506071174>.
- [82] Mori S, Kurimoto T, Ueda K, Nakamura M. 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* 2018;1–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-018-0602-9>.
- [83] Watanabe S, Nakashima I, Miyazawa I, Mitsu T, Shiga Y, Nakagawa Y, et al. Successful treatment of a hypothalamic lesion in neuromyelitis optica by plasma exchange. *J Neurol* 2007;254:670–1. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-006-0329-2>.
- [84] Jiao Y, Cui L, Zhang W, Zhang Y, Wang W, Zhang L, et al. Plasma exchange for neuromyelitis optica spectrum disorders in chinese patients and factors predictive of short-term outcome. *Clin Ther* 2018;40:603–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.007>.
- [85] Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009;15:487–92. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458508100837>.
- [86] Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler J* 2016;22:185–92. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515581438>.
- [87] Lim Y-M, Pyun SY, Kang B-H, Kim J, Kim K-K. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2013;19:1216–8. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512471875>.
- [88] Aungsumart S, Apiwattanakul M. 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* 2017;13:93–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.02.015>.
- [89] Kim S-H, Kim W, Huh S-Y, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 2013;9:36–42. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2013.9.1.36>.
- [90] Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:24–31. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000125>.
- [91] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Hellwig K, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2018;5:e504–12. <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000504>.
- [92] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé J-L, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018;89:346–51. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316286>.
- [93] Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012;2012:1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/787630>.
- [94] Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Brück W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1194–205. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl371>.
- [95] Kobayashi M, Nanri K, Taguchi T, Ishiko T, Yoshida M, Yoshikawa N, et al. Immunoabsorption therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders long after the acute phase. *J Clin Apher* 2014;30:43–5. <http://dx.doi.org/10.1002/jca.21324>.
- [96] Pericot I, Río J, Rovira A, Castellà MD, Tintoré M, Montalban X. Serial gadolinium-enhanced MRI in acute attack of multiple sclerosis treated with plasma exchange. *J Neurol* 2003;250:243–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-003-0962-y>.
- [97] Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee J-C, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402–9. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d>.
- [98] Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011;10:745–58. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70149-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70149-1).
- [99] Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, Moidola L, Sormani MP, Gerevini S, et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2017;82:697–705. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25070>.
- [100] Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017;88:1144–52. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000003740>.