

# 18<sup>ES</sup> RENCONTRES DE NEUROLOGIES

LUNDI 12 | MARDI 13 | MERCREDI 14 DÉCEMBRE 2016 | PALAIS DES CONGRÈS - PARIS



## TOP 5 Pathologies inflammatoires

**Dr Romain Marignier**

MCU-PH Service de Neurologie A, Hôpital Neurologique, Hospice Civils de Lyon

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL) INSERM U1028 CNRS  
UMR 5292- Equipe FLUID



Hospices Civils de Lyon

Instituts  
thématiques  **Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# N° 5

## RESEARCH

Open Access



### MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin

Sven Jarius<sup>1\*</sup>, Klemens Ruprecht<sup>2</sup>, Ingo Kleiter<sup>3</sup>, Nadja Borisow<sup>4,5</sup>, Nasrin Asgari<sup>6</sup>, Kalliopi Pitarokoli<sup>3</sup>, Florence Pache<sup>4,5</sup>, Oliver Stich<sup>7</sup>, Lena-Alexandra Beume<sup>7</sup>, Martin W. Hümmert<sup>8</sup>, Corinna Trebst<sup>8</sup>, Marius Ringelstein<sup>9</sup>, Orhan Aktas<sup>9</sup>, Alexander Winkelmann<sup>10</sup>, Mathias Buttman<sup>11</sup>, Alexander Schwarz<sup>1</sup>, Hanna Zimmermann<sup>2</sup>, Alexander U. Brandt<sup>2</sup>, Diego Franciotta<sup>12</sup>, Marco Capobianco<sup>13</sup>, Joseph Kuchling<sup>2</sup>, Jürgen Haas<sup>1</sup>, Mirjam Korporal-Kuhnke<sup>1</sup>, Soeren Thue Lillevang<sup>14</sup>, Kai Fechner<sup>15</sup>, Kathrin Schanda<sup>16</sup>, Friedemann Paul<sup>4,5†</sup>, Brigitte Wildemann<sup>17</sup>, and Markus Reindl<sup>18†</sup>; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

## RESEARCH

Open Access



### MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome

Sven Jarius<sup>1\*</sup>, Ingo Kleiter<sup>2</sup>, Klemens Ruprecht<sup>3</sup>, Nasrin Asgari<sup>4</sup>, Kalliopi Pitarokoli<sup>2</sup>, Nadja Borisow<sup>5,7</sup>, Martin W. Hümmert<sup>5</sup>, Corinna Trebst<sup>5</sup>, Florence Pache<sup>6,7</sup>, Alexander Winkelmann<sup>8</sup>, Lena-Alexandra Beume<sup>9</sup>, Marius Ringelstein<sup>10</sup>, Oliver Stich<sup>9</sup>, Orhan Aktas<sup>10</sup>, Mirjam Korporal-Kuhnke<sup>1</sup>, Alexander Schwarz<sup>1</sup>, Carsten Lukas<sup>11</sup>, Jürgen Haas<sup>1</sup>, Kai Fechner<sup>12</sup>, Mathias Buttman<sup>13</sup>, Judith Bellmann-Strobl<sup>6,7</sup>, Hanna Zimmermann<sup>3</sup>, Alexander U. Brandt<sup>3</sup>, Diego Franciotta<sup>14</sup>, Kathrin Schanda<sup>15</sup>, Friedemann Paul<sup>6,7†</sup>, Markus Reindl<sup>15†</sup>, and Brigitte Wildemann<sup>11</sup>; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

## RESEARCH

Open Access



### MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome

Sven Jarius<sup>1\*</sup>, Klemens Ruprecht<sup>2</sup>, Ingo Kleiter<sup>3</sup>, Nadja Borisow<sup>4,5</sup>, Nasrin Asgari<sup>6</sup>, Kalliopi Pitarokoli<sup>3</sup>, Florence Pache<sup>4,5</sup>, Oliver Stich<sup>7</sup>, Lena-Alexandra Beume<sup>7</sup>, Martin W. Hümmert<sup>8</sup>, Marius Ringelstein<sup>9</sup>, Corinna Trebst<sup>8</sup>, Alexander Winkelmann<sup>10</sup>, Alexander Schwarz<sup>1</sup>, Mathias Buttman<sup>11</sup>, Hanna Zimmermann<sup>2</sup>, Joseph Kuchling<sup>2</sup>, Diego Franciotta<sup>12</sup>, Marco Capobianco<sup>13</sup>, Eberhard Siebert<sup>14</sup>, Carsten Lukas<sup>15</sup>, Mirjam Korporal-Kuhnke<sup>1</sup>, Jürgen Haas<sup>1</sup>, Kai Fechner<sup>16</sup>, Alexander U. Brandt<sup>2</sup>, Kathrin Schanda<sup>17</sup>, Orhan Aktas<sup>8</sup>, Friedemann Paul<sup>4,5†</sup>, Markus Reindl<sup>17†</sup>, and Brigitte Wildemann<sup>1†</sup>; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

## RESEARCH

Open Access



### MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients

Florence Pache<sup>12†</sup>, Hanna Zimmermann<sup>12†</sup>, Janine Mikolajczak<sup>1</sup>, Sophie Schumacher<sup>1</sup>, Anna Lacheta<sup>1</sup>, Frederike C. Oertel<sup>1</sup>, Judith Bellmann-Strobl<sup>11,12</sup>, Sven Jarius<sup>3</sup>, Brigitte Wildemann<sup>3</sup>, Markus Reindl<sup>4</sup>, Amy Waldman<sup>5</sup>, Kerstin Soelberg<sup>6,7</sup>, Nasrin Asgari<sup>6,7</sup>, Marius Ringelstein<sup>8</sup>, Orhan Aktas<sup>8</sup>, Nikolai Gross<sup>9</sup>, Mathias Buttman<sup>10</sup>, Thomas Ach<sup>11</sup>, Klemens Ruprecht<sup>2</sup>, Friedemann Paul<sup>12,12†</sup>, and Alexander U. Brandt<sup>1†</sup>; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

## Rappels

### Cliniques

- Adultes jeunes / Enfants
- Sex ratio autour de 1
- Risque de rechute important (moins fréquentes que AQP4-IgG)
- Tableau NO/NMO chez adulte, ADEM chez enfant
- Handicap à long terme moins sévère

### Biologiques

- LCR: pleïocytose lymphocytaire fréquente, parfois > 50 GB
- LCR: rareté/absence des BOC
  
- Sang: absence d'auto-immunité associée
- Sang: absence d'anti-AQP4

### Thérapeutiques

- Corticosensibilité (corticodépendance?)

- Design**
- Détection des anti-MOG par immunofluorescence
  - 300 patients avec NORB et/ou myélite
  - groupes contrôles 89 AQP4+; 85 SEP ; 54 donneurs sains

MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin



**Objectifs 1** : fréquence des anti-MOG dans cohorte myélite/NORB, corrélation avec activité de la Maladie et réponse au traitement, corrélation sérum/LCR

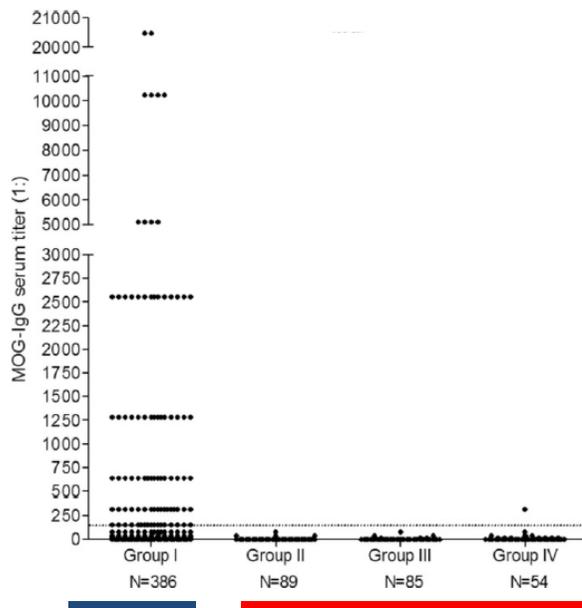
**Résultats 1**

# MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin

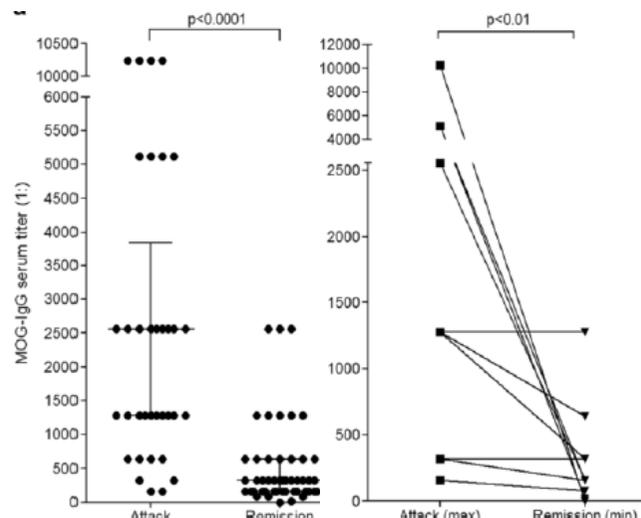


**Objectifs 1** : fréquence des anti-MOG dans cohorte myélite/NORB, corrélation avec activité de la maladie et réponse au traitement, corrélation sérum/LCR

## Résultats 1



Uniquement NORB ou Myélite  
Pas dans SEP  
Pas si AQP4+



Associés (en général) à  
activité de maladie  
réponse au traitement

Sample no.	MOG-IgG titer, serum	MOG-IgG titer, CSF	MOG-IgG titer required for AI >4	Evidence for intrathecal MOG-IgG synthesis
1	1:10240	1:64	1:925.7	No
2	1:2560	1:4	1:25.6	No
3	1:320	1:2	1:2.3	No
4	1:10240	1:16	1:152.5	No
5	1:640	1:4	1:9	No
6	1:2560	1:4	1:30.7	No
7	1:10240	1:16	1:176.1	No
8	1:2560	1:2	1:19.5	No
9	1:320	1:2	1:3.6	No
10	1:1280	1:2	1:9.4	No
11	1:2560	1:4	1:25	No
12	1:320	1:4	1:6	No
13 <sup>a</sup>	1:1280	NEG	1:17.4	No
14	1:320	NEG	1:3.7	No
15	1:1280	NEG	1:10.2	No
16	1:160	NEG	1:2.1	No
17 <sup>b</sup>	1:1280	NEG	1:10.2	No

Présence dans LCR  
toujours associé au sérum  
pas de synthèse intra-thécale

MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome



**Objectif 2** : Caractéristiques épidémiologiques, et pronostiques  
50 patients avec anti-MOG

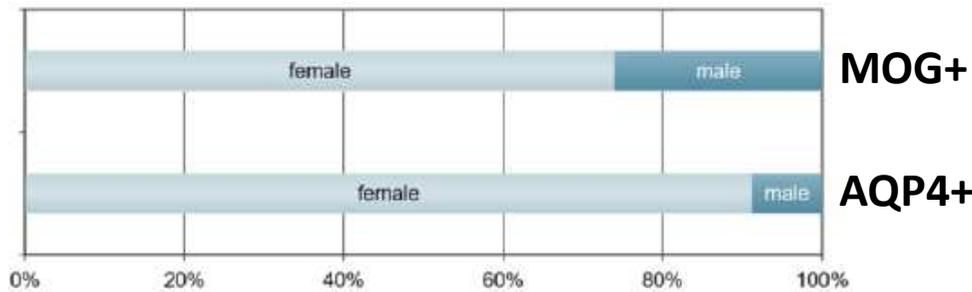
**Résultats 2**

MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome

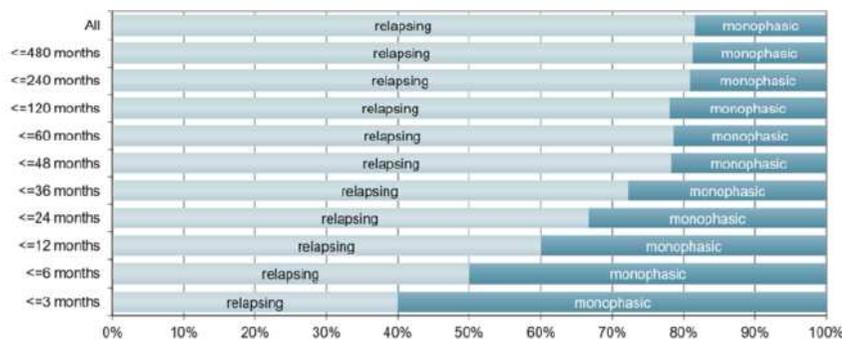


**Objectif 2** : Caractéristiques épidémiologiques, et pronostiques  
50 patients avec anti-MOG

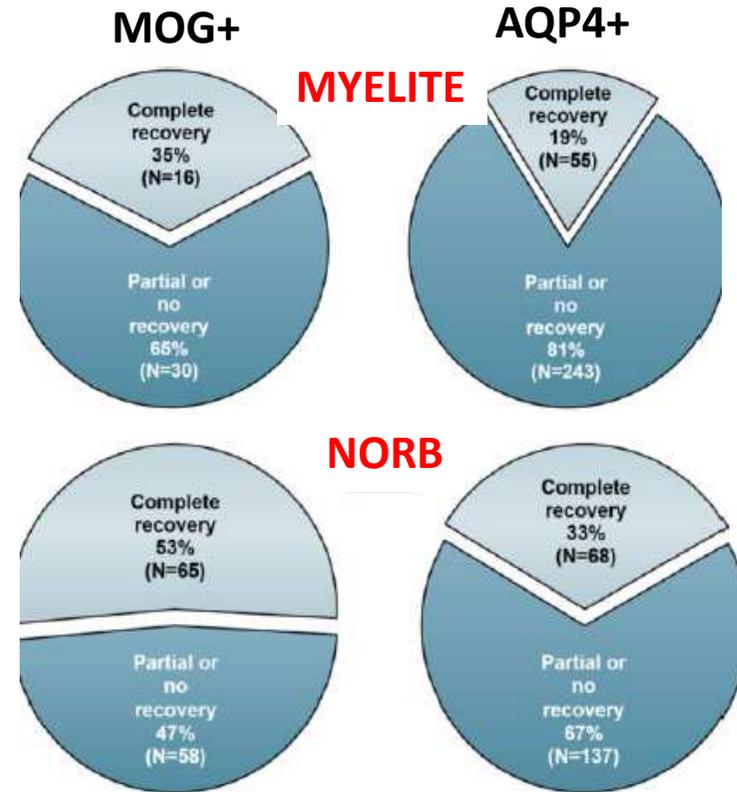
**Résultats 2**



F>M mais moins déséquilibré que AQP4+



Associés à une évolution à poussées  
Formes Monophasiques rares



Handicap fréquent

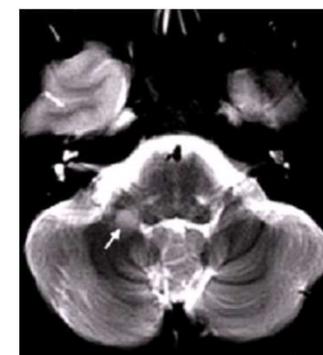
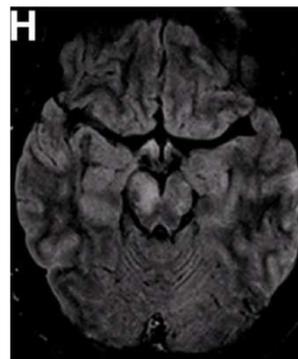


MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome

### Objectif 3 : Caractéristiques des atteintes du tronc cérébral

#### Résultats 3 :

- Fréquence :15/50 (30 %), tous négatifs pour AQP4-IgG.
- Présentation clinique très variable:
  - dysphagie, dysathrie, ophtalmoplégie, nystagmus, ataxie cérébelleuse, vertige, surdité
  - **évocatrice de AQP4+** : Nausées/vomissements incoercibles
  - **évocatrice de SEP**: ophtalmoplégie internucléaire
  - **asymptomatique** dans 3/15
- Récurrentes dans 6/15, isolée dans 5/21 poussées
- Résolution complète de l'épisode : 14/15





MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients

**Objectif 4 :** Caractéristiques des atteintes visuelles MOG-IgG versus AQP4-IgG

**Résultats 4 :**

- 16 MOG-IgG, 16 AQP4-IgG, 16 contrôles sains 5/50 (30 %)
- Plus de poussées dans le groupe MOG versus AQP4
- Même niveau atteinte de AV et OCT au dernier suivi
-



MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients

**Objectif 4** : Caractéristiques des atteintes visuelles MOG-IgG versus AQP4-IgG

**Résultats 4** :

- 16 MOG-IgG, 16 AQP4-IgG, 16 contrôles sains 5/50 (30 %)
- Plus de poussées dans le groupe MOG versus AQP4
- Même niveau atteinte de AV et OCT au dernier suivi

	MOG-IgG positive ON ( <i>n</i> = 23 eyes from 14 subjects)	AQP4-IgG positive ON ( <i>n</i> = 21 eyes from 14 subjects)	HC ( <i>n</i> = 28 eyes from 14 subjects)	MOG-IgG positive vs. AQP4-IgG positive (GEE)			MOG-IgG positive vs. HC (GEE)		
				B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>
Retinal OCT									
Average pRNFL (μm)	59 ± 23	59 ± 21	99 ± 6	-0.6	7.58	0.94	39.0	6.01	<0.001
Nasal pRNFL (μm)	44 ± 21	45 ± 24	74 ± 12	0.2	7.85	0.98	28.6	6.01	<0.001
Temporal pRNFL (μm)	44 ± 16	40 ± 15	71 ± 10	-3.0	4.51	0.50	27.6	4.26	<0.001
GCIP (mm <sup>3</sup> )	1.50 ± 0.34	1.41 ± 0.27	1.97 ± 0.11	-0.10	0.10	0.35	0.47	0.08	<0.001
INL (mm <sup>3</sup> )	1.03 ± 0.10	1.01 ± 0.11	0.95 ± 0.04	-0.02	0.04	0.55	-0.07	0.03	0.009
ORL (mm <sup>3</sup> )	4.86 ± 0.26	4.93 ± 0.26	4.73 ± 0.21	0.04	0.09	0.70	-0.13	0.09	0.14
Eyes with macular microcysts ( <i>n</i> )	5 (21.7 %)	4 (19.0 %)		Chi <sup>2</sup>		>0.99			
Visual function									
Visual acuity/logMAR	0.35 ± 0.88	0.72 ± 1.09	-	0.33	0.32	0.30			
Abnormal P100 latency*	12 (57 %)	10 (50 %)	-	Chi <sup>2</sup>		0.88			

MOG-IgG in NMO and related disorders: a  
multicenter study of 50 patients. Part 1 2, 3, 4



## Take home messages

### Cliniques

- Adultes jeunes / Enfants **OUI**
- Sex ratio autour de 1 : **F>M ?**
- Risque de rechute important **OUI** (moins fréquentes que AQP4-IgG?)
- Tableau NO/NMO chez adulte+ **OUI TC+++**
- Handicap à long terme moins sévère, **en général**

### Biologiques

- LCR: pleïocytose lymphocytaire fréquente, parfois > 50 GB **OUI** (70%)
- LCR: rareté/absence des BOC **OUI** (13%)
- Sang: absence d'auto-immunité associée **NON** (42% mais ACAN)
- Sang: absence d'anti-AQP4 **OUI**

### Thérapeutiques

- Corticosensibilité **OUI** (93%); corticodépendance? **OUI** (42%)

# N° 4

---

RESEARCH ARTICLE

---

## Rituximab versus Fingolimod after Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients

Peter Alping,<sup>1</sup> Thomas Frisell, PhD,<sup>2</sup> Lenka Novakova, MD,<sup>4</sup>  
Protik Islam-Jakobsson, MD,<sup>5</sup> Jonatan Salzer, MD, PhD,<sup>5</sup> Anna Björck, MD,<sup>1</sup>  
Markus Axelsson, MD, PhD,<sup>4</sup> Clas Malmeström, MD, PhD,<sup>4</sup> Katharina Fink, MD,<sup>1</sup>  
Jan Lycke, MD, PhD,<sup>4</sup> Anders Svenningsson, MD, PhD,<sup>3,5</sup> and  
Fredrik Piehl, MD, PhD<sup>1</sup>

Annals Neurol 2016

# Rituximab versus Fingolimod after Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients

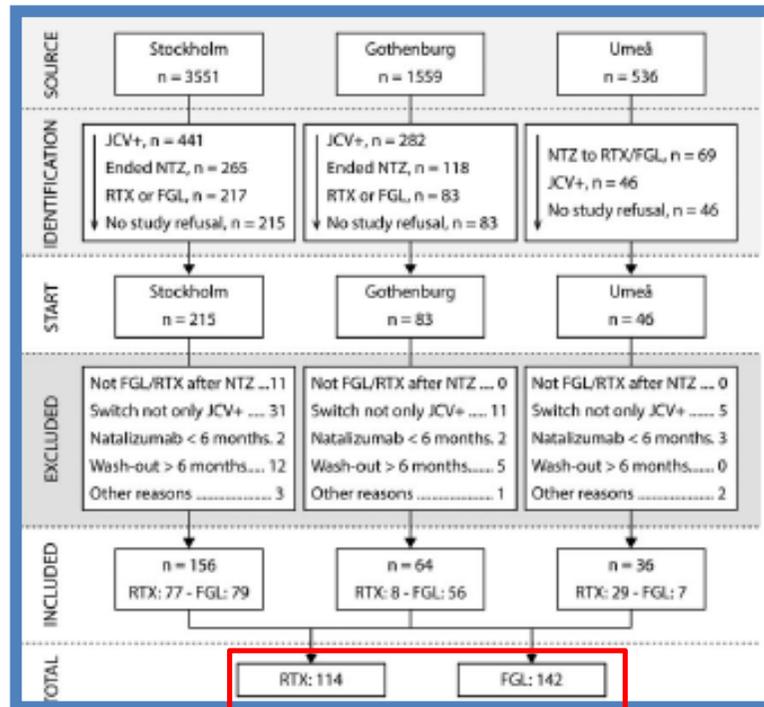
**Objectif** : Comparer efficacité/tolérance switch vers RTX versus FGL chez patients NZB JCV+

## Design

- **Méthode:**
  - analyse rétrospective
  - 3 centres Suédois
  - tous les patients traités par NZB, JCV+ et remplacés par RTX ou FGL
- **Critères d'évaluation :**
  - Nb poussée dans 18 mois
  - Activité IRM dans 18 mois : Gd + ou nouvelle lésion T2
- **Exclusions:**
  - Tt par NZB < 6 mois
  - Switch pour autre raison que JCV+
  - Washout > 6 mois

# Rituximab versus Fingolimod after Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients

## Populations étudiées



Flow chart inclusion

Characteristic	Study Group		P
	Rituximab, n = 114	Fingolimod, n = 142	
Age, yr, median (IQR)	40.17 (33.74–50.44)	40.79 (33.73–47.73)	0.601 <sup>a</sup>
Male sex, No. [%]	41 [36.0]	56 [39.4]	0.605 <sup>b</sup>
MS duration, yr, median (IQR)			
Since MS debut	9.79 (5.81–16.61)	10.40 (7.19–14.88)	0.874 <sup>a</sup>
Since MS diagnosis	8.00 (4.53–11.84)	7.88 (5.20–11.22)	0.908 <sup>a</sup>
Baseline EDSS, median (IQR)	2.00 (1.00–3.50)	2.50 (1.50–3.50)	0.803 <sup>a</sup>
Time on NTZ, yr, median (IQR)	3.49 (2.07–5.37)	3.16 (1.79–4.58)	0.149 <sup>a</sup>
Washout period, mo, median (IQR)	1.45 (1.13–2.03)	2.12 (1.88–3.01)	<0.001 <sup>a</sup>
Washout < 3 months, No. patients [%]	106 [93.0]	106 [74.6]	<0.001 <sup>b</sup>
Follow-up time, yr, median (IQR)	1.24 (0.75–2.02)	1.82 (1.40–2.36)	<0.001 <sup>a</sup>
Center, No. patients [%]			<0.001 <sup>b</sup>
Stockholm	77 [67.5]	79 [55.6]	
Gothenburg	8 [7.0]	56 [39.4]	
Umeå	29 [25.4]	7 [4.9]	

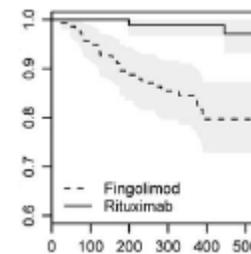
Caractéristiques à l'inclusion

# Rituximab versus Fingolimod after Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients

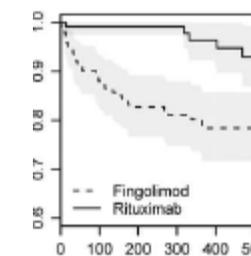
## Résultats

	Stockholm		Gothenburg		Umeå		Total	
	RTX, n = 77	FGL, n = 79	RTX, n = 8	FGL, n = 56	RTX, n = 29	FGL, n = 7	RTX, n = 114	FGL, n = 142
<b>Gd<sup>+</sup> lesions, within 1.5 years</b>								
Patients with positive scan	1	10	0	9	0	4	1	23
Patients with valid scan <sup>a</sup>	36	48	6	40	27	7	69	95
Patients with positive scan/ patients with valid scan	0.03	0.21	0.00	0.23	0.00	0.57	0.01	0.24
<b>Gd<sup>+</sup>/new T2 lesions, within 1.5 years</b>								
Patients with positive scan	1	15	0	11	0	5	1	31
Patients with valid scan <sup>b</sup>	42	60	6	40	27	7	75	107
Patients with positive scan/ patients with valid scan	0.02	0.25	0.00	0.28	0.00	0.71	0.01	0.29
<b>Clinical relapse, within 1.5 years</b>								
Patients with clinical relapse	1	19	0	6	1	0	2	25
Person-years	67.85	83.63	11.56	62.17	42.03	8.50	121.44	154.30
Incidence of clinical relapse per year	0.01	0.23	0.00	0.10	0.02	0.00	0.02	0.16
<b>AE, within 1.5 years</b>								
Patients with AE	2	12	3	18	1	0	6	30
Person-years	67.45	91.22	9.17	48.32	42.09	8.50	118.71	148.04
Incidence of AE per year	0.03	0.16	0.33	0.37	0.02	0.00	0.05	0.20
<b>First-dosing AEs</b>								
Patients with first-dosing AE	22	5	3	5	5	0	30	10
First-dosing AEs/patient	0.29	0.06	0.38	0.09	0.17	0.00	0.26	0.07
<b>Drug survival, within 1.5 years</b>								
Patients who discontinued therapy	2	26	0	11	0	3	2	40
Person-years	67.87	94.82	11.56	66.15	42.31	8.50	121.74	169.47
Incidence of therapy discontinuation per year	0.03	0.27	0.00	0.17	0.00	0.35	0.02	0.24

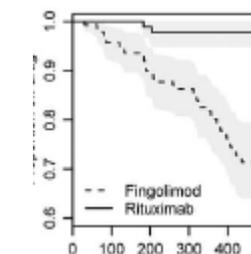
- Activité IRM



- poussées



- EI



- Arrêt de tt

# Rituximab versus Fingolimod after Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients

## Take home messages

- **Efficacité du RTX dans les SEP rémittentes**
  - Essai phase 2 (2008)
  - Essai Phase 2 puis 3 avec Ocrelizumab
- **Supériorité du RTX vs FGL**
  - Sur critères cliniques, radiologiques et de tolérance
  - Biais potentiels (washout, follow up)
- **Limites**
  - Risque cumulatif aux expositions successives
  - LEMP ??? washout court, peu d'IRM de suivi

Rituximab versus Fingolimod after Natalizumab in Multiple Sclerosis: Also Consider Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk

# N° 3



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

*Massimo Filippi, Maria A Rocca, Olga Ciccarelli, Nicola De Stefano, Nikos Evangelou, Ludwig Kappos, Alex Rovira, Jaume Sastre-Garriga, Mar Tintorè, Jette L Frederiksen, Claudio Gasperini, Jacqueline Palace, Daniel S Reich, Brenda Banwell, Xavier Montalban, Frederik Barkhof, on behalf of the MAGNIMS Study Group\**

Lancet Neurol 2016



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

**Objectif** : Ré-évaluer les critères IRM diagnostiques de SEP de 2010, à la lumière des avancées technologiques et scientifiques

### Rappels

#### **DIS : Dissémination dans l'espace**

≥ 1 lésion T2 asymptomatique dans au moins 2 des 4 localisations suivantes :

Périventriculaire  
Juxta-corticale  
Sous-tentorielle  
Médullaire

#### **DIT : Dissémination dans le temps**

- Présence simultanée de lésions asymptomatiques actives (Gd+) et non actives quel que soit le moment de l'IRM

Une lésion active symptomatique ne compte pas

- 1 nouvelle lésion T2 et/ou Gd+ sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM de référence et de l'IRM de suivi



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

**Objectif** : Ré-évaluer les critères IRM diagnostiques de SEP de 2010, à la lumière des avancées technologiques et scientifiques

### Design

- **Méthode:**
  - Réunion de travail du groupe européen MAGNIMS
  - Neurologues et radiologues
  - Revue de la littérature et partage d'expérience
  - Recommandations basées sur commun accord



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

### Thématiques

- Critères IRM de Dissémination dans l'Espace
- Critères IRM de Dissémination dans le Temps
- Lésions IRM symptomatiques
- Imagerie de la moelle épinière
- IRM pour les formes primaires progressives
- Population pédiatrique
- Population non-caucasienne
- Syndrome radiologiquement isolé
- Diagnostiques différentiels
- Place de l'IRM à haut champ



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

### Thématiques

- Critères IRM de Dissémination dans l'Espace
- Critères IRM de Dissémination dans le Temps
- Lésions IRM symptomatiques
- Imagerie de la moelle épinière
- IRM pour les formes primaires progressives
- Population pédiatrique (>11 ans, pas ADEM)
- Population non-caucasienne
- Syndrome radiologiquement isolé
- Place de l'IRM à haut champ

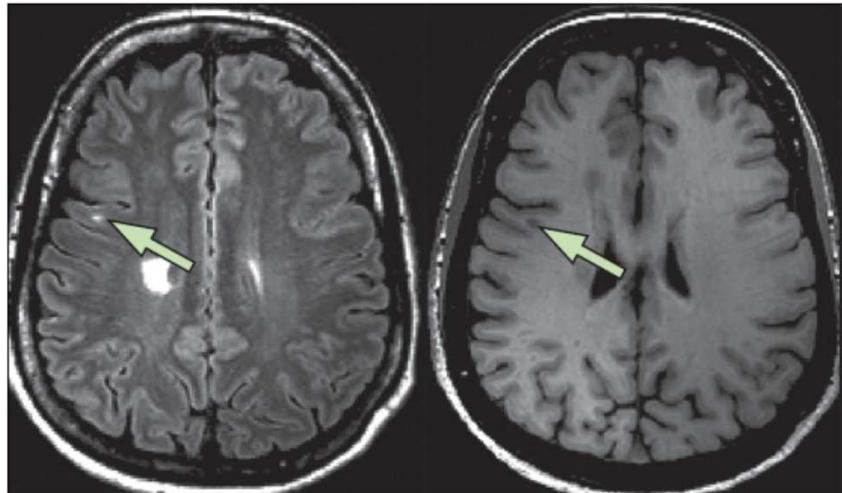
*Aucun changement  
recommandé*



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

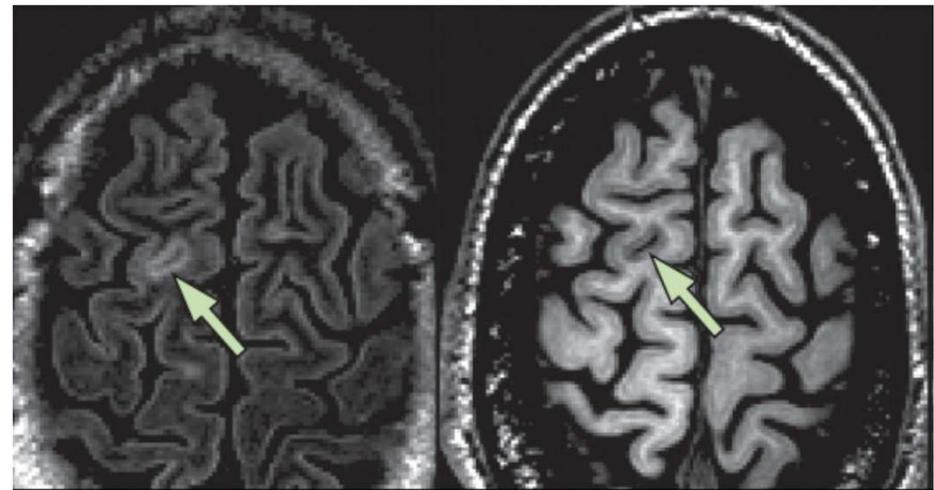
### Recommandations: Critères IRM de Dissémination dans l'Espace

- **Remplacer le terme cortical par cortical/juxtacortical**
  - Imagerie des lésions corticales est complexe
  - Pas de consensus sur meilleure séquence (PSIR, DIR, echo de gradient: MPRAGE)
  - Lésions intracorticales, leuco-corticales, juxtacorticales



DIR

MPRAGE



DIR

MPRAGE



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

### Recommandations: Critères IRM de Dissémination dans l'Espace

- Remplacer le terme cortical par cortical/juxtacortical
  - Imagerie des lésions corticales est complexe
  - Pas de consensus sur meilleure séquence (PSIR, DIR, écho de gradient : MPRAGE)
  - Lésions intracorticales, leuco-corticales, juxtacorticales
- **Utiliser 1 lésion du nerf optique comme nouveau territoire**
  - : Hypersignal T2 +/-prise de Gd +/- œdème





## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

### **Recommandations:** Critères IRM de Dissémination dans l'Espace

- **Remplacer le terme cortical par cortical/juxtacortical**
  - Imagerie des lésions corticales est complexe
  - Pas de consensus sur meilleure séquence (PSIR, DIR, écho de gradient : MPRAGE)
  - Lésions intracorticales, leuco-corticales, juxtacorticales
- **Utiliser 1 lésion du nerf optique comme nouveau territoire**
  - : Hypersignal T2 +/-prise de Gd +/- œdème
- **Passer de 1 à 3 lésions périventriculaires**
  - 1 lésion : non spécifique (témoin, migraine+++)
  - Discriminants pour dd avec Lupus ou Sjogren



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

### **Recommendations:** Critères IRM de Dissémination dans l'Espace

*Panel 2: Recommended 2016 MAGNIMS MRI criteria to establish disease dissemination in space in multiple sclerosis*

Dissemination in space can be shown by involvement\* of at least two of five areas of the CNS as follows:

- Three or more periventricular lesions
- One or more infratentorial lesion
- One or more spinal cord lesion
- One or more optic nerve lesion
- One or more cortical or juxtacortical lesion†



## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

### **Recommandations: Prendre en compte lésions symptomatiques**

- Savoir quelle lésion est symptomatique est parfois difficile
- Améliore la sensibilité des critères IRM de dissémination dans l'espace et temps sans modifier la spécificité

### **Recommandations: Syndrome Radiologiquement Isolé (RIS)**

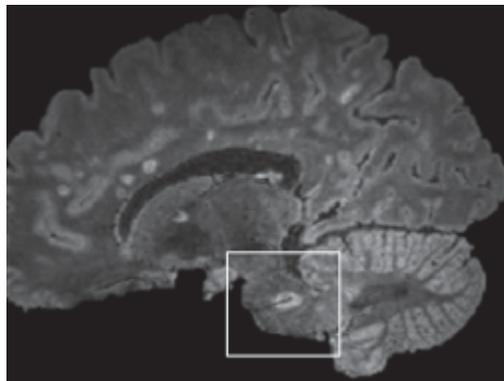
- Un diagnostic de SEP ne doit pas être porté sur des critères IRM seuls
- Utiliser les critères de DIS et DIT et les appliquer au premier épisode clinique



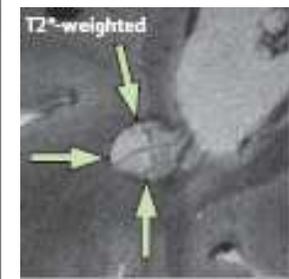
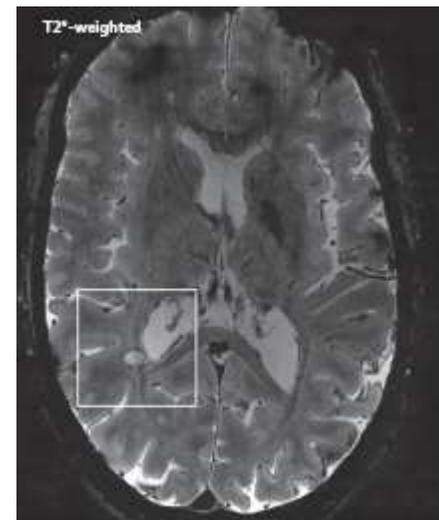
## MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines

**Recommandations:** utilisation IRM à haut champ (3T, 7T)

- Ne semble pas apporter d'élément pour un diagnostic plus précoce
- Intérêt pour l'identification de nouveaux paramètres spécifiques
  - Veine centrale dans la lésion
  - Anneau hypointense en T2\* ou FLAIR \*



FLAIR\*



T2\*

## Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

University of California, San Francisco MS-EPIC Team:

Bruce A. C. Cree, MD, PhD, MAS,<sup>1</sup> Pierre-Antoine Gourraud, PhD, MPH,<sup>1</sup>

Jorge R. Oksenberg, PhD,<sup>1</sup> Carolyn Bevan, MD, MS,<sup>1</sup>

Elizabeth Crabtree-Hartman, MD,<sup>1</sup> Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS,<sup>1</sup>

Douglas S. Goodin, MD,<sup>1</sup> Jennifer Graves, MD, PhD, MAS,<sup>1</sup> Ari J. Green, MD,<sup>1</sup>

Ellen Mowry, MD, MAS,<sup>1</sup> Darin T. Okuda, MD,<sup>2</sup> Daniel Pelletier, MD,<sup>3</sup>

H.- Christian von Büdingen, MD,<sup>1</sup> Scott S. Zamvil, MD, PhD,<sup>1</sup> Alisha Agrawal,<sup>1</sup>

Stacy Caillier,<sup>1</sup> Caroline Ciocca,<sup>1</sup> Refujia Gomez,<sup>1</sup> Rachel Kanner,<sup>1</sup> Robin Lincoln,<sup>1</sup>

Antoine Lizee, MSc,<sup>1</sup> Pamela Qualley,<sup>1</sup> Adam Santaniello,<sup>1</sup> Leena Suleiman,<sup>1</sup>

Monica Bucci, MD,<sup>1</sup> Valentina Panara, MD,<sup>1</sup> Nico Papinutto, PhD,<sup>1</sup>

William A. Stern,<sup>1</sup> Alyssa H. Zhu, MSc,<sup>1</sup> Gary R. Cutter, PhD,<sup>4</sup>

Sergio Baranzini, PhD,<sup>1</sup> Roland G. Henry, PhD,<sup>1</sup> and Stephen L. Hauser, MD<sup>1</sup>

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

- Objectifs :**
- Evaluer le handicap à long terme des patient SEP à l'ère des traitements
  - Evaluer le caractère prédictif à long terme des paramètres utilisés pour juger efficacité des traitements dans les essais cliniques

## Design

- **Méthode:**
  - Etude monocentrique
  - tous les patients SEP vus entre 07/2004 et 09/2005
  - Examen clinique et IRM/an/5ans minimum et dernier suivi à 10 ans minimum
- **Evaluation :**
  - Progression du handicap : EDSS, T25W, 9HPT, PASAT3
  - Entrée forme progressive : aggravation handicap maintenue à 1 an en dehors de poussée

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

## Résultats

517 patients, données à 10 ans pour 471 (91%)

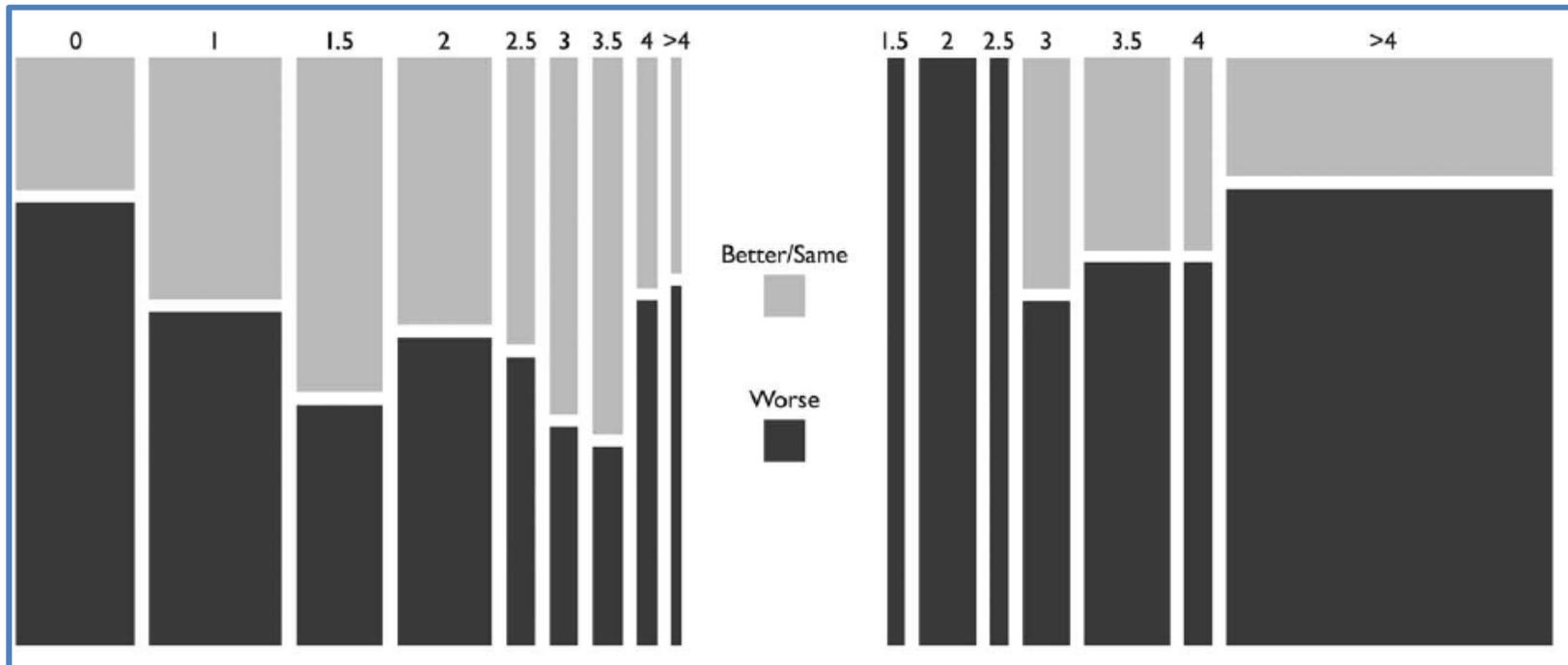
Characteristic	All, n = 471	RMS, n = 407	PMS, n = 64
Demographic			
Age at exam, mean ± SD	42.7 ± 9.9	41.7 ± 9.7	48.6 ± 8.7
Sex, No. (%)			
Women	318 (67.5)	280 (68.8)	38 (59.4)
Men	153 (32.5)	127 (31.2)	26 (40.6)
Disease duration, MIR	7 [2, 13.5] {0–46}	6 [2, 12] {0–46}	15 [7, 22.2] {1–45}
Treatment			
Treatment history, No. (%)			
No treatment	183 (38.9)	155 (38.1)	28 (43.8)
Platform therapy *	281 (59.7)	247 (60.7)	34 (53.1)
High potency	7 (1.5)	5 (1.2)	2 (3.1)

\* Platform therapy: interferons beta, acetate de glatiramer + azathioprine, MMF

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

## Résultats

Evolution du handicap en fonction de l'EDSS à la visite d'inclusion



**RRMS-CIS**

A 10 ans (16 ans début maladie)

55% aggravation

10% conversion SEP-SP

**SEP-Progressive (PP+SPMS)**

75% aggravation ; 100% EDSS<3

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

## Résultats

Prédicteurs cliniques et radiologiques de progression du handicap

Response and Predictors	wo/PS adjustment		
	OR	95% CI	p-value
<u>EDSS Worsening</u>			
Baseline to year 2 increase in EDSS			
Baseline to year 2 new T2 lesions			
Baseline to year 2 NEDA			
Baseline to year 3 therapeutic escalation			
Baseline to year 2 mean vitamin D level			

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

## Résultats

Prédicteurs cliniques et radiologiques de progression du handicap

Response and Predictors	wo/PS adjustment		
	OR	95% CI	p-value
<u>EDSS Worsening</u>			
Baseline to year 2 increase in EDSS			1.12e-05
Baseline to year 2 new T2 lesions			0.599
Baseline to year 2 NEDA			0.186
Baseline to year 3 therapeutic escalation			0.888
Baseline to year 2 mean vitamin D level			0.449

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

## Résultats

Prédicteurs cliniques et radiologiques de progression du handicap

Response and Predictors	wo/PS adjustment		
	OR	95% CI	p-value
<u>EDSS Worsening</u>			
Baseline to year 2 increase in EDSS	0.35	[0.22, 0.56]	1.12e-05
Baseline to year 2 new T2 lesions	0.99	[0.92, 1.03]	0.599
Baseline to year 2 NEDA	1.42	[0.84, 2.39]	0.186
Baseline to year 3 therapeutic escalation	1.04	[0.58, 1.85]	0.888
Baseline to year 2 mean vitamin D level	0.99	[0.96, 1.02]	0.449

# Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era

## Take home messages

- **Réduction du handicap à long terme et de conversion en forme progressive** dans cohorte traitée en comparaison à histoire naturelle
- **40 % des patients présentent une aggravation du handicap**
- **Absence de valeur prédictive sur le handicap à long terme des paramètres utilisés dans les essais thérapeutiques**
  - Activité IRM des 2 premières années
  - Aggravation EDSS sur les 2 premières années
  - NEDA 3
- **Limites**
  - Patients sélectionnés
  - Effet possible des traitements sur le long terme
  - Taille insuffisante de la cohorte pour les analyses de sous-groupe

# N° 1

## Un avenir plein de promesses



**Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial**

*Harold L Atkins, Marjorie Bowman, David Allan, Grizel Anstee, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, Isabelle Bence-Bruckler, Paul Birch, Christopher Bredeson, Jacqueline Chen, Dean Fergusson, Mike Halpenny, Linda Hamelin, Lothar Huebsch, Brian Hutton, Pierre Laneuville, Yves Lapierre, Hyunwoo Lee, Lisa Martin, Sheryl McDiarmid, Paul O'Connor, Timothy Ramsay, Mitchell Sabloff, Lisa Walker, Mark S Freedman*

Lancet neurol

**MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study**

*Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Defer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group*

MS journal

**Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial**

*Jeffrey A Cohen, Douglas L Arnold, Giancarlo Comi, Amit Bar-Or, Sheila Gujrathi, Jeffrey P Hartung, Matt Cravets, Allan Olson, Paul A Frohna, Krzysztof W Selmaj, for the RADIANCE Study Group\**

Lancet neurol



**Neuroendothelial NMDA receptors as therapeutic targets in experimental autoimmune encephalomyelitis**

*Richard Macrez,<sup>1,2,3,\*</sup> Maria C. Ortega,<sup>4,\*</sup> Isabelle Bardou,<sup>1,2,3</sup> Anupriya Mehra,<sup>1,2,3</sup> Antoine Fournier,<sup>1,2,3</sup> Susanne M. A. Van der Pol,<sup>5</sup> Benoit Haelewyn,<sup>6</sup> Eric Maubert,<sup>1,2,3</sup> Flavie Lesept,<sup>1,2,3,‡</sup> Arnaud Chevilly,<sup>1,2,3</sup> Fernando de Castro,<sup>4,7</sup> Helga E. De Vries,<sup>5</sup> Denis Vivien,<sup>1,2,3</sup> Diego Clemente<sup>4,8,§</sup> and Fabian Docagne<sup>1,2,3,§</sup>*

Brain



**Safety and efficacy of amiselimod in relapsing multiple sclerosis (MOMENTUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial**

*Ludwig Kappos, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, John Camm, Tobias Derfuss, Bernd C Kieseier, Till Sprenger, Kristin Greenough, Pingping Ni, Tomohiko Harada*

Lancet neurol

**Dynamic Imaging of Individual Remyelination Profiles in Multiple Sclerosis**

*Benedetta Bodini, MD, PhD,<sup>1,2,3</sup> Mattia Veronese, PhD,<sup>2</sup> Daniel Garcia-Lorenzo, PhD,<sup>1</sup> Marco Battaglini, PhD,<sup>4</sup> Emilie Poirion,<sup>1</sup> Audrey Chardain, MD,<sup>3,5</sup> Léorah Freeman, MD, PhD,<sup>1,3,6</sup> Céline Louapre, MD, PhD,<sup>1</sup> Maya Tchikviladze, MD,<sup>6</sup> Caroline Papeix, MD,<sup>6</sup> Frédéric Dollé, PhD,<sup>3</sup> Bernard Zalc, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Lubetzki, MD, PhD,<sup>1,6</sup> Michel Bottlaender, MD, PhD,<sup>3</sup> Federico Turkheimer, PhD,<sup>2</sup> and Bruno Stankoff, MD, PhD<sup>1,3,5</sup>*

Annals neurol

# N° 1

## Un avenir plein de promesses

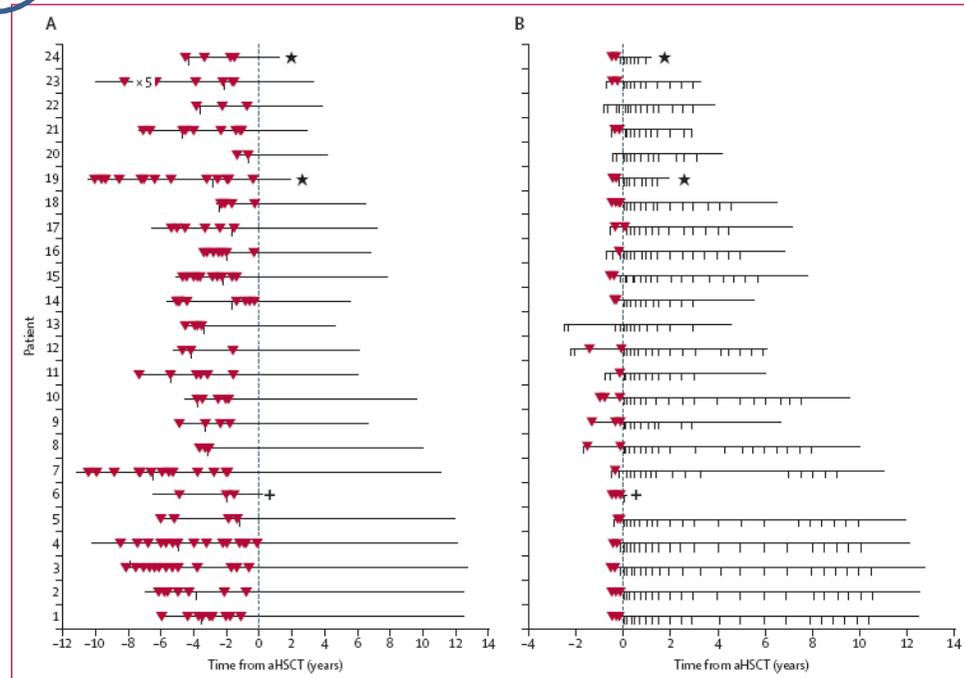


Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial

Harold L Atkins, Marjorie Bowman, David Allan, Grizel Anstee, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, Isabelle Bence-Bruckler, Paul Birch, Christopher Bredeson, Jacqueline Chen, Dean Fergusson, Mike Halpenny, Linda Hamelin, Lothar Huebsch, Brian Hutton, Pierre Laneuville, Yves Lapierre, Hyunwoo Lee, Lisa Martin, Sheryl McDiarmid, Paul O'Connor, Timothy Ramsay, Mitchell Sabloff, Lisa Walker, Mark S Freedman

Lancet neurol

Greffe de cellules souches hémato-poïétiques  
SEP agressives  
Protocole myelo-ablation agressif +++



# N° 1

## Un avenir plein de promesses

Modulateurs sélectifs des  
Sphingosines 1 Phosphates  
Absence d'El cardiaque

### Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Jeffrey A Cohen, Douglas L Arnold, Giancarlo Comi, Amit Bar-Or, Sheila Gujrathi, Jeffrey P Hartung, Matt Cravets, Allan Olson, Paul A Frohna, Krzysztof W Selmaj, for the RADIANCE Study Group\*

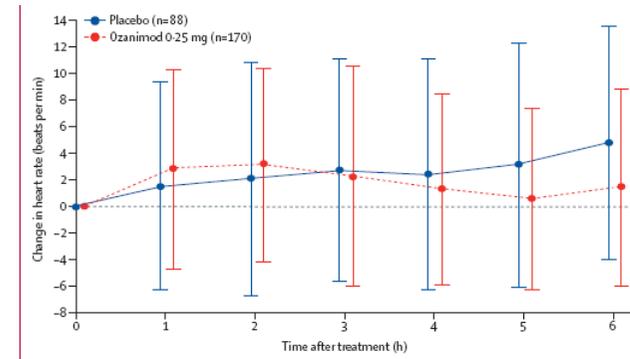
Lancet neurol



### Safety and efficacy of amiselimod in relapsing multiple sclerosis (MOMENTUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

Ludwig Kappos, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, John Camm, Tobias Derfuss, Bernd C Kieseier, Till Sprenger, Kristin Greenough, Pingping Ni, Tomohiko Harada

Lancet neurol



	Placebo (n=103)	Amiselimod 0.1 mg (n=105)	Amiselimod 0.2 mg (n=103)	Amiselimod 0.4 mg (n=104)
<b>Summary of treatment-emergent adverse events</b>				
Any treatment-emergent adverse event	66 (64%)	59 (56%)	69 (67%)	58 (56%)
Any serious treatment-emergent adverse event	10 (10%)	8 (8%)	7 (7%)	6 (6%)
Death	0	0	0	0
Discontinuation of treatment due to a treatment-emergent adverse event	4 (4%)	5 (5%)	4 (4%)	7 (7%)

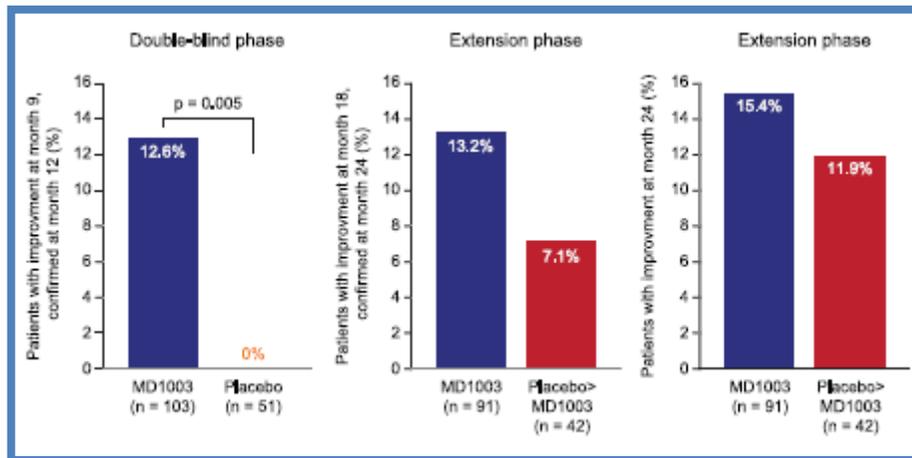
# N° 1

## Un avenir plein de promesses

### MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study

Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Defer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group

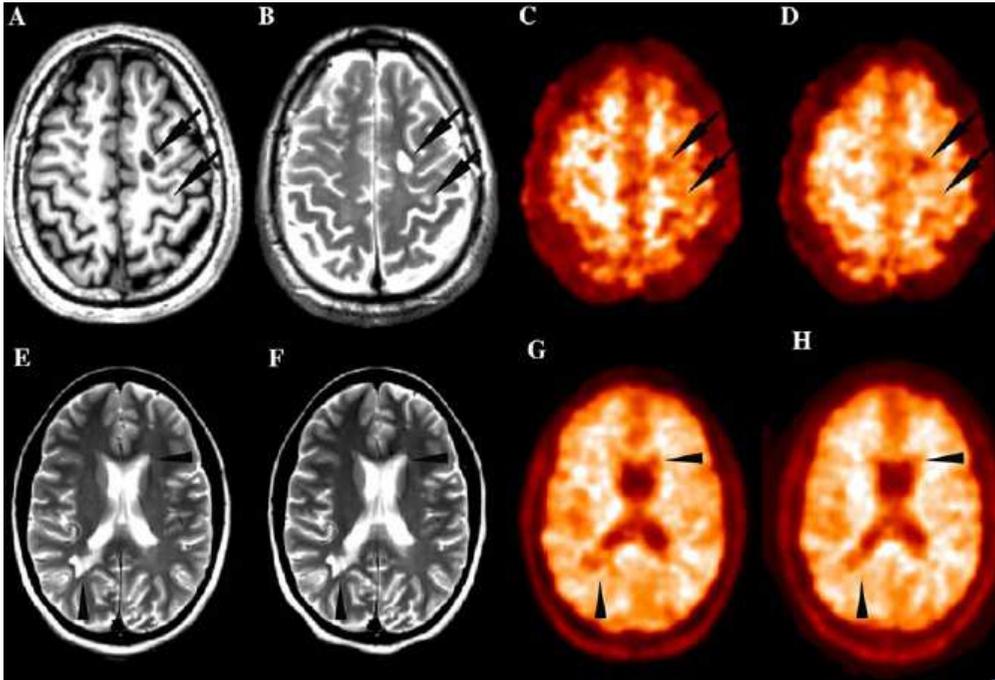
MS journal



Action sur le métabolisme énergétique  
Amélioration du handicap  
dans les formes progressives de SEP

# N° 1

## Un avenir plein de promesses



Imagerie PET-(C<sup>11</sup>)PIB pour l'évaluation de la dynamique de remyélinisation au cours de la SEP

### Dynamic Imaging of Individual Remyelination Profiles in Multiple Sclerosis

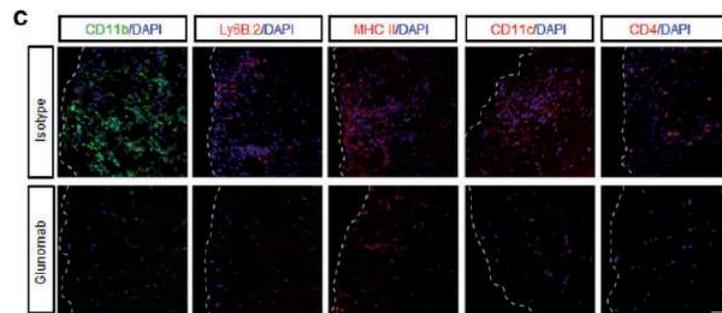
Benedetta Bodini, MD, PhD,<sup>1,2,3</sup> Mattia Veronese, PhD,<sup>2</sup>  
Daniel García-Lorenzo, PhD,<sup>1</sup> Marco Battaglini, PhD,<sup>4</sup> Emilie Poirion,<sup>1</sup>  
Audrey Chardain, MD,<sup>3,5</sup> Léorah Freeman, MD, PhD,<sup>1,3,6</sup>  
Céline Louapre, MD, PhD,<sup>1</sup> Maya Tchikviladze, MD,<sup>6</sup> Caroline Papeix, MD,<sup>6</sup>  
Frédéric Dollé, PhD,<sup>3</sup> Bernard Zalc, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Lubetzki, MD, PhD,<sup>1,6</sup>  
Michel Bottlaender, MD, PhD,<sup>3</sup> Federico Turkheimer, PhD,<sup>2</sup> and  
Bruno Stankoff, MD, PhD<sup>1,3,5</sup>

Annals neuro

# N° 1

## Un avenir plein de promesses

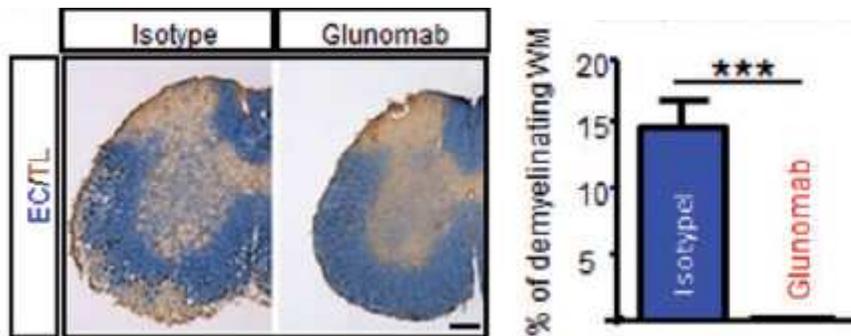
Ciblage des cellules neuro-endothéliales  
Blocage de la Barrière Sang-Cerveau  
Pas d'inflammation/pas de démyélinisation



### Neuroendothelial NMDA receptors as therapeutic targets in experimental autoimmune encephalomyelitis

Richard Macrez,<sup>1,2,3,\*</sup> Maria C. Ortega,<sup>4,\*</sup> Isabelle Bardou,<sup>1,2,3</sup> Anupriya Mehra,<sup>1,2,3</sup> Antoine Fournier,<sup>1,2,3</sup> Susanne M. A. Van der Pol,<sup>5</sup> Benoit Haelewyn,<sup>6</sup> Eric Maubert,<sup>1,2,3</sup> Flavie Lesept,<sup>1,2,3,‡</sup> Arnaud Chevilly,<sup>1,2,3</sup> Fernando de Castro,<sup>4,7</sup> Helga E. De Vries,<sup>5</sup> Denis Vivien,<sup>1,2,3</sup> Diego Clemente<sup>4,8,§</sup> and Fabian Docagne<sup>1,2,3,§</sup>

Brain



# N° 1

## Un avenir plein de promesses!



**Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial**

*Harold L Atkins, Marjorie Bowman, David Allan, Grizel Anstee, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, Isabelle Bence-Bruckler, Paul Birch, Christopher Bredeson, Jacqueline Chen, Dean Fergusson, Mike Halpenny, Linda Hamelin, Lothar Huebsch, Brian Hutton, Pierre Laneuville, Yves Lapierre, Hyunwoo Lee, Lisa Martin, Sheryl McDiarmid, Paul O'Connor, Timothy Ramsay, Mitchell Sabloff, Lisa Walker, Mark S Freedman*

Lancet neurol

**MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study**

*Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Defer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group*



MS journal

**Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial**

*Jeffrey A Cohen, Douglas L Arnold, Giancarlo Comi, Amit Bar-Or, Sheila Gujrathi, Jeffrey P Hartung, Matt Cravets, Allan Olson, Paul A Frohna, Krzysztof W Selmaj, for the RADIANCE Study Group\**

Lancet neurol



**Neuroendothelial NMDA receptors as therapeutic targets in experimental autoimmune encephalomyelitis**

*Richard Macrez,<sup>1,2,3,\*</sup> Maria C. Ortega,<sup>4,\*</sup> Isabelle Bardou,<sup>1,2,3</sup> Anupriya Mehra,<sup>1,2,3</sup> Antoine Fournier,<sup>1,2,3</sup> Susanne M. A. Van der Pol,<sup>5</sup> Benoit Haelewyn,<sup>6</sup> Eric Maubert,<sup>1,2,3</sup> Flavie Lesept,<sup>1,2,3,‡</sup> Arnaud Chevilly,<sup>1,2,3</sup> Fernando de Castro,<sup>4,7</sup> Helga E. De Vries,<sup>5</sup> Denis Vivien,<sup>1,2,3</sup> Diego Clemente<sup>4,8,§</sup> and Fabian Docagne<sup>1,2,3,§</sup>*



Brain



**Safety and efficacy of amiselimod in relapsing multiple sclerosis (MOMENTUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial**

*Ludwig Kappos, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, John Camm, Tobias Derfuss, Bernd C Kieseier, Till Sprenger, Kristin Greenough, Pingping Ni, Tomohiko Harada*

Lancet neurol

**Dynamic Imaging of Individual Remyelination Profiles in Multiple Sclerosis**

*Benedetta Bodini, MD, PhD,<sup>1,2,3</sup> Mattia Veronese, PhD,<sup>2</sup> Daniel Garcia-Lorenzo, PhD,<sup>1</sup> Marco Battaglini, PhD,<sup>4</sup> Emilie Poirion,<sup>1</sup> Audrey Chardain, MD,<sup>3,5</sup> Léorah Freeman, MD, PhD,<sup>1,3,6</sup> Céline Louapre, MD, PhD,<sup>1</sup> Maya Tchikviladze, MD,<sup>6</sup> Caroline Papeix, MD,<sup>6</sup> Frédéric Dollé, PhD,<sup>3</sup> Bernard Zalc, MD, PhD,<sup>1</sup> Catherine Lubetzki, MD, PhD,<sup>1,6</sup> Michel Bottlaender, MD, PhD,<sup>3</sup> Federico Turkheimer, PhD,<sup>2</sup> and Bruno Stankoff, MD, PhD<sup>1,3,5</sup>*



Annals neurol



**Merci!!!**

