



Journée Rhône-alpine de la Sclérose en Plaques
19 Novembre 2022



Actualités sur la neuromyéélite optique et les maladies apparentées

Pr Romain MARIGNIER

*Neurologue, Responsable du centre de référence des maladies
inflammatoires rares (MIRCEM)*

Dr Julie PIQUE

Neurologue au centre de référence MIRCEM

Thématiques abordées

- La NMO et la MOGAD : symptômes et prise en charge
- Actualités thérapeutiques
- Dernières recommandations de la SFSEP : NMO et grossesse

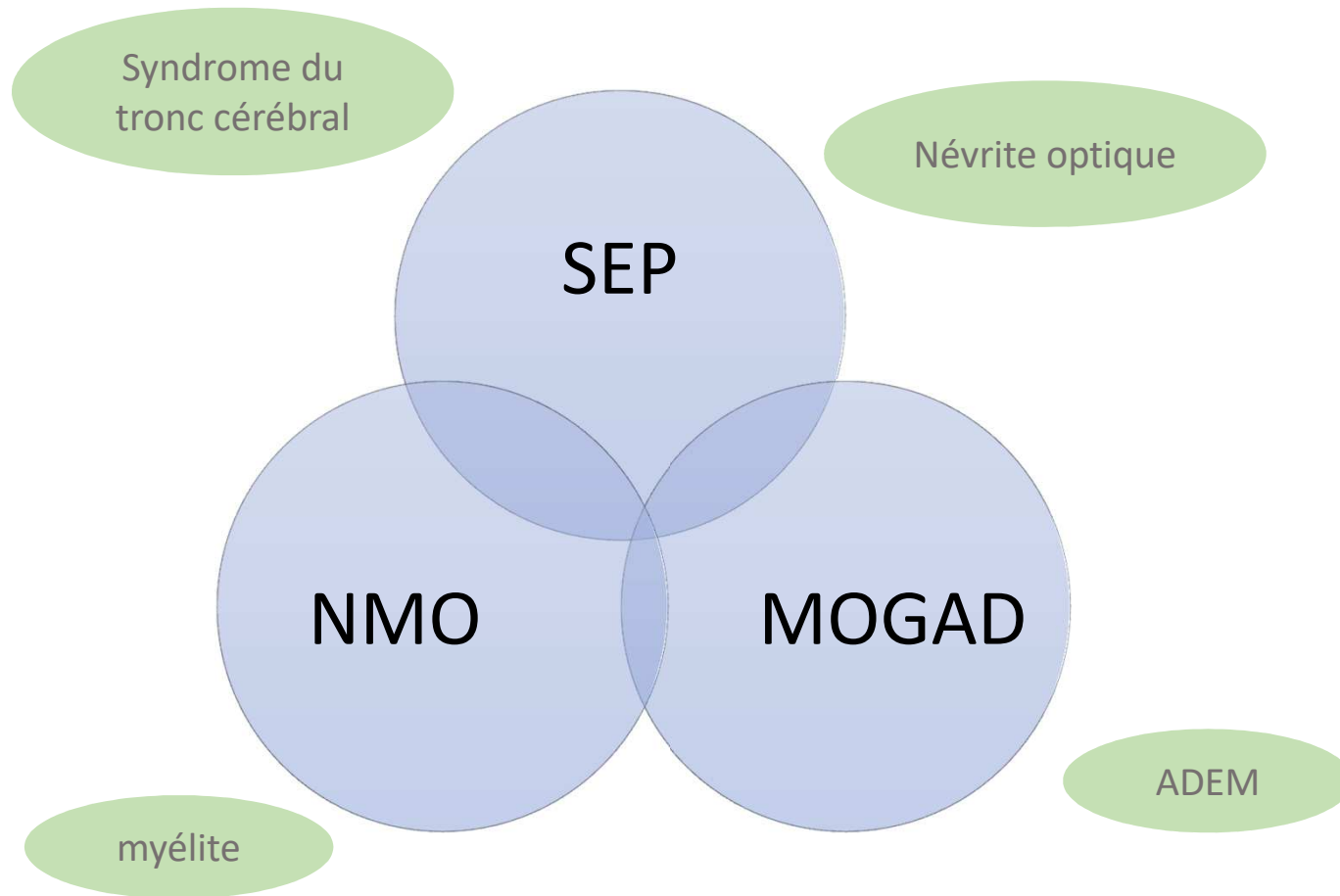
NMO – MOGAD : symptômes et prise en charge



MIRCEM

Maladies Inflammatoires Rares
du Cerveau et de la Moelle

Maladies inflammatoires du système nerveux central



Maladies inflammatoires du système nerveux central

Syndrome du tronc cérébral

Névrite optique

SEP

NMO

MOGAD

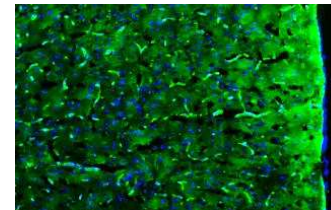
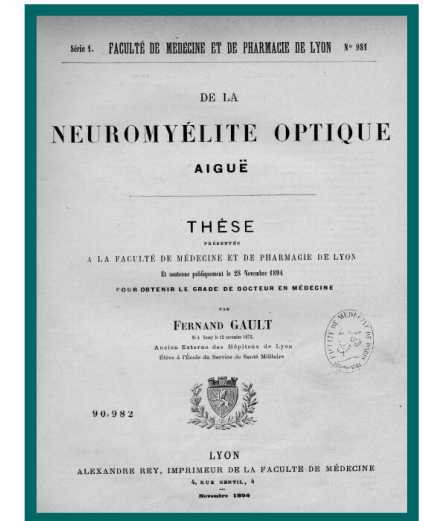
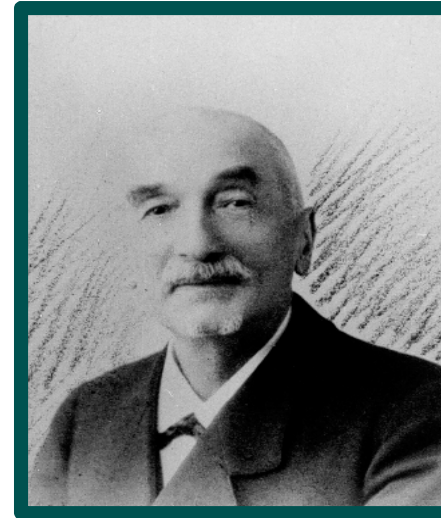
ADEM

myélite

Importance de les différencier

- Évolution différente
- Réponse aux traitements différentes
- Prise en charge différente

- NMO/MOGAD longtemps confondues avec la sclérose en plaques
- Description de patients présentant des poussées optico-spinales très graves = maladie de Devic
- Progrès des techniques d'immunologie
 - Découverte des anticorps anti-NMO et de l'aquaporine 4
 - Découverte des anticorps anti-MOG
- Maladies démyélinisantes différentes de la SEP



Cell-Based Assay (CBA)



- **NeuroMyélite Optique**

- **NeuroMyélite Optique**

- Inflammation

- Nerf optique

- Moelle épinière

- **NeuroMyélite Optique**

→ Inflammation

→ Nerf optique

→ Moelle épinière

- ✓ Maladie inflammatoire = auto-immune
- ✓ Rare (0,1 à 4/100 000), plus fréquente en Asie et aux Caraïbes
- ✓ Du système nerveux central uniquement = Cerveau (dont le nerf optique) et moelle épinière
- ✓ Présence de l'anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) env 70% des patients
- ✓ Prédominance féminine (1/7)
- ✓ Âge moyen de début : 40 ans, mais touche tous les âges
- ✓ Rechutes très fréquentes
- ✓ Gravité des poussées

Qu'est-ce que la MOGAD : que veut dire MOGAD ?

- **MOG**-antibodies **A**ssociated **D**isease

Qu'est-ce que la MOGAD : que veut dire MOGAD ?

- **MOG-antibodies Associated Disease**

= **maladie associée aux anticorps anti-MOG**

→ Maladie liée à la présence de l'anticorps anti-MOG, quelle que soit la présentation clinique

MOG = myelin oligodendrocyte glycoprotein

Qu'est-ce que la MOGAD : que veut dire MOGAD ?

- **MOG-antibodies Associated Disease**

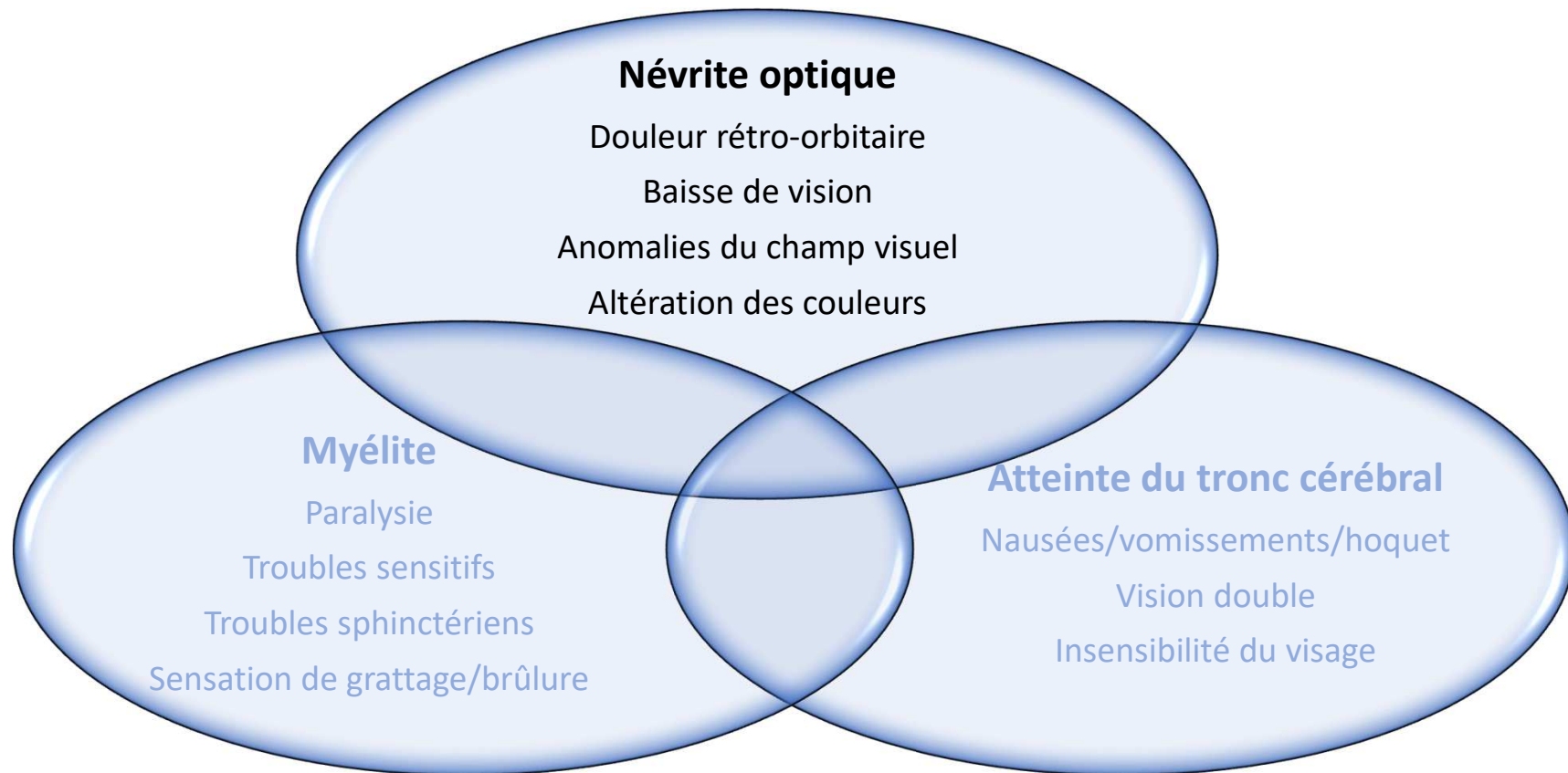
= maladie associée aux anticorps anti-MOG

- ✓ Maladie inflammatoire = auto-immune
 - ✓ Rare, fréquence mal connue : plus fréquente que la NMO
 - ✓ De découverte récente
 - ✓ Du système nerveux central uniquement = Cerveau (dont le nerf optique) et moelle épinière
Mais aussi du tronc cérébral, encéphalique (ADEM)
- Type de poussée différent selon l'âge :
- ADEM chez les enfants
 - Névrite optique, myélite chez les adultes
- ✓ Sex ratio 1
 - ✓ Age de début moyen 30 ans
Mais touche de façon beaucoup plus fréquente les enfants et les jeunes adultes, mais possible plus tardivement
 - ✓ Monophasique ou à rechute
Histoire naturelle mal connue

Comment se manifestent les poussées ?

➤ Apparition rapide de symptômes neurologiques

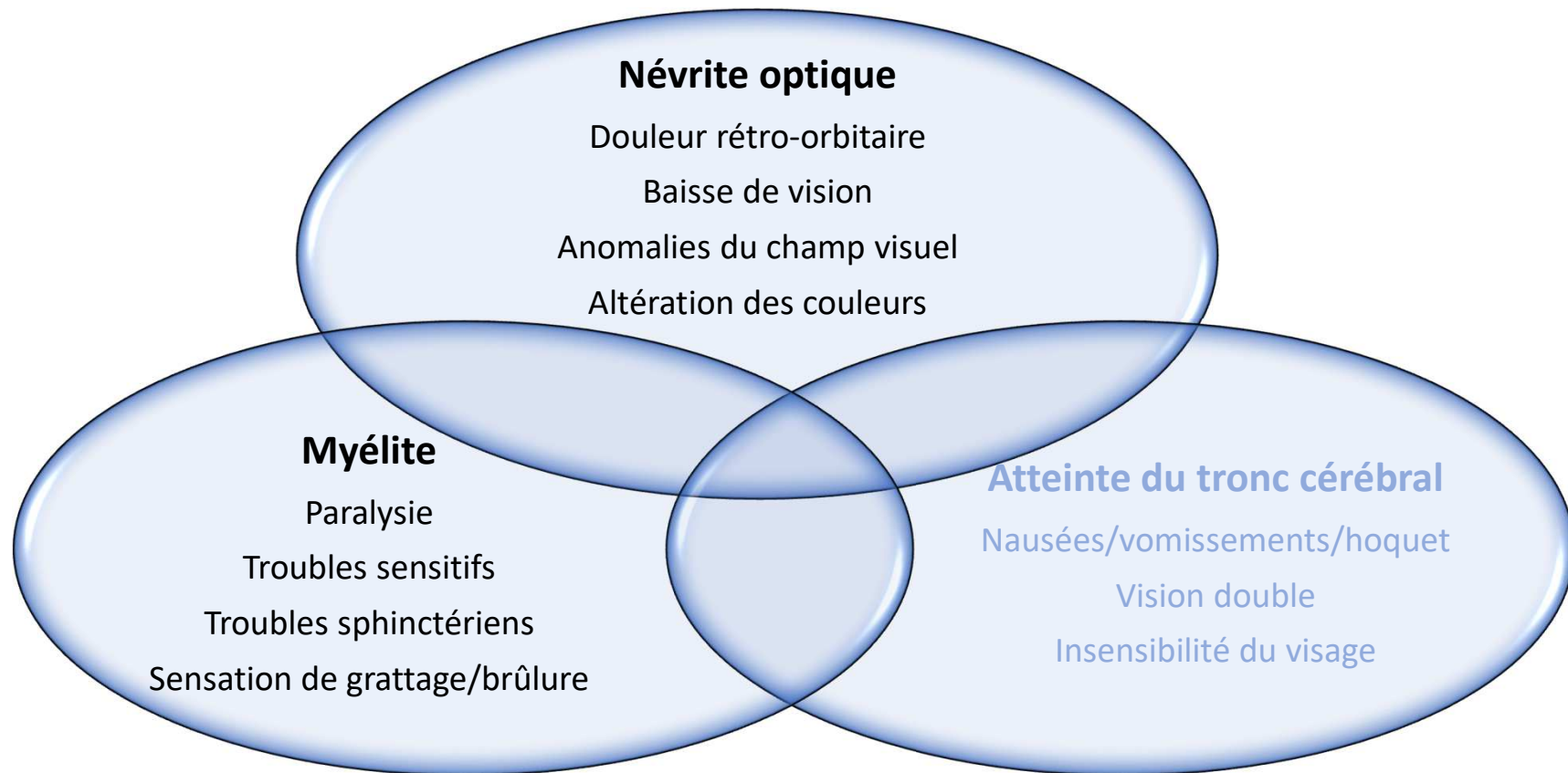
Installation en quelques heures (>4h) à quelques jours



Comment se manifestent les poussées ?

➤ Apparition rapide de symptômes neurologiques

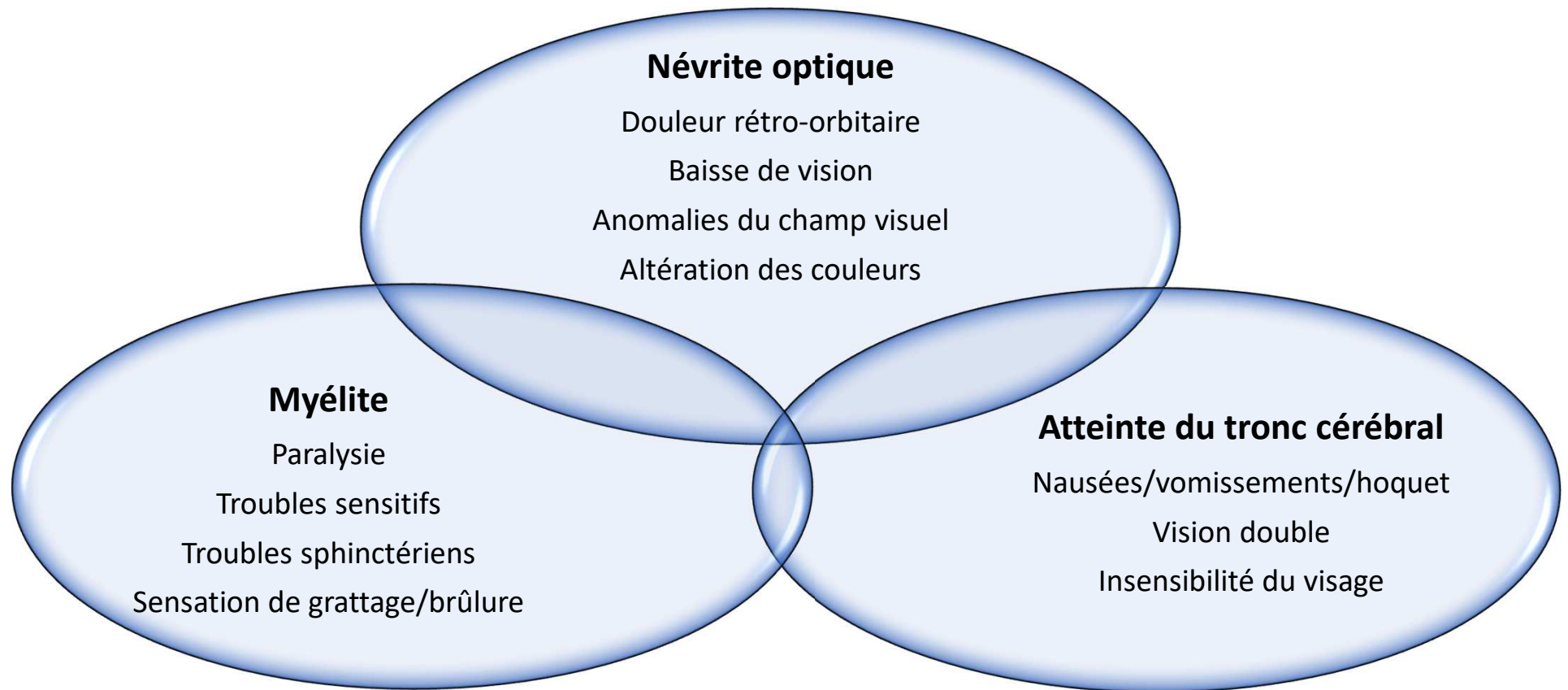
Installation en quelques heures (>4h) à quelques jours



Comment se manifestent les poussées ?

➤ Apparition rapide de symptômes neurologiques

Installation en quelques heures (>4h) à quelques jours



Comment se manifestent les poussées ?

NMO

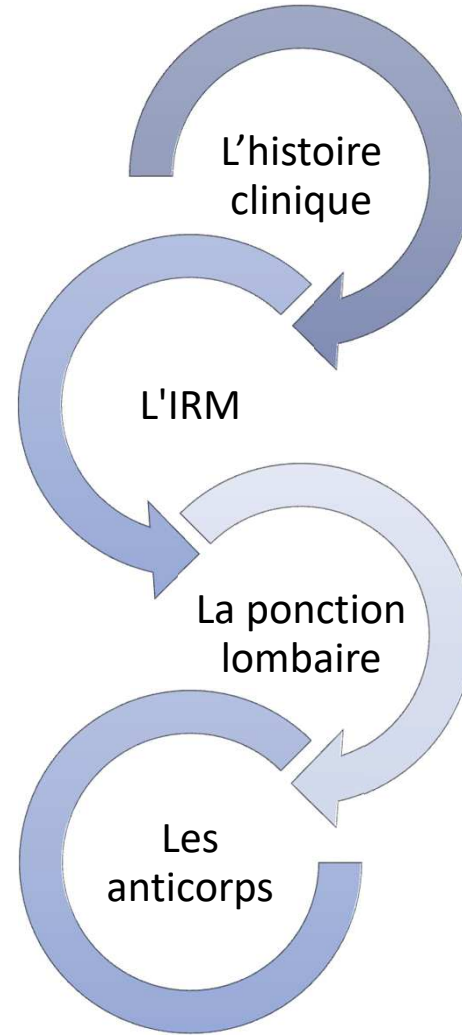
- Poussées très sévères
- Récupération parfois médiocre
- Névrite optique cécitante
- Myélite sévère
- Syndrome de l'area postrema
- Séquelles plus fréquentes
- Douleurs neuropathiques
- Rechutes fréquentes, graves
- Risque de handicap lié à la poussée

MOGAD

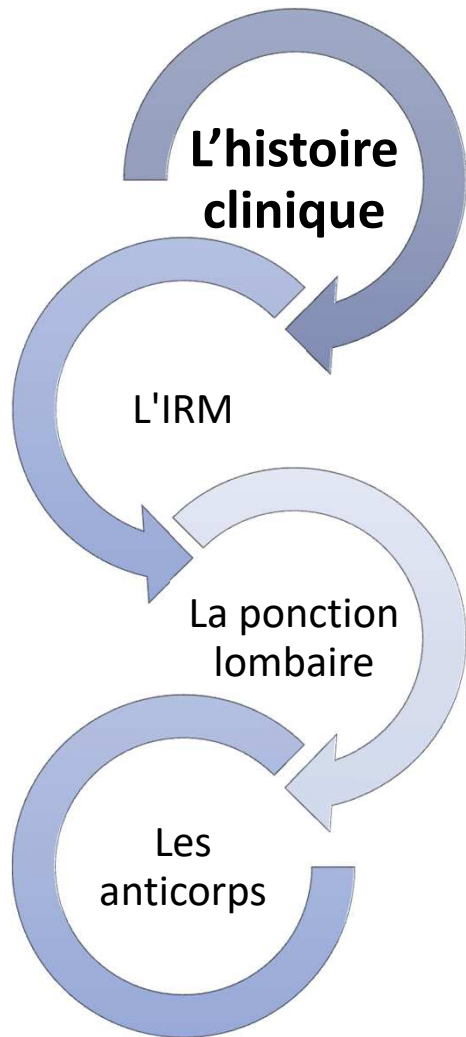
- Poussées très sévères
- Récupération souvent très bonne : corticosensibilité++
- Névrite optique ++ : souvent bilatérale
- Myélite
- Syndrome du tronc cérébral : troubles de l'équilibre, vision double, difficultés d'articulation
- Chez l'enfant : ADEM
- Séquelles moins fréquentes, troubles sphinctériens
- Evolution incertaine : risque de rechute ?

Comment pose-t-on le diagnostic ?

Comment pose-t-on le diagnostic ?



Comment pose-t-on le diagnostic ?

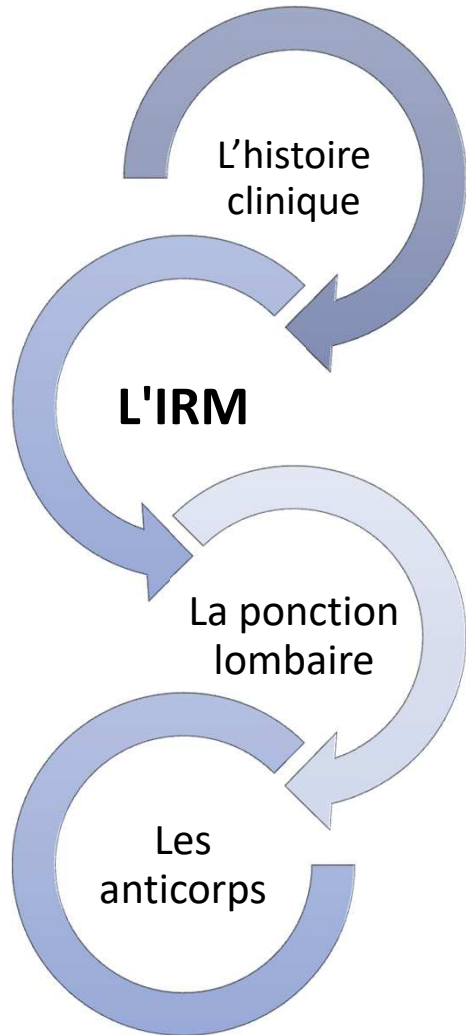


Importance ++ de l'interrogatoire

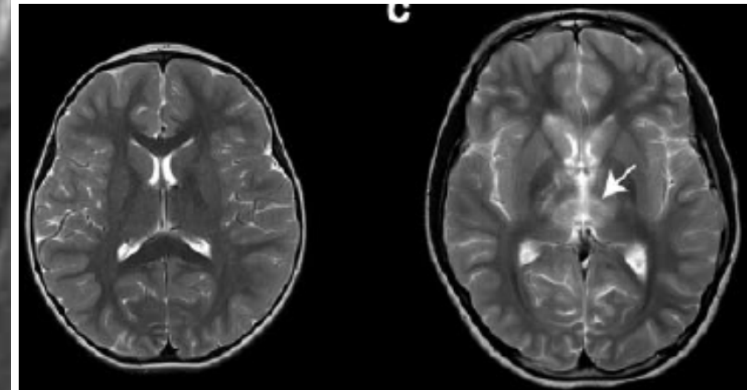
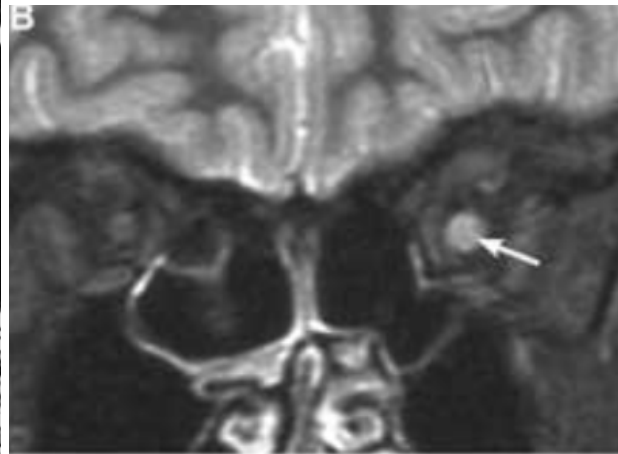
- Terrain/contexte : âge, sexe, origine géographique
- Début rapide : installation en quelques heures à quelques jours
- Type de symptômes

Examen clinique

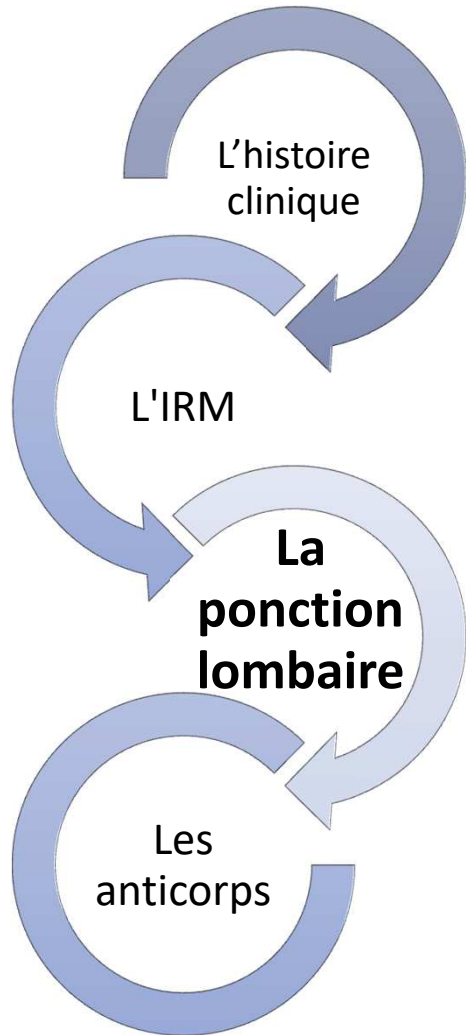
Comment pose-t-on le diagnostic ?



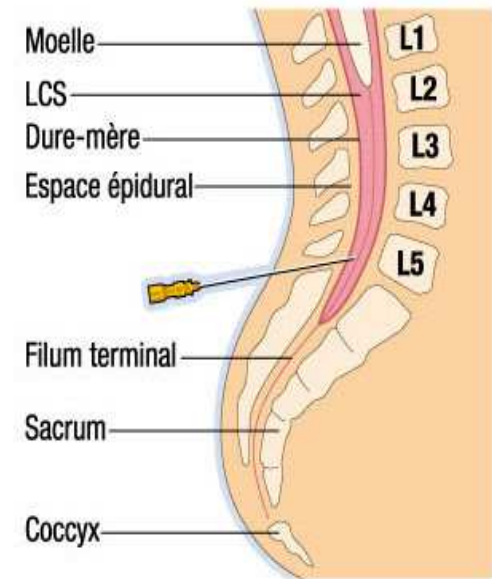
- IRM cerveau / nerf optique / moelle épinière
- Aspect évocateur des lésions
- > différent de la sclérose en plaques



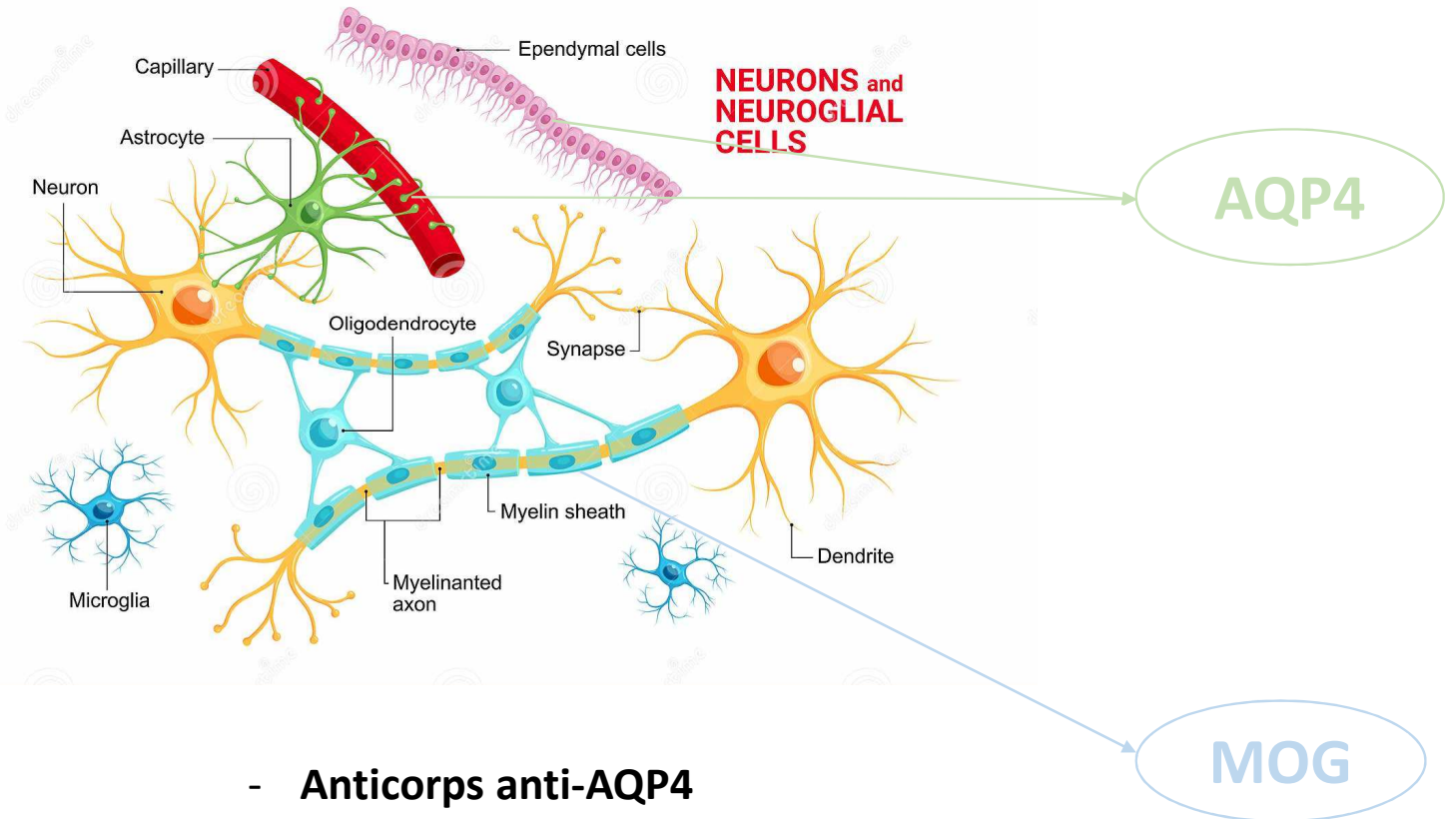
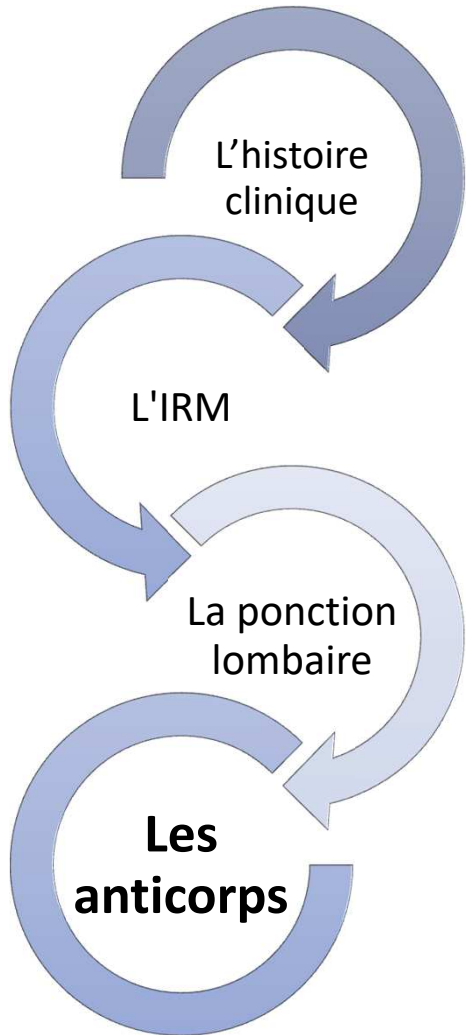
Comment pose-t-on le diagnostic ?



- Élimination d'autres diagnostics
- pas de « marqueur SEP »
- Anticorps anti-MOG dans le LCR ?



Comment pose-t-on le diagnostic ?



- Anticorps anti-AQP4
- Anticorps anti-MOG

Comment je reconnais une nouvelle poussée ?

- ✓ Apparition de nouveaux symptômes
- ✓ Aggravation de symptômes anciens
- ✓ Durant plus de 24h

Comment je reconnais une nouvelle poussée ?

- ✓ Apparition de nouveaux symptômes
- ✓ Aggravation de symptômes anciens
- ✓ Durant plus de 24h

Parfois difficile ...

→ Aide de l'IRM

→ Dosage Ac non utile

Comment je reconnais une nouvelle poussée ?

- ✓ Apparition de nouveaux symptômes
- ✓ Aggravation de symptômes anciens
- ✓ Durant plus de 24h

Parfois difficile ...

- Aide de l'IRM
- Dosage Ac non utile

Ce qui n'est pas une nouvelle poussée

Fatigue isolée

Fluctuations de symptômes

Facteurs favorisants

Fièvre

Infection

Stress++

Pas de facteur favorisant de poussée connu

Rôle des infections ?

Comment prendre en charge la maladie ?

- 2 référentiels disponibles : **Protocole National de Diagnostic et de Soins**

Élaborées par un groupe de spécialistes des pathologies ; en coopération avec des patients experts

Versant adulte/versant pédiatrique

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique

Texte du PNDS

Mars 2021

Centre de Référence Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau Et de la Moelle



Membre de la
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Le spectre des maladies à anticorps anti-MOG

Texte du PNDS

Octobre 2022

Centre de Référence Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau Et de la Moelle



Membre de la

Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM



Actualités thérapeutiques



MIRCEM

Maladies Inflammatoires Rares
du Cerveau et de la Moelle

- **Traitement de la poussée**

Traitement mis en place, **en urgence/très rapidement** au moment d'une poussée de la maladie

Objectif : **amélioration des symptômes** récents au plus vite

Pas d'impact sur le risque de rechute/évolution de la maladie

La corticothérapie intraveineuse

Intérêt d'un relais par voie orale (++) MOGAD)

Les échanges plasmatiques

Rapidement pour la NMO
A discuter pour la MOGAD

- Traitement de la poussée :
 - Urgent
 - Amélioration des symptômes récents

- **Traitement de fond**

Traitements possiblement mis en place **après**
le traitement de la poussée

Objectif : **éviter l'évolution** de la maladie et la
survenue d'une nouvelle poussée

Pas d'impact sur la récupération des
symptômes

- Traitement de la poussée :
 - Urgent
 - Amélioration des symptômes récents

- Traitement de fond :
 - Dans un second temps
 - Eviter de nouvelles poussées

- **Traitements symptomatiques**

Traitements mis en place **au stade des séquelles**

***Objectif* : améliorer les symptômes de la poussée qui n'ont pas régressé avec le traitement de la poussée**

→ Qualité de vie

Exemples : rééducation, médicaments de la vessie/spasticité/douleurs, kinésithérapie, ergothérapie, TENS, Urostim ...

Pas d'impact sur l'évolution de la maladie

- Traitement de la poussée :
 - Urgent
 - Amélioration des symptômes récents

- Traitement de fond :
 - Dans un second temps
 - Eviter de nouvelles poussées

- Traitements symptomatiques :
 - Dans un second temps
 - Améliorer la qualité de vie

- **Pourquoi un traitement de fond ?**

NMO

- Poussées fréquentes
- Rechutes systématiques
- Poussées graves
- Toute la vie

Quelques définitions ...

- Traitement de la poussée :
 - Urgent
 - Amélioration des symptômes récents

- Traitement de fond :
 - Dans un second temps
 - Eviter de nouvelles poussées

- Traitements symptomatiques :
 - Dans un second temps
 - Améliorer la qualité de vie

- **Pourquoi un traitement de fond ?**

NMO

- Poussées fréquentes
- Rechutes systématiques
- Poussées graves
- Toute la vie

MOGAD

- Discussion au cas par cas
- ½ des patients restent avec un seul épisode après deux ans de suivi
 - Pas de marqueur pronostic du risque de rechute
 - Histoire naturelle « irrégulière »

NMO

Utilisation empirique des
immunosuppresseurs
RITUXIMAB

3 Essais thérapeutiques récents
=
3 nouveaux traitements

RITUXIMAB : traitement le plus utilisé à l'heure actuelle
= traitement de 1ere intention

- Cible le CD20 = marqueur des lymphocytes B
provoque une destruction des lymphocytes B → cellules productrices
des anticorps

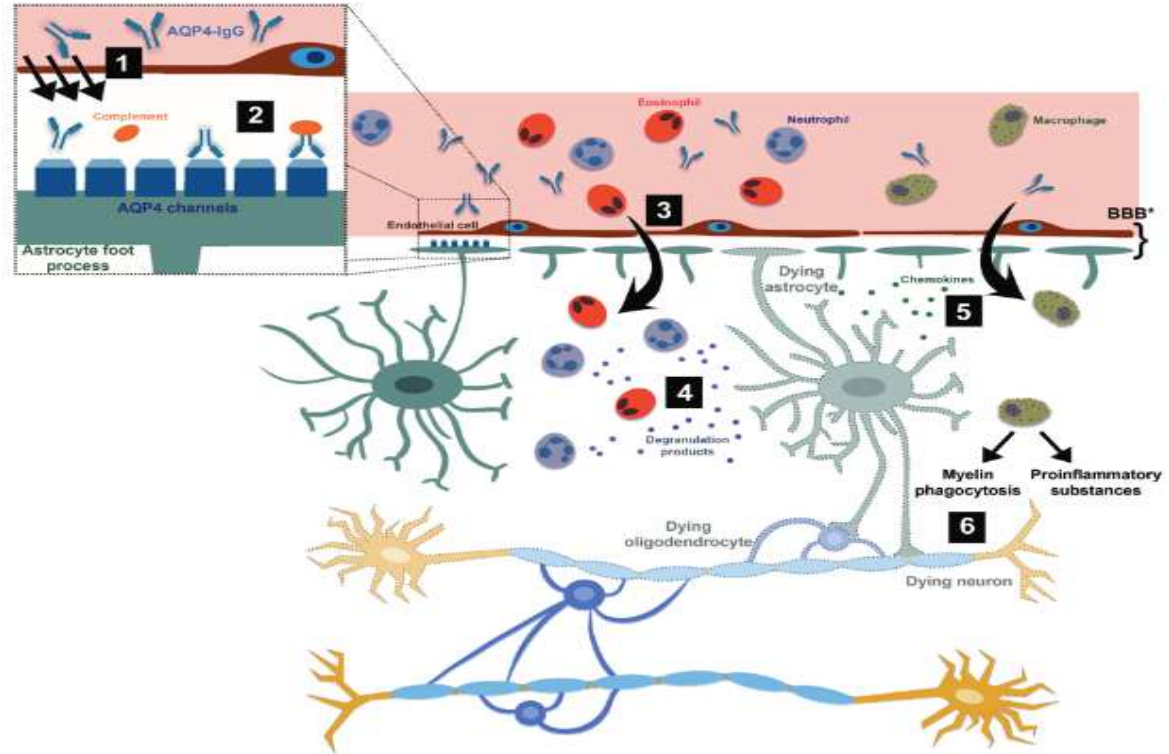
Les nouveaux traitements de la NMO

	ECULIZUMAB	SATRALIZUMAB	INEBILIZUMAB
Mécanisme d'action	Anti-complément (anti-C5)	Anti-IL6R	Anti-CD19
Administration	Intra-veineux hospitalier 30 à 60 min (à domicile ?)	Sous-cutané	Intra-veineux hospitalier 90 min
Fréquence	Toutes les 2 semaines	Toutes les 4 semaines	Tous les 6 mois

Les nouveaux traitements de la NMO

ECULIZUMAB (SOLIRIS®)

- Actuellement commercialisé
- Anticorps anti-fragment C5 du complément



Cascade de protéines participant à la défense immunitaire



Destruction des astrocytes/oligodendrocytes par le complément



Mort des neurones

ECULIZUMAB (SOLIRIS®)

- Actuellement commercialisé
- Anticorps anti-fragment C5 du complément



Chez qui peut-on l'utiliser ?

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS

Place du médicament

Compte tenu de la supériorité de l'eculizumab démontrée dans une étude en double aveugle versus placebo chez une majorité de patients recevant un traitement immunosuppresseur et en l'absence de données comparatives versus les traitements immunosuppresseurs utilisés en pratique (hors AMM), SOLIRIS (eculizumab) est un traitement de fond de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente) et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

SATRALIZUMAB (ENSPRYNG®)

- Tout récemment commercialisé
- Anticorps anti-récepteur de l'interleukine 6



IL6

- Augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- Régule certains lymphocytes
- Active les lymphocytes producteurs d'anticorps

Augmentation de l'interleukine 6 dans le LCR des patients NMO

SATRALIZUMAB (ENSPRYNG®)

- Tout récemment commercialisé
- Anticorps anti-récepteur de l'interleukine 6



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS

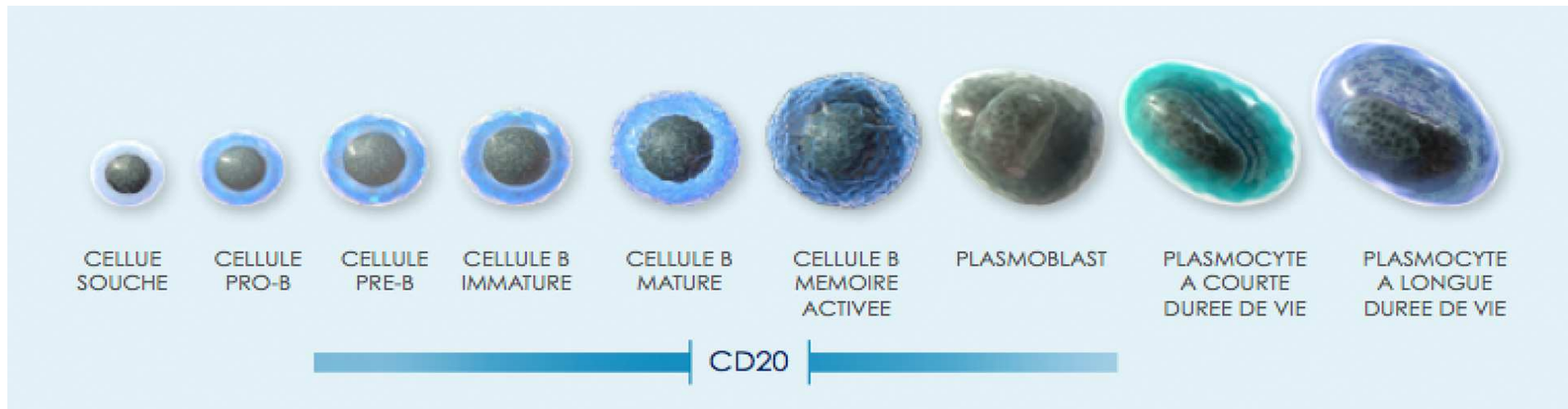
ENSPRYNG (satralizumab) en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur est un traitement de fond des troubles du spectre de la neuromyéélite optique chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

A noter que chez l'adulte, cette spécialité est une option thérapeutique supplémentaire, au même titre que SOLIRIS (eculizumab, ayant l'AMM uniquement chez l'adulte), faute de donnée comparative directe à ce dernier, permettant de les hiérarchiser dans la stratégie thérapeutique. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction de la situation clinique, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

INEBILIZUMAB (UPLIZNA®)

- Autorisation d'accès précoce, prochainement commercialisé
- Anticorps anti-CD19

Mécanisme proche de celui du Rituximab mais action plus large



Les nouveaux traitements de la NMO

	ECULIZUMAB	SATRALIZUMAB	INEBILIZUMAB
Mécanisme d'action	Anti-complément (anti-C5)	Anti-IL6R	Anti-CD19
Administration	Intra-veineux hospitalier 30 à 60 min (à domicile ?)	Sous-cutané	Intra-veineux hospitalier 90 min
Fréquence	Toutes les 2 semaines	Toutes les 4 semaines	Tous les 6 mois

Pour tous les traitements : **importance de la surveillance du risque infectieux**

- Vaccinations ++
- Spécificité pour l'Eculizumab : méningocoque + haemophilus influenzae (« germes encapsulés »)
- Apprentissage de la reconnaissance des signes d'infection

- Risque similaire quelle que soit la pathologie

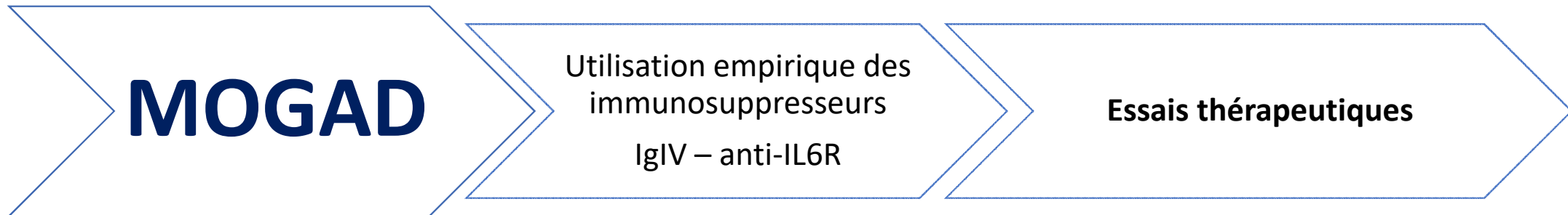
- Ne sont pas contre-indiqués par la maladie dans la NMO et la MOGAD
- ATTENTION : **vaccins vivants atténués** contre-indiqués sous traitement immunosuppresseurs
- Pas d'impact décrit : bien connu pour la SEP
- **Utilisation de traitements fragilisants vis à vis du risque infectieux**

Pneumocoque, grippe, mise à jour des vaccinations obligatoires (DTP),
vérification de l'immunité contre la varicelle, la rougeole

Spécificité pour l'Eculizumab : méningocoque + haemophilus influenzae
(« germes encapsulés »)

Problématique :

Impact du traitement sur l'efficacité : à quel moment vacciner ?



- **Immunosuppresseurs** : Aza – MMF – RTX
- Plus récemment, en 2^e intention :
Anticorps anti-récepteur de l'interleukine 6 (Tocilizumab – ROACTEMRA®)
Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV)

Anticorps anti-récepteur de l'interleukine 6 (Tocilizumab – ROACTEMRA®)

- Même famille que le Satralizumab
- Utilisé dans la NMO/pathologies rhumatologiques
- Traitement intraveineux mensuel
- En échec des immunosuppresseurs oraux

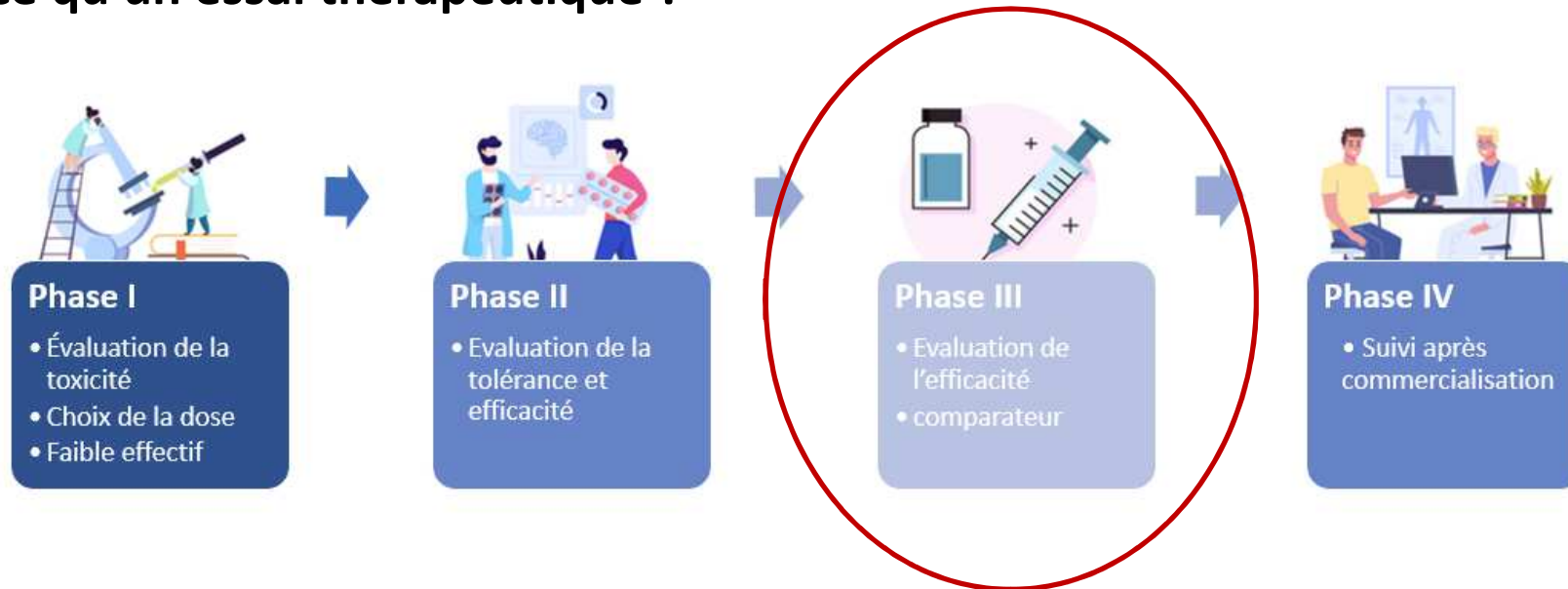
Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV)

- Concentré d'anticorps obtenu à partir de sang de donneurs
- Mécanisme inconnu ?
- Utilisé dans beaucoup de maladies auto-immunes
- Cures : 2 à 5j toutes les 4 à 6 semaines (dose poids)
- En échec des immunosuppresseurs oraux

Quel protocole ?

Les premiers essais thérapeutiques dans la MOGAD

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?



- Seule méthode scientifique valide et robuste pour démontrer l'efficacité d'un traitement
- **comparaison** selon une méthode scientifique rigoureuse entre des patients **traités et non traités**
 - attribution du traitement ou du placebo **selon le hasard**
 - nécessité d'une comparaison en « **aveugle** »

Les premiers essais thérapeutiques dans la MOGAD

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

Seule méthode scientifique valide et robuste pour démontrer l'efficacité d'un traitement

- comparaison selon une méthode scientifique rigoureuse entre des patients traités et non traités
- attribution du traitement ou du placebo selon le hasard
- nécessité d'une comparaison en « aveugle »

2 questions importantes :

- Quand faut-il introduire un traitement ?
- Quels sont les traitements efficaces ?

Les premiers essais thérapeutiques dans la MOGAD

1) Quand faut-il introduire un traitement ?

Les premiers essais thérapeutiques dans la MOGAD

1) Quand faut-il introduire un traitement ?

Possibilité que la maladie reste monophasique
Histoire naturelle « bizarre »

Consensus international : traitement après un 2^e épisode = preuve que la maladie est récurrente

Faut-il traiter dès le 1^{er} épisode ?

Les premiers essais thérapeutiques dans la MOGAD

1) Quand faut-il introduire un traitement ?

Consensus international : traitement après un 2^e épisode = preuve que la maladie est récurrente
Faut-il traiter dès le 1^{er} épisode ?

Etude académique PHRC

Dirigée par le CHU de Lyon, dans toute la France

- *Objectif de l'étude :*
démontrer qu'un traitement par azathioprine introduit après un premier épisode de MOGAD permet d'empêcher la survenue d'une nouvelle poussée
- *Pour qui ?*
 - patients adultes
 - ayant fait un seul épisode de la maladie
 - anticorps anti-MOG positifs
- *Quand ?*
début prévu au cours du 1^{er} semestre 2022
pour une durée de 6 ans

Les premiers essais thérapeutiques dans la MOGAD

2) Quels sont les traitements efficaces ?

Chez les patients ayant une maladie à rechute démontrée = au moins 2 épisodes

Etudes industrielles

Internationales

	SATRALIZUMAB	ROZANOLIXIZUMAB
Mécanisme d'action	Anti-IL6R	Anti-fragment Fcn
Administration	Sous-cutané	Sous-cutané
Fréquence	Toutes les 4 semaines	1 injection par semaine

Augmente la destruction des immunoglobulines

Recommandations de la SF-SEP : grossesse et NMO



MIRCEM

Maladies Inflammatoires Rares
du Cerveau et de la Moelle

Dernières recommandations de la SFSEP : NMO et grossesse



Grossesse dans la sclérose en plaques et les maladies du spectre de la NMO Recommandations de la SFSEP

Sandra VUKUSIC, Jonathan CIRON, Clarisse CARRA-DALLIERE, Elisabeth MAILLART, Laure MICHEL, Emmanuelle LERAY, Anne-Marie GUENNOC, Bertrand BOURRE, David LAPLAUD, Géraldine ANDRODIAS, Caroline BENSA, Kevin BIGAUT, Damien BIOTTI, Pierre BRANGER, Olivier CASEZ, Mikael COHEN, Elodie DAVAL, Romain DESCHAMPS, Cécile DONZE, Anne-Laure DUBESSY, Cécile DULAU, Françoise DURAND-DUBIEF, Maxime GUILLAUME, Benjamin HEBANT, Laurent KREMER, Arnaud KWIATKOWSKI, Julien LANNOY, Adil MAAROUF, Eric MANCHON, Guillaume MATHEY, Xavier MOISSET, Alexis MONTCUQUET, Julie PIQUE, Thomas ROUX, Romain MARIGNIER, **Christine LEBRUN-FRENEY**

au nom du groupe français pour les recommandations sur la sclérose en plaques (France4MS) et de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP)



Dernières recommandations de la SFSEP : NMO et grossesse

- La grossesse n'est pas déconseillée
- On conseille une période d'inactivité de la NMO d'au moins 12 mois
- Discussion avec le neurologue en amont ; importance de la planification
- En tenir compte dans la gestion de la maladie et du traitement



Dernières recommandations de la SFSEP : NMO et grossesse

Risques obstétricaux spécifiques de la NMO

- On constate un risque accru de fausses-couches et de pré-éclampsie si anticorps anti-AQP4

- Un suivi renforcé par un obstétricien, en lien avec une équipe neurologique experte, est recommandé chez les patientes atteintes de NMOSD
- Il est recommandé d'organiser dès le début de la grossesse une prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée adaptée au handicap pour les patientes atteintes de NMOSD



Dernières recommandations de la SFSEP : NMO et grossesse

- Pas d'impact sur accouchement =
 - même voie d'accouchement
 - anesthésie possible (péridurale)
- Allaitement possible ; discuter de l'interaction avec les traitements
- Gestion du traitement de fond :
 - possible avec azathioprine
 - à discuter avec le rituximab
 - recul rassurant avec Eculizumab dans d'autres pathologies
 - peu de données avec Satralizumab
 - aucune données avec Inebilizumab

Merci à tous pour votre attention

Liens utiles :

Site HCL MIRCEM <https://www.chu-lyon.fr/centre-de-referance-des-maladies-inflammatoires-rares-du-cerveau-et-de-la-moelle>

Site ORPHANET www.orphanet.org, rubrique NMO-maladie de Devic

Site MIRCEM pédiatrique <https://mircem.fr>

PNDS AQP4 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf

PNDS MOGAD https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_mogad.pdf

Associations de patients françaises

Association NMO France <https://www.nmo-france.org/>

ARSEP www.arsep.org; rubrique NMO

Associations de patients américaines :

Guthy Jackson foundation <https://guthyjacksonfoundation.org>

Sumaira foundation <https://www.sumairafoundation.org>

Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie : les associations pour leur participation



Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie :
les laboratoires pour leur soutien

