

Les aquaporinopathies

Christine Lebrun-Fréney



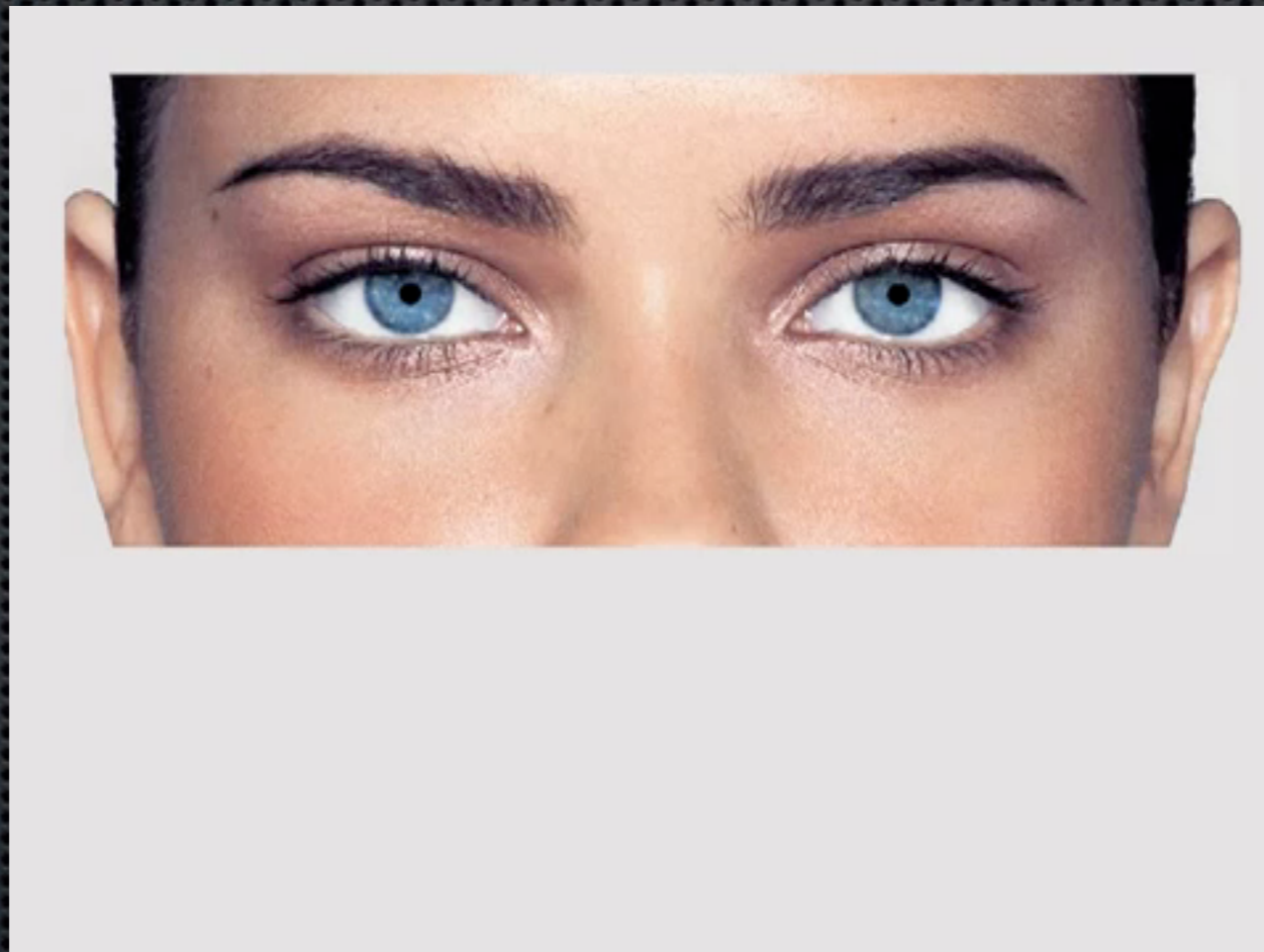
LES NMOSD

Une histoire

- ✦ Femme de 36 ans
- ✦ BAV gauche cécitante peu douloureuse installée sur 6 heures
- ✦ Biologie: RAS sauf VS: 10mm à h1
- ✦ LCR: 8 éléments, 3 PNN, 5 lympho, IgG Normal, Pas de BOC, chimie normale
- ✦ IRM cérébrale Normale
- ✦ Méthylprednisolone: 1 gr/j pendant 5 jours

Troubles visuels: nerf optique ou rétine?

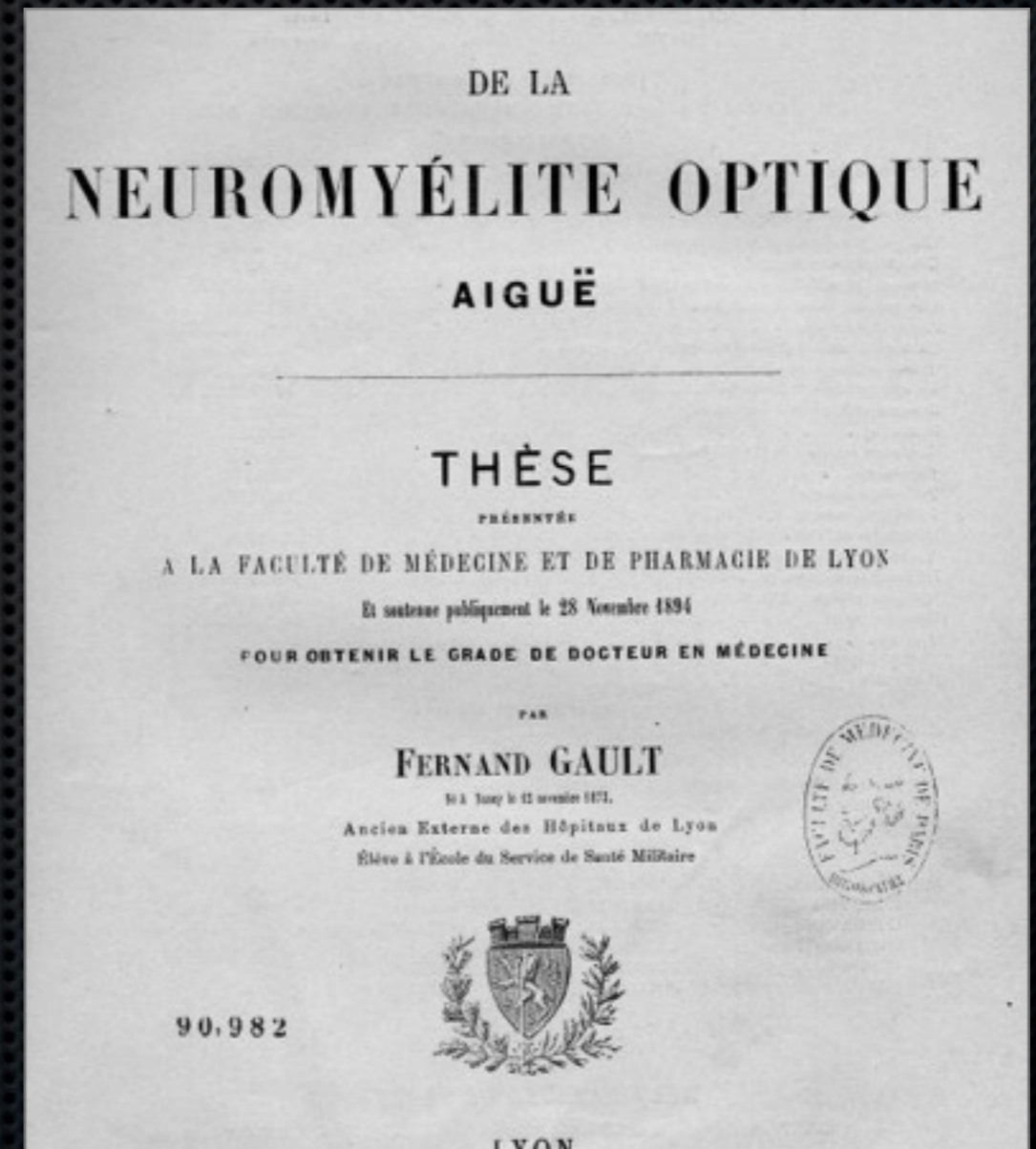
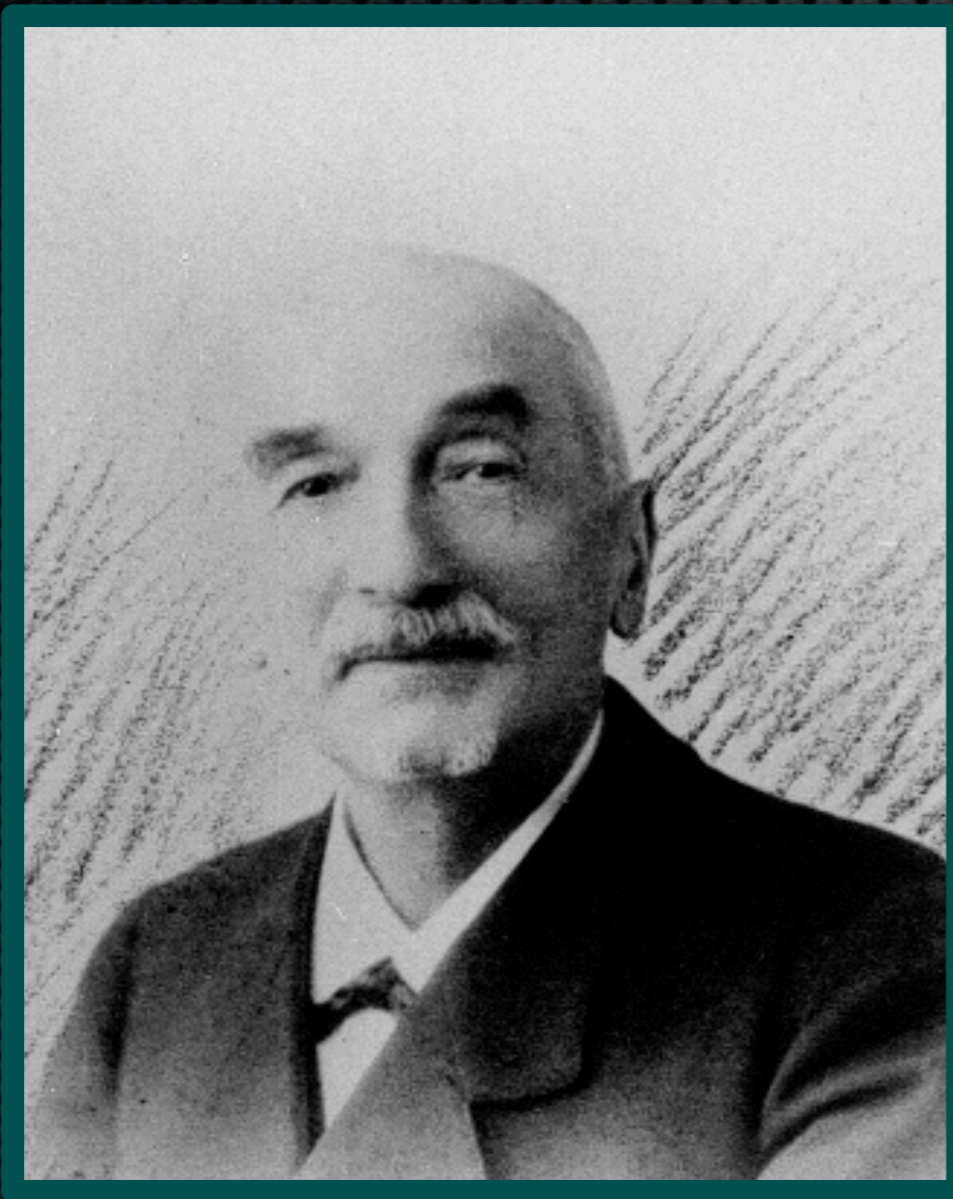
- Test d'éblouissement maculaire X3 si rétine
 - Scotome positif
- Réflexe pupillaire afférent: Signe de Marcus Gunn si NO
 - Scotome négatif



Examens à prescrire si NORB

- Causes inflammatoires
 - AC anti-nucléaires, anti-organes, **anti-NMO**
 - Constantes de l'inflammation, ECA
 - PEV
 - (LCR)
- **Ischémiques**: plus rare, non douloureux, âge, signes généraux
- **Toxique ou carencielle**: progressif, peu profonde, souvent bilatéral
- **Héréditaire**: plus souvent les hommes, indolore, FO normal
- (IRM)
- **Traitement**: méthylprednisolone IV

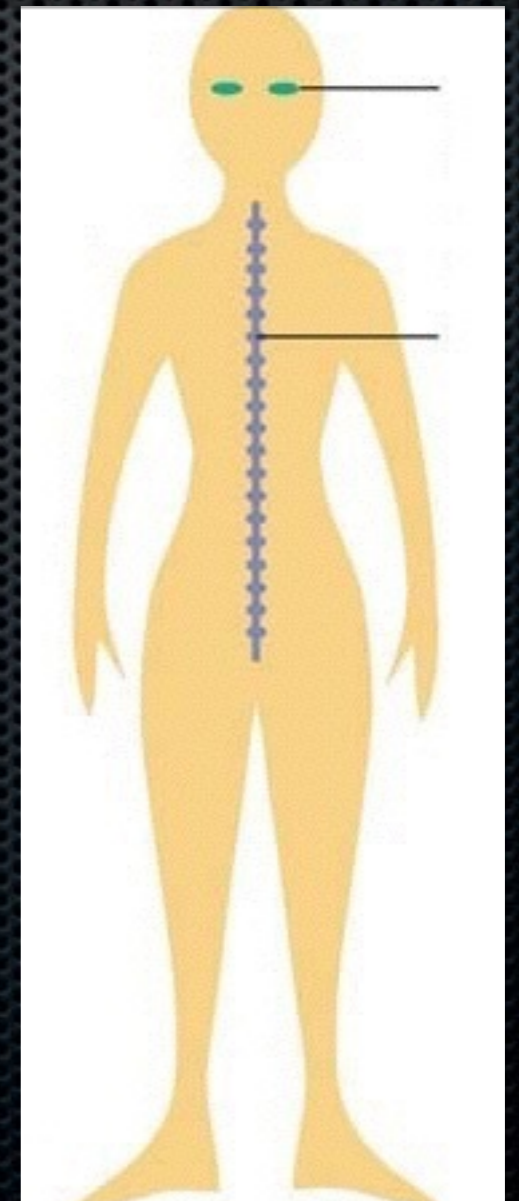
Neuro-opticomyélite aiguë de Devic (NOMAD)



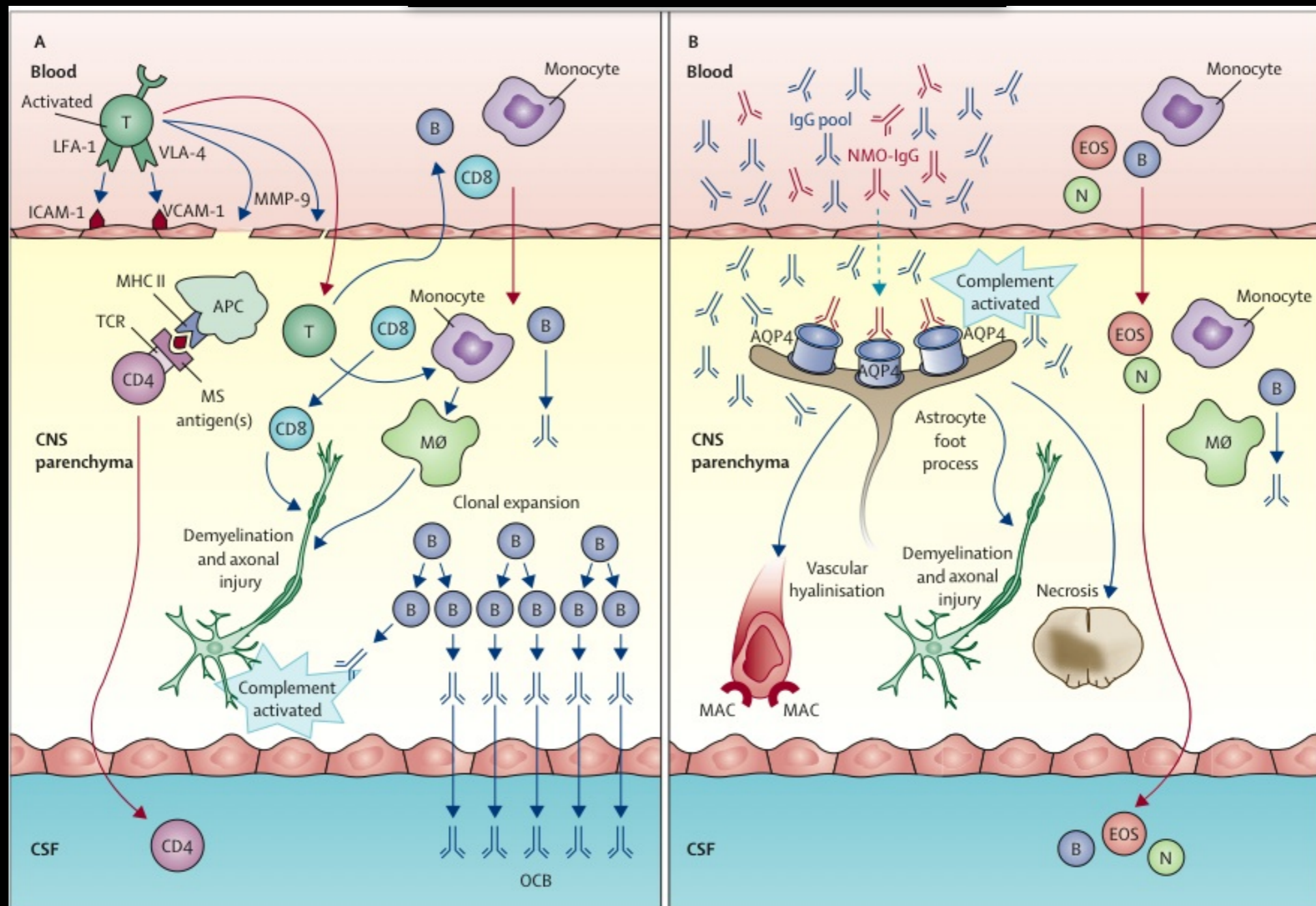
1894

Profil classique de NMOSD

- Maladie orpheline (rare, moins de 500 cas en France)
- Sex Ratio de 3 femmes pour 1 homme
- Age de début moyen 40 ans (mais extrêmes possibles)
- Atteinte élective Moelle et NO
- Mal connue, sous diagnostiquée
- Très grave sans traitement (20% de décès à 5 ans)
- Handicap lié aux poussées, pas de phase SP.



Différence entre SEP et NMOSD



IRM Médullaire

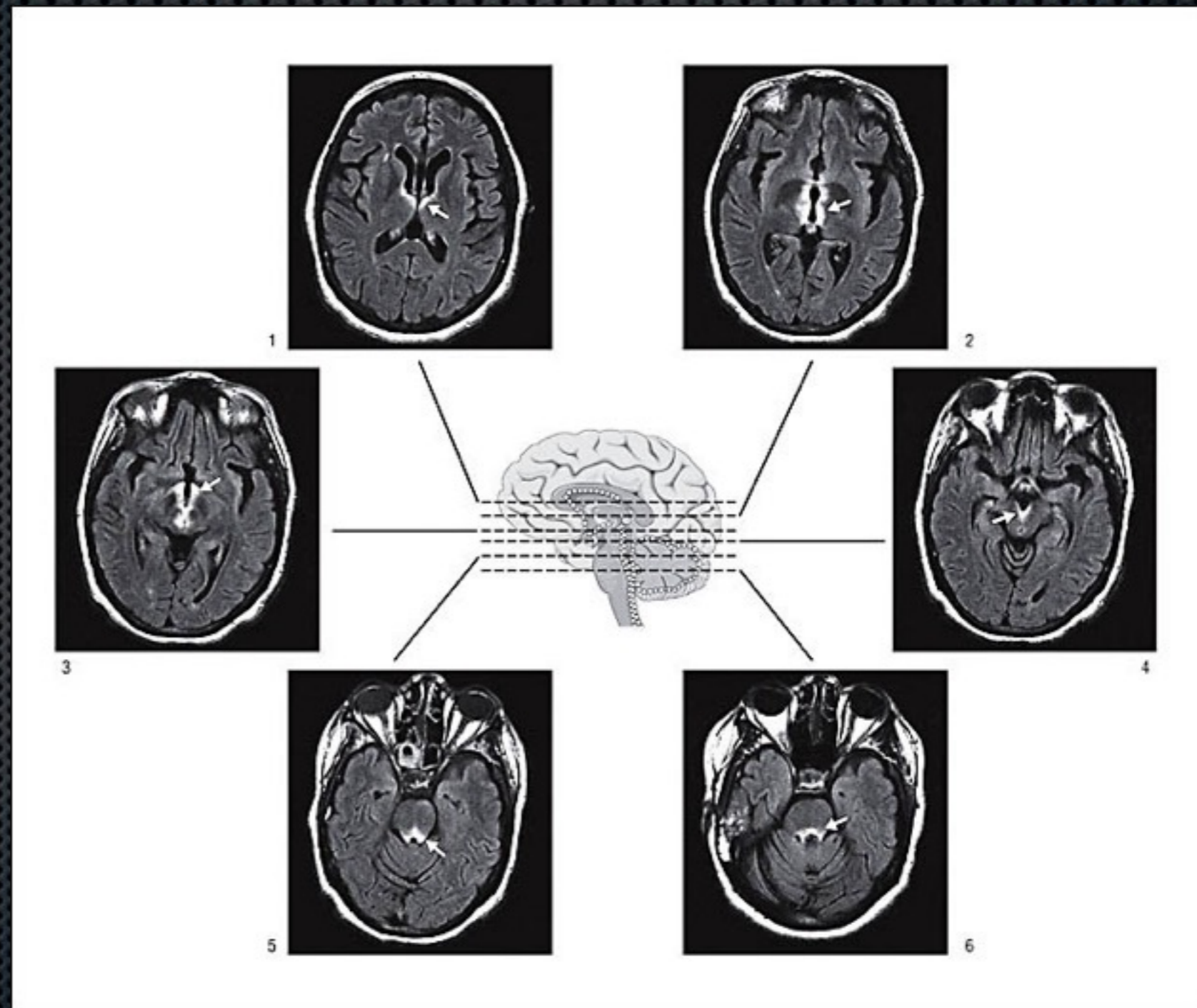


IRM cérébrale... NORMALE

Sites exprimant fortement AQP4
zone péri-épendymaire
hypothalamus

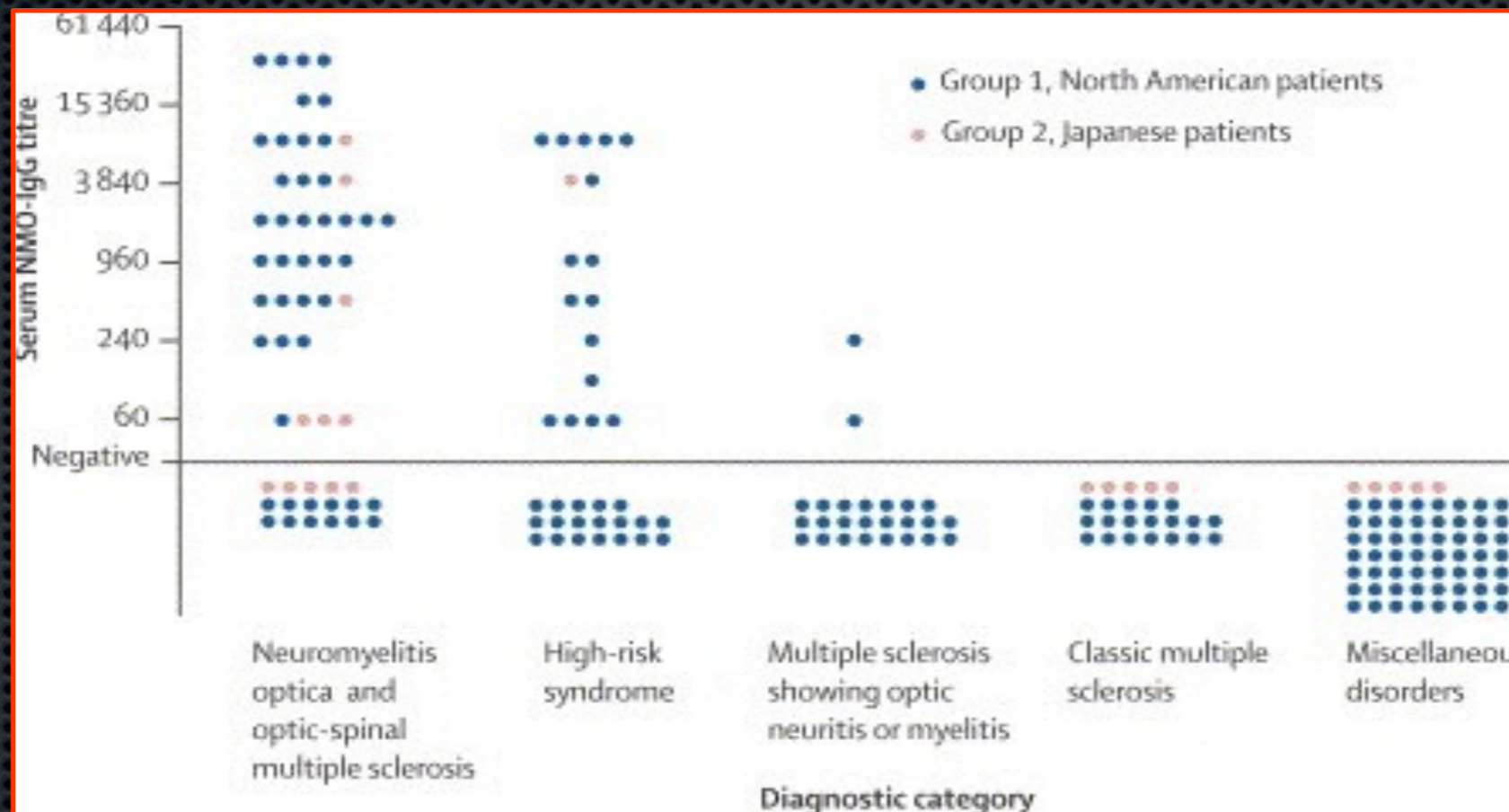
Si on regarde bien...60%
des NMO+ ont une IRM
anormale

10% ont une IRM évocatrice
de SEP



NMO IgG: élément diagnostique

- ✦ Diagnostic différentiel entre DNMO et SEP (Lennon, Lancet 2004)
- ✦ Sensibilité : 61.3% Specificité : 91%
- ✦ Présent chez patients dits « à haut risque de DNMO »



La cause et la cible

AC anti-NMO

- Sensibilité: 70%
- Spécificité > 95%
- Valeur prédictive dans les Sd à Haut risque
- Dosage non quantitatif
- Problème de la fiabilité des dosages (labo+++)
- Taux non prédictifs de la gravité

Lennon et al, Lancet, 2004

Aquaporine 4

- Water channel protein
- SNC (//Oligo), Nephron, muqueuse intestinale
- Canalopathie auto immune
- 1/60 000
- 45% ont des AC -

Lennon et al, JEM, 2005

Les critères diagnostiques

✦ Critères de Wingerchuck, NMO 2006

- NORB sévère
- Myélite transverse

- Et 2 des 3 suivants:
 - IgG NMO +
 - IRM cérébrale normale au début
 - Myélite extensive > 3 segments en IRM

- Si 2 poussées cliniques et pas d'argument pour Sd à risque: traitement immunosuppresseur autorisé

Les critères diagnostiques

✦ Critères révisés de 2015

Core clinical characteristics

1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3)
6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)

AC AntiAQP4 +

- 1 seul critère principal
- Pas d'autre diagnostic possible

Ac AntiAQP4 -

- Au moins 2 critères principaux
 - Dont 1, 2 ou 3 obligatoire
 - Dissémination spatiale (2 critères différents)
- Avec lésions IRM typiques

Quand doser les NMO?

- ✦ NORB sévère ou à rechute
- ✦ NORB non corticosensible
- ✦ Myélite sévère ou à rechute
- ✦ Association NORB/Myélite
 - ✦ Chez l'enfant et chez l'adulte
 - ✦ Négatif dans les autres MAI
 - ✦ Peut se négativer sous corticoïdes ou IS

FAUX POSITIFS
Natalizumab

FAUX NEGATIFS
Labo

Les aquaporinopathies

- ✦ Formes incomplètes de NMO (CRION/NORBr ; MTAEr)
 - Formes Japonaises optico-spinales de SEP
 - NMO avec atteintes encéphaliques : *Pittock 2006*
 - NMO associée à une autre maladie de système *Pittock 2007*
 - Cas particuliers:
 - formes pédiatriques *Banwell 2007*
 - troubles du sommeil *Carlander 2007*
 - LERP *Magana 2009*
 - IHN (intractable hiccup, nausea) *Takahashi 2007*

En dehors de ce spectre

- SEP classique
- NORB avec lésions IRM encéphale initiale *Petzold, 2009*
- Myélites partielles aiguës inflammatoires « idiopathiques » *Scott, 2006, Marignier 2008*

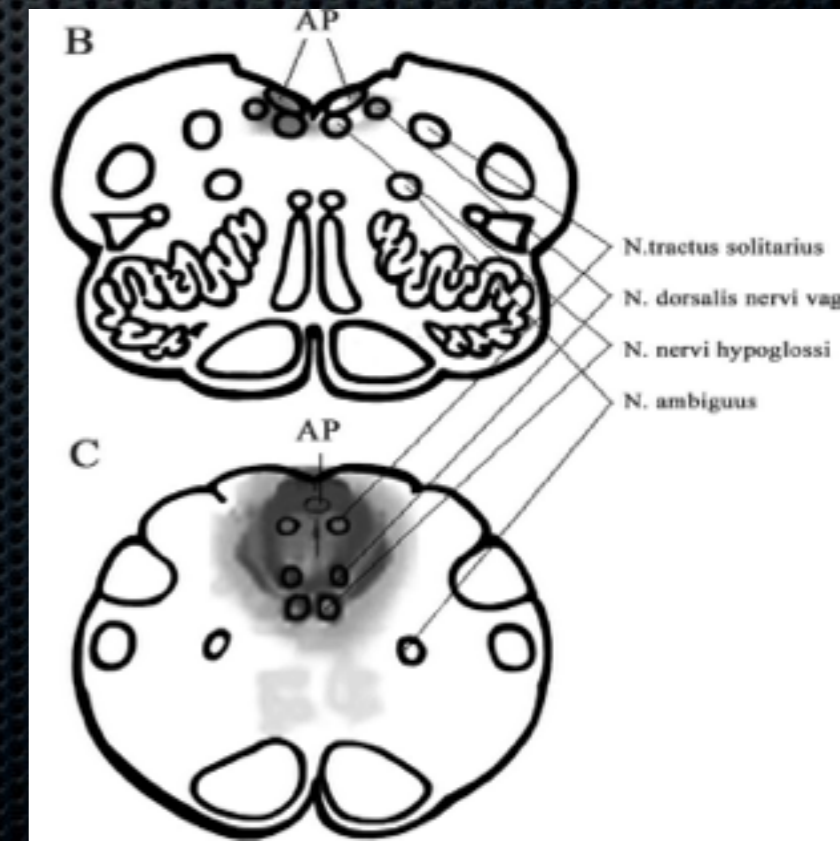
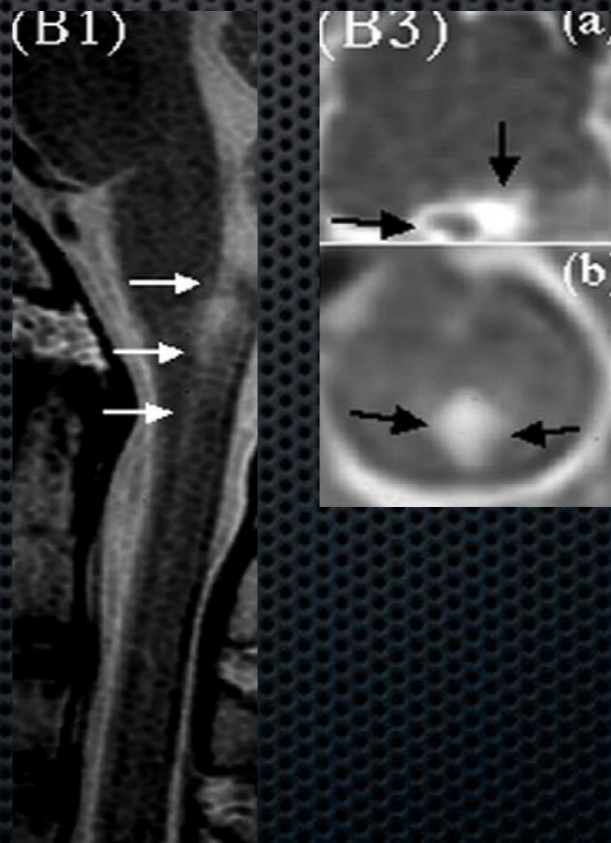


Les NMOSD

- ✦ NMO classique (NORB, myélites)
- ✦ Formes partielles (RION, MATL...)
- ✦ Formes avec sp du tronc
- ✦ Formes avec lésions encéphaliques
- ✦ NMO pédiatriques
- ✦ NMO avec maladies de systeme

Hoquet et NMO

- 8/47 patients DNMO (0/130 SEP); 15/35 patients (43%) AQP4+
- Hoquet incoercible >48h (66%) et/ou nausées (80%)
- Précède une poussée dans 54% des cas, l'accompagne dans 29%
- Parfois isolée et/ou inaugurale
- Lésion bulbaire (47% des cas) +/- myélite extensive (80%)

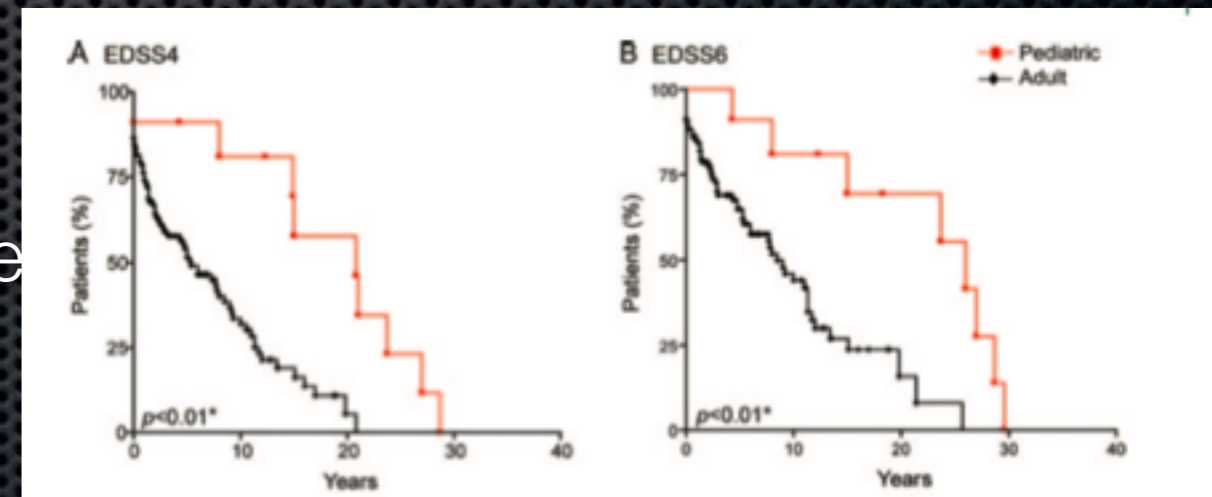


SD A HAUT RISQUE; FORME BÉNIGNE

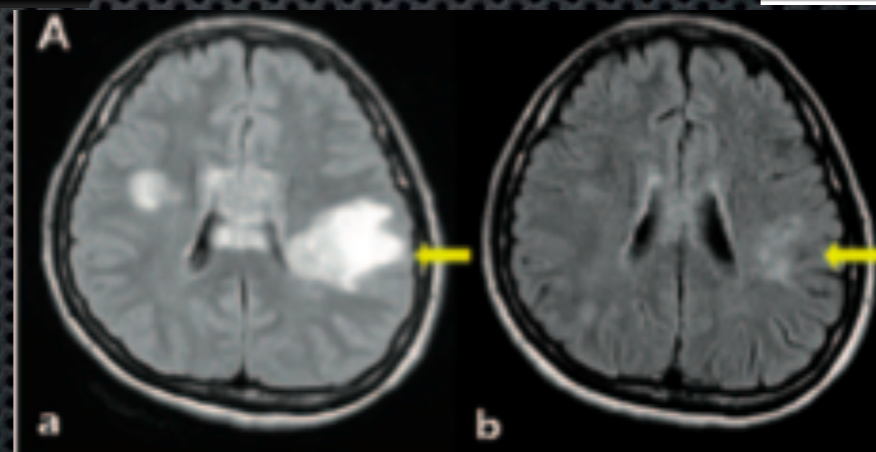
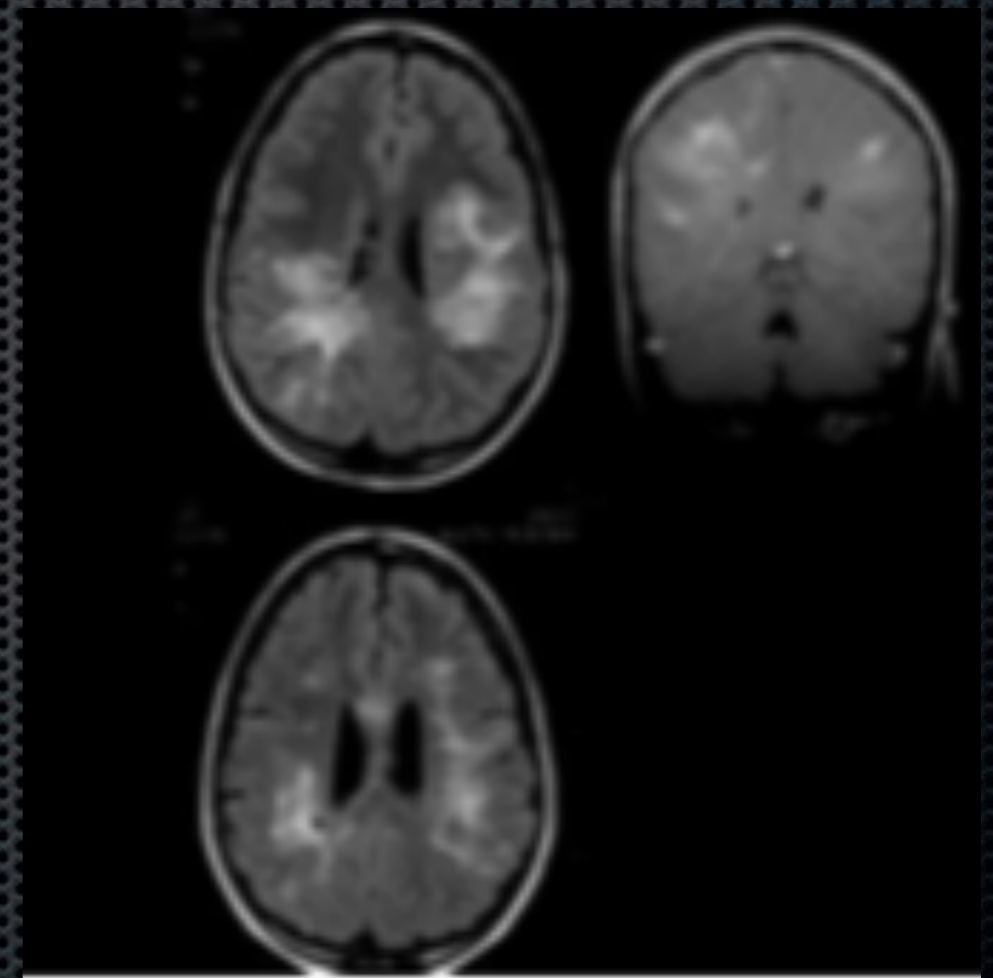
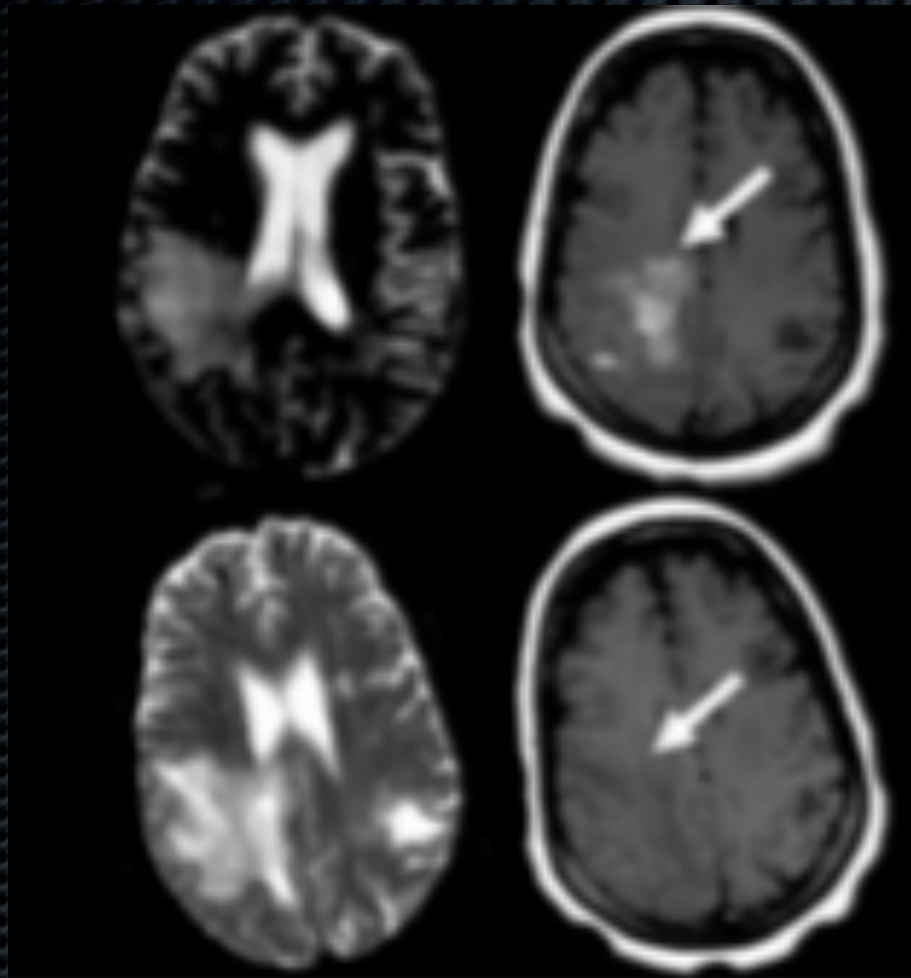
- **Les syndromes à haut risque (MS, 2011)**
 - Myélite extensive, NORB sévère, NORB bilatérale, NORB à rechute
 - Ces situations intermédiaires (avec ou sans NMO) s'appelle des syndromes à hauts risques: dans ce cas, traitement immunosuppresseur+++
 - 125 patients; 30 sont des Sd Ht risques
 - Oligo ds 38-40%
 - PEV + 50%
 - IRM + 50%
 - Prédominance d'hommes, d'âge plus important
- **Les formes bénignes de NMO (Arch Neurol, 2011)**
 - 2 cohortes: métropolitaines et DOM TOM
 - Identification des patients bon pronostic (EDSS <3 à 10 ans)
 - 11 patients/175 (aucun ds la cohorte DT)
 - Nombre < de poussée, meilleure récupération de l'épisode initial
 - Pas de lien avec l'âge, les AC, le traitement

Formes pédiatriques

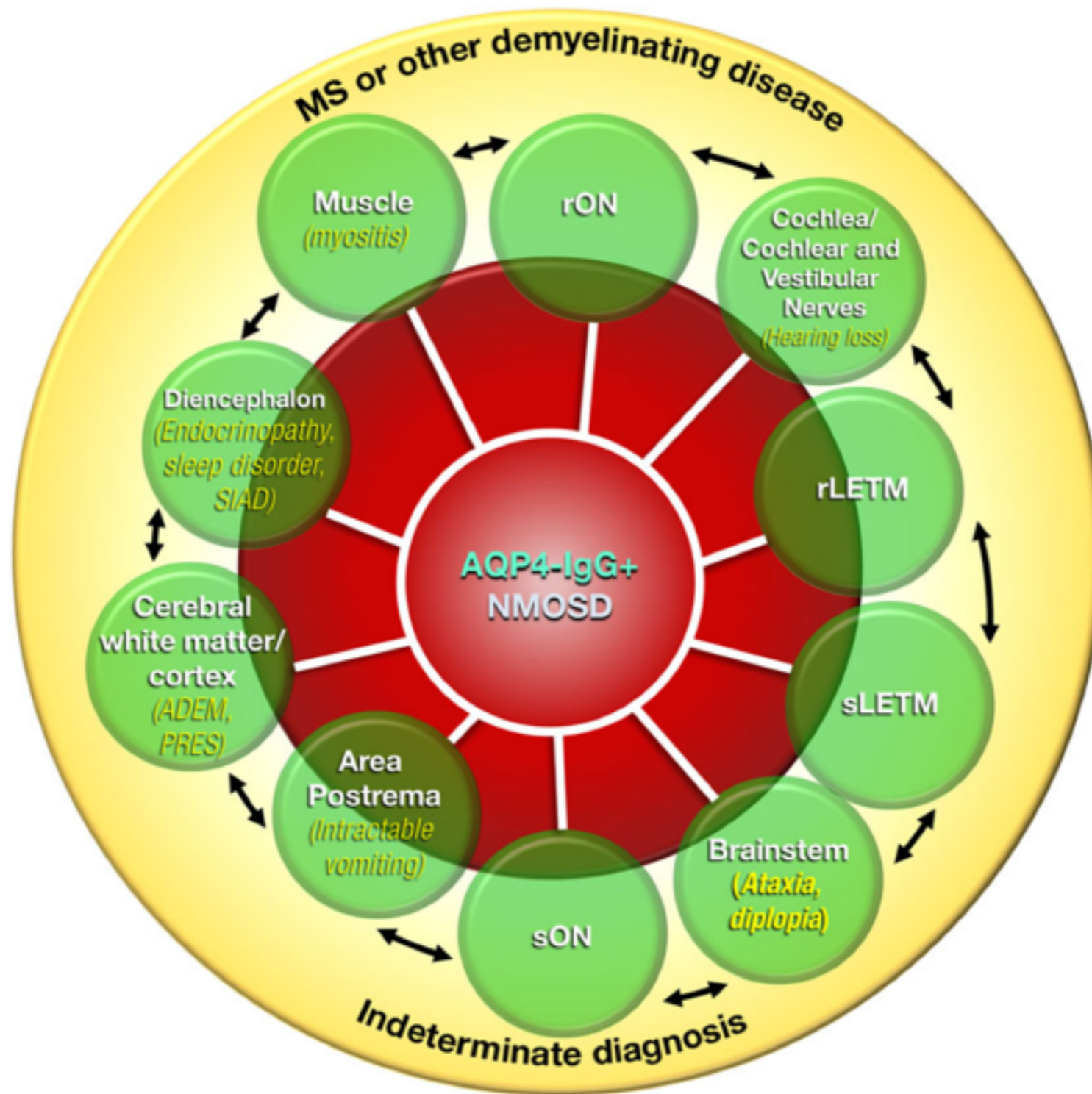
- ❖ Suivi de la cohorte pédiatrique (*Neurology, Dec 2010*)
- ❖ Fait suite à la description de la cohorte Française de l'adulte (*Neurology, Oct 2010*)
- ❖ 12 patients dans la cohorte:
- ❖ âge 14.5 ans(4.1–17.9)
- ❖ Sexe ratio: 3/1
- ❖ 25% ont des anomalies à l'IRM cérébrale
- ❖ 66% AC anti-NMO; 30% LCR oligo
- ❖ Tps P1- AV $<1/10 = 1.6$ ans
- ❖ Tps EDSS 4: 20.6 ans



Formes avec lésions encephaliques



Les channelopathies

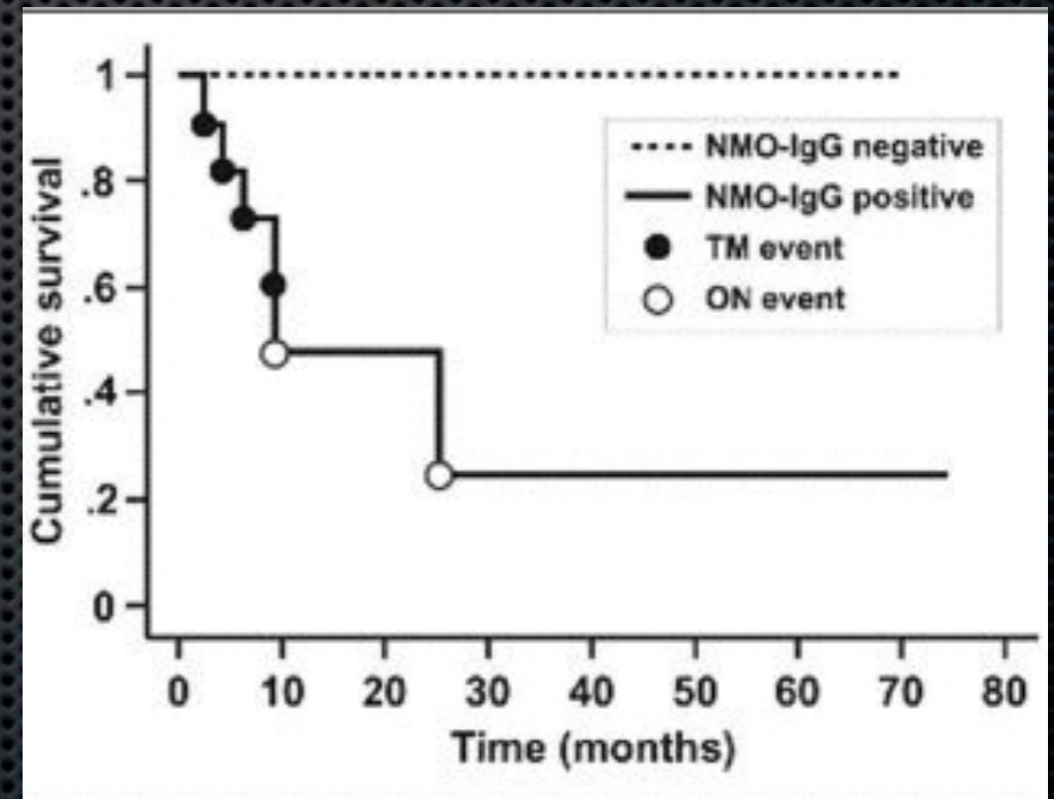


• • • • • 2016?

NMO+: pronostic myélite

Nouvelles poussées ou évolution vers une NMOSD

- ✦ Chez des patients atteints de myélite transverse extensive
- ✦ 62.5% des patients NMO-IgG + présentèrent un deuxième épisode (MT ou NORB) dans l'année, alors qu'aucun patient séronégatif ne présenta de poussée



NMO+: pronostic NORB

Evolution vers une maladie du spectre NMO

- Chez des patients atteints de NORB récidivantes (Matiello, Neurology 2008)
 - A 8 ans, 6/12 NMO-IgG+ évoluent vers DNMO
 - Versus 0/15 NMO-IgG-
 - NMO-IgG+ :atteinte visuelle plus sévère
 - Les bifocaux d'emblée sont moins sévères
- Chez des patients atteints de CRION (De Seze, Neurology 2008)
 - A 5 ans, 3/6 NMO-IgG+ évoluent vers DNMO versus 2/16 NMO-IgG-
 - Pas de profil clinique, ophtalmologique ou IRM spécifique

RELAPSING INFLAMMATORY OPTICNEURITIS: IS IT NEUROMYELITIS OPTICA?

J. de Seze, C. Arndt, L. Jeanjean, H. Zephir, F. Blanc, P. Labauge, M. Bouyon, L. Ballonzoli, M. Fleury, P. Vermersch and C. Speeg
Neurology 2008;70:2075-2076

brèves de savoir

- Cas déclarés pdt la grossesse (*Shang et al, Int J Ob, 2011*)
- Importance du LCR (Pleiocytose, PNN)
- L'IRM cérébrale montre des présentations multiples (*Lu et al, Kim et al, 2011*)
- La réponse aux ACM est discutée (*contre: Quian et al, pour: Pellkofer et al, 2011*)
- TTT: MP, Plex, AZA, MM, CPH, RTX, ELSEP (*Costanzi et al, Kim et al, 2011*).
- Pas d'IFN (*Bompresi et al, 2011*)
- Evolue par poussée (*PP possible, Asgari et al, 2011*)
- Valeur de l'OCT (*Noval, 2011*)
- 50% ont une MAI associée (*Kolfenbach et al, 2011*)

REFERENTIEL MYELITIS AIGUES

Aiguë: installation de plus de 4h et moins de 3 semaines (berman neurology)

Myélite longitudinale transverse extensive : LETM, consortium 2002

Extensive longitudinal > 3 segment et transversal > 50% du diamètre

Bilan: nfs tp tca bh br hep, VIH, pl, IRM c et m

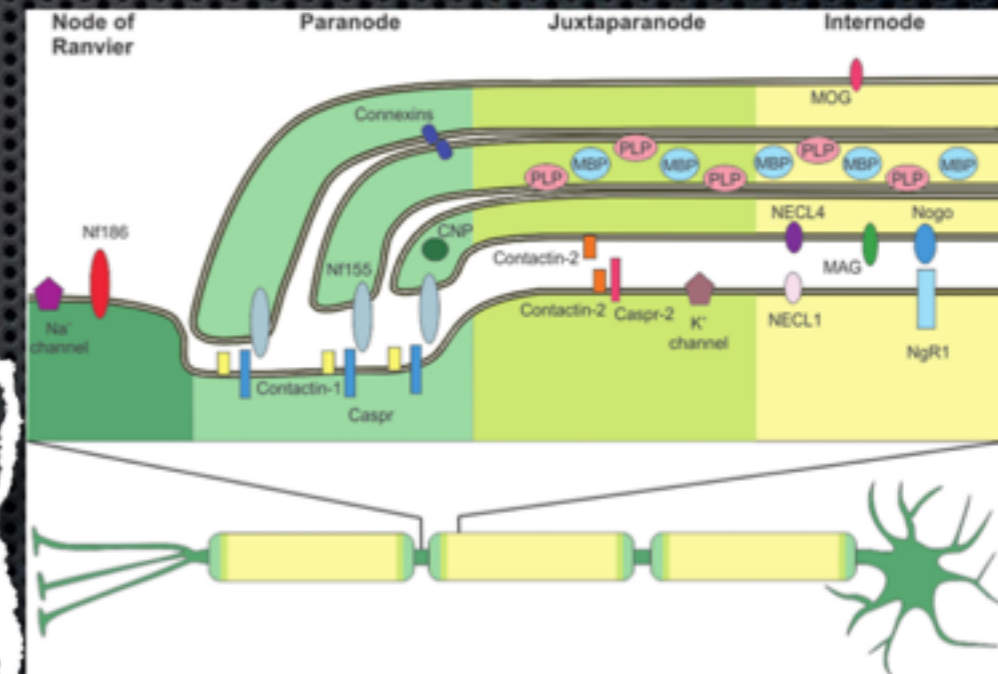
Éliminer: infectieux (hsv, entero, syphilis, bk, lyme, chlamydia, myco, bartonella, brucelles, toxocara, hydatiques, schistosomiase),

auto immun (acan, anca, bgsa, eca, cpt, iepp, protéinurie, Ophtalmo, pev),

métabolique (b9, 12, cupremie homocystein, Achromato A), paran (tap et anti neuronaux dont CRMP5)

A part: fistule durable, ischémique, séquelle de RT

Lancet Neurol, 2011, Rev Neurol, 2012



MOG

LE TRAITEMENT

- ✦ Urgence+++ neurologique
- ✦ Hautes doses de Methylprednisolone en IV et/ou échanges plasmatiques à la phase aiguë
- ✦ Suivie d'une immunosuppression prolongée (azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, mitoxantrone) **Mandler, Neurology 1998; Weinshenker, Ann Neurol 1999; Cree, Semin Neurol 2002, Weinstock-Guttman, Arch Neurol 2006**
- ✦ Intérêt du Rituximab **Cree et al., 2005; Jacob et al. 2008, Collongues, 2015, Zephir, 2015; Lebrun et al, 2015; Romero et al, 2016**
- ✦ Pas d'efficacité des interférons (Toxique?) **Papeix, 2007; Warabi, 2007**

Le choix du traitement

	Mitoxantrone	Mycophenolate mofetil	Azathioprine + CS	Rituximab
Pour	<ul style="list-style-type: none"> -Cible les Lb et les macrophages - Efficace sur les petites cohortes - Déjà utilisé dans la SEP - Efficacité prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> - Cible les T, les B et la production d'AC - Efficace sur les petites cohortes - Déjà utilisé dans la SEP - Traitement oral 	<ul style="list-style-type: none"> Efficace sur les petites cohortes - Déjà utilisé dans la SEP - Traitement oral - Coût 	<ul style="list-style-type: none"> - Concept attractif - Efficace - Facile d'emploi
Contre	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite une hospi - Risque de leucémie myéloïde - Cardiotoxicité dose cumulée 	<ul style="list-style-type: none"> -Délai d'efficacité - Risque de LEMP - Coût 	<ul style="list-style-type: none"> -Délai d'efficacité - Tolérance - Dosage TMPT 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite une hospi - Risque de LEMP - Coût

Eculizumab: anti C5

Tocilizumab: anti Il6

Le rituximab

- ✦ Anti CD20
- ✦ Plusieurs protocoles publiés

Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica

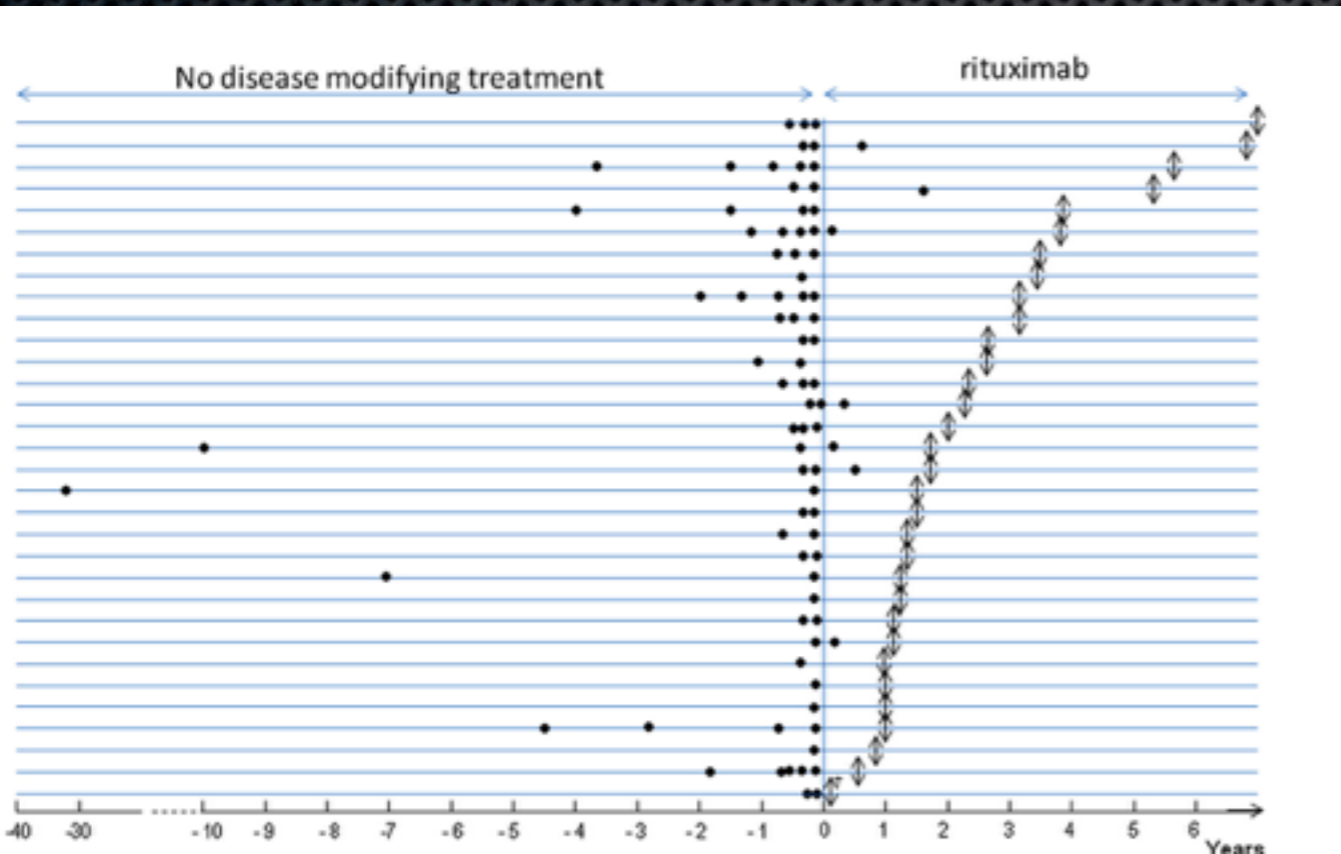
N. Collongues, MD, PhD, D. Brassat MD, PhD, E. Maillart MD, PhD, P. Labauge MD, PhD, J.C. Ouallet MD, PhD, C. Carra Dalliere, MD, T. Moreau MD, PhD, B. Bourre MD, PhD, C. Papeix MD, PhD, B. Audoin MD, PhD, B. Brochet MD, PhD, S. Vukusic MD, PhD, J. de Seze MD, PhD, R. Marignier MD, PhD, on behalf of the OFSEP and CFSEP



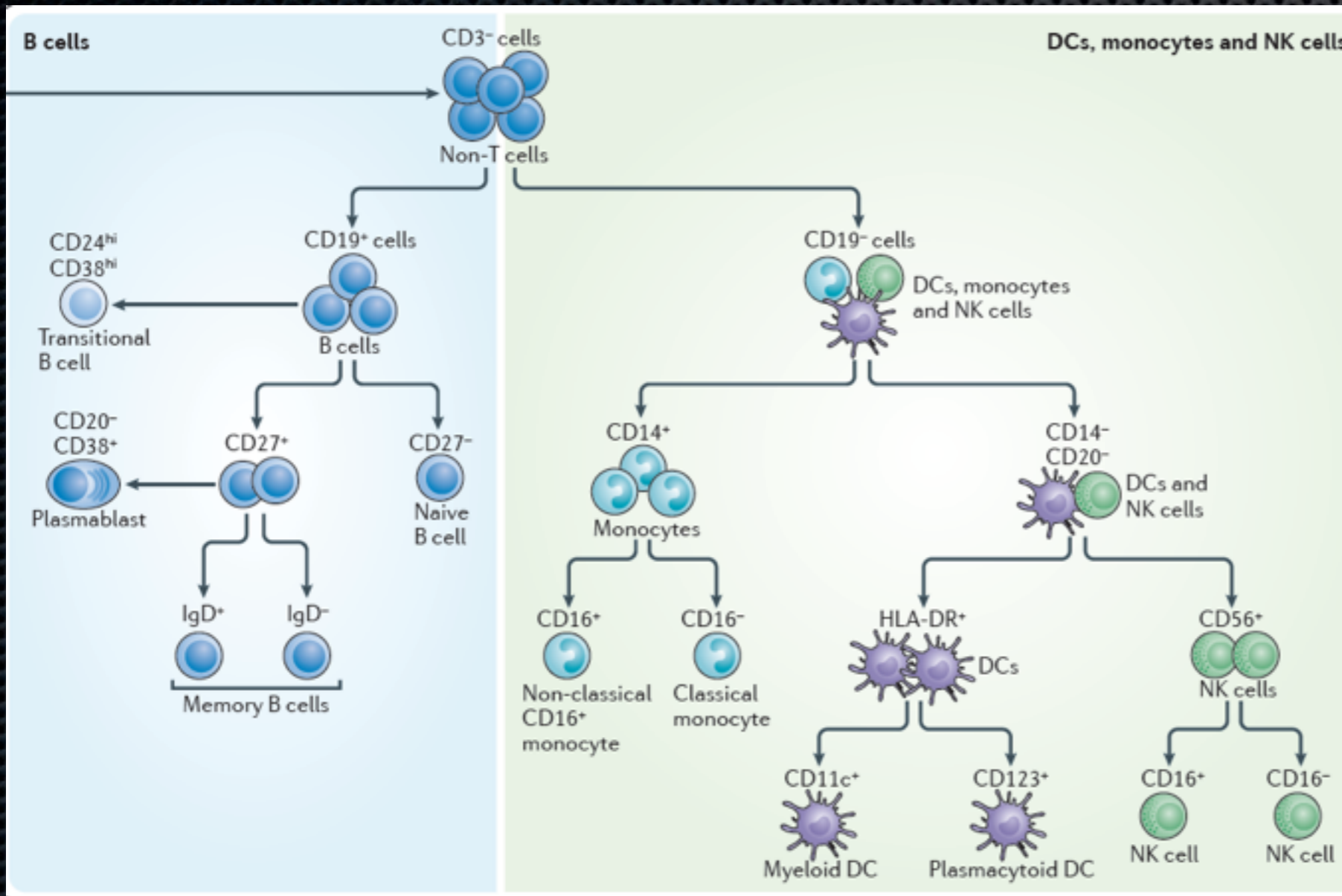
ORIGINAL COMMUNICATION

Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability

Hélène Zéphir¹ · Raphaël Bernard-Valnet² · Christine Lebrun³ · Olivier Outteryck¹ · Bertrand Audoin⁴ · Bertrand Bourre⁵ · Sophie Pittion⁶ · Sandrine Wiertlewski⁷ · Jean Christophe Ouallet⁸ · Jean-Philippe Neau⁹ · Jonathan Ciron⁹ · Pierre Clavelou¹⁰ · Romain Marignier¹¹ · David Brassat²



Administration et suivi



1gr J1-J15

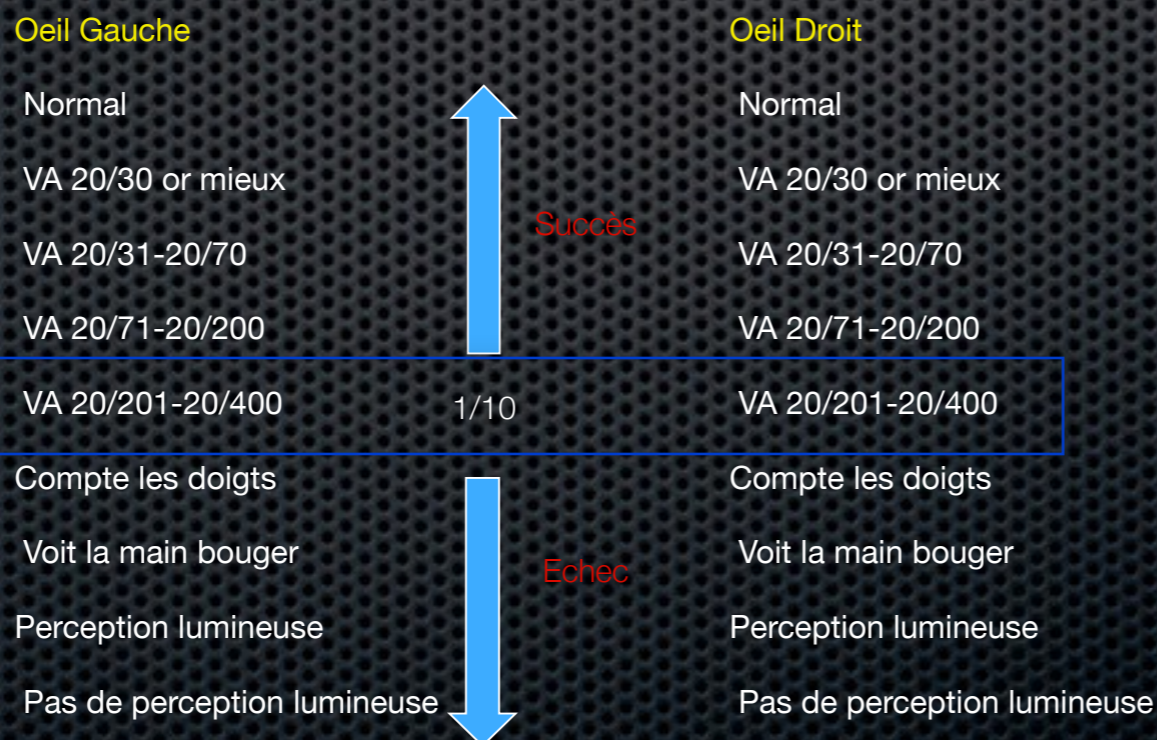
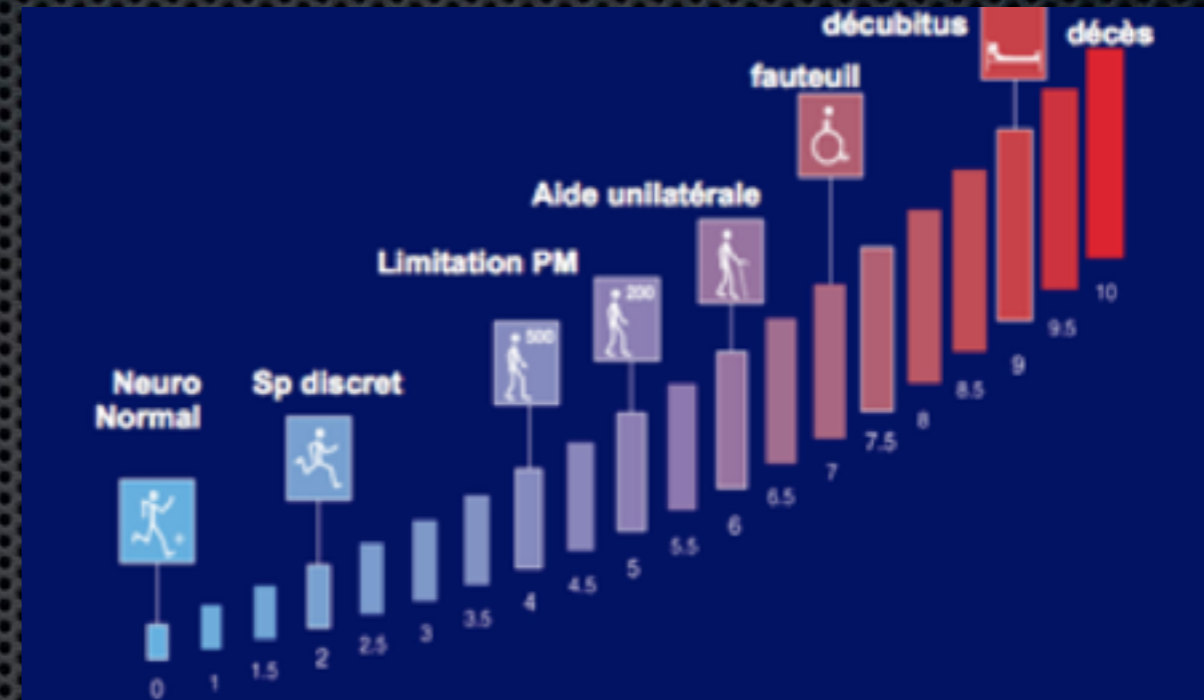
1gr si CD27+

Evaluation de l'efficacité

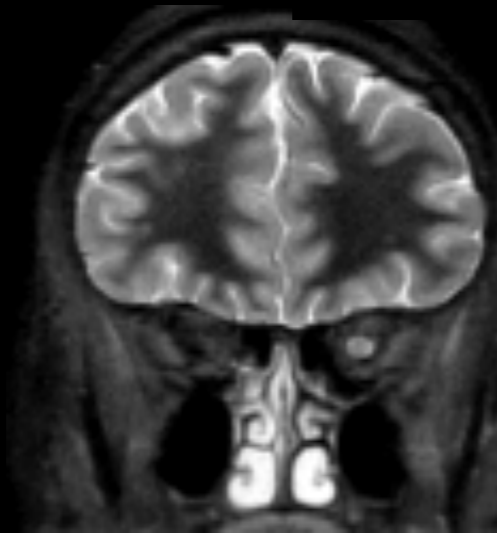
EDSS

✦ Echelle NEMO

- ✦ Scores cérébelleux, tronc et cognitif éliminés
- ✦ Score sensitif: proprioception et spino-thalamique séparées
- ✦ Score moteur: 3 testing par membres
- ✦ Score sphincter: idem
- ✦ Score visuel: inclue une mesure basse vision



EVOLUTION



Index de fatalité

Optique: 1,67
Médullaire: 3,5



1

2

3

4

Fréquence
poussée
annuelle

Nombre
risque
NO

Nombre
risque
myélite

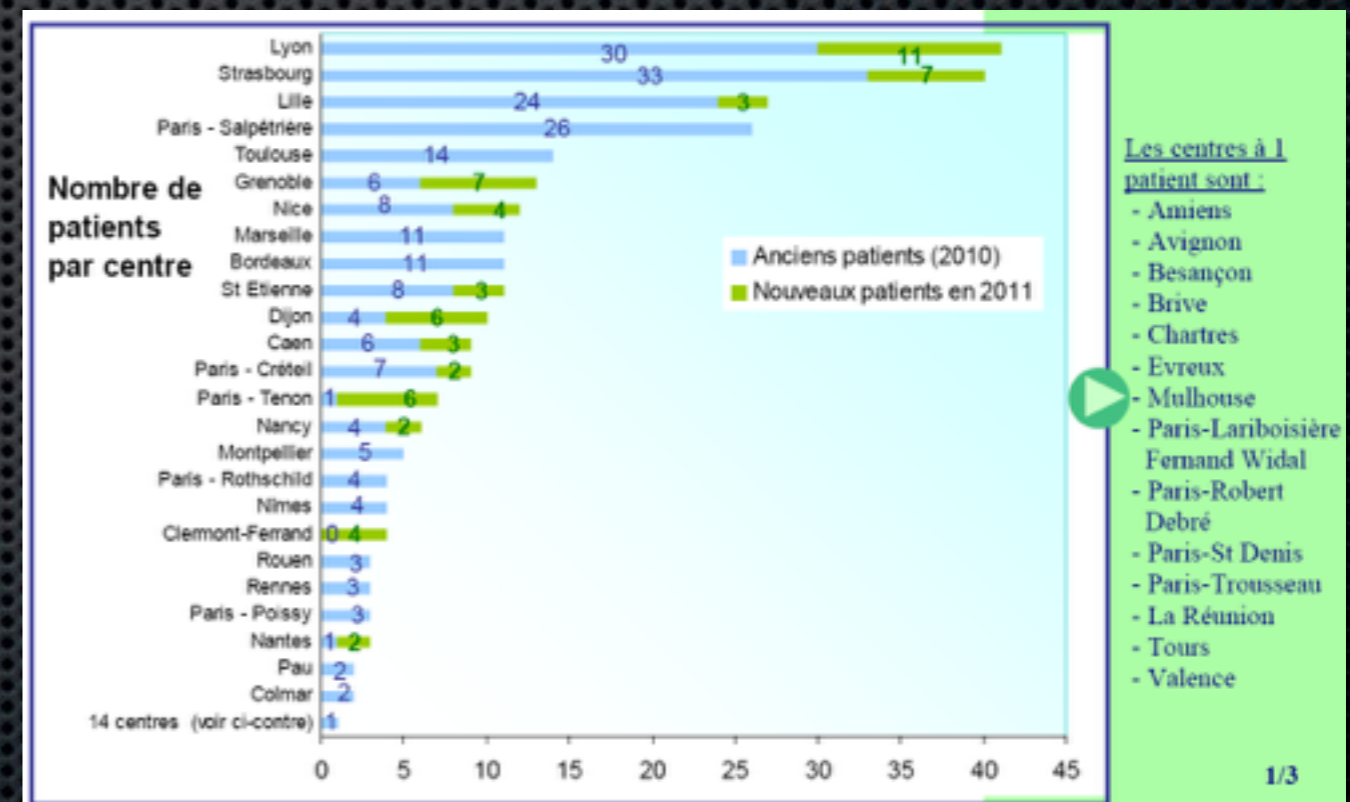
$\frac{1}{4}$ patient
DCD à 10
ans

NOMADMUS



- ✦ Données Epidémiologiques
- ✦ Constituer une cohorte française de patients atteints de
- ✦ Neurooptico-myélite aiguë de Devic (NMOSD)
- ✦ Décrire leurs caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie
- ✦ Evaluer l'effet des traitements
- ✦ Constituer une bibliothèque spécifique (sang, sérum, LCR).

+ importante cohorte de patients en Europe : 294



Maladies du spectre NMO

Présentations
incomplètes
SD haut risque

NORB
(Récidivantes,
bilatérales,
sevère...)
Myélite (extensive,
récidivante...)
Myélite NO avec
lésions
encéphaliques
typiques

NMO-IgG AQP4+

SD de
chevauchement

SEP

Formes OS
Asiatiques

NMO

NMO SD

MAI

Extension
phénotypiques
Aquaporinopathies

NMO-IgG AQP4+

Hoquet
Vomissements
PRES
Narcolepsie
endocrinopathies
pédiatriques

