



Compte-rendu du
Dr Pierre LEBRANCHU
(Nantes)

Session « Instruction Course » Neuro-ophtalmologie

Que sont les « NMOSD » et « MOG » et comment sont-elles différentes de la SEP? Ce qu'un ophtalmologiste généraliste doit connaître des névrites optiques

*What are « NMOSD » and « MOG » and how they are different from MS?
What a comprehensive ophthalmologist needs to know about optic neuritis*

D'après Fiona E COSTELLO, Howard D POMERANZ & John J CHEN



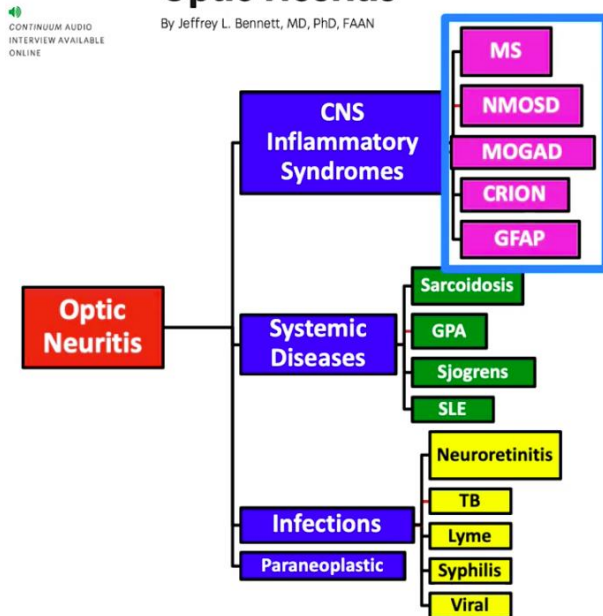
AAO 2020 Virtual
Where All of Ophthalmology Meets®
aao.org/2020 | Nov. 13 - 15

I. Qu'est ce qu'une neuropathie optique inflammatoire (NOI) typique (FO Costello)?

REVIEW ARTICLE

Optic Neuritis

By Jeffrey L. Bennett, MD, PhD, FAAN



Les articles de l'ONTT ont permis de mieux définir les NOI « typiques »

- Incidence annuelle 5/100 000 , femme(3/1), jeune (32 ans) ; 85% caucasiens
- Douleurs oculaires quasi-systématiques (92%), **disparaissant dans les 8j**
- BAV variable, mais **récupération d'au moins une ligne d'AV dans les 21j**
- Scotome plutôt caeco-central, mais autre déficit non rare
- Fond d'œil normal (œdème 1/3 des cas)

Facteurs péjoratifs de récupération :

- homme, origine (afro-américain), patient âgé
- AV initiale < 0,4 ; sensibilité au contraste < 1,0 log ; déficit CV (MD) < 15 dB ;
- OCT : RNFL < 75 microns, réduction du CGL maculaire, microkystes maculaires

Risque de SEP à 15 ans : 25% (IRM normale) à 75% (≥1 lésion inflammatoire)

Corticoïdes forte dose : récupération plus rapide sans modifier le pronostic visuel à long terme **en cas de NOI typique**

I. Qu'est ce qu'une neuropathie optique inflammatoire (NOI) typique (FO Costello)?

JAMA Neurology | Original Investigation

Trends in Optic Neuritis Incidence and Prevalence in the UK and Association With Systemic and Neurologic Disease

Tasane Braithwaite, DM, MPH, FRCOphth; Anuradha Subramanian, MSc; Axel Petzold, PhD, FRCP;
James Galloway, PhD, FRCP; Nicola J. Adderley, PhD; Susan P. Mollan, FRCOphth;
Gordon T. Plant, MD, FRCP, FRCOphth; Krishnarajah Nirantharakumar, MD; Alastair K. Denniston, PhD, FRCOphth

Nouveautés sur les neuropathies optiques inflammatoires (1)

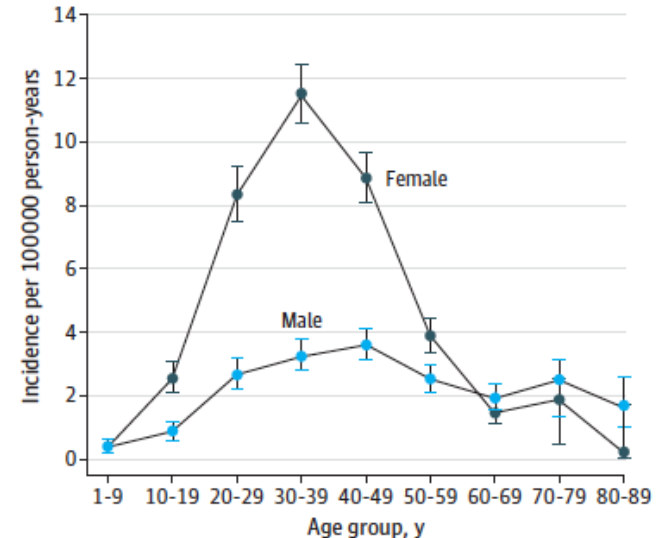
Identification des facteurs de risque de NOI (étude de cohorte, 11 millions, Grande Bretagne)

3 facteurs connus : sexe féminin, âge (20-45 ans), latitude

2 nouveaux facteurs?

- tabagisme
- obésité

B Age- and sex-specific ON incidence



Braithwaite T et al. Trends in Optic Neuritis Incidence and Prevalence in the UK and Association With Systemic and Neurologic. JAMA Neurol. 2020)

I. Qu'est ce qu'une neuropathie optique inflammatoire (NOI) typique (FO Costello)?

JAMA Ophthalmology | Original Investigation

Incidence and Causes of Overdiagnosis of Optic Neuritis

Leanne Stunkel, MD; Nathan H. Kung, MD; Bradley Wilson, MA;
Collin M. McClelland, MD; Gregory P. Van Stavern, MD

Nouveautés sur les neuropathies optiques inflammatoires (2)

Surestimation fréquente du diagnostic de NOI :

59,8% des 122 patients adressés pour prise en charge d'une NOI dans un centre de neuro-ophtalmologie avaient un autre diagnostic final

- 22% migraine
- 19% troubles fonctionnels
- 16% autres neuropathies optiques
- 15% rétinopathies

Table 3. Alternative Diagnoses in Patients Who Were Not Diagnosed as Having Optic Neuritis

Diagnosis	Patients, No. (%) (n = 73)
Headache with eye pain and/or visual symptoms	16 (22)
Functional visual loss	14 (19)
Optic neuropathies	12 (16)
Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy	9 (12)
Arteritic ischemic optic neuropathy	1 (1)
Traumatic optic neuropathy	1 (1)
Unclear etiology	1 (1)
Retinal/macular	11 (15)
Neuroretinitis	3 (4)
Central or branch retinal artery occlusion	2 (3)
Acute zonal occult outer retinopathy	2 (3)
Maculopathy/macular edema	2 (3)
Other	2 (3)
Neoplastic	4 (5)
Optic nerve sheath meningioma	3 (4)
Orbital tumor	1 (1)
Ocular surface disease	3 (4)
Congenital disc abnormalities	3 (4)
Inflammatory	3 (4)
Trochleitis	1 (1)
Uveitis	2 (3)
Other/uncertain	8 (11)

Stunkel L et al. Incidence and Causes of Overdiagnosis of Optic Neuritis. JAMA Ophthalmol. 2018;136(1):76-81.)

I. Qu'est ce qu'une neuropathie optique inflammatoire (NOI) typique (FO Costello)?

	NMOSD-ON	MOG-ON	MS-ON
Distribution	Bilateral	Bilateral	Unilateral
Pain	Variable	Frequent	Frequent
Vision Loss	Severe	Variable	Variable
Segment involvement	Longitudinal, intracranial chiasmal, optic tract	Longitudinal retrobulbar	Short, segmental retrobulbar
Optic Nerve Swelling	Variable	Severe	None to Mild
Serum Antibody	NMO IgG	MOG IgG	None
Brain MRI Lesions	Characteristic hypothalamic, brainstem and spinal lesions	Infrequently observed	Characteristic periventricular, subcortical, and spine
Treatment	High dose steroids, PLEX, immunosuppression	High dose steroids, variable immune suppression	High dose steroids short course

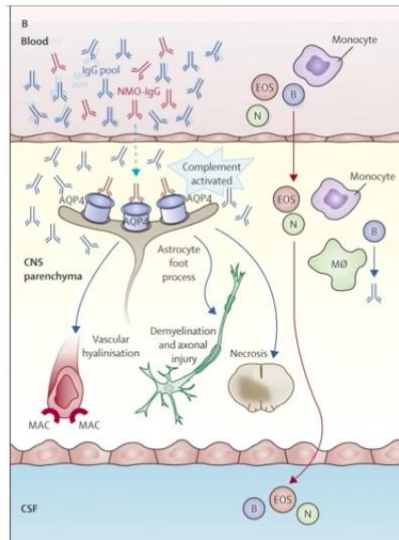
Drapeaux Rouges : NOI Atypiques

- Âge > 45 ans
- Absence de douleurs ou paradoxalement douleurs persistantes ou récurrentes
- Atteinte **bilatérale**
- Absence de DPAR (si unilatérale)
- Atypies au fond d'œil : pâleur papillaire initiale...
- Manifestations systémiques (perte de poids, fièvre...)
- Mauvaise récupération à M1, **récidive**

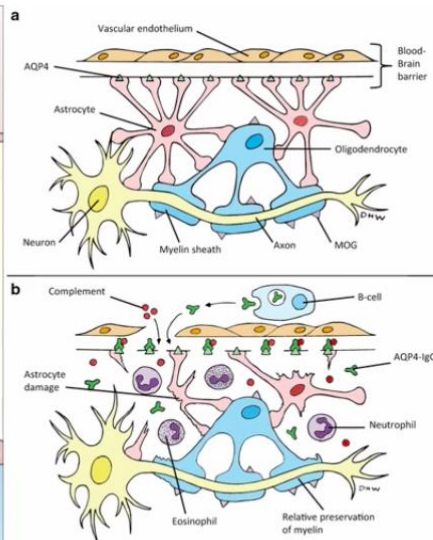
Les NOI Atypiques :

- sont plus fréquentes en cas de NMOSD ou MOGAD
- peuvent être identifiées par les anomalies de l'IRM, du LCS, et la présence d'Ac spécifiques
- nécessitent une prise en charge thérapeutique initiale plus agressive

II. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) et NOI (HD Pomeranz)



From Wingerchuk et al, Lancet Neurol 2007; 6: 805-15.



From Whittam et al, J Neurol 2017; 264: 2330-44.

Physiopathologie des NMOSD

- les canaux aquaporine 4 (AQP4) sont les canaux hydriques les plus fréquents au niveau du cerveau, de la moelle et des nerfs optiques.
- Dans le cerveau ils se situent dans les régions en contact avec le liquide cérébro spinal, au niveau des pieds des astrocytes au niveau de la barrière hémato-encéphalique .

En se fixant aux canaux AQP4, les Ac anti AQP4 (IgG) entraînent une production d'**interleukine (IL6)** qui induit

- une fuite endothéliale : la barrière hémato-encéphalique devient perméable
- un processus inflammatoire local avec lyse astrocytaire **médié par le complément**
- indirectement une démyélinisation secondaire .

II. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) et NOI (HD Pomeranz)

Atteinte inflammatoire sévère du SNC touchant préférentiellement la moëlle et les nerfs optiques

Prévalence 0,5 à 10 cas / 100 000, prédominance féminine très forte

Variation selon l'origine : rare chez le caucasien, fréquente chez l'asiatique et l'africain

Révision des critères diagnostiques

- (90%) positivité des AQP4+ avec un des critères : (1) Neuropathie Optique (2) myélite aiguë étendue sur au moins 3 segments (3) syndrome de l'area postrema (4) syndrome aigu du tronc cérébral (5) narcolepsie (6) syndrome clinique diencephalique aigu
- (10%) négativité des AQP4% mais atteinte neurologique (1, 2 ou 3) + dissémination dans l'espace (au moins 2 des localisations)

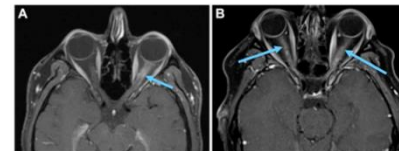
Neuropathie Optique Inflammatoire atypique

- AV initiale très basse (souvent inférieure à 1/10), mauvaise récupération malgré traitement par corticoïdes
- Atteinte récurrente et/ou bilatérale
- IRM : atteinte de plus de 50% de la longueur du NO, extension fréquente dans la partie postérieure du NO et au chiasma

Recommandation de traitement

- 1g de methylprednisolone IV /j pendant 5 jours suivi d'une corticothérapie PO prolongée
- + échanges plasmatiques en cas de BAV initiale sévère et/ou ne s'améliorant pas après corticothérapie (précoce = meilleur pronostic)
- + immunosuppression pour éviter les récurrences

Optic nerve imaging in MS vs NMO



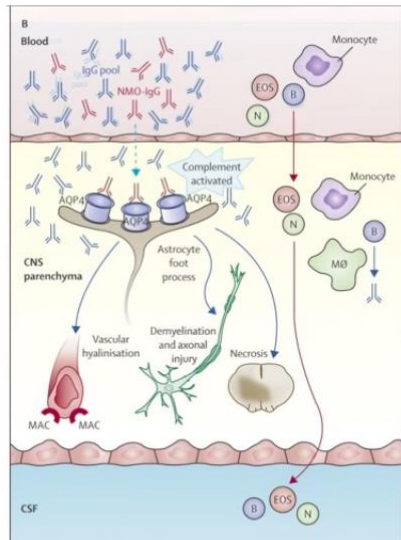
Anterior left optic nerve enhancement in MS Bilateral optic nerve enhancement in NMO

Image from Abel, McClelland and Lee, Surv Ophthalmol 2019; 64: 770-779.

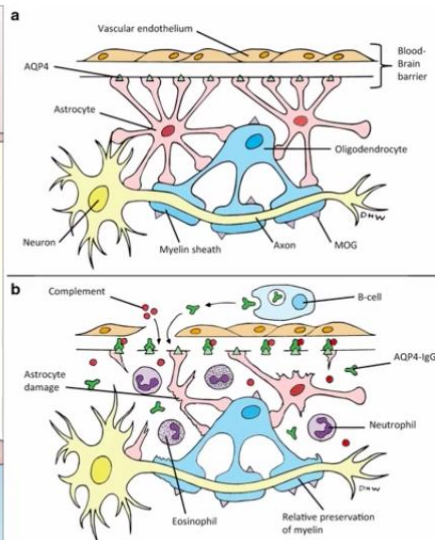


Longitudinally extensive spinal cord lesions

II. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) et NOI (HD Pomeranz)



From Wingerchuk et al, Lancet Neurol 2007; 6: 805-15.



From Whittam et al, J Neurol 2017; 264: 2330-44.

Traitement de fond : réel espoir thérapeutique par diminution des récives

	Pourcentage de récive	
	Groupe traité	contrôle
Inebilizumab (1) = anti CD19	12%	39%
Satralizumab (2) = anti récepteur à Il6	11%	46%
Eculizumab (3) = anti complément	3%	43%

- (1) Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Lancet. 2019
 (2) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. N Engl J Med. 2019
 (3) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. N Engl J Med. 2019

III. MOG Associated Disorder (MOGAD) et Neuropathie Optique Inflammatoire (JJ Chen)

Box. Proposed Diagnostic Criteria for Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG-IgG)-Associated Disorders^a

1. Laboratory finding^b: serum positive for MOG-IgG by cell-based assay^c
2. Clinical findings: any of the following presentations:
 1. ADEM
 2. Optic neuritis, including CRION
 3. Transverse myelitis (ie, LETM or STM)
 4. Brain or brainstem syndrome compatible with demyelination
 5. Any combination of the above
3. Exclusion of alternative diagnosis

Abbreviations: ADEM, acute demyelinating encephalomyelitis; CRION, chronic relapsing inflammatory optic neuropathy; LETM, longitudinally extensive transverse myelitis; STM, short-segment transverse myelitis.

^a Must meet all 3 criteria.

^b Transient seropositivity favors lower likelihood of relapse.

^c In absence of serum, positivity in cerebrospinal fluid would allow fulfillment of criteria 1.

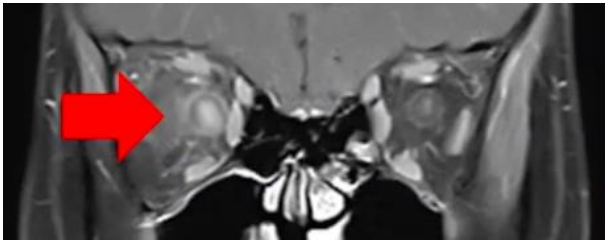
Lopez-Chiriboga et al., JAMA Neurology, 2018

5% des pathologies inflammatoires de l'adulte (20% chez l'enfant)

- Âge variable : 1 à 82 ans, en moyenne 33 ans
- Pas de prédominance féminine ;
- NOI atypique :
 - bilatérale (50%),
 - œdème papillaire significatif lors de la 1^{ère} attaque (86%) ;
 - récurrence (50%)
- Cortico-dépendance initiale fréquente (recouvrement avec CRION)
 - amélioration rapide sous corticoïdes IV
 - mais récurrence rapide à l'arrêt
- Parfois associée :
 - Myélite transverse (recouvrement avec NMOSD AQP4-)
 - ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis) enfant +++

III. MOG Associated Disorder (MOGAD) et Neuropathie Optique Inflammatoire (JJ Chen)

Enhancement may extend to soft tissues



IRM spécifique

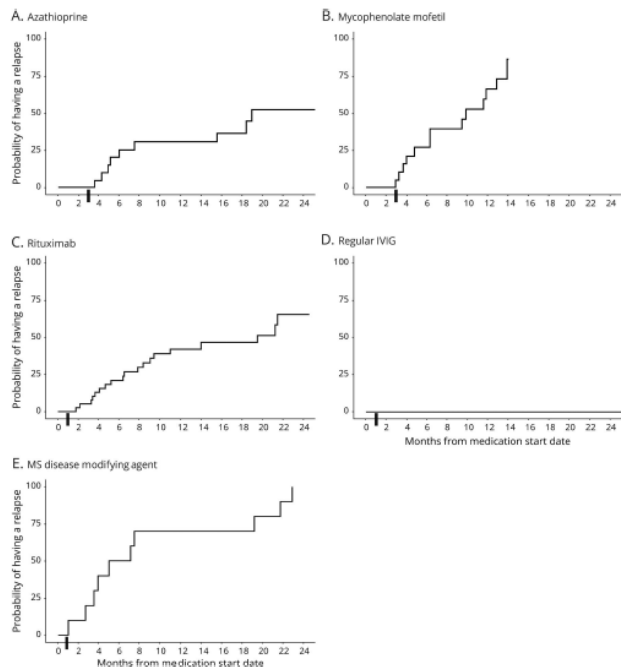
- 50% présentent une inflammation combinée de la gaine et de la graisse périoptique (« perineural enhancement »)
- Atteinte étendue du nerf (supérieure à la moitié de sa longueur)
- Atteinte bilatérale

Meilleure pronostic que NMOSD

AV finale <1/10 : 6 à 10% MOGAD vs 50% NMOSD AQP4+ (Jitrapaikulsen, Chen et al. Ophthalmology 2018)

Physiopathologie : MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) est une protéine transmembranaire à la surface des oligodendrocytes et de la myéline

III. MOG Associated Disorder (MOGAD) et Neuropathie Optique Inflammatoire (JJ Chen)



Kaplan Meier curves showing time to relapse for patients treated with (A) azathioprine, (B) mycophenolate mofetil, (C) rituximab, (D) maintenance IV immunoglobulin (IVIg), and (E) multiple sclerosis (MS) disease-modifying agents. dash line on the x-axis demarks when the maintenance immunotherapy becomes fully active and a relapse is considered a failure of therapy.

Chen JJ et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. Neurology. 2020;95(2):e111-e120.)

Proposition de traitement

Phase inflammatoire

- méthylprednisolone IV 3 à 5 j
- **relais** par corticothérapie per os (1 mg/kg/j) pendant 1 à 2 mois
- échanges plasmatiques si BAV sévère sans récupération après 1 à 2 semaines

Traitement de fond

- **Non en cas de 1^{ère} attaque** avec récupération complète (50% de récurrence, et pronostic visuel meilleur que NMOSD AQP4+)
- Oui en cas de récurrence, 1^{ère} ligne : **Rituximab ou azathioprine +/-** petite dose de corticoïde per os
- 2^{ème} ligne proposée : **curés mensuelles d'Immunoglobulines IV**

III. MOG Associated Disorder (MOGAD) et Neuropathie Optique Inflammatoire (JJ Chen)

Population-Based Incidence of Optic Neuritis in
the Era of Aquaporin-4 and Myelin
Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies



MOHAMED B. HASSAN, CAROLINE STERN, EGIN P. FLANAGAN, SEAN J. PITTOCK, AMY KUNCHOK,
ROBERT C. FOSTER, JIRAPORN JITPRAPAIKULSAN, DAVID O. HODGE, M. TARIQ BHATTI, AND JOHN J. CHEN

Etiologies des NO Inflammatoires en 2020 **(retrospective population based study)**

- 57% SEP
- 31% idiopathique
- 5% MOGAD
- 3% NMOSD AQP4+
- 1% NMOSD AQP4-
- 2% sarcoïdose
- 2% infectieuses
- 1% médicamenteuses

Hassan MB et al. Population-Based Incidence of Optic Neuritis in the Era of Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. Am J Ophthalmol. 2020

Quand rechercher les anticorps AQP4 et MOG?

- À discuter dans toutes neuropathie optique, sauf si typique liée à une SEP
- À réaliser systématiquement en cas d'atypie
 - Atteinte sévère
 - Bilatérale
 - Récidivante
 - Œdème papillaire sévère
 - Réhaussement du nerf sur une étendue longue
 - Réhaussement perinerveux
 - Atteinte chiasmatique
 - Atteinte associée : ADEM, myélite transverse, area postrema...