Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Médecine

Année 2025 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 28 février 2025

Par Lucas MARCES

Incidence et gravité des infections chez des patients atteints d'une SEP, NMOSD ou MOGAD présentant une hypogammaglobulinémie induite : une étude rétrospective multicentrique

Thèse co-dirigée par le Dr Maxime MERINDOL et le Professeur Laurent MAGY

Examinateurs :
Monsieur le Professeur Philippe COURATIER……..Président du Jury
Monsieur le Professeur Laurent MAGY ……..…Co-Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Jean-François FAUCHER……Assesseur
Monsieur le Docteur Maxime MERINDOL……..…Co-Directeur de thèse
Madame le Docteur Amélie DOS SANTOS……..Membre invité
Monsieur le Docteur Alexis MONTCUQUET……Membre invité

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Médecine

Année 2025 Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 février 2025

Par Lucas MARCES

Incidence et gravité des infections chez des patients atteints d'une SEP, NMOSD ou MOGAD présentant une hypogammaglobulinémie induite : une étude rétrospective multicentrique

Thèse co-dirigée par le Dr Maxime MERINDOL et le Professeur Laurent MAGY

Examinateurs :
Monsieur le Professeur Philippe COURATIER……..Président du Jury
Monsieur le Professeur Laurent MAGY ……..…Co-Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Jean-François FAUCHER……Assesseur
Monsieur le Docteur Maxime MERINDOL……..…Co-Directeur de thèse
Madame le Docteur Amélie DOS SANTOS……..Membre invité
Monsieur le Docteur Alexis MONTCUQUET……Membre invité

Le 29 mars 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Licence CC BY-NC-ND 3.0

DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2025)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2023 au 31-08-2026)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BAUDOT Pierre-Jean	(du 01-09-2023 au 31-08-2026)
BUREAU-YNIESTA Coralie	(du 01-09-2022 au 31-08-2025)
SEVE Léa	(du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ALDIGIER Jean-Claude	du 01-09-2023 au 31-08-2024
LACROIX Philippe	du 01-09-2024 au 31-08-2026
MABIT Christian	du 01-09-2022 au 31-08-2024
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2024
NATHAN-DENIZOT Nathalie	du 01-09-2022 au 31-08-2024
TREVES Richard	du 01-09-2023 au 31-08-2024
VALLAT Jean-Michel	du 01-09-2023 au 31.08.2025
VIROT Patrice	du 01-09-2023 au 31-08-2024

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le 1e mai 2024

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
BOYER Claire	NEUROLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
CUSSINET Lucie	ORL
FERRERO Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
FRAY Camille	PEDIATRIE
GRIFFEUILLE Pauline	IPR
HERAULT Etienne	PARASITOLOGIE
JADEAU Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
KHAYATI Yasmine	HEMATOLOGIE
LAIDET Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PERANI Alexandre	GENETIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ANNERAUD Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
AUBOIROUX Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERENGER Adeline	PEDIATRIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOUTALEB Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CAILLARD Pauline	NEPHROLOGIE
CATANASE Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
DELPY Teddy	NEUROLOGIE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GADON Emma	RHUMATOLOGIE
GEROME Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
GOURGUE Maxime	CHIRURGIE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
LOPEZ Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
MACIA Antoine	CARDIOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
TALLIER Maïa	GERIATRIE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNIER Thibault	NUTRITION

Chefs de Clinique – Médecine Générale

HERAULT Kévin

CITERNE Julien

VANDOOREN Maïté

Praticiens Hospitaliers Universitaires

DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Je pense aujourd'hui à toutes les personnes que j'ai croisées au cours de ma vie, à celles qui m'ont accompagné et avec qui j'ai partagé un bout de ce chemin. Je pense à celles qui m'ont vu grandir, celles qui m'ont soutenu et à toutes celles qui ont cru en moi.
Si je pense à vous aujourd'hui c'est parce que vous m'avez aidé à devenir celui que je suis et que vous avez contribué à me mener là où je suis aujourd'hui.

Je revois ce jeune Lucas, déjà pas bien grand à l'époque, qui nourrissait ce rêve : devenir médecin.
J'aimerais conseiller au petit garçon qui nourrit le même rêve aujourd'hui de foncer, de ne jamais rien lâcher. J'aimerais l'avertir que tout ne sera pas facile, qu'il y aura évidemment de bons moments, de très bons même, mais que parfois, tout ne se passera pas comme prévu, que la vie le mettra à l'épreuve, mais qu'il ne devra rien lâcher.

"In the middle of difficulty lies opportunity."

Albert Einstein

Il ne devra jamais oublier que dans chaque difficulté réside une opportunité qu'il devra saisir, apprivoiser pour continuer d'avancer. Il sera bien entouré pour affronter tout ça, pas d'inquiétude.

Car finalement, c'est vrai : après la tempête et l'orage, le soleil brille à nouveau.

Aujourd'hui je profite de l'éclaircie et je suis heureux d'y être arrivé. Heureux d'être entouré de toutes les personnes qui comptent pour moi, de tous ceux que j'aime. Des périodes d'ombre il y en aura encore, évidemment, mais aujourd'hui je sais que je suis bien entouré pour les affronter.

On pense souvent à l'avenir, à ce que l'on fera plus tard, à « l'après », mais aujourd'hui je savoure le présent et je suis content de pouvoir m'arrêter un instant et de pouvoir contempler tout le chemin parcouru. Je sais surtout que la belle histoire n'est pas terminée.

Celle qui reste à écrire sera, je l'espère, tout aussi belle que celle déjà achevée et tout aussi riche en merveilleuses rencontres que celles que j'ai eu la chance de faire.

"On ne fait jamais attention à ce qui a été fait ; on ne voit que ce qui reste à faire."

Marie Curie

Merci à vous tous d'avoir été là jusqu'à ce jour, mais aussi d'être présents pour la suite. Votre soutien est une force qui continue de m'accompagner, et j'ai hâte de partager avec vous les étapes à venir.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Aux membres du jury.

Au Professeur Philippe COURATIER. Tout d'abord, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger mon travail et d'assurer la présidence de ce jury. Je souhaite également vous exprimer toute mon admiration pour l'humanité dont vous faites preuve au quotidien auprès des patients, tout en assurant notre formation de futurs neurologues. Vous exercez la plus belle des spécialités avec un engagement extraordinaire. Travailler à vos côtés et partager ces moments privilégiés a été pour moi un véritable honneur. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect sincère.

Au Professeur Laurent MAGY. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail sur cette thématique qui m'est chère. Mais surtout, je vous remercie d'avoir accueilli ce jeune Savoyard venu exercer la spécialité de ses rêves. Votre savoir et votre pédagogie sans faille me confortent chaque jour un peu plus dans les choix que j'ai faits, pour mon plus grand bonheur. Je vous suis infiniment reconnaissant de nous aider à devenir chaque jour un peu meilleurs que nous ne l'étions la veille. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Jean-François FAUCHER. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Alexis MONTCUQUET. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir contribué à sa réalisation. Je suis aujourd'hui honoré de vous compter parmi ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect sincère.

Au Docteur Amelie DOS SANTOS. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir contribué à la réalisation de ce travail sur une thématique qui vous est chère. Je tiens à vous exprimer tout mon respect et ma gratitude. Soyez assurée de mon profond respect.

Au Docteur Maxime MERINDOL. Merci, Maxime, de m'avoir accompagné tout au long de la majeure partie de mon cursus d'interne et de m'avoir poussé à l'excellence, ce qui te caractérise pleinement. Je te remercie pour ces visites musicales, à la fois passionnantes et pédagogiques. Merci également pour la transmission de ta passion pour la neurologie, en particulier pour l'inflammatoire. Je suis profondément reconnaissant que tu aies accepté de diriger ce travail et d'avoir été présent pour moi au quotidien. Je tiens à souligner une nouvelle fois toute ma reconnaissance pour la belle personne que tu es. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir que tu construis désormais un peu plus loin de nous. Sois assuré de mon profond respect.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Au service de Neurologie du CH Brive.

Au Docteur Sami BOUKHRIS. Merci pour votre rigueur, votre enseignement et votre disponibilité. Je vous suis reconnaissant de m'avoir accueilli dans ce premier service que j'ai eu la chance de découvrir en tant qu'interne, de m'avoir ouvert les portes de la neurologie, domaine qui me fascine toujours autant.

Au Docteur Olivier COLIN. Merci infiniment de m'avoir pris sous ton aile le temps d'un semestre et de m'avoir transmis cette passion de la médecine et de la neurologie. Ton sens clinique aiguisé est impressionnant, et tes connaissances m'épateront toujours. Tu es une personne inspirante et profondément humaine avec qui j'ai adoré travailler. Je me souviens toutes ces chemises colorées et de ton inavouable gourmandise des samedis matin. Encore merci pour tout !

Au Docteur Frédéric CHAZOT. Vous êtes une personne vivante, passionnée et attachante. J'ai apprécié vous rencontrer et travailler avec le passionné d'opéra que vous êtes. Merci à vous de m'avoir accueilli dans cette chaleureuse Corrèze.

Au Docteur Pauline CHATAINIER. Merci à toi pour cette bonne humeur quotidienne et ton apprentissage. Je garde de très bons souvenirs de mon passage chez vous !

Au Docteur Samuel NAUDIN. Merci à toi Samuel pour ta rigueur et ton apprentissage. J'ai adoré apprendre à tes côtés et t'écouter me parler de neuro. Tu es une véritable source d'inspiration et de bienveillance. Merci infiniment pour tout.

À Marie. Merci d'être la personne que tu es, merci de m'avoir aidé dans toutes ces démarches qui me paraissaient si compliquées. Ton humanité et ta gentillesse sont sources d'inspiration.

À Clem, Luc et Ionut. Merci à vous pour votre bonne humeur quotidienne et votre humour. Votre dévouement passionné envers les patients rend chaque collaboration avec vous véritablement enrichissante.

À toute l'équipe paramédicale du service de Neurologie de Brive. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre patience envers le jeune interne que j'étais. Merci à vous tous pour votre bonne humeur, aussi bien dans les bons moments que dans les plus difficiles. Votre humanité et votre dévouement envers les patients sont une véritable source d'inspiration. Merci encore pour tout.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Au service de Neurologie du CHU Limoges.

Au Professeur Jean-Michel VALLAT. Je vous remercie de nous avoir transmis cette passion de la neurologie en nous poussant toujours à l'excellence. J'ai eu l'honneur de travailler à vos côtés et de bénéficier de votre enseignement de grande qualité.

Au Professeur Jean-Luc HOUETO. Je vous remercie pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement de la neurologie et des mouvements anormaux. Vous stimulez continuellement nos réflexions et contribuez à affiner notre sens clinique. Votre investissement est précieux pour notre formation, et je vous en suis profondément reconnaissant.

Au Docteur Laëtitia GIMENEZ. Merci pour ton enseignement et ta disponibilité. Je suis admiratif de ta rigueur qui nous pousse toujours à l'excellence.

Au Docteur Karima GHORAB. Merci pour votre disponibilité et votre bonne humeur.

Au Docteur Géraldine LAUTRETTE. Merci pour votre gentillesse quotidienne, votre humanité sans faille, votre disponibilité et surtout la qualité de votre enseignement. J'ai la chance de vivre avec vous cette année une expérience passionnante dans le domaine du sommeil et de ses pathologies. Merci de me transmettre vos connaissances dans ce domaine qui, je l'avoue, m'intimidait beaucoup lorsque j'étais externe.

Au Docteur Alexandre COSNARD. Merci pour ton apprentissage, ta rigueur et tes connaissances sans failles. Tu nous pousse toujours à l'excellence et ce dans tous les domaines. C'est appréciable de travailler à tes côtés, tu es inspirant et doté d'un humour raffiné ! Merci encore pour tout.

Au Docteur Francisco MACIAN. Merci à vous pour votre enseignement et vos explications illustrées toujours précises !

Au Docteur Gaël GALLOUEDEC. Merci pour votre enseignement, votre bonne humeur et votre humour si fin ! J'apprécie votre pédagogie et vous suis reconnaissant pour tout.

Au Docteur Mohamed KHALIL. Merci pour votre bonne humeur quotidienne, j'apprécie votre enseignement de l'électrophysiologie malgré toutes les difficultés que cela comporte pour moi.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Aux Docteurs Marie CENRAUD et Ioan AVRAM. Merci à vous deux d'avoir été présents pour m'accompagner dans mon début d'internat. Je me souviens de votre gentillesse et votre disponibilité, je ne garde que du positif. Merci

À Olivia et Nadine. Merci à toutes les deux d'avoir été présentes pour moi et d'avoir grandement contribué à l'équilibre du service. Vous êtes bienveillantes et disponibles, j'ai apprécié travailler à vos côtés.

À Lilian et Célestine. Merci à vous pour votre aide dans le domaine de la neuropsychologie. J'ai apprécié vous rencontrer et travailler à vos côtés. Quel plaisir d'avoir retrouvé un ancien pensionnaire du lycée du Granier à mon arrivée !

À Célia et Nina. Merci pour votre disponibilité et votre aide quotidienne. Merci pour votre bonne humeur, c'est un réel plaisir de travailler avec vous.

À l'équipe paramédicale de l'UNV. Merci à vous pour votre accueil au sein du Limousin ! Vous êtes tous bienveillants et patients avec les jeunes internes que nous sommes. C'est appréciable de travailler avec vous tous. Votre humanité et votre dévouement envers les patients sont une véritable source d'inspiration. Merci encore pour tout.

À l'équipe paramédicale de la neuro B. Merci à vous pour le travail quotidien que vous accomplissez. Vos interrogations contribuent à notre formation et nous poussent constamment dans nos retranchements. Votre humanité et votre dévouement envers les patients sont une véritable source d'inspiration. Merci encore pour tout.

À l'équipe paramédicale des EFN. Je vous remercie pour la bonne humeur que vous apportez au quotidien. Vous êtes disponibles et bienveillants. Votre humanité et votre engagement auprès des patients sont profondément inspirants. Merci encore pour tout.

À l'équipe paramédicale de l'USINV. Que de souvenirs avec vous en si peu de temps, merci pour votre soutien sans faille et votre bonne humeur quotidienne. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés, en véritable équipe, tant dans les bons moments que dans les plus difficiles, et j'espère que cela continuera toujours avec cette humanité qui nous unit ! Vous éclairez nos journées (et ce sombre bureau…), gardez cette énergie positive ! Votre humanité et votre dévouement envers les patients sont une véritable source d'inspiration.

À toute l'équipe du secrétariat. Je vous remercie de votre accueil au sein de ce service. J'ai plaisir à travailler avec vous au quotidien et vous suis reconnaissant de tout ce que vous accomplissez dans l'ombre. Merci pour tout.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

À tous ceux que j'ai pu croiser au cours de mon internat.

À Charlotte. Merci à toi d'avoir accepté de partager un petit bout de chemin avec nous et de nous avoir transmis toutes tes connaissances dans des domaines que nous ne maitrisions visiblement pas !

À Clémentine. Merci pour ta bonne humeur quotidienne. Tu as eu du courage de nous supporter et j'espère que tu auras apprécié ton passage chez nous.

À Matthieu. Je te remercie infiniment pour tous ces bons moments passés ensemble. Je ne garde que de bons souvenirs de ton passage en vasculaire. J'espère que tu gardes aussi le positif. Ton humour et ta bonne humeur ont marqué nos esprits ! Je te serai, par ailleurs, éternellement reconnaissant pour le vendredi noir… Merci encore pour tout !

À Hocine. Un incroyable passionné : de médecine, de musique, de poker. Ton sens clinique chirurgical m'a réellement impressionné. J'ai adoré travailler à tes côtés et j'espère avoir la chance de recroiser ton chemin (oublie pas ton marteau réflexe par contre). A bientôt autour d'une table Davidi Benomar.

À Justin. Merci à toi pour ta bonne humeur quotidienne et ta gentillesse. Même si on n'a pas toujours eu le temps d'échanger, chaque moment passé en ta compagnie est toujours agréable.

À tout le service de radiologie du CHU. Merci pour votre chaleureux accueil dans cet univers qui n'est pas le mien. J'ai apprécié travailler avec chacun d'entre vous, d'avoir pu vous rencontrer et rire en votre compagnie. Merci pour vos enseignements toujours qualitatifs.

À Charles M, Beuchard, Solène. Merci à vous pour ces moments partagés.

À tous les autres internes que j'ai eu le plaisir de rencontrer aux urgences, au décours d'un avis, à l'internat ou son sous-sol… À tous ceux avec qui je garde d'excellents souvenirs et à tous ceux que malheureusement j'oublie.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

A tous ceux que j’ai pu croiser et qui m’ont marqué.

À Monique et Guy. Comment ne pas penser immédiatement à vous ? Merci sincèrement pour tout. Vous avez grandement contribué à mon éducation, et pour cela, je vous serai éternellement reconnaissant. Je repense à toutes ces parties de football, les promenades en Savoie et ce fameux camping-car ! Que de bons moments à me remémorer, je suis heureux d’avoir pu croiser vos chemins. Sonnaz résonne pour moi comme le début de cette belle histoire et vous en faites partie dès le premier chapitre.

Au Professeur Olivier DETANTE. Je vous remercie sincèrement pour votre enseignement approfondi de la neurologie. Votre passion et votre dévouement ont nourri mon ambition de devenir neurologue. Je garde de vous l'image d'une personne profondément humaine et entièrement dévouée à ses patients. Veuillez recevoir l'expression de mon respect le plus sincère.

À Pomme. Une rencontre particulière qui s’accompagne d’une belle finalité. Tu es celle qui m’a confirmé que la neurologie serait la voie à suivre pour moi. Je me souviens de toutes ces visites et de ces passages aux urgences ainsi qu’à l’IRM. Tu m’as transmis cette passion qui t’anime tant. Merci pour tout !

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

A mes parents, ma sœur, toute ma famille.

À ma Maman. La meilleure de toutes, celle qui me soutient depuis le premier jour, dans les bons comme dans les mauvais moments. Ton soutien sans faille m'aide quotidiennement à être meilleur, et je t'en remercie. Je te remercie d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenu pour faire de mon rêve une réalité. Tu m'aides à m'épanouir chaque jour un peu plus en m'offrant un monde meilleur. Je n'aurai jamais les mots pour exprimer tout l'amour que je te porte, mais une chose est sûre : Je t'aimerai toujours, quoiqu'il arrive.

À mon Papa. Merci papou d'être la personne que tu es, merci de m'avoir accompagné et d'avoir contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je suis tellement heureux de pouvoir aujourd'hui être ta fierté et je tiens à te remercier infiniment pour tout ce que tu fais pour moi. Je n'oublierai jamais tous les sacrifices que vous avez su faire et te suis reconnaissant des trajets de dernière minute pour soutenir ton fils dans les derniers mètres de ses études.

À ma Bélou. Ma sœur, ma confidente, mon amour. Je suis tellement heureux de te savoir si proche de moi. Nous avons eu la chance de grandir dans un environnement exceptionnel, mais je crois qu'une chose a particulièrement contribué à cela : ta présence. Merci de m'aider lorsque les choses vont mal et de me faire rire quand les elles vont bien. Tu es une personne rayonnante et je suis fier d'être ton frère, toi qui deviens chaque jour une personne remarquable. Je suis tellement heureux de voir ton bonheur au quotidien et j'espère que tu continueras à t'épanouir. Je t'aime ma sœurette.

À JC. Merci à toi de faire partie de ma vie. Tu as le cœur sur la main et ton humour incomparable nous donne le sourire au quotidien. Merci pour tous ces bons moments sur le Vieux Port et au Vélodrome, garde cette flamme qui te fait vivre et qui nous réchauffe tous.

À Mary. Merci à toi d'être celle que tu es ! Tu es pleine de vie, spontanée, et c'est inspirant ! Ta générosité et ta bonne humeur te caractérisent et tout ça m'aide beaucoup au quotidien ! En plus de ta personnalité solaire, ton accent toulousain apporte toujours une touche de chaleur et de lumière dans nos vies, pas mal pour une lyonnaise !

À Maëva et Lola. Deux blondes de plus dans cette grande famille ! Merci à vous d'être toujours là pour moi, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci Maë pour ta bienveillance et ton sourire éclatant au quotidien. Merci aussi à la petite de la famille, toujours présente pour écouter, qui a insisté pour qu'on aille skier malgré tout le boulot qu'il me restait à faire ! Se vider la tête ça fait parfois du bien !

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À Juliette et Jordan. Vous êtes tous les deux absolument inspirants ! Drôles, généreux, bienveillants, c'est toujours un plaisir de vous retrouver. Je suis toujours heureux de partager un peu de vos vies de jeunes parents. Restez heureux ensemble, et merci tout simplement d'être vous !

À Justine et Victor. Vous êtes un duo bienveillant et plein de vie, et je vous remercie pour le modèle que vous représentez pour moi ! Merci Justine pour ces parties de tennis qui m'ont rappelé que je devais travailler revers et coups droits… Merci Vico pour ces parties de baskets, de foot mais surtout de CoD nocturnes ! Le grand frère que je n'avais jamais eu en fait ! Je vous remercie de faire partie de ma vie, gardez cette étincelle qui vous a conduits au bout du monde ensemble, et plus loin encore.

À Gabin, Apolline et Alice. Les trois derniers arrivés pour agrandir cette magnifique famille. Vous êtes encore des crevettes à l'heure où j'écris ces mots mais sachez que je vous souhaite tout le bonheur du monde. Croquez la vie à pleines dents et profitez de tout ce qu'elle aura à vous offrir. Tout ne sera probablement pas rose, mais je serai là quand vous en aurez besoin, vous ne serez jamais seuls. Vous rendez déjà votre tonton fier et heureux.

À la mémoire de mes grands-parents, Jacqueline, Arlette, Gilbert et Christian. Merci à vous d'avoir été des modèles aussi forts et de m'avoir aidé à devenir celui que je suis. Vous avez enrichi ma vie d'expériences incroyables et m'avez poussé à l'excellence. J'espère aujourd'hui faire votre fierté éternelle. Du fond du cœur, merci.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

A mes amis et collègues de médecine.

À Bérénice. 28 ans d'amitié et de partage à tes côtés. L'une des plus belles personnes que la vie ait pu mettre sur mon chemin. Merci d'avoir toujours été là pour moi, une merveilleuse amie, voire même une sœur pour moi. Je te remercie d'être toi, aussi vivante, généreuse et bienveillante. Tu m'aides et m'inspires énormément. Nos vies sont aujourd'hui bien différentes, mais je n'oublierai jamais qui tu es pour moi, tout ce que nous avons traversé ensemble, et j'espère qu'il nous reste encore beaucoup de chemin à parcourir !

À Dylan et Kevin. Mes meilleurs amis, ma force, on avance désormais ensemble et je trouve ça beau. Tant de choses partagées ensembles, j'espère que ça continuera encore longtemps (même si je n'ai aucun doute) !

« Dans nos moments de vie, résonne un doux 'ouchebé',
Nos rires au lycée résonnaient passionnés.
Du handball effréné jusqu'à l'échiquier noir,
L'OM nous berçait d'un indéfectible espoir.
Algarve, sous le soleil, et ses nuits éclatantes,
Pour votre amitié, fidèle et bienveillante. »

C'est un alexandrin.

À Grégoire. Le gone fanatique de la première heure. Je me souviens de toutes ces vacances en Corse, à l'île de Ré ou encore au Cap Ferret. Tant de conneries ensemble qu'on pourrait les raconter pendant encore quelques années autour d'une bourriche d'huîtres ! Merci d'être toujours là pour moi, garde ton humour éclatant et reste aussi passionné que tu l'es !

À Benjamin. Le troisième d'un trio dévastateur. Je rigole encore des baies vitrées fendues et de cette gibecière qui nous a trahis. Merci d'avoir été là toutes ces années, ces souvenirs de vacances resteront gravés !

Au groupe de LMS. Alexis, César, Martin, Paul, Roman, Guilhem, Adrien, Manu, Kevin. Merci à vous les gars, soutien de la première heure. Je suis content d'avoir croisé vos chemins et d'avoir grandi à vos côtés. Je repense à nos années de collégiens, aux ping-pongs endiablés. Tous ces moments inoubliables à Monterminod tels les rois du Monde. Encore merci d'être vous, aussi loin que vous soyez physiquement, vous serez toujours proches de moi quoiqu'il arrive ! *Petite pensée à Fabien quand même.*

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À la Team Gogo. Fradot, François, Val, Alex, Thomas, BG, Perrin, Vincenzo, Nono et Merlin. Il y aurait tellement à raconter… Merci à vous les mecs, merci pour tous ces moments passés sur les bancs de la fac, entre Plan B et Chamois d'Or. On en a vécu des choses fortes durant ces années et je n'oublie rien ! Je suis heureux qu'on ait réussi à construire tous ces souvenirs ensemble ! J'ai quand même réussi à me perdre sur tous les continents avec vous, Prague, Brésil, Irlande… Rien pour rassurer ma mère, mais les vacances semblent désormais plus tranquilles !

'Le long Marces, le loooong'

À la Corponirique. Une belle année de galère, mais tant de souvenirs et de belles choses partagées. Nos évènements plus ou moins catastrophiques qui se sont finalement toujours bien terminés ! Par ma faute, ça nous aura couté quelques centaines d'euros supplémentaires pour la réparation du toit du camion… mais ça valait le coup, non ?

À Annaëlle, Lucien, Mélodie et Madeleine. Merci à vous quatre d'avoir partagé ma vie un peu plus intimement au cours de ces années de galères. Merci de m'avoir supporté, mais surtout d'avoir contribué à tout ça.

À tous les co-externes. Merci à tous ceux que j'ai eu la chance de rencontrer. Merci d'avoir contribué à ces merveilleuses années grenobloises. Merci à la team HH, amis de la première heure avec qui on a réussi à festoyer à peu près partout où c'était permis (ou non).

À Clémentine et Paul. Les meilleurs des meilleurs. Merci à vous deux pour votre amitié et votre amour sans faille. J'ai la chance de partager la garde du jeune Pumpkin avec vous, et c'est un pur bonheur. J'aime être à vos côtés : Limoges, Philippines ou Sri Lanka, je n'ai que de beaux souvenirs avec vous (sauf peut-être Frantz, l'assassin). Merci d'être simplement vous, mes amis.

À Zoé. Merci à toi pour tous ces fous rires et ces bons moments partagés. Tu es une personne solaire et ta bonne humeur quotidienne est contagieuse. Un peu folle sur les bords, mais c'est comme ça qu'on t'aime ! Après tant de lieux découverts ensemble, j'espère un jour découvrir Oberschaeffolsheim (ce nom m'hypnotise…).

À Romane. La plus lyonnaise des stéphanoises (en témoigne l'immatriculation…). Merci d'être aussi vivante que tu l'es, ta gentillesse et ta bonne humeur te caractérisent. Je repense à tous nos éclats de rire et à ces bons moments ensemble. J'espère en vivre encore des milliers comme ça !

À Justine. Merci ma Juju d'être toi. Tant de gentillesse et de bienveillance, je te suis reconnaissant pour tout et suis heureux de te compter parmi mes amis.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À Dino. Merci poto pour tous ces bons moments et ces interludes musicaux, aussi doux soient-ils. Au ski comme à la mer je garde de très bons souvenirs avec toi et j'espère en forger encore pleins d'autres (mais moins de blabla, plus de chèvres) !

À Capucine. Merci à toi pour ta gentillesse et ton humour ! Je te serai éternellement reconnaissait pour cette recette divine de cookies !

À Charles et Dorian, de chez 'Charles et Dorian'. Mes anesthésistes préférés, oui il faut le dire. Merci à vous d'être aussi drôles, gentils et bienveillants. J'adore partager ces moments avec vous mais ça n'empêchera pas de continuer à te mettre des râclées sur l'échiquier mon Dodo.

À Typhaine et Thomas. Merci à tous les deux pour votre bienveillance et votre bonne humeur. Je suis heureux de vous compter parmi mes amis. Encore merci pour votre soutien.

À Imen et Albane. Merci à toutes les deux pour votre gentillesse et d'être aussi souriantes (et d'une douceur incomparable) ! Je vous remercie pour tous ces bons moments partagés !

À Juliette et Cédric. Merci à tous les deux d'être vous, merci pour votre soutien et votre gentillesse !

À Jules, le biker. Merci à toi d'être aussi gentil et tolérant avec nous tous. Un peu de stabilité au sein de cet asile c'est appréciable**.**

À toute la team de Brive. Merci à vous **Luigi, Antonin, Zoé S, Mohamed, Pierre** et les autres fous qui se reconnaissent déjà pour tous ces bons moments, ces coups de fusils et ces folies partagées.

À Lilox et Gaël. Merci à tous les deux de faire partie de nos vies et nous rappeler qu'il existe de belles choses en dehors des murs blancs et délabrés du CHU. Merci pour tous ces moments et ces coups de folies !

À Héloïse et Lucas, le baraqué. Mes compères de promo, je suis heureux de vous avoir rencontrés et d'avoir partagé ces moments de galère avec vous ! J'ai rencontré là deux très belles personnes même si Lucas tu as clairement tenté de nuire à ma vie au Lepr' le premier jour où l'on s'est rencontrés… Merci à vous deux pour tous ces bons moments.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

À Simon. Un mec hors normes, brillant, bienveillant. Un puits de connaissances qui ne cessera de nous épater. Merci d'être aussi indulgent avec nous tous et de ne pas faire (trop) remarquer les années-lumière qui nous séparent de toi ! Je souris encore en repensant à notre première rencontre, en me rappelant que ton premier réflexe a été de nous donner plusieurs bouquins de neuro, bien trop avancés pour nous – la pression fut grande ce jour-là. Reste aussi génial que tu l'es, je te souhaite surtout et évidemment de conserver ton penthouse, qui entre nous, est très convoité !

À Claire et Teddy. Pas facile d'avoir été vos co-internes et maintenant sous vos ordres, mais vous accomplissez cela parfaitement bien ! J'adore partager cette aventure au quotidien avec vous, vous êtes bienveillants et inspirants. Mes deux somnologues préférés, je vous remercie de prendre soin de moi ! Encore merci Teddy d'assumer cette double casquette de chef mais aussi de coach – promis, plus de crampes !

À Abetare, Dora et Joseph. Merci mes chers amis et collègues, j'apprécie de travailler à vos côtés, les journées paraissent moins longues ! J'espère vous recroiser rapidement sur un terrain de Five pour qu'on se règle à la loyale !

À Émilie S, Dylan, Guillaume et Alexandre. Vous remplissez à merveilles ce rôle de co-internes et de DJ, j'apprécie marcher directement dans vos pas, surtout Dylan (vraiment désolé d'avoir copié tout ton parcours). Merci à toi Alex d'avoir pris soin du très jeune interne que j'étais en débarquant à Brive, La Banou s'en souvient encore ! Merci encore à vous quatre !

À Émilie J, Azhar et Baptiste. Je vous remercie vous aussi d'être là au quotidien, on grandit un peu ensemble au fil des années et c'est appréciable de partager ça avec vous. Une pensée particulière à Joffre avec qui je souffrirai les prochains semestres, on formera une belle équipe je l'espère, mais n'oublie jamais que je serai toujours là pour te trahir à nos soirées jeux, au coin du feu de Thiercelieux…

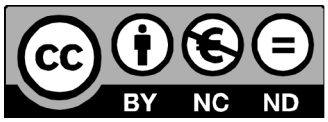
À Elsa, Etienne et Nicolas. Un trio dévastateur mais que j'aime infiniment, merci à vous trois ! Magnan, ta folie ne cessera de m'épater, j'adore partager au quotidien nos boutades répétées, toutes ces références cultissimes, tout en profitant de ta culture musicale – monstre. Merci d'être un soutien pour moi ! Etienne, je te remercie infiniment d'accepter la compagnie du catalan des Alpes, je ne manquerai cependant pas la prochaine occasion pour te laisser sur place après un dribble dévastateur, filant Droit au But. Merci Elsa d'avoir accepté de partager une minuscule partie de ton semestre de vasculaire avec moi, j'ai découvert une très belle personne et c'est génial de partager l'internat avec toi. Je suis quand même ravi d'avoir réussi à t'apprendre à ranger une poubelle !

À Mathilde et Claire. Deux jeunes neurologues en devenir qui nous ont rejoint tout récemment. Le mercato fut bon, j'espère que vous vous plairez au sein de cette très belle équipe que nous formons !

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*



Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AQP4 : Aquaporine-4

AV : Acuité visuelle

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BOC : Bandes oligoclonales

CBA : Cell-based assay

CIS : Syndrome cliniquement isolé

DIS : Dissémination spatiale

DIT : Dissémination temporelle

DMTs : Disease modifying therapies

EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EP : Échanges plasmatiques

FLAIR : Fluid attenuated Inversion Recovery

FLAMES : FLAIR-hyperintense lesions in anti-MOG associated encephalitis with seizures

GHS : Groupes homogènes de séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN : Interférons bêta

IgA : Immunoglobulines de type A

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM : Immunoglobulines de type M

IgIV : Immunoglobulines intraveineuses

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de masse corporelle

ITT : Analyse en intention de traiter

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux / Intraveineuse

JCV : John Cunningham virus

kFLC ou κ-FLC : Chaînes légères kappa

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LCS : Liquide céphalo-spinal

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale et progressive

LT CD4 : Lymphocytes T CD4

LT CD8 : Lymphocytes T CD8

Licence CC BY-NC-ND 3.0

MATHEC : Maladies auto-immunes et thérapie cellulaire

mg *:* Milligrammes

MOG : Myelin oligodendrocyte glycoprotein

MOGAD : Maladie associée aux anticorps anti-myéline-oligodendrocyte glycoprotéine ou MOG-immunoglobulines G (IgG) associated disease

NEDA : No Evidence Of Disease Activity

NFS : Numération formule sanguine

NMO : Neuromyélite optique

NMOSD : Maladie du spectre de la neuromyélite optique ou NMO spectrum disorder

NRF2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

OCT : Tomographie à Cohérence Optique

OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose en Plaque

PCA : Analyse en Composante Principale ou Principal Component Analysis

PEV : Potentiels Évoqués Visuels

PIRA : Progression Independent of Relapse Activity

PL : Ponction lombaire

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRM : Paramagnetic Rim Lesion

pRNFL : Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

S1P1 : Récepteur de type 1 de la sphingosine-1-phosphate

SB : Substance blanche

SC : Sous-cutané / Sous-cutanée

SEP : Sclérose en Plaque

SEP-PP : Sclérose en Plaque de forme primaire progressive

SEP-RR : Sclérose en Plaque de forme récurrente-rémittente

SEP-SP : Sclérose en Plaque de forme secondairement progressive

SIADH : Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

SMR : Service médical rendu

SNC : Système Nerveux Central

SVC : Signe de la veine centrale

SWI : Susceptibility-weighted imaging

Tfh : cellules T auxiliaires folliculaires

VCAM : vascular cell adhesion molecule

VLA-4 : very late antigen-4

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des matières

I. Introduction Générale 33
I.1. Sclérose en Plaque 33
I.1.1. Épidémiologie 33
I.1.2. Physiopathologie et pathogénie 33
I.1.3. Diagnostic 34
I.1.3.1. La dissémination spatiale 35
I.1.3.2. La dissémination temporelle 36
I.1.3.3. Autres biomarqueurs 37
I.1.4. Formes cliniques et évolution 39
I.1.5. Traitements 40
I.1.5.1. Traitements d'efficacité modérée 41
I.1.5.1.1. Interférons 41
I.1.5.1.2. Acétate de glatiramère 41
I.1.5.1.3. Tériflunomide 41
I.1.5.1.4. Diméthylfumarate 42
I.1.5.1.5. Fingolimod 42
I.1.5.1.6. Ponesimod 42
I.1.5.2. Traitements de haute efficacité 42
I.1.5.2.1. Cladribine 42
I.1.5.2.2. Natalizumab 43
I.1.5.2.3. Alemtuzumab 43
I.1.5.2.4. Ocrelizumab 43
I.1.5.2.5. Ofatumumab 43
I.1.5.2.6. Greffe 44
I.2. NMOSD 44
I.2.1. Épidémiologie 44
I.2.2. Physiopathologie et pathogénie 45
I.2.3. Diagnostic et formes cliniques 45
I.2.4. Traitements 50
I.3. MOGAD 51
I.3.1. Épidémiologie 51
I.3.2. Physiopathologie et pathogénie 51
I.3.3. Diagnostic et formes cliniques 53
I.3.4. Traitements 55
I.4. Anti-CD20 et Hypogammaglobulinémie 55
ARTICLE EN FRANÇAIS 59
II. Introduction 62
III. Matériel et Méthodes 63
III.1. Population de l'étude 63
III.2. Collection des données 63
III.2.1. Patients et pathologies 63
III.2.2. Thérapeutiques 64
III.2.3. Infections 64
III.2.4. Dosage sérique des immunoglobulines 65
III.3. Analyses statistiques 65

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.4. Approbation standard des protocoles, enregistrements, et consentement des patients 66
IV. Résultats 67
IV.1. Critère principal : Infections et Hypogammaglobulinémie 72
IV.2. Analyse en clusters 75
V. Discussion 78
VI. Conclusion 82
ARTICLE EN ANGLAIS 83
VII. Introduction 86
VIII. Materials and methods 87
VIII.1. Study population 87
VIII.2. Data collection 87
VIII.2.1. Patients and diseases 87
VIII.2.2. Treatments 88
VIII.2.3. Infections 88
VIII.2.4. Serum immunoglobulin assay 88
VIII.3. Statistical analysis 89
VIII.4. Standard approval of protocols, records and patient consent 89
IX. Results 90
IX.1. Primary endpoint : Infections and Hypogammaglobulinemia 95
IX.2. Cluster analysis 98
X. Discussion 101
XI. Conclusion 105
Références bibliographiques 107
Annexes 120
Serment d'Hippocrate 130

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Association de démyélinisation sous-piale avec des agrégats de cellules B et de l'atrophie corticale. D'après Magliozzi et al. (7)..... 34

Figure 2 : Lésions encéphaliques de la substance blanche et médullaires évocatrices de sclérose en plaque. D'après T. Tourdias pour l'EMC (10) 36

Figure 3 : Prises de contraste évocatrices de SEP. D'après T. Tourdias pour l'EMC (10) 37

Figure 4 : IRM en coupes axiales chez un patient adulte atteint de SEP-RR représentatives du Central Vein Sign (flèche rouge) sur une séquence FLAIR* (A) et d'une Paramagnetic Rim Lesion (tête de flèche rouge) en séquence EPI-phase (B). D'après (14). 38

Figure 5 : Deux phases indépendantes de la maladie d'après les travaux de Leray et al. (19) 40

Figure 6 : Lésion hyperintense intéressant la région de l'area postrema sur des images axiales en T2-FLAIR (B1) et réhaussée par le gadolinium en T1 (B2). D'après les travaux de Banks et al. (75) 47

Figure 7 : Lésions encéphaliques évocatrices de NMOSD en IRM sur des séquences FLAIR ; B : Lésions sus-tentorielles en hypersignaux sur une coupe axiale ; C : Lésions sous-tentorielles en hypersignaux sur une coupe axiale ; E : Lésion diencéphalique et du chiasma optique sur une coupe coronale ; F : Lésion du diencéphale et de l'area postrema sur une coupe sagittale. D'après J. Pique pour l'EMC (79)..... 48

Figure 8 : Lésion médullaire hyperintense en T2, étendue évocatrice de NMOSD en coupe sagittale (C) et aspect de 'bright spotty lesion' sur une coupe axiale en séquence T2 (F). D'après J. Pique pour l'EMC (79) 49

Figure 9 : Modèle d'immunopathologie de la MOGAD proposé par Marignier et al. (95) 52

Figure 10 : IRM cérébrales et médullaires de lésions de MOGAD. D'après les travaux de Uzawa et al. (92) 54

Figure 11 : Schématisation simplifiée du mécanisme d'action du rituximab dans la sclérose en plaque d'après les travaux de Chisari et al. (123) 56

Figure 12 : Flow chart représentant la population de l'étude avec les patients inclus et exclus, répartis par centre et par traitement employé 67

Figure 13 : Diagramme circulaire représentant la répartition des phénotypes cliniques au sein de la population d'intérêt 70

Figure 14 : Diagramme circulaire présentant l'historique des traitements de fond antérieurs à la mise en place de l'anti-CD20. Naïf : Naïf de tout traitement antérieur, Immunosuppresseurs seuls : Au moins un immunosuppresseur a été utilisé antérieurement, Immunomodulateurs seuls : Au moins un traitement immunomodulateur a été utilisé antérieurement, Immunosuppresseurs Immunomodulateurs : Au moins un traitement immunosuppresseur et au moins un traitement immunomodulateur ont été utilisés antérieurement 70

Figure 15 : Diagramme en barre présentant la répartition des différentes localisations des infections 71

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 16 : Histogramme représentant le nombre de patients appartenant aux différents groupes d'IgG, d'IgM et d'IgA à deux moments du suivi (avant initiation du traitement et au dosage pondéral minimal enregistré) – Ig : Immunoglobulines 73

Figure 17 : Courbe de survie de Kaplan-Meier représentant la survenue d'une infection 74

Figure 18 : Courbe de survie de Kaplan-Meier représentant la survenue d'une infection de 75

Figure 19 : Représentation en 2 dimensions de l'analyse en cluster après analyse en composante principale 77

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population d'intérêt 69

Tableau 2 : Données des hospitalisations en lien avec des épisodes infectieux 72

Tableau 3 : Données moyennes des variables constituant les 4 différents clusters établis par algorithme 76

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I. Introduction Générale

I.1. Sclérose en Plaque

I.1.1. Épidémiologie

La sclérose en plaque (SEP) est une pathologie neurologique auto-immune, chronique et incurable du système nerveux central.

Elle débute généralement avant l'âge de 35 ans avec une prédominance féminine (1 : 3) pour la forme rémittente. Dans la forme d'emblée progressive, l'âge de début est plus tardif, aux alentours de 40 ans, et le sex-ratio à 1,1. (1)

L'épidémiologie de la SEP en France est d'autant plus intéressante qu'il s'agît d'un pays intermédiaire en Europe entre les zones de fortes et de faibles prévalences. Les grandes études de cohorte épidémiologiques françaises retrouvent une prévalence qui est estimée à 124 pour 100 000 personnes, distribuée selon un gradient Nord-Sud. (2) L'incidence y est comprise entre 7,7 et 8,8 pour 100 000 habitants. (3)

Cette tendance à l'augmentation de la prévalence et de l'incidence est confirmée sur les dernières études mondiales et européennes. La dernière actualisation retrouve une prévalence estimée à environ 2,8 millions de personnes dans le monde, dont 110 000 en France selon Walton et al, 2020. (4,5)

Cette population qui ne cesse d'être plus importante présente un âge moyen plus élevé. (5)

La SEP représente donc actuellement la première cause de handicap sévère non traumatique chez l'adulte jeune et constitue un réel problème de santé public.

I.1.2. Physiopathologie et pathogénie

L'étiologie n'est à ce jour pas connue mais il est désormais admis qu'il s'agit d'une maladie dysimmunitaire et neurodégénérative survenant chez des patients prédisposés.

Les principales voies d'actions du mécanisme immuno-pathogénique implique l'immunité innée et adaptative.

Les modèles expérimentaux, notamment l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) ont permis de mieux comprendre la complexité de ces différentes voies d'action, ainsi que les nombreux acteurs impliqués. En l'état actuel des connaissances, l'activation périphérique des LT CD4 et leur différenciation vers des phénotypes Th1 et Th17 pro-inflammatoires soutenue par les lymphocytes B conduit à l'emballement de la réaction auto-immune. L'auto-prolifération des lymphocytes T et B auto-réactifs, leur passage à travers la BHE, le recrutement des LT CD8+ cytotoxiques, des macrophages et des cellules microgliales entraînent des infiltrats inflammatoires principalement dirigés contre les protéines de la myéline responsables des lésions pathologiques. Ces données sont amplement soutenues par les travaux notamment anatomo-pathologiques post-mortem réalisés sur les plaques de démyélinisation. (6)

La présence de follicules lymphoïdes ectopiques a été retrouvée chez les patients atteints de SEP essentiellement au sein des lobes frontaux, temporaux et pariétaux en faveur d'une réaction inflammatoire surajoutée circonscrite au SNC. La présence de ces structures particulièrement retrouvées chez les patients ayant une forme progressive expliquerait leur évolution clinique péjorative (Figure 1). (7)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Cela reste une vision simplifiée d'un modèle biodynamique complexe dont les lésions disséminées de la SB du SNC associent : inflammation, démyélinisation, gliose et remyélinisation avec relative préservation des formations axonales. (8)

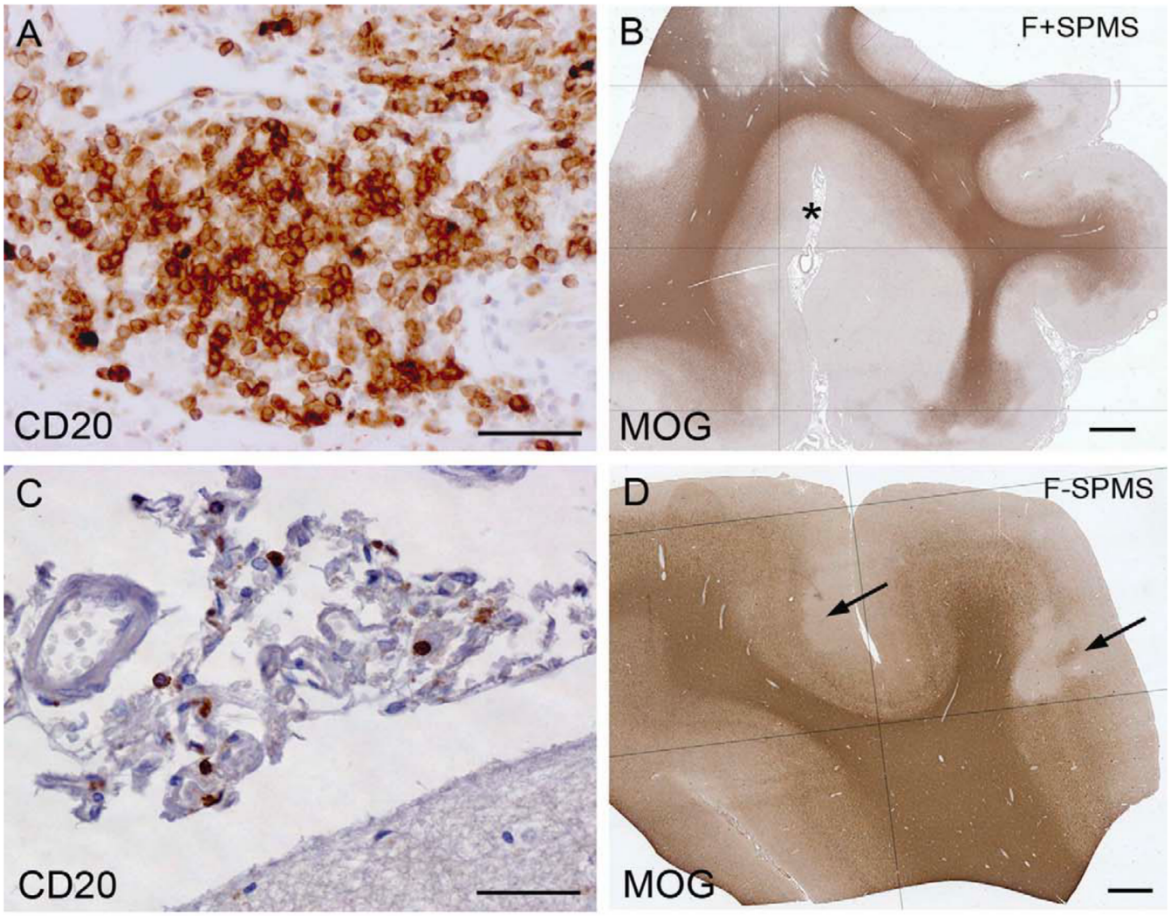


Figure 1 : Association de démyélinisation sous-piale avec des agrégats de cellules B et de l'atrophie corticale. D'après Magliozzi et al. (7)

I.1.3. Diagnostic

Il n'existe pas à ce jour de marqueur paraclinique permettant de poser un diagnostic de certitude de SEP. Le diagnostic est retenu par accumulation d'arguments cliniques et paracliniques compatibles avec la pathologie en l'absence de diagnostic différentiel.

La sclérose en plaque s'exprime par lésions dans les régions éloquentes : du nerf optique, corticales ou juxta-corticales, péri-ventriculaires, sous-tentorielles et médullaires. Cette multitude de régions impliquées entraînent la pléiade de symptômes initiaux pouvant être une porte d'entrée sur la maladie. Il convient au praticien de savoir identifier ces symptômes et syndromes inflammatoires et de les caractériser. Par la suite, l'analyse rigoureuse des examens paracliniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et biologique par étude du liquide cérébrospinal (LCS) à travers la ponction lombaire permet de poser le diagnostic.

Longtemps, la SEP-RR définie par une inflammation disséminée dans le SNC (ou DIS : dissémination spatiale) et dans le temps (ou DIT : dissémination temporelle), reposait sur les critères initialement principalement cliniques de Poser. L'évolution technologique avec des

Licence CC BY-NC-ND 3.0

imageries plus précises, l'avènement de nouveaux biomarqueurs, soutenue par les progrès thérapeutiques a conduit à la révision régulière de ces critères diagnostiques de McDonald par consensus d'experts internationaux.

Leur révision récente en 2024 permet de porter le diagnostic après un premier évènement inflammatoire caractéristique, en l'absence de diagnostic différentiel :

- En cas de lésions caractéristiques dans 4 ou 5/5 des localisations éloquentes
- En cas de lésions caractéristiques dans 2 ou 3/5 des localisations éloquentes à condition de la preuve :
    - d'une DIT,
    - ou d'argument biologique par la présence de BOC ou de chaînes légères kappa dans le LCR (kFLC)
    - ou de la présence de 6 lésions radiologiques centrées par une veine (signe de la veine centrale ou SVC)
- En cas de lésions caractéristiques dans 1/5 des localisations éloquentes à condition de la preuve :
    - d'une DIT ou d'arguments biologiques par la présence de BOC ou de chaînes légères kappa dans le LCR (kFLC)
    - et de la présence de 6 SVC ou 1 lésion présentant un anneau paramagnétique (ou paramagnetic rim lesion ou PRM)

Pour poser le diagnostic chez les patients âgés de plus de 50 ans ou présentant des comorbidités vasculaires ou migraineuses, il conviendra de présenter un argument supplémentaire : DIT, BOC, kFLC, 6 SVC ou au moins une lésion médullaire, afin de limiter les risques d'erreur diagnostique dans cette population. (9)

I.1.3.1. La dissémination spatiale

Actuellement, le critère de dissémination spatiale peut être réuni de deux manières.

La première utilisant la paraclinique s'il est observé à l'IRM cérébrale ou médullaire des lésions caractéristiques dans au moins deux des régions suivantes (Figure 2) :

- Péri-ventriculaire
- Juxta-corticale
- Sous-tentorielle
- Médullaire
- Nerf optique, confirmé soit par visualisation d'une lésion à l'IRM, soit par allongement de l'onde P100 sur les potentiels évoqués visuels, soit par amincissement des couches de la rétines pRNFL sur l'OCT.

Les lésions caractéristiques sont définies comme : en hypersignal T2 ou T2FLAIR, iso ou hyposignal T1 pouvant parfois prendre le contraste. Elles sont ovoïdes, de taille > 3mm et perpendiculaires aux ventricules. Au niveau médullaire, on retrouve ces caractéristiques ovoïdes en coupe sagittale, volontiers triangulaire en coupe coronale, plutôt postérieures et étendues sur 1 à 3 disques intervertébraux.

La seconde possibilité de retenir ce critère est en cas de 2 syndromes cliniques caractérisés faisant rapport à 2 lésions intéressant les 5 topographies citées ci-dessus.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

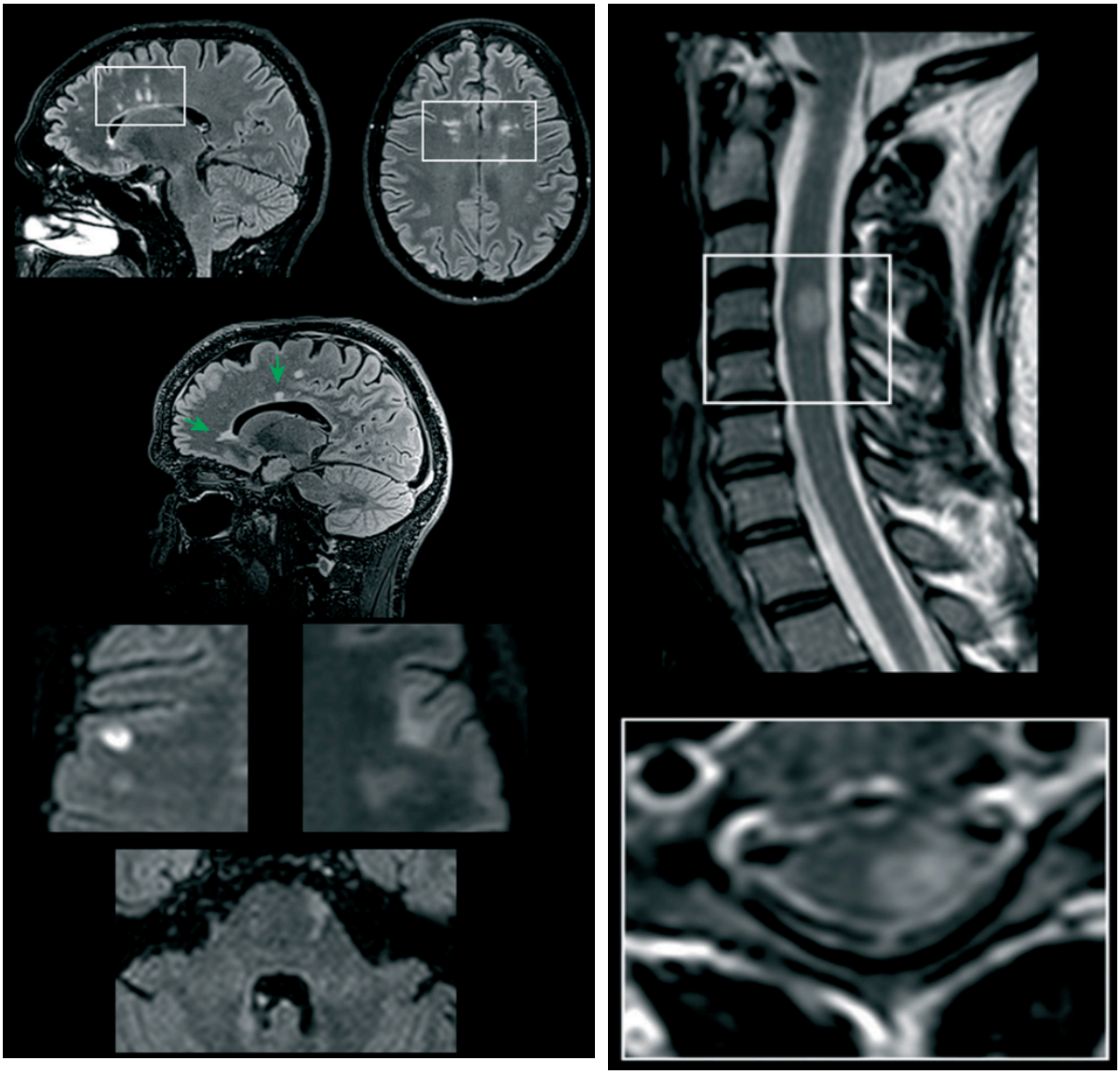


Figure 2 : Lésions encéphaliques de la substance blanche et médullaires évocatrices de sclérose en plaque. D'après T. Tourdias pour l'EMC (10)

I.1.3.2. La dissémination temporelle

La preuve de ce critère repose sur la coexistence de lésions typiques à l'IRM d'âges différents : dont certaines sont réhaussées par le produit de contraste de gadolinium (signant une activité inflammatoire datant de moins de trois mois) et d'autres ne l'étant pas (Figure 3).

Ce critère peut également être réuni par l'apparition de nouvelles lésions typiques dans le cadre du suivi IRM, en comparaison à une IRM de référence.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

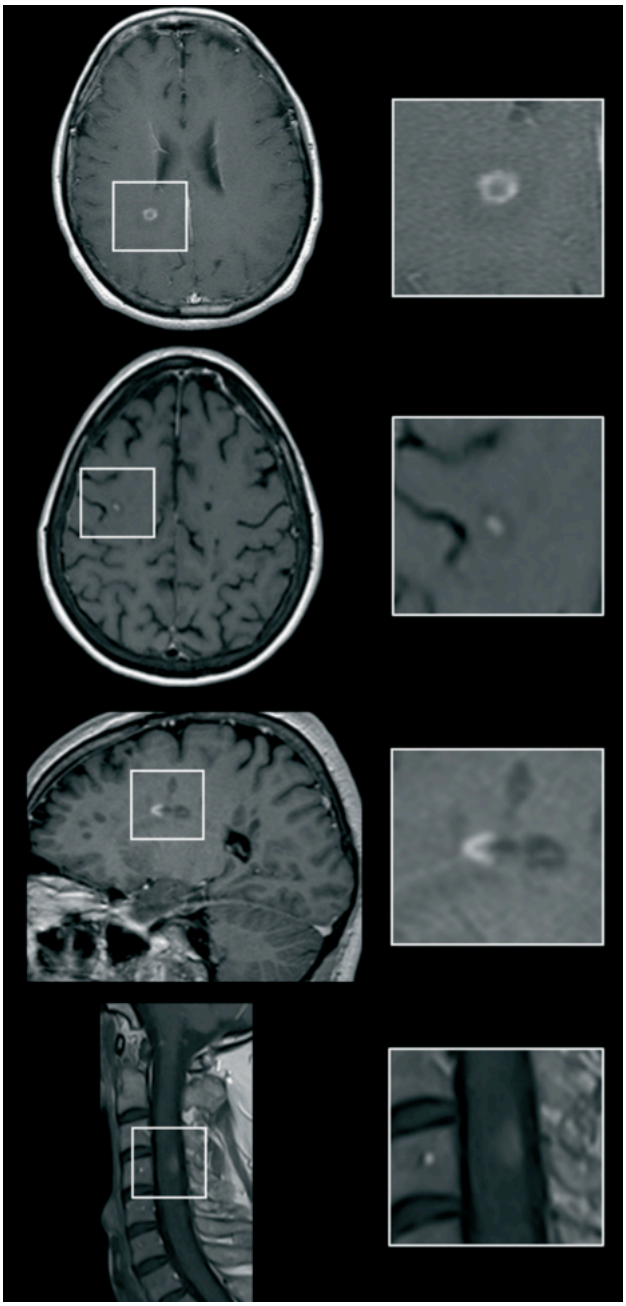


Figure 3 : Prises de contraste évocatrices de SEP. D'après T. Tourdias pour l'EMC (10)

I.1.3.3. Autres biomarqueurs

Biomarqueurs dans le liquide cérébrospinal :

Malgré l'absence de test spécifique permettant le diagnostic de certitude de SEP, la dérégulation du système immunitaire nous a poussé à rechercher des marqueurs biologiques. Depuis plusieurs décennies, nous savons que les patients atteints de SEP présentent volontiers des bandes oligoclonales d'IgG spécifiques au LCR par isoélectrofocalisation. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un marqueur pathognomonique, de nombreuses études ont montré son intérêt comme marqueur diagnostique et la présence de ces bandes oligoclonales fait partie intégrante des critères de McDonald depuis 2017. (11)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Plus récemment, ce sont les chaînes légères kappa (kFLC) dans le LCR synthétisées par les plasmocytes et recherchées par néphélométrie qui ont suscité l'intérêt des équipes de recherche.

Si la recherche de BOC est un marqueur qualitatif, le dosage des kLFC est un marqueur quantitatif, automatisé et fiable. Il n'existe cependant pas de seuil précis permettant de dichotomiser un patient SEP d'un patient non SEP. Cependant, la présence et l'élévation des kFLC est fortement associée à la pathologie. De nombreuses études ont démontré des performances diagnostiques comparables aux BOC. La positivité des kFLC fait donc partie intégrante des derniers critères de McDonald. (12)

Marqueurs IRM :

La performance des nouvelles imageries a permis de caractériser de manière plus précise les lésions de la SEP. Parmi ces caractéristiques, il a été observé que de nombreuses lésions de SEP sont volontiers centrées par une veine sur les séquences de sensibilité magnétique spécifique. De plus, des lésions plus chroniques sont entourées d'un anneau en hyposignal sur des séquences T2* ou SWI de haute qualité (Figure 4). Plusieurs travaux multicentriques, notamment ceux du groupe MAGNIMS, ont démontré la précision diagnostique de ces marqueurs radiologiques, qui ont été intégrés dans les nouveaux critères de McDonald. (13)

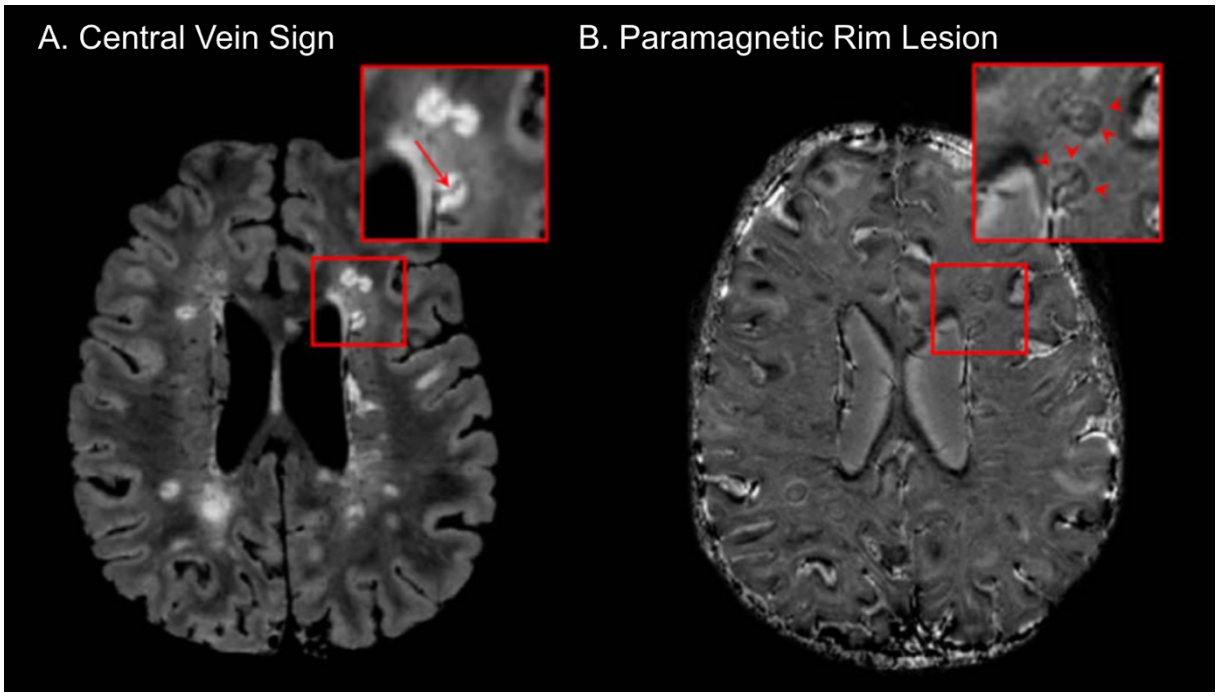


Figure 4 : IRM en coupes axiales chez un patient adulte atteint de SEP-RR représentatives du Central Vein Sign (flèche rouge) sur une séquence FLAIR* (A) et d'une Paramagnetic Rim Lesion (tête de flèche rouge) en séquence EPI-phase (B). D'après (14).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.1.4. Formes cliniques et évolution

On distingue classiquement deux phénotypes initiaux (15,16) :

- La forme récurrente-rémittente (environ 85% à 90% des cas) pouvant évoluer dans un deuxième temps vers une forme secondairement progressive. Cette forme est caractérisée par la survenue de poussées cliniques successives, avec ou sans séquelles.
  Les poussées sont définies comme tout événement clinique monophasique avec des symptômes rapportés par le patient et confirmés par l'examen reflétant une atteinte du SNC focale ou multifocale, durant plus de 24h, survenant en l'absence de fièvre et d'infection. Ces symptômes doivent survenir plus d'un mois après la précédente poussée.

- La forme progressive primaire (environ 10-15% des cas) est définie par une aggravation insidieuse sur plus d'un an, associée à des lésions caractéristiques dans les régions éloquentes de SEP. Le diagnostic, sous réserve d'une progression clinique constatée de plus d'un an, peut être posé selon les mêmes critères de McDonald mentionnés précédemment.

L'évolution naturelle de la maladie sans traitement aboutit généralement à un handicap moteur, sensoriel et/ou cognitif. (17,18)

Les travaux de Leray et de son équipe montrent clairement que, dans les formes récurrentes-rémittentes, la progression du handicap durant la seconde phase est indépendante de celle observée au cours de la première phase (Figure 5). (19)

Les modifications de la transmission de l'influx nerveux, de l'axolemme et de la membrane axonale induites par la démyélinisation deviennent, avec le temps, irréversibles. Ces altérations entraînent une axonopathie sous-jacente, responsable de l'accumulation progressive du handicap dans la phase neurodégénérative.

Ces travaux mettaient déjà en exergue l'intérêt d'un traitement précoce. Le bénéfice d'un traitement précoce sur le pronostic à long terme, le risque de poussée et la progression du handicap a depuis largement été démontré dans la littérature. Notamment plus récemment dans le cadre de la mise en évidence d'une progression en l'absence de poussée (PIRA ou Progression Independent of Relapse Activity) plus importante dans le cadre d'un traitement tardif. (20)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

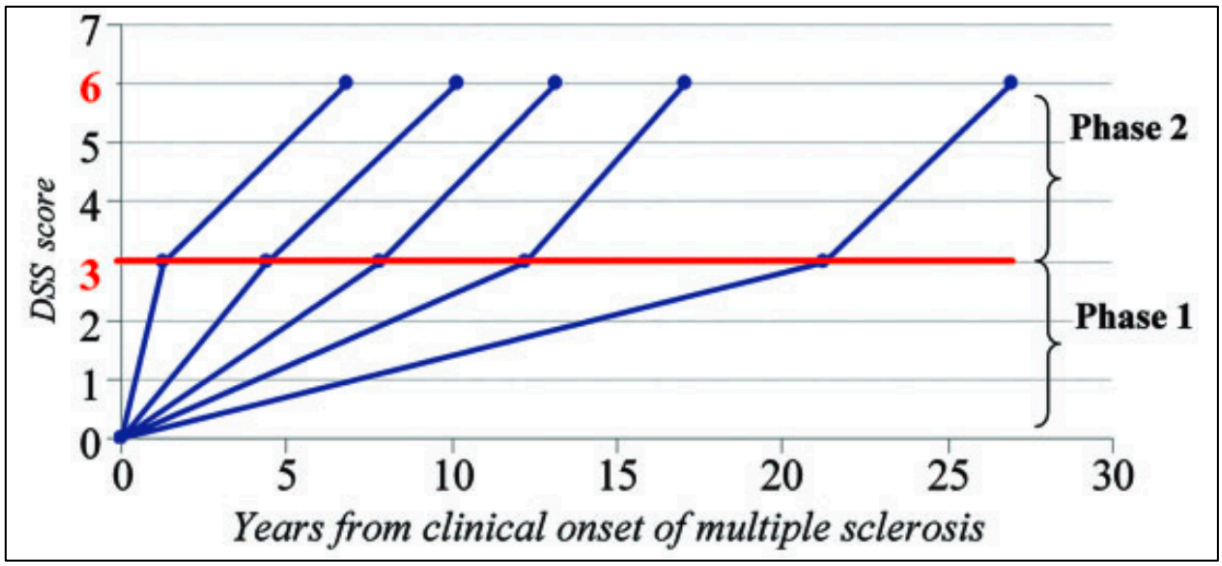


Figure 5 : Deux phases indépendantes de la maladie d'après les travaux de Leray et al. (19)

L'explosion du développement des nombreux traitements de fond de ces dernières années, y compris ceux de très haute efficacité a permis de considérablement modifier l'approche, l'évolution et le pronostic de la maladie.

L'accès à ces traitements et leur délai de mise en place sont désormais des facteurs pronostiques déterminants. (20)

I.1.5. Traitements

La SEP est une pathologie chronique dont le traitement repose sur une prise en charge pluridisciplinaire. On identifie principalement trois axes thérapeutiques : le traitement de la poussée, les traitements symptomatiques et les traitements de fond.

Le traitement de la poussée repose sur les corticostéroïdes à haute dose durant 3 à 5 jours. Il s'agit du seul traitement à ce jour ayant démontré une accélération de la récupération contre placebo. (21)

Le traitement peut être délivré par voie parentérale ou orale à équivalence de dose et de bénéfice observé dans l'étude COPOUSEP. (22)

Dans certains cas réfractaires, la réalisation d'échanges plasmatiques peut être envisagée. Son efficacité a été démontrée sur les poussées sévères de névrite optique. (23) Bien que les bénéfices sur d'autres poussées sévères soient reconnus dans l'expérience et les études observationnelles, la seule étude contre placebo à ce jour n'a pas retrouvé de résultat positif, en raison d'un manque de puissance et de difficultés de recrutement. (24)

Les traitements symptomatiques pour lutter contre les douleurs, la spasticité, la fatigue, les troubles vésico-sphinctériens et cognitifs séquellaires des poussées reposent essentiellement sur une prise en charge pluridisciplinaire faisant intervenir : kinésithérapeute, médecin rééducateur, ergothérapeute, orthophoniste et spécialistes d'organes.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Afin de limiter les séquelles et la progression, de nombreux traitements de fond ont démontré leur efficacité permettant la rémission des poussées inflammatoires. Nous allons les développer en suivant plus en détail.

La disparité reste grande selon la forme de la pathologie puisqu'il n'y a pas de thérapie ciblée à ce jour dans la forme progressive. Cependant, une récente étude de phase II testant un inhibiteur de Bruton tyrosine kinase a permis un ralentissement du handicap redonnant de l'espoir sur de nouvelles thérapeutiques futures. (25)

I.1.5.1. Traitements d'efficacité modérée

I.1.5.1.1. Interférons

Les Interférons bêta (IFN) sont des cytokines naturelles utilisées dans le traitement de la SEP depuis les années 1990. Ces traitements injectables, non immunosuppresseurs, réduisent d'environ un tiers la fréquence des poussées et l'activité inflammatoire à l'IRM. (26)

Les effets indésirables fréquents incluent un syndrome pseudo grippal transitoire, des réactions cutanées (atténuées avec les formulations intramusculaires comme Avonex® ou Plegridy®), des anomalies hématologiques (lymphopénies, élévation des transaminases) nécessitant une surveillance biologique régulière. Des effets indésirables rares mais graves (néphropathies, hépatopathies sévères, microangiopathies thrombotiques, troubles rétiniens et dysthyroïdies) sont décrits dans les RCP.

I.1.5.1.2. Acétate de glatiramère

L'Acétate de glatiramère (Copaxone® et ses génériques) est un traitement immunomodulateur.

Il agit en induisant une tolérance immune vis-à-vis de la myéline, grâce à l'activation de lymphocytes T régulateurs qui modèrent l'auto-immunité. Ce mécanisme représente un exemple rare et remarquable de traitement efficace des maladies auto-immunes par une régulation naturelle.

Son efficacité, comparable à celle des Interférons bêta, réduit la fréquence des poussées et le risque de progression du handicap. Administré par voie sous-cutanée, il peut provoquer des réactions d'hypersensibilité immédiate, généralement bénignes, des réactions locales et des lésions lipo-atrophiques sont également rapportées.

Hormis de rares cas d'hépatotoxicité, sa tolérance est excellente et il ne nécessite pas de surveillance biologique. (27)

I.1.5.1.3. Tériflunomide

Le Tériflunomide (Aubagio®), disponible depuis 2014, agit comme un inhibiteur de la synthèse des bases pyrimidiques, il exerce un effet immunomodulateur empêchant l'emballement de la réaction auto-immune. Administré sous forme d'un comprimé quotidien, il est généralement bien toléré, bien que des troubles digestifs, des troubles cutanés et un amincissement voire une chute transitoire des cheveux puissent survenir au cours des premiers mois de traitement.

Il est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de sa tératogénicité démontrée chez l'animal. Sa longue demi-vie nécessite plusieurs mois pour son élimination complète après arrêt, mais une procédure d'élimination accélérée (cholestyramine ou charbon actif) peut être utilisée, notamment en cas de projet de grossesse ou de changement de traitement. Une

Licence CC BY-NC-ND 3.0

surveillance biologique (NFS, transaminases) est recommandée mensuellement le premier semestre puis de manière trimestrielle ensuite. Rarement, des polyneuropathies ont été rapportées. (28,29)

I.1.5.1.4. Diméthylfumarate

Le Diméthylfumarate (Tecfidera®), agit en modulant le facteur nucléaire NRF2. Il permet la translocation de la protéine Nrf2 au niveau du noyau des cellules lymphocytaires favorisant la régulation de gènes antioxydants et anti-inflammatoires. Il s'administre sous forme de gélules avec une phase d'instauration progressive.

Ses principaux effets secondaires sont cutanés avec des bouffées vasomotrices et des troubles digestifs. Plus rarement, il peut être responsable d'une lymphopénie, parfois prolongée même après l'arrêt du traitement, nécessitant une surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique. (30)

I.1.5.1.5. Fingolimod

Le Fingolimod (Gilenya®), est un modulateur des récepteurs S1P. Il se fixe sur les récepteurs ubiquitaires à la sphingosine des lymphocytes permettant leur séquestration au sein des ganglions. À ce titre, il réduit le nombre de lymphocytes circulants sans entrainer leur apoptose.

Les études de phase III, FREEDOMS et TRANSFORM ont comparé les données d'efficacité et de tolérance du fingolimod versus placebo, puis INFβ. (31,32)

Son initiation se réalise en secteur médicalisé compte tenu des risques de bradycardie ou de bloc auriculoventriculaire. Les effets secondaires incluent lymphopénie, hypertension, œdème maculaire. La recrudescence d'infections a pu être constatée, ainsi que certains cas de néoplasie médié par HPV, rarement des cas cryptococcoses été rapportés. Le traitement expose également à un rebond d'activité à l'arrêt, du fait de son mécanisme.

I.1.5.1.6. Ponesimod

Traitement récent, autorisé depuis 2022, le Ponésimod (Ponvory®), modulateur spécifique des récepteurs S1P1, a le même mécanisme d'action que le Fingolimod. Il a montré une efficacité supérieure au Tériflunomide sur les poussées cliniques et les lésions IRM. (33)

L'efficacité et les effets secondaires semblent similaires, à l'exception d'une meilleure tolérance cardiaque facilitant l'initiation. Il présente par ailleurs une demi-vie plus courte.

I.1.5.2. Traitements de haute efficacité

I.1.5.2.1. Cladribine

La Cladribine (Mavenclad®) est un traitement inducteur séquentiel indiqué dans les SEP récurrentes très actives de SEP. Administrée sous forme de comprimés pendant 1 semaine à deux reprises à un mois d'intervalle, ce schéma est répété un an plus tard.

Ce traitement permet d'obtenir un pourcentage notable de patients atteignant le statut NEDA, y compris chez les patients de plus de 40 ans. (34)

Cependant il s'agit d'un traitement immunosuppresseur exposant à un risque infectieux accru via son mécanisme d'action entraînant temporairement une lymphopénie nécessitant parfois une prophylaxie par COTRIMOXAZOLE et VALACICLOVIR si le seuil de CD4 devient inférieur

Licence CC BY-NC-ND 3.0

à 250/mm^3. Ce traitement n'est actuellement pas recommandé en première ligne et son indication doit être validée en RCP.

I.1.5.2.2. Natalizumab

Le Natalizumab (Tysabri®), commercialisé depuis 2007, est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 se liant au VLA-4 (very late antigen-4), et plus particulièrement à la sous-unité alpha de l'intégrine α4β1 des lymphocytes. C'est cette intégrine qui se lie aux molécules d'adhésion VCAM (vascular cell adhesion molecule) permettant la transmigration lymphocytaire à travers la BHE. Par ce mécanisme, les lymphocytes T CD4, CD8, Th1, Th17, B et certains macrophages ne peuvent pas traverser la BHE.

Il est administré par perfusion IV ou injection SC mensuelle. (35,36)

Indiqué pour les formes très actives ou en seconde ligne après échec d'un traitement de fond. Son utilisation est limitée par le risque de LEMP, principalement chez les patients séropositifs au JCV, dont le risque est stratifié selon l'index JCV, les antécédents de traitements immunosuppresseurs, la durée du traitement et l'âge. Une surveillance semestrielle de la sérologie JCV est donc recommandée.

L'efficacité et la tolérance sont par ailleurs excellentes. Parmi les effets indésirables rares figurent des infections herpétiques, des réactions anaphylactoïdes et des troubles hépatiques ou hématologiques.

I.1.5.2.3. Alemtuzumab

L'Alemtuzumab (Lemtrada®) est un traitement de haute efficacité autorisé en Europe. Comparé à l'IFN-bêta 1a, il présente une efficacité proche des anticorps anti-CD20 sur le risque de poussées et la progression du handicap, bien que les résultats sur l'activité IRM soient légèrement inférieurs. (37)

En France, son remboursement est limité en raison d'un service médical rendu (SMR) jugé modéré selon la HAS, lié à de graves effets indésirables (cardiovasculaires, hépatites et maladies auto-immunes). Le risque infectieux est notable incluant des infections herpétiques et des listérioses méningées.

I.1.5.2.4. Ocrelizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti-CD-20 ayant obtenu son AMM en 2018 pour les SEP-RR sévères suite aux résultats des études OPERA I (versus placebo) et OPERA II (versus IFN bêta-1a). La liaison de ces anticorps aux lymphocytes B entraine leur élimination par phagocytose et cytotoxicité directe.

Malgré les résultats de l'étude ORATORIO, ce traitement n'a pas l'AMM dans la SEP-PP. (38,39)

Les principaux effets secondaires concernent les complications infectieuses et néoplasiques.

I.1.5.2.5. Ofatumumab

Le Kesimpta® (Ofatumumab) est un anticorps monoclonal anti-CD20 humain disponible depuis 2021 en France et s'administrant par voie SC de manière hebdomadaire le premier mois puis de manière mensuelle. Sa tolérance est bonne avec peu de réactions locales, souvent un syndrome pseudo-grippal après la première injection. Ce traitement est indiqué

Licence CC BY-NC-ND 3.0

dans les formes actives de SEP (SEP-RR ou SEP-SP). Il a démontré une efficacité comparable à l'Ocrelizumab bien que non comparé directement. Le Kesimpta s'est également révélé supérieur au Tériflunomide sur la réduction des poussées, la progression du handicap et l'activité IRM dans la cadre de SEP-RR. (40)

Son effet immunosuppresseur semble moindre que celui des autres anti-CD20, notamment avec une absence de diminution des IgG et des neutropénies très rares. Sa demi-vie plus courte entraîne une déplétion lymphocytaire B moins prolongée (normalisation médiane à 6 mois, contre 9 mois pour l'Ocrelizumab).

Il est recommandé de mettre à jour le calendrier vaccinal, notamment contre l'hépatite B, avant l'instauration du traitement.

I.1.5.2.6. Greffe

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a montré une efficacité remarquable depuis la fin des années 2010, avec une suppression quasi complète de l'activité inflammatoire sur le risque de poussées cliniques et les lésions à l'IRM. Toutefois, une progression du handicap reste possible, limitant le bénéfice aux formes précoces et inflammatoires actives. (41–43)

La survie sans preuve d'activité de la maladie à 5 ans est estimée entre 60 et 70 %, comparée à des taux de NEDA à 2 ans de 37 % avec le Natalizumab (AFFIRM), 47 % avec l'Ocrelizumab (OPERA) et 42 % avec l'Ofatumumab (ASCLEPIOS). (44,45)

L'amélioration des protocoles a réduit la mortalité à environ 1 %, rendant cette procédure plus sûre, tout en restant conséquente et non sans risque, notamment infectieux.

Les indications concernent principalement des patients avec une forte activité inflammatoire persistante malgré les traitements de haute efficacité. La prise en charge nécessite une validation en RCP SEP et en RCP nationale MATHEC après bilan complet.

Sont présentés sous forme de tableau dans l'annexe 2, l'ensemble de ces traitements, leurs dates de mise sur le marché, leurs posologies ainsi les principaux résultats de leurs études pivots respectives.

I.2. NMOSD

I.2.1. Épidémiologie

La maladie du spectre de la neuromyélite optique (NMOSD) est une maladie rare, appartenant aux maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC. Découverte par Devic en 1894, elle a longtemps été considérée comme une forme atypique et particulière de SEP. (46)

La distinction entre NMO et SEP est de nos jours cruciale, car le pronostic et les traitements sont différents.

Comme la sclérose en plaque, la NMO intéresse plus volontiers les patients de sexe féminin. L'âge moyen de début de la maladie est de 40 ans bien qu'elle puisse survenir à tout âge ; les formes pédiatriques et tardives restent cependant rares. (47,48)

Sa prévalence est estimée à 0,7-0,9 pour 100 000 personnes en Europe, mais elle est plus élevée dans certaines régions du monde comme les Caraïbes (2,5 pour 100 000). Une sur-représentation de la maladie chez les patients d'origine africaine a également été démontrée. (49)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.2. Physiopathologie et pathogénie

L'AQP4 est une protéine gliale ubiquitaire du système nerveux central, exprimée par les astrocytes et impliquée dans le transport de molécules d'eau. Sa dysrégulation peut dès lors altérer l'interaction entre les astrocytes et l'endothélium. Elle est particulièrement surexprimée dans la moelle épinière, les nerfs optiques ainsi que les régions péri-épendymaires.

L'AQP4-IgG cible le canal hydrique AQP4, principalement localisé au niveau des pieds astrocytaires, au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le facteur déclenchant de la production des anticorps anti-AQP4 reste à ce jour inconnu. Appartenant majoritairement à la sous-classe IgG1, cet anticorps est produit par les cellules B périphériques, notamment les plasmoblastes. Par ailleurs, le rôle de l'interleukine IL-6 dans l'activation des cellules T et la survie des plasmoblastes est bien établi. Aussi les connaissances actuelles de la physiopathologie exacte suggèrent que la perturbation de la BHE semble essentielle pour permettre aux anticorps d'accéder à leur cible astrocytaire. L'interleukine-6 serait donc, entre autres, impliquée dans la dysrégulation de la BHE observée dans la NMO. (50–53)

Les cellules T auxiliaires folliculaires (Tfh), dont le nombre est augmenté chez les patients atteints de NMOSD, jouent un rôle clé dans l'activation des cellules B, illustrant ainsi l'intervention de l'immunité humorale. Dans les NMOSD AQP4-IgG+, les interférons de type I stimulent l'expression de facteurs pro-inflammatoires (IL-6, IL-12p40) par les cellules B activées, favorisant ainsi la prolifération des cellules Th17. Ces dernières, ainsi que leurs cytokines associées, jouent un rôle essentiel dans l'immunopathogenèse des NMOSD, contribuant au développement des lésions inflammatoires. (54–56)

L'IL-6, en particulier, occupe un rôle central dans la pathogenèse des NMOSD : elle induit l'inflammation, provoque des dommages astrocytaires, altère la BHE et stimule la production d'anticorps anti-AQP4. (52,57–59)

Dans les lésions aiguës de NMOSD, la fixation des IgG anti-AQP4 provoque l'activation du complément et le dépôt périvasculaire d'IgG mettent en évidence l'importance de l'immunité humorale, notamment via le complément, dans la destruction des antigènes périvasculaires.

Les dommages induits entrainent la destruction des astrocytes et des lésions neuronales secondaires. Ce mécanisme, impliquant des lésions collatérales dues au complément, joue un rôle clé dans les dommages neuronaux précoces et irréversibles, contribuant au mauvais pronostic des NMOSD. La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques a permis des avancées thérapeutiques majeures en ciblant l'immunité humorale et le complément. (60–62)

I.2.3. Diagnostic et formes cliniques

Les premiers critères de 2006 ont intégré la détection des anticorps anti-AQP4, identifiés un an auparavant, en complément de lésions encéphaliques ou médullaires non évocatrices de sclérose en plaque typique. (63)

En 2007, apparait le terme de NMOSD afin de considérer les patients présentant des lésions cérébrales, diencéphaliques ou du tronc cérébral spécifiques. (64)

La pathologie est caractérisée par la détection d'anticorps dirigés contre l'AQP4 dans le sérum (70 à 80% des cas), bien que des formes séronégatives existent. Ce concept de pathologies du spectre, ainsi que l'existence d'authentiques cas de patients séronégatifs, a conduit à

Licence CC BY-NC-ND 3.0

l'élaboration de critères diagnostiques consensuels, édités et publiés en 2015 par l'équipe de Wingerchuk. (65)

Ainsi le diagnostic peut être retenu en cas d'évènement clinique évocateur et d'une positivité des anticorps anti-AQP4, évalués par cell-based assay (ou CBA). Ces anticorps présentent une utilité exclusivement diagnostique avec de bonnes performances (sensibilité 70% et spécificité 100%). En l'absence de positivité des anticorps, le diagnostic peut néanmoins être retenu en présence d'au moins deux évènements cliniques évocateurs, corroborés par les résultats IRM. (63,66) (Annexe 2)

La ponction lombaire retrouve généralement une pléiocytose modérée, essentiellement lymphocytaire, parfois panachée. La protéinorachie peut être augmentée, parfois à des taux supérieurs à 1,00 g/L. Un profil oligoclonal n'est retrouvé que dans moins de 20% des cas. (67)

A ce jour, aucune forme progressive de la maladie n'a été rapportée. La maladie évolue sur un mode de rechutes, dont les séquelles conduisent à une accumulation du handicap. Les poussées sont souvent sévères avec des symptômes invalidants et une récupération souvent partielle. Le taux de rechutes annuelles semble similaire entre les patients séropositifs et ceux séronégatifs. Les patients séropositifs semblent cependant progresser plus rapidement vers un handicap sévère, parfois défini dans la littérature comme un EDSS > 6.0. (68)

À ce jour, les données sur les facteurs pronostiques restent limitées, mais l'âge de début de la maladie et certains facteurs génétiques semblent jouer un rôle majeur dans l'évolution phénotypique. (69)

Les déficits visuels permanents sont plus fréquents dans les NMOSD associées aux anticorps anti-AQP4 que dans les MOGAD. La névrite optique, symptôme fréquent, peut être bilatérale, souvent de localisation plus postérieure, elle peut atteindre le chiasma optique. Une proportion plus élevée de patients conserve des déficits sévères après des épisodes de névrite optique. Le risque de conserver une AV <1/10e à long terme est estimé à environ 50 %. (70–72)

L'atteinte médullaire semble intéresser préférentiellement l'étage cervical haut. Les atteintes longitudinales étendues, rapportées dans la MOGAD, sont également décrites dans la NMOSD. Les atteintes sont sévères, des cas de lésions s'étendant jusqu'à l'étage bulbaire et menaçant le pronostic vital ont été rapportés (Figure 8). (65,73,74)

Les atteintes du tronc cérébral sont diverses (troubles oculomoteurs avec diplopie, atteintes bulbaires, atteintes vestibulaires). Le syndrome de l'area postrema (centre réflexe émétique), révélé par des nausées, des vomissements et/ou un hoquet incoercible, est caractéristique de la NMOSD. L'IRM identifie des lésions d'allure inflammatoire intéressant le plancher du quatrième ventricule, une zone riche en canaux AQP4 (Figure 6). (75,76)

Des syndromes diencéphaliques et hémisphériques sont également rencontrés dans cette pathologie. On observe des troubles du sommeil (narcolepsie, hypersomnie), ainsi que des troubles du comportement alimentaire. Des troubles de la thermorégulation sont également rapportés, tout comme le SIADH, responsable d'une hyponatrémie parfois sévère. (77,78)

Sont présentées dans la Figure 7 des lésions encéphaliques évocatrices de NMOSD.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

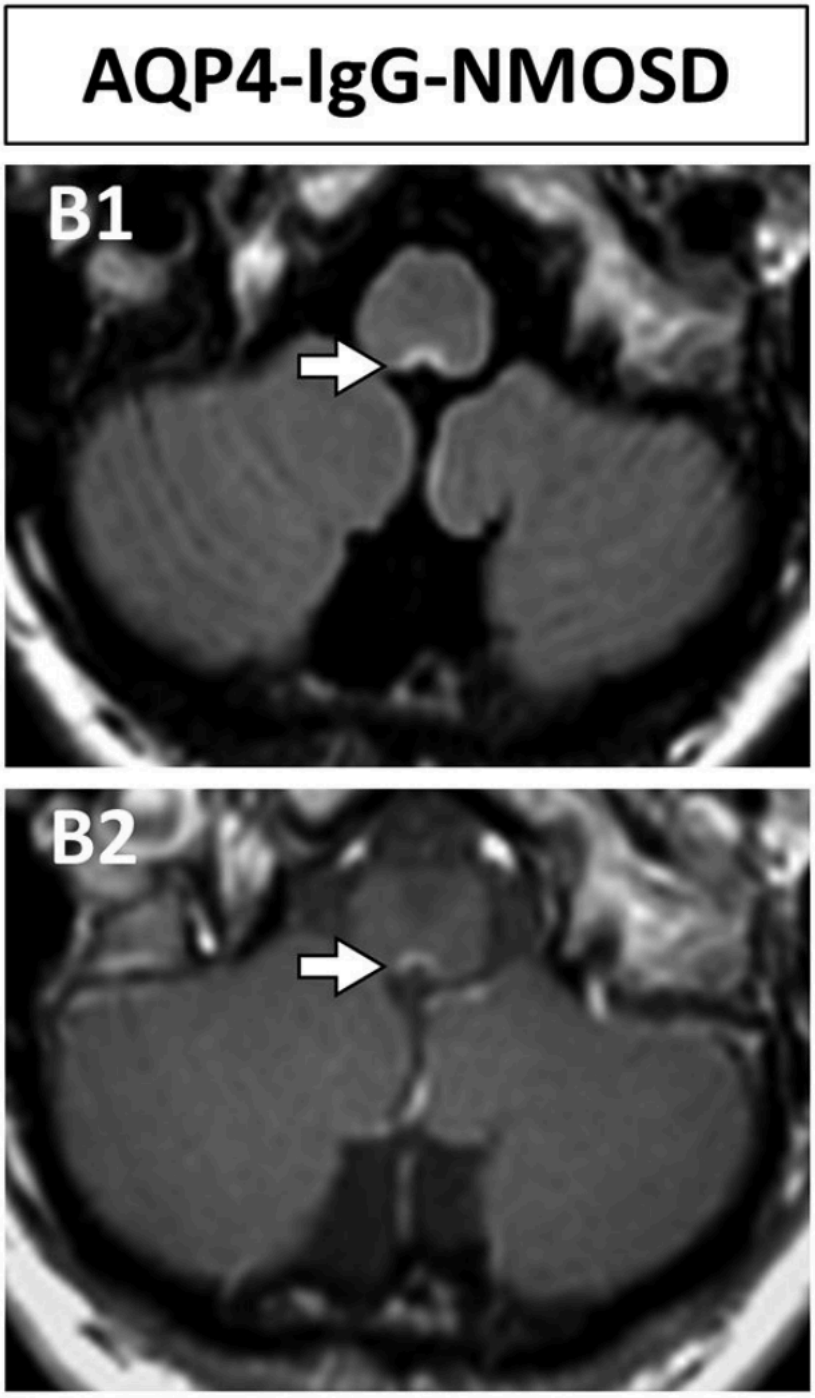


Figure 6 : Lésion hyperintense intéressant la région de l'area postrema sur des images axiales en T2-FLAIR (B1) et réhaussée par le gadolinium en T1 (B2). D'après les travaux de Banks et al. (75)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

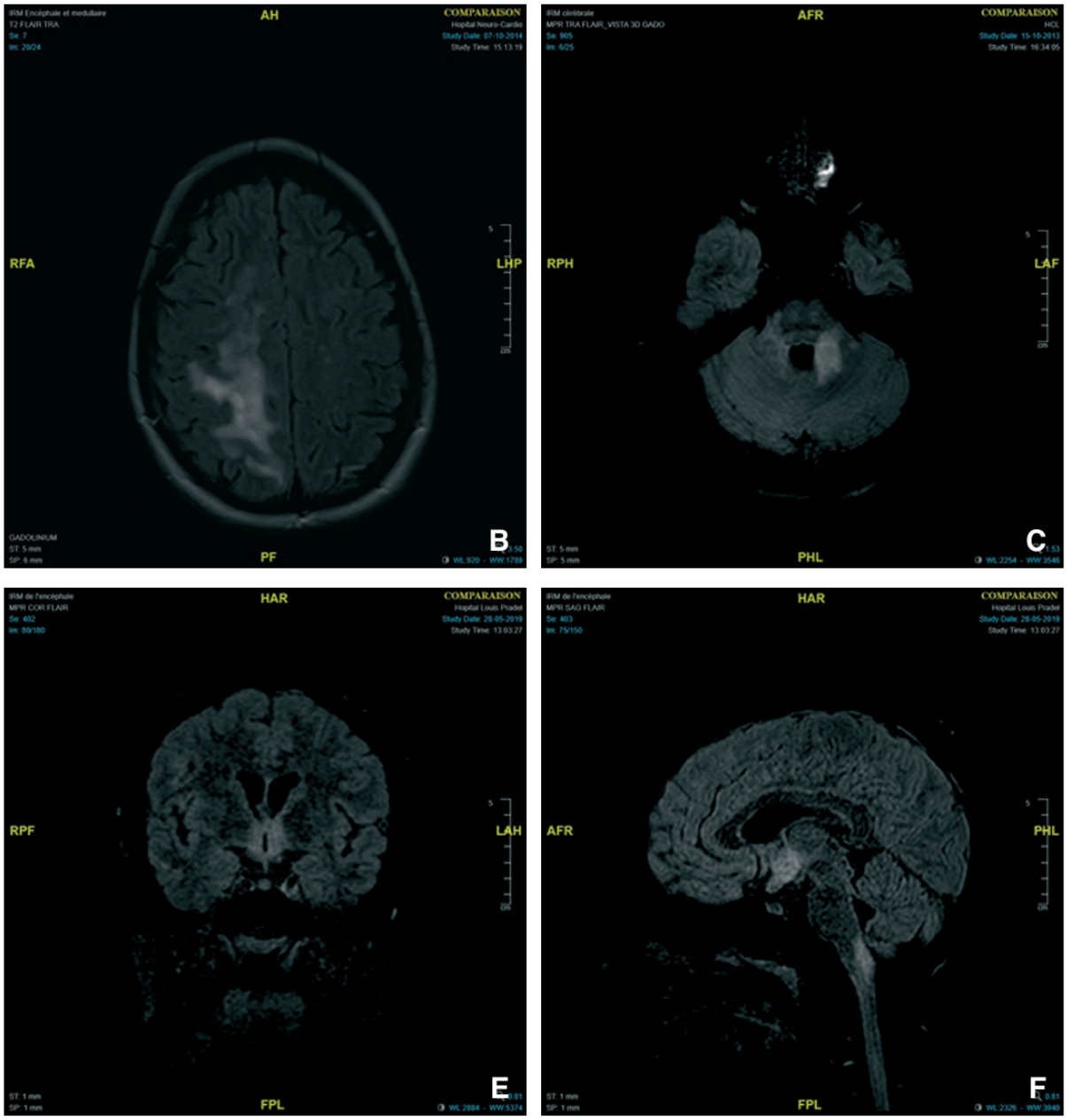


Figure 7 : Lésions encéphaliques évocatrices de NMOSD en IRM sur des séquences FLAIR ; B : Lésions sus-tentorielles en hypersignaux sur une coupe axiale ; C : Lésions sous-tentorielles en hypersignaux sur une coupe axiale ; E : Lésion diencéphalique et du chiasma optique sur une coupe coronale ; F : Lésion du diencéphale et de l'area postrema sur une coupe sagittale. D'après J. Pique pour l'EMC (79)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 8 : Lésion médullaire hyperintense en T2, étendue évocatrice de NMOSD en coupe sagittale (C) et aspect de 'bright spotty lesion' sur une coupe axiale en séquence T2 (F). D'après J. Pique pour l'EMC (79)

La probabilité de récupération ad integrum dans les suites d'une poussée de NMOSD est d'autant plus importante qu'un traitement précoce et efficace a été instauré. Ce qui souligne l'importance d'une approche thérapeutique forte et urgente. (23)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.4. Traitements

Il a été démontré qu'après un premier évènement démyélinisant, les personnes atteintes de NMOSD AQP4+ sont à risque de rechutes en l'absence de traitement d'entretien. (80)

Les poussées sont généralement sévères laissant souvent des séquelles majeures, et ce dès la première poussée. Le traitement d'attaque par corticostéroïdes à fortes doses est actuellement recommandé, améliorant ainsi le pronostic fonctionnel. (81)

Compte tenu de la sévérité de la maladie et d'une corticothérapie souvent insuffisante, il parait licite d'envisager la réalisation rapide d'échanges plasmatiques (EP). Des données récentes rapportent une grande efficacité des EP. Leur initiation rapide, en complément du traitement par corticoïdes est corrélée à un meilleur pronostic fonctionnel en comparaison à une corticothérapie seule. (82)

L'évolution de la pathologie est très péjorative en l'absence de traitements adaptés, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce et de l'introduction rapide d'une immunothérapie dès le diagnostic confirmé. Les traitements immunosuppresseurs conventionnels ont beaucoup été utilisés dans cette maladie avec de bons résultats. Le Rituximab, le Mycophénolate mofétil et l'Azathioprine ont été historiquement utilisés dans le traitement de fond de la pathologie. (83,84)

Le Rituximab est actuellement le traitement le plus utilisé en France dans cette maladie bien que ce traitement ne possède pas l'AMM dans cette indication. Un effet bénéfique sur la prévention des poussées a également été démontré dans un essai contrôlé randomisé contre placebo en association avec une corticothérapie. (85,86)

L'Inebilizumab, ciblant le marqueur CD19, a été développé afin de bloquer la réponse humorale pathogène en agissant sur le plasmablaste (CD19+, CD20-). La littérature rapporte une efficacité du traitement en termes de réduction des poussées (réduction de 69,3% par rapport au placebo) et de limitation du risque du handicap. Les effets indésirables sont principalement d'ordre infectieux. (87)

L'Eculizumab a montré son efficacité sur la réduction des poussées dans un essai de phase III. Ce traitement apparaît comme l'un des plus efficace dans la pathologie, ayant montré des résultats exceptionnels. La réduction du taux de rechute est de 92,6% chez les patients AQP4+, y compris ceux non répondeurs à un premier traitement par rituximab. L'Eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, développé à la suite des découvertes sur l'implication du système du complément dans la physiopathologie de la NMOSD. Le principal risque associé est infectieux, notamment lié aux germes encapsulés (méningocoque, pneumocoque, Haemophilus influenzae). (88)

La seconde voie pro-inflammatoire impliquée dans la physiopathologie de la NMOSD est celle de l'interleukine 6 (IL-6). L'IL-6 joue un rôle clé dans la survie des lymphocytes B et la production d'anticorps anti-AQP4, grâce à son interaction avec son récepteur exprimé sur les plasmoblastes. Des concentrations élevées d'IL-6 ont été détectées dans le sérum et le LCR des patients atteints de NMOSD. L'efficacité du Tocilizumab (bloqueur le récepteur de l'IL-6) a été démontrée dans des cohortes rétrospectives. Cela a conduit au développement du Satralizumab dont les essais de phase III ont confirmé l'efficacité dans cette indication. Les essais SAKURASKY ont montré une réduction du taux de rechute de 79% en monothérapie ou 80% en bithérapie. (89)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.3. MOGAD

I.3.1. Épidémiologie

La maladie associée aux anticorps anti-myéline-oligodendrocyte glycoprotéine (MOGAD) est une pathologie touchant préférentiellement l'adulte jeune, avec un sex ratio de 1. Cependant, certaines études suggèrent une légère prédominance féminine. (90,91)

L'âge médian lors du premier évènement démyélinisant est 30 ans. (92)

L'incidence et la prévalence précises restent à déterminer, mais certaines études laissent tout de même à suggérer une plus forte prévalence des anticorps anti-MOG comparativement aux anticorps anti-AQP4. (93,94)

La maladie semble être répartie de manière uniforme à l'échelle mondiale, sans qu'aucune zone géographique de prévalence accrue n'ait été identifiée à ce jour. Aucun groupe racial ne semble présenter une susceptibilité particulière au diagnostic de MOGAD, contrairement à la NMOSD. (95–97)

I.3.2. Physiopathologie et pathogénie

La MOGAD est une pathologie inflammatoire, auto-immune, d'identification récente et se manifestant par une démyélinisation du SNC. Il s'agit d'une pathologie rare dans laquelle il existe un chevauchement phénotypique avec la SEP ou les troubles du spectre de la neuromyélite optique associés aux anticorps anti-aquaporine 4. (95)

Un faisceau d'arguments biologiques, cliniques et radiologiques permet aujourd'hui de bien faire la distinction entre ces maladies. Cette différenciation avec les autres pathologies inflammatoires du SNC est cruciale compte tenu d'une évolution et d'une prise en charge différente, avec des réponses attendues différentes aux thérapeutiques.

Concernant la MOG, il s'agit d'une protéine entrant dans la composition de la myéline du système nerveux central, quantitativement mineure elle est et produite par l'oligodendrocyte. Sa fonction précise n'est pas entièrement connue, mais cette protéine semble être impliquée dans la complétude et le maintien de la gaine de myéline ainsi que dans la communication intercellulaire. Son rôle dans la structure gliale et neuronale paraît toutefois secondaire. (95,98)

La réponse auto-immune dirigée contre la protéine MOG est bien établie comme un modèle expérimental d'inflammation démyélinisante du système nerveux central. L'immunisation de lymphocytes T de souris avec la protéine MOG a permis de développer le modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Dans ces modèles, la réaction immunitaire anti-MOG est principalement médiée par les lymphocytes T, avec une implication moindre du complément. (99)

Par ailleurs, les travaux réalisés chez des patients séropositifs ont permis d'identifier des lésions caractérisées par des infiltrations massives de macrophages périvasculaires phagocytant des débris de myéline riches en MOG, associés à des cellules T CD4+ (cellules qui pourraient être impliquées dans la reconnaissance et l'activation contre des épitopes spécifiques de MOG, contribuant ainsi au ciblage sélectif de la myéline). (100)

Bien que les autoanticorps MOG-IgG1 soient capables d'activer le complément, leur rôle exact dans la pathogenèse de la MOGAD reste débattu. MOG-IgG possède une faible affinité pour C1q, suggérant des mécanismes pathogéniques autres que l'activation du complément.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Cependant, des dépôts de complément autour des vaisseaux, des taux sériques élevés de complément et une cytotoxicité médiée par le complément ont été rapportés. En effet des modèles expérimentaux ont confirmé une démyélinisation induite par MOG-IgG dépendante du complément, sans activer de manière notable les cellules T pathogènes via C1q. Cela suggère une pathogenèse combinant des mécanismes dépendants et indépendants du complément (Figure 9). (73,101,102)

Les anticorps pathogènes sont produits par les cellules B périphériques et pénètrent le SNC via la rupture de la BHE, dont la destruction est en partie médiée par l'IL-6. Les MOG-IgG ciblent préférentiellement les oligodendrocytes, induisant une démyélinisation focale en agissant en complément d'autres cellules inflammatoires, d'interleukines pro-inflammatoires et du système de complément à minima. (100,101)

Les cellules B, bien que détectées dans les lésions des maladies associées aux anticorps anti-MOG, sont significativement moins nombreuses que les cellules T. Cette observation contraste avec les troubles du spectre de la neuromyélite optique, où les cellules B jouent un rôle central, et avec la SEP, caractérisée par la présence de follicules lymphoïdes ectopiques riches en cellules B CD20+ notamment dans les méninges. (100)

Les progrès des techniques d'immunologie, notamment celles s'intéressant aux conformations de la protéine, telles que le live cell-based assay (CBA), ont permis de mieux caractériser la pathologie humaine associée à cet auto-anticorps, révélant ainsi que ces anticorps anti-MOG sont liés à une démyélinisation présentant un phénotype distinct de celui de la SEP. (95)

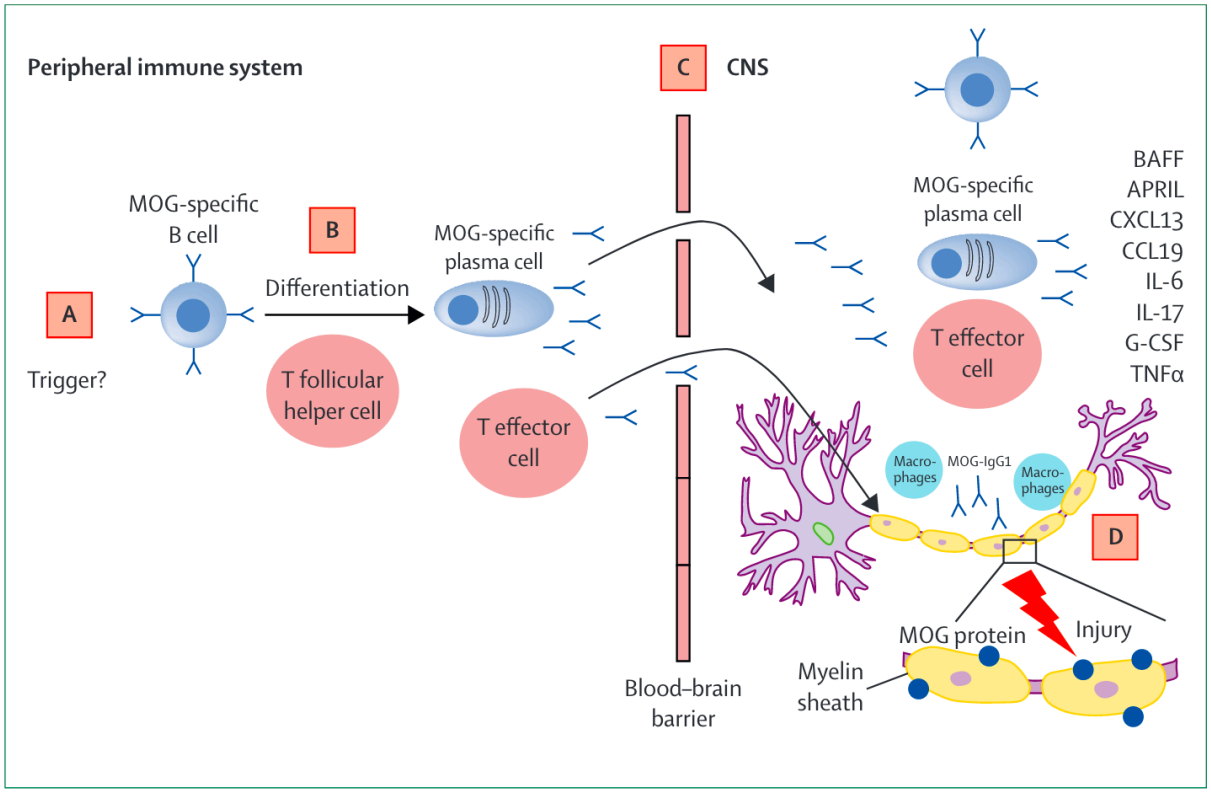


Figure 9 : Modèle d'immunopathologie de la MOGAD proposé par Marignier et al. (95)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.3.3. Diagnostic et formes cliniques

Les présentations cliniques sont variées, la névrite optique étant la plus fréquente chez l'adulte, comme le démontre l'étude de cohorte MOGADOR. (90) Elle est souvent sévère à la phase aiguë, l'atteinte étant préférentiellement antérieure et bilatérale, comparativement à la SEP. La récupération après traitement de la phase aiguë est robuste ; en effet, certaines séries estiment que seulement 5 à 14 % des patients conservent une acuité visuelle inférieure à 6/10, indiquant qu'une majorité récupère une acuité visuelle fonctionnelle. (92,103–105)

L'atteinte médullaire semble également se distinguer de celle caractéristique de la SEP, avec des atteintes souvent longitudinales (plus de 3 étages vertébraux consécutifs) et extensives, bien que les myélites dites 'courtes' ne soient pas rares (40 % selon certaines séries). Les lésions prédominent à l'étage cervico-thoracique mais peuvent également intéresser le cône médullaire. L'évolution vers l'atrophie médullaire est rare dans la MOGAD (Figure 10). (92,106–108)

Les atteintes de l'étage encéphalique sont également variées : syndrome de tronc cérébral dans 10 à 30 % des cas selon les séries, avec une symptomatologie diverse, encéphalomyélite aigue disséminée (nettement prédominante chez l'enfant de moins de 10 ans), et les encéphalites corticales avec crises d'épilepsie - appelées 'FLAMES' (Figure 10). (90,109–111)

L'évolution des critères diagnostiques au fil des années repose désormais sur des arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Ils s'appuient aujourd'hui sur une définition récente, publiée en 2023. (73)

Un diagnostic de MOGAD nécessite au moins un événement clinique démyélinisant majeur et évocateur, ainsi qu'une séropositivité des anticorps anti-MOG évalués en CBA sur cellules vivantes, ou, à défaut, sur cellules fixées. Chez certains patients présentant une séronégativité pour les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG, une positivité des anticorps a été identifiée dans le LCR ; cependant cette entité reste encore mal définie à ce jour. L'IRM est aujourd'hui un outil indispensable à l'établissement du diagnostic, permettant de confirmer la nature démyélinisante des évènements. Le moment du dosage est important car il a été démontré que les anticorps peuvent se négativer à distance d'une poussée. (73,112,113) (Annexe 4).

L'analyse du liquide céphalo-rachidien retrouve fréquemment une pléiocytose lymphocytaire modérée. La présence de bandes oligoclonales reste rare (<10%). (90,95)

Le cours évolutif de la MOGAD est souvent marqué par un mode d'évolution récurrent, comme le suggère l'étude MOGADOR, les patients étant hautement sensibles aux corticoïdes, bien qu'une évolution monophasique soit également décrite dans la littérature. Malgré une évolution imprévisible, le pronostic est généralement favorable, avec une récupération majoritairement satisfaisante et peu de séquelles. (90,108)

Les principales études de cohortes incidentes, incluant des patients diagnostiqués comme séropositifs pour les anticorps anti-MOG lors de leur première poussée, ont estimé un risque de rechute de 36 % à 16 mois et de 43 % à 2 ans. (70,90)

Aucun facteur prédictif individuel fiable du risque de rechute n'a été identifié chez l'adulte, malgré une suggestion de l'équipe de Huda et al. suggérant que le sexe masculin et l'atteinte médullaire lors de la première poussée serait associés à un risque réduit de rechutes. Le seul élément robuste reste la séronégativation, qui est associée à un risque réduit de rechutes. Toutefois, la disparition des anticorps ne prédit pas systématiquement une évolution monophasique de la maladie à l'échelle individuelle. (114)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

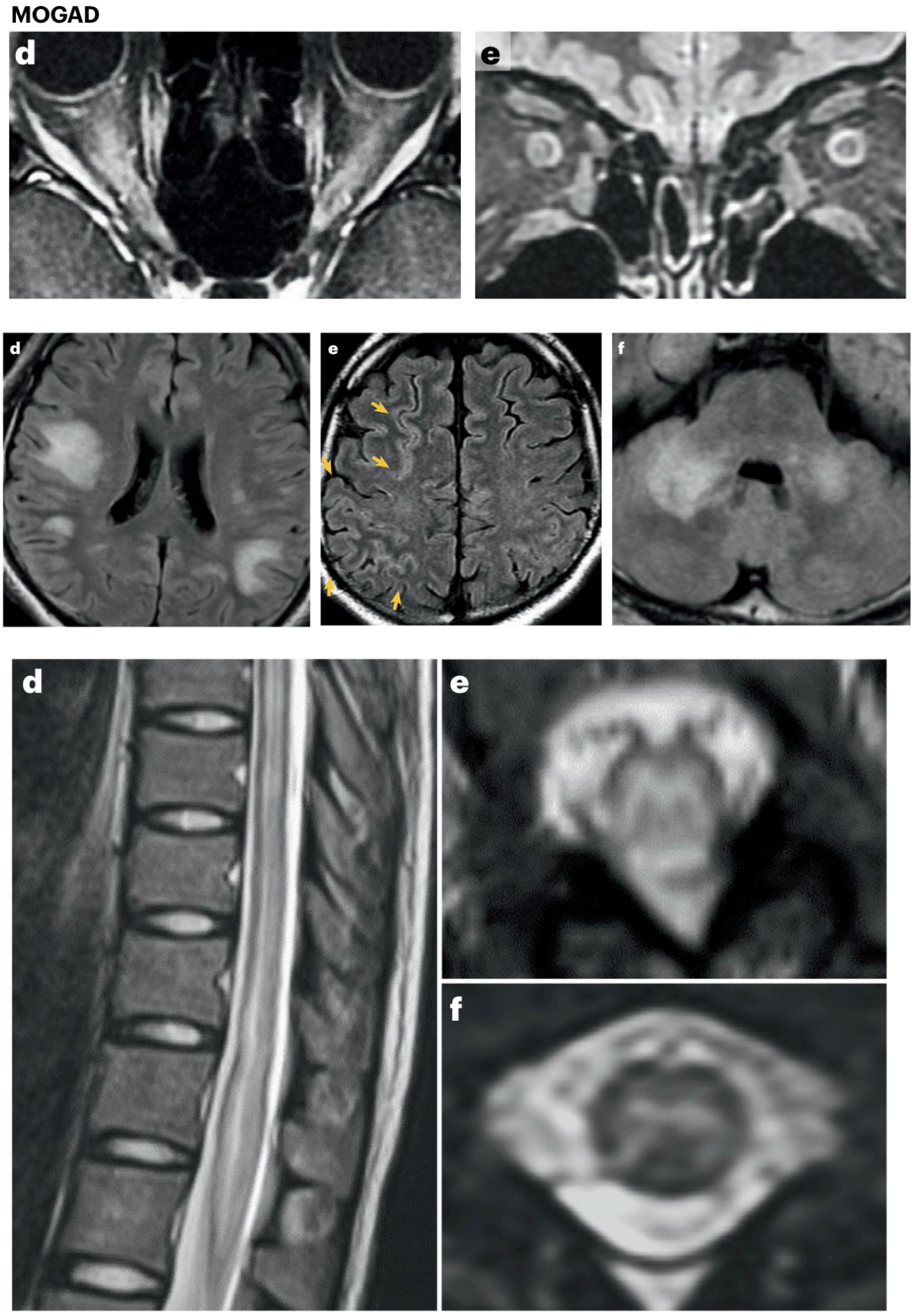


Figure 10 : IRM cérébrales et médullaires de lésions de MOGAD. D'après les travaux de Uzawa et al. (92)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ainsi, selon l'avis de la Haute Autorité de Santé et les consensus d'experts, il parait licite de proposer un traitement préventif des poussées chez un patient présentant des séquelles fonctionnelles sévères d'un premier épisode de poussée ou chez un patient ayant présenté plusieurs poussées de la maladie.

I.3.4. Traitements

L'approche concernant la mise en place d'un traitement de fond diffère dans le cadre de la MOGAD. Compte tenu d'une évolution monophasique pour environ 50 % des patients, la question de l'instauration d'un traitement de fond à long terme se pose. (70,115) La prise en charge de la MOGAD demeure difficile en raison de l'hétérogénéité de son spectre clinique et du manque de données disponibles. En l'absence de consensus sur le choix de l'immunothérapie, les neurologues ont tendance à personnaliser le traitement en fonction des caractéristiques propres à chaque patient. (116)

Cependant, la plupart des spécialistes recommandent d'envisager une immunothérapie préventive après une deuxième poussée, sous-entendant l'évolution plutôt récurrente de la maladie. Toutefois, il existe peu de données robustes à ce sujet dans la littérature comparativement aux stratégies mieux décrites dans la SEP et la NMOSD. La corticothérapie orale sur une courte période a montré une efficacité partielle. Dans un objectif d'épargne cortisonique, des traitements immunosuppresseurs tels que le Mycophénolate mofétil, l'Azathioprine, le Méthotrexate et le Rituximab sont parfois utilisés, et certaines séries suggèrent une efficacité partielle qui reste à démontrer pour une meilleure codification de la prise en charge. Cependant, en raison de mécanismes pathogéniques différents, le rituximab semble être moins efficace dans la MOGAD que dans la SEP ou la NMOSD, comme l'a suggéré l'équipe Marseillaise de Durozard et al. (117,118)

Le Tocilizumab, inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 6, a été étudié en administration sous cutanée et semble démontrer une efficacité dans le cadre de MOGAD récurrentes et résistantes aux traitements employés en première ligne. (119,120)

Les IgIV sont généralement utilisées en recours, en cas d'échec des traitements immunosuppresseurs oraux. Leur emploi s'appuie sur les données d'une étude observationnelle rétrospective et multicentrique démontrant une diminution du taux annualisé de poussées. (121)

Les immunothérapies conventionnelles utilisées dans la SEP se révèlent inefficaces pour la prise en charge de la MOGAD et de la NMOSD. (122)

Actuellement, des essais cliniques randomisés évaluent l'efficacité du Satralizumab et du Rozanolixizumab (anticorps ciblant le récepteur Fc néonatal) chez les patients atteints de MOGAD.

I.4. Anti-CD20 et Hypogammaglobulinémie

Les anticorps anti-CD20 sont des médicaments bien connus, utilisés pour traiter diverses maladies auto-immunes. Ils sont aujourd'hui largement utilisés dans les maladies inflammatoires du système nerveux central : la SEP, la NMOSD et la MOGAD. (73)

Pour rappel, le Rituximab est commercialisé depuis 1998 en France, l'Ocrelizumab depuis 2018 et l'Ofatumumab depuis 2021. Ces derniers bénéficient également d'une indication reconnue et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SEP.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Ces traitements ciblent les molécules de surface présentes sur les cellules B matures. Leur efficacité est liée à leur mode d'action reposant sur plusieurs mécanismes : induction d'une l'apoptose, lyse par le complément et cytotoxicité anticorps-dépendante, assurant une immunosuppression prolongée (Figure 11). (123)

De nombreuses études ont démontré l'intérêt de mettre rapidement en rémission ces pathologies par un traitement précoce, afin d'améliorer le pronostic à long terme et limiter le handicap.

Les essais thérapeutiques dans la SEP ont mis en évidence une grande efficacité, notamment :

- Une réduction significative du nombre de poussées et de leurs éventuelles séquelles (123,124)
- Une diminution du délai de progression du handicap lié à la maladie (38,125,126)

Plus récemment, de nouveaux cadres nosologiques ont émergé avec la découverte des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG définissant alors les pathologies des spectres NMOSD et MOGAD, chacune disposant de critères diagnostiques spécifiques. La prise en charge thérapeutique de ces entités n'est pas encore complètement codifiée. De nombreux patients bénéficient de traitement par anticorps monoclonaux anti-CD20 dans ce cadre, dont l'expérience montre une réduction importante des poussées. (127–129)

Cette efficacité est attribuée à leur mode d'action permettant une immunosuppression continue à long terme.

Cependant, ces traitements peuvent également être à l'origine d'infections rares mais gravissimes, voire mortelles. La suppression prolongée des cellules B entraîne fréquemment une hypogammaglobulinémie secondaire chez les patients. (130–133)

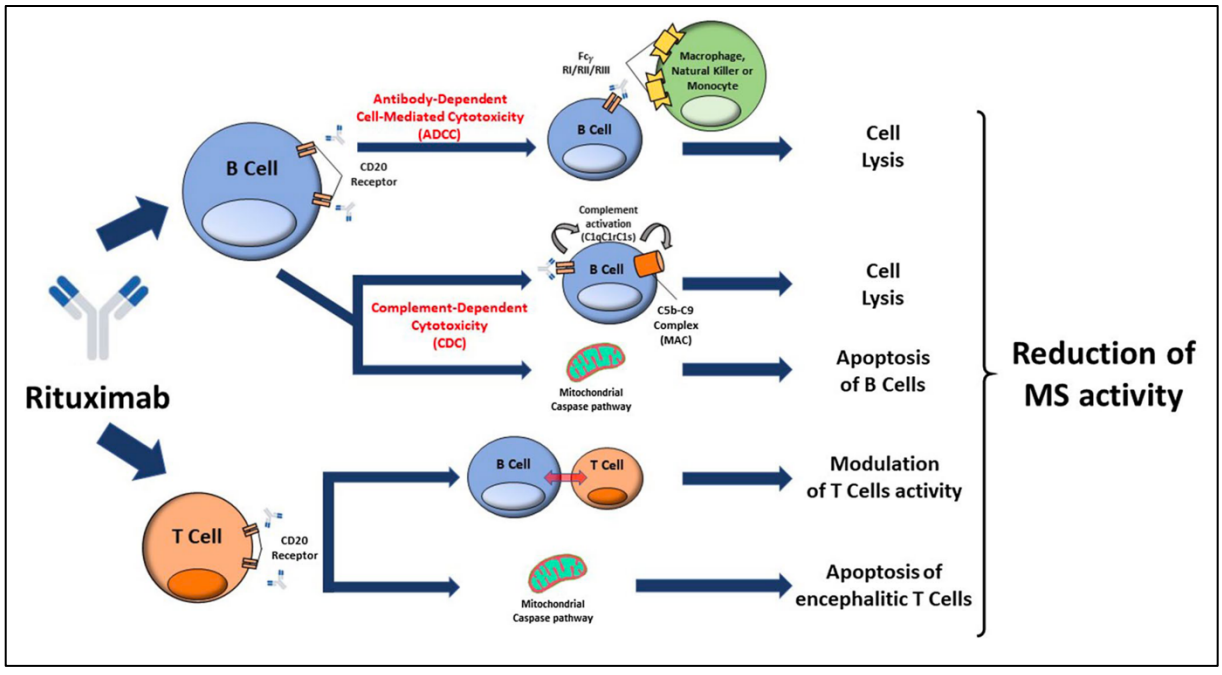


Figure 11 : Schématisation simplifiée du mécanisme d'action du rituximab dans la sclérose en plaque d'après les travaux de Chisari et al. (123)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le risque infectieux est particulièrement préoccupant à la suite de catastrophes sanitaires, comme la récente pandémie de COVID-19. Lors de telles pandémies, l'immunosuppression induite par un anti-CD20 constitue un facteur de risque de mortalité. (134)

Ces pandémies étant susceptibles de se répéter, plusieurs études ont examiné l'incidence de l'hypogammaglobulinémie et des infections chez les patients traités par des anticorps monoclonaux anti-CD20. (135,136)

Même s'il s'agit d'un effet indésirable connu, nous disposons actuellement de peu de données sur les conséquences de cette hypogammaglobulinémie. Comprendre la relation entre l'utilisation d'anticorps anti-CD20, l'hypogammaglobulinémie et le risque infectieux chez ces patients pourrait permettre d'adapter nos décisions thérapeutiques et de limiter le risque iatrogénique.

En effet, ce risque d'hypogammaglobulinémie induite n'est pas le même pour tous les traitements ciblant les lymphocytes B. Dans l'étude ASCLEPIOS I/II (suivi médian de 1,6 an), 1,3 % des patients recevant de l'Ofatumumab présentaient des taux d'IgG ≥ 20 % en dessous de la limite inférieure de la normale. (40)

Dans une analyse de sécurité des essais ASCLEPIOS I/II, APLIOS, APOLITOS et ALITHIOS (1969 patients, y compris ceux recevant continuellement de l'Ofatumumab et ceux passant du Tériflunomide à l'Ofatumumab), deux patients (0,1 %) ont interrompu le traitement et quatre patients (0,2 %) l'ont définitivement arrêté en raison de faibles taux d'IgG. (137)

Des réactions cutanées indolentes au point de perfusion aux infections sévères, ces traitements constituent un risque majeur pour certains patients qui en bénéficient. L'équipe marseillaise a mis récemment en lumière ces risques dans l'article de Perriguey et collaborateurs en 2022. (138)

Ils retrouvent que 70% des infections surviennent chez les patients traités par Rituximab pour une sclérose en plaque, dont 6 % présentent une infection sévère. Cela semble être corrélé à la profondeur de l'hypogammaglobulinémie.

Cela reste débattu, car d'autres études suggèrent que le risque infectieux serait davantage lié au nombre de cycles de Rituximab ou à la présence d'un handicap sous-jacent, notamment un EDSS élevé. (139)

Plusieurs études ont montré que l'incidence de l'hypogammaglobulinémie varie de 10 % à 60 % selon les critères utilisés. Quant à l'incidence des infections graves, elle peut atteindre jusqu'à 20 % chez certains groupes de patients. (132,140)

Ainsi, la question reste en suspens et il est parfois difficile de faire la part des choses chez des patients présentant fréquemment une hypogammaglobulinémie induite et de nombreuses comorbidités en lien avec leur handicap.

De récentes recommandations ont été publiées concernant la conduite à tenir en cas d'infection chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie induite par les traitements. (141)

Il est actuellement admis qu'une surveillance rapprochée soit mise en place en cas d'hypogammaglobulinémie < 7,00 g/L, ainsi qu'un espacement des perfusions si possible, et la supplémentation par bolus d'immunoglobulines polyvalentes prophylactiques dans des cas sévères. (142)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective, multicentrique locale, basée sur les données recueillies de patients atteints de SEP, de pathologies du spectre NMOSD ou MOGAD traités par anticorps monoclonal anti-CD20, afin d'étudier le lien entre l'incidence des infections, leur sévérité et la profondeur d'hypogammaglobulinémie.

Les résultats de cette étude pourraient contribuer à améliorer la prise en charge des patients sous anti-CD20 en identifiant ceux à risques et en proposant des mesures préventives ou thérapeutiques appropriées.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

ARTICLE EN FRANÇAIS

Incidence et gravité des infections chez des patients atteints d'une SEP, NMOSD ou MOGAD présentant une hypogammaglobulinémie induite : une étude rétrospective multicentrique.

Noms des auteurs : Lucas Marces[1], Laurent Magy[1], Amélie Dos Santos[2], Alexis Montcuquet[1,3], Simon Frachet[1], Maxime Merindol[1]

[1] Service de Neurologie, CHU Dupuytren, 2 av. Martin Luther King, 87000 Limoges

[2] Service de Neurologie, CHU La Milétrie, 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers

[3] Service de Neurologie, CH de Brive, 1 bd. Verlhac, 19100 Brive-la-Gaillarde

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Auteurs correspondants : Lucas Marces et Maxime Merindol ont rédigé le manuscrit. Simon Frachet a effectué l'analyse statistique. Lucas Marces a inclus les patients. Tous les auteurs ont contribué à l'article et l'ont approuvé.

Email : lucas.marces@chu-limoges.fr

Financement : Aucun

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toute relation commerciale ou financière qui pourrait être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

Validité des données : Les auteurs confirment que les données étayant les résultats de cette étude sont disponibles dans l'article.

Éthique : En accord avec la loi française, les auteurs ont par ailleurs obtenu l'approbation éthique du comité d'examen institutionnel du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges pour mener cette étude. Le consentement éclairé écrit n'étaient pas nécessaires pour ce type d'étude rétrospective à condition que chaque patient n'ait pas exercé son droit de refuser de participer à une étude.

Consentement du patient : Aucune opposition à l'utilisation des données des patients n'a été recueillie. Les patients ont par ailleurs signé un consentement via l'OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaque) permettant l'utilisation de leurs données de façon anonyme, conformément aux conditions entrant dans le cadre de notre étude.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Abstract :

Au cours des dernières décennies, les traitements modificateurs de la maladie ont connu une avancée considérable dans la prise en charge des maladies inflammatoires du système nerveux central, notamment la SEP, la NMOSD et la MOGAD. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 se sont particulièrement imposés comme des options thérapeutiques majeures. Cependant, ils sont associés à des effets secondaires immunologiques apparaissant préoccupant ces dernières années dans ce contexte de pandémie récente. L'hypogammaglobulinémie secondaire est une conséquence bien connue des traitements ciblant les lymphocytes B, mais son impact réel sur la susceptibilité aux infections reste débattu

Objectif : Notre étude vise à explorer la relation entre hypogammaglobulinémie secondaire et risque infectieux accru au travers d'une cohorte de patients atteints de maladies inflammatoires du SNC et traités par anti-CD20.

Matériel et Méthodes : Notre avons donc réalisée une étude rétrospective, multicentrique locale après inclusion de patients suivis pour une SEP ou pathologies des spectres NMOSD ou MOGAD dans trois centres hospitaliers français. L'inclusion a concerné les patients sous traitement par Ocrelizumab ou Rituximab dont les données cliniques, biologiques et thérapeutiques étaient disponibles au 4 juin 2024. Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et la survenue d'infections sévères. Une analyse statistique a été réalisée puis des courbes de survie construites afin d'évaluer la corrélation entre la profondeur de l'hypogammaglobulinémie et l'incidence d'infections sévères.

Résultats : 167 patients ont été inclus dans l'analyse finale après application des critères d'inclusion et d'exclusion. La population étudiée était majoritairement féminine (70,6%) avec un âge moyen de 47,4 ans. Les formes de SEP représentaient 90,4% des cas tandis que la NMOSD et la MOGAD concernaient respectivement 7,8% et 1,8% des patients. Une hypogammaglobulinémie a été observée chez 32 patients (19,2%) au cours du suivi. Cependant, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la profondeur de cette hypogammaglobulinémie et la survenue d'infections sévères (HR : 1,07 ; IC95% : 0,65-1,76 ; p = 0,79). L'analyse en cluster a permis de distinguer quatre groupes de patients selon leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Il apparaît que l'âge avancé, un score EDSS élevé et une importante dose cumulée de traitement constituaient des facteurs de risque plus pertinents pour prédire la survenue d'infections sévères que la simple baisse des immunoglobulines.

Conclusion : Notre étude n'a pas mis en évidence de relation significative entre l'hypogammaglobulinémie et le risque d'infections graves chez les patients atteints de maladies inflammatoires du SNC. Toutefois, l'âge, le handicap et la dose cumulée de traitement semblent jouer un rôle majeur dans la survenue de ces infections. Ces résultats soulignent la nécessité d'une gestion proactive du risque infectieux et soulèvent la question de l'intérêt d'un ajustement des posologies ou de l'espacement des perfusions pour optimiser la tolérance des traitements anti-CD20. Ce constat corrobore certaines études antérieures mais diverge d'autres travaux ayant trouvé une corrélation statistiquement significative. La variabilité des résultats dans la littérature pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques, des critères de sélection différents et des facteurs confondants non pris en compte dans certaines études.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II. Introduction

Au cours de la dernière décennie, nous avons assisté à l'explosion de nouveaux traitements modificateurs de la maladie (DMT) dans les maladies inflammatoires du système nerveux central (SEP, NMOSD et MOGAD). La mise en rémission de ces maladies par un traitement précoce améliore le pronostic à long terme et limite le handicap. (38,83,123)

Grâce à leur efficacité et à leur mode d'administration, les anti-CD20 sont devenus une option thérapeutique de plus en plus importante. Quel que soit le traitement, ces patients présentent un risque accru d'infection.

L'hypogammaglobulinémie secondaire (SHG) se caractérise par une réduction des taux d'immunoglobulines due à un médicament ou à un processus pathologique, entraînant une diminution de la production d'anticorps ou une augmentation de la perte d'anticorps.

L'hypogammaglobulinémie est un effet iatrogène connu des thérapies ciblant les lymphocytes B comme le Rituximab et l'Ocrelizumab et constaté dans les études thérapeutiques. (141)

Les données existantes suggèrent qu'il existe un risque accru d'infection chez les patients traités par anti-CD20. (138,139)

L'hypogammaglobulinémie induite par le traitement contribue aux infections chez les patients atteints de maladies rhumatologiques et hématologiques traités par traitement anti-CD20. (135,143,144)

Même si le lien physiopathologique entre la diminution du taux d'immunoglobulines et le risque infectieux est séduisant, il est encore débattu dans la littérature pour les maladies neurologiques auto-immunes centrales.

Une première étude menée par l'équipe marseillaise de Perriguey et al. a mis en évidence un lien entre la profondeur de l'hypogammaglobulinémie et le risque infectieux. (138)

Une autre étude américaine de Mears et al. n'a pas trouvé de lien direct entre l'hypogammaglobulinémie et ce risque d'infection. (139)

Nous rapportons notre expérience multicentrique du risque d'infection chez les patients atteints de maladies auto-immunes du système nerveux central présentant une hypogammaglobulinémie induite par les anti-CD20.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III. Matériel et Méthodes

III.1. Population de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective, multicentrique, concernant les patients atteints de SEP, NMOSD ou MOGAD actuellement suivis au CHU de Limoges, CHU de Poitiers ainsi qu'au CH de Brive et traités par Ocrelizumab ou Rituximab. Nous avons inclus des patients âgés de plus de 18ans et dont le diagnostic de pathologie inflammatoire du système nerveux central a été posé entre le 01 février 2011 et le 26 mars 2024.

Ont été récoltées les données cliniques, biologiques et thérapeutiques issues des dossiers médicaux au sein des différents logiciels métiers selon les centres hospitaliers (Crossway, CyberLab ou Telemaque). Les données ont été croisées avec la base EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) quand celle-ci était disponible.

Les patients ont tous ont été diagnostiqués au cours de leur suivi usuel par leur neurologue traitant. Ainsi les patients atteints de sclérose en plaque ont été inclus après réunion des critères de McDonald 2017. Les patients atteints de pathologie du spectre NMOSD devaient réunir les critères diagnostiques de Wingerchuk et al, publiés en 2015. (65)

Les patients atteints de pathologie du spectre MOGAD présentent un tableau clinique compatible ainsi qu'une séropositivité aux anticorps anti-MOG confirmé en Cell Based Assay uniquement. L'ensemble des patients réunissant ces critères, dont les données étaient disponibles et accessibles ont été inclus à la date du 4 juin 2024.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients ne remplissant pas les critères susmentionnés
- Les patients pour lesquels nous manquions de données disponibles

III.2. Collection des données

III.2.1. Patients et pathologies

Pour les patients inclus nous avons recueilli les données suivantes : âge, sexe, affection pour laquelle ils sont suivis, ainsi que les différents phénotypes de SEP selon les critères de Lublin comme suit (15) :

- formes rémittentes-récurrentes (SEP-RR)
- formes secondairement progressives (SEP-SP)
- formes primaires progressives (SEP-PP)

Nous avons également colligé les scores EDSS à baseline, au début de leur suivi, et le dernier score EDSS disponible dans les dossiers numériques des patients.

Nous avons recherché si le retentissement d'une infection et sa sévérité est lié au handicap. A partir du dernier EDSS connu nous avons constitué 3 groupes différents, selon les travaux de Leray et al. (19,145) :

- Le groupe 1 correspondant aux patients ayant un EDSS de 0.0 à 3.0
- Le groupe 2 correspond aux patients avec un EDSS compris entre 3.5 et 6.0
- Le groupe 3 correspondant aux patients ayant un EDSS compris entre 6.5 et 10.0

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La durée d'évolution de la maladie a été recueillie en mois.

III.2.2. Thérapeutiques

Nous avons collecté les données des patients traités par anticorps monoclonaux anti-CD20 parentérale : OCRELIZUMAB ou RITUXIMAB.

Nous avons recueilli :

- La date de début de traitement
- La durée d'exposition écoulée depuis l'introduction du traitement en mois
- La dose cumulée en milligrammes (mg)
- L'utilisation ou non de traitements immunosuppresseur ou immunomodulateur antérieurs
- Si arrêt ou suspension : la cause

Le schéma d'administration de l'Ocrelizumab est de 300 mg au J1 et J15 puis perfusion semestrielle de 600 mg.

Le schéma d'administration classique du Rituximab est de 1000 mg au J1 et J15 puis perfusion semestrielle de 1000 mg. Des adaptations de posologies du Rituximab ont pu avoir lieu chez certains patients du fait d'une hypogammaglobulinémie prolongée, afin de diminuer la pression exercée sur le système immunitaire ou encore après survenue d'infections en lien avec l'hypogammaglobulinémie.

III.2.3. Infections

Pour l'étude des infections nous avons récolté les éléments suivants : localisation, sévérité selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (publiée fin novembre 2017) définissant alors 5 niveaux différents :

- Grade I : asymptomatique
- Grade II (Modéré) : indication d'une intervention locale ou non invasive
- Grade III (Sévère) : médicalement significatif mais sans indication urgente à une intervention radiologique ou chirurgicale, nécessité d'antibiotique IV ou antifongique, antiviral, nécessité d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation
- Grade IV : pronostic vital engagé avec indication urgente d'intervention
- Grade V : décès

Comme défini dans de précédents articles une infection symptomatique se caractérise donc par un grade ≥ 2 et engendre dès lors un surrisque pour le patient d'altération clinique. De plus, cela est susceptible d'engendrer un surcoût avec nécessité d'emploi de traitement anti-infectieux ou d'hospitalisations parfois longues ou prolongées, raison pour laquelle nous nous sommes intéressés à ces éléments au sujet de notre cohorte de patients.

Selon les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de 2020, le coût moyen d'une journée d'hospitalisation en service conventionnel de neurologie en France est d'environ 1000 euros par jour, le tarif journalier d'hospitalisation étant déterminé par la classification des groupes homogènes de séjour (GHS) et il varie en fonction de chaque établissement hospitalier.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.2.4. Dosage sérique des immunoglobulines

Un recueil rétrospectif des dosages d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) a été réalisé en recherchant le taux à baseline (avant l'initiation du traitement par anti-CD20) et le taux le plus bas enregistré pour chaque patient a également été recueilli. Nous avons également cherché à renseigner les taux au moment des infections respectives.

Nous avons ensuite classé dans 5 groupes différents, à partir du taux d'IgG minimal connu, chaque patient afin de définir nos seuils d'hypogammaglobulinémie. Selon Perriguey et al. (138) nous avons utilisé les mêmes seuils et défini 5 grades comme suit :

- Niveau 1, normal > 7,00 g/L
- Niveau 2, modérément réduit de 6,0 à 6,99 g/L
- Niveau 3, réduit de 4,0 à 5,99 g/L
- Niveau 4, réduit de 2,0 à 3,99 g/L
- Niveau 5, hypogammaglobulinémie sévère avec taux d'IgG < 2,0 g/L

De manière similaire, un taux d'IgM réduit sera défini par un dosage < 0,4 g/L et celui d'IgA par un dosage < 0,7 g/L.

III.3. Analyses statistiques

Des statistiques descriptives standards ont été utilisées pour décrire la population de l'étude.

Afin d'estimer l'association longitudinale entre risque infectieux, hypogammaglobulinémie et déficit neurologique, ont été réalisées des courbes d'incidence cumulées selon la méthode de Kaplan-Meier entre risque de survenue au cours du temps (A) d'une infection tout grade confondu ou (B) de grade II ou plus en fonction (i) du score EDSS ou (ii) du taux d'IgG. Les courbes des différents groupes ont été comparées par un test de log-rank et calcul d'un rapport de risque (Hazard Ratio).

Une analyse de cluster a également été réalisée au moyen d'une méthode d'apprentissage non supervisée. Les variables quantitatives d'intérêt suivantes ont été retenues : âge au dernier suivi, durée d'évolution de la maladie, durée d'exposition à un anti-CD20, dose cumulée de l'anti-CD20, taux d'IgG plasmatique initial, taux d'IgG plasmatique le plus bas, nombre d'infection de grade 2 ou plus, EDSS initial, dernier EDSS. Ces variables ont ensuite été standardisées (scaling) et exprimées en déviation standard afin d'éviter tout déséquilibre d'échelle. Une clusterisation par la méthode du k-means a ensuite été réalisée après définition du nombre optimal de groupe à 4 par la méthode du coude (elbow). Les clusters ont été construits afin de minimiser la somme des distances euclidiennes au carré entre chaque patient et le centroïde de son cluster. Une représentation graphique des résultats de la clusterisation a été réalisée après réduction dimensionnelle par analyse en composante principale.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel RStudio (Version 2024.12.0).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.4. Approbation standard des protocoles, enregistrements, et consentement des patients

Les patients ont par ailleurs signé un consentement via l'OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaque) permettant l'utilisation de leurs données de façon anonyme, conformément aux conditions entrant dans le cadre de notre étude.

Les auteurs ont obtenu l'approbation éthique du comité d'examen institutionnel du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges pour mener cette étude.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IV. Résultats

Au total nous avons identifié 187 patients au sein des trois centres, ayant bénéficié de traitement par anti-CD20 dans le cadre d'une pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC. Parmi eux, 2 ont été exclus en raison de l'absence de critères diagnostiques de SEP, NMOSD ou MOGAD et 18 ont été exclus pour manque de données. Au total, 167 patients ont donc été inclus dans l'analyse. (Figure 12)

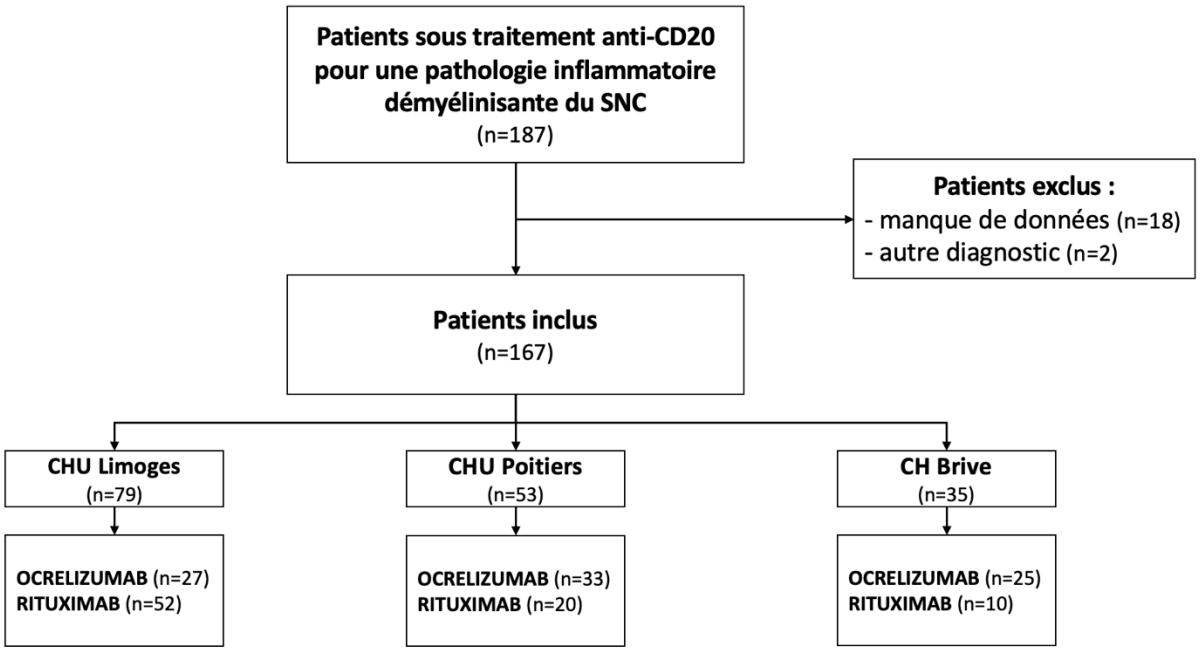


Figure 12 : Flow chart représentant la population de l'étude avec les patients inclus et exclus, répartis par centre et par traitement employé

Les caractéristiques de la population de l'étude sont résumées dans le tableau 1.

L'analyse démographique met en évidence une population composée à 70,6% de femmes et un âge moyen de 47,4 ans [24 ; 76].

Concernant les différentes pathologies nous avons au total 55% de patients qui sont atteints de SEP de forme RR, 24% sont atteints de SEP de forme SP, 11,4 sont atteints de SEP de forme PP, 7,8% sont atteints de NMOSD et 1,8% sont atteints de pathologie du spectre MOGAD (Figure 13).

La durée d'évolution moyenne de la maladie est de 174 mois [23 ; 569].

La durée moyenne de traitement par anti-CD20 est de 51 mois [2 ; 160].

Dans notre population, 50,1% des patients bénéficient d'un traitement par Ocrelizumab et 40,9% des patients bénéficient d'un traitement par Rituximab. Le Rituximab a été utilisé en tant que première ligne chez 20 patients, l'Ocrelizumab a été utilisé chez 10 patients dans cette même indication. Seuls quatre patients avaient bénéficié de traitements immunosuppresseurs seuls antérieurement à l'introduction de l'anti-CD20. 16 patients avaient

Licence CC BY-NC-ND 3.0

préalablement été traité par au moins un traitement immunosuppresseur et un traitement immunomodulateur avant l'introduction du traitement par anti-CD20 (Figure 14).

La dose cumulée moyenne de traitement par anti-CD20 est de 6877 mg [600 ; 26000]. La dose cumulée moyenne de traitement par Ocrelizumab est de 4127 mg [600 ; 12000]. La dose cumulée moyenne de traitement par Rituximab est de 9728 mg [1000 ; 26000].

Le taux d'IgG moyen avant l'initiation du traitement est de 9,1 g/L contre 8,1 g/L au dosage minimal connu. Le taux moyen d'IgA avant initiation du traitement est de 1,86 g/L contre 1,59 g/L au dosage minimal connu. Le taux moyen d'IgM avant initiation du traitement est de 0,84 g/L contre 0,53 g/L au dosage minimal connu.

L'EDSS moyen connu au début de la maladie est de 2.6 [0.0 ; 7.0] et l'EDSS moyen dernièrement connu est de 3.8 [0.0 ; 10.0].

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population d'intérêt

Données démographiques	Valeur	Extrêmes
Sexe Femme, n (%)	118 (70,6)	
Age à l'inclusion, moyenne	47,4	24 - 76
Forme clinique de la pathologie, nombre de patients SEP RR, n (%) SEP SP, n (%) SEP PP, n (%) NMOSD, n (%) MOGAD, n (%)	 92 (55) 40 (24) 19 (11,4) 13 (7,8) 3 (1,8)	
Durée d'évolution de la maladie en mois, moyenne	174	23 - 569
Anticorps monoclonal anti-CD20, nombre de patients OCRELIZUMAB, n (%) RITUXIMAB, n (%)	 85 (50,9) 82 (49,1)	
Durée de traitement par antiCD20 en mois, moyenne	51	2 - 160
Dose cumulée de traitement par antiCD20 en milligrammes, moyenne OCRELIZUMAB RITUXIMAB	6877 4127 9728	600 – 26000 600 – 12000 1000 - 26000
EDSS, moyenne Baseline Last	 2.6 3.8	 0.0 – 7.0 0.0 – 10.0
Taux d'IgG en g/L, moyenne Baseline Minimum	 9,1 8,14	 2,32 – 16,15 1,89 – 16,15
Taux d'IgA en g/L, moyenne Baseline Minimum	 1,86 1,59	 0,26 – 5,04 0,2 – 4,86
Taux d'IgM en g/L, moyenne Baseline Minimum	 0,84 0,53	 0,14 – 2,39 0,05 – 2,39

SEP RR : Sclérose en plaque de forme récurrente-rémittente ; SEP SP : Sclérose en plaque de forme secondairement progressive ; SEP PP : Sclérose en plaque de forme primaire progressive ; NMOSD : Maladie du spectre de la neuromyélite optique ; MOGAD : Maladie associée aux anticorps anti-myéline-oligodendrocyte glycoprotéine ; IgG : Immunoglobulines de type G ; IgA : Immunoglobulines de type A ; IgM : Immunoglobulines de type M ; EDSS : Expanded Disability Status Scale

Licence CC BY-NC-ND 3.0

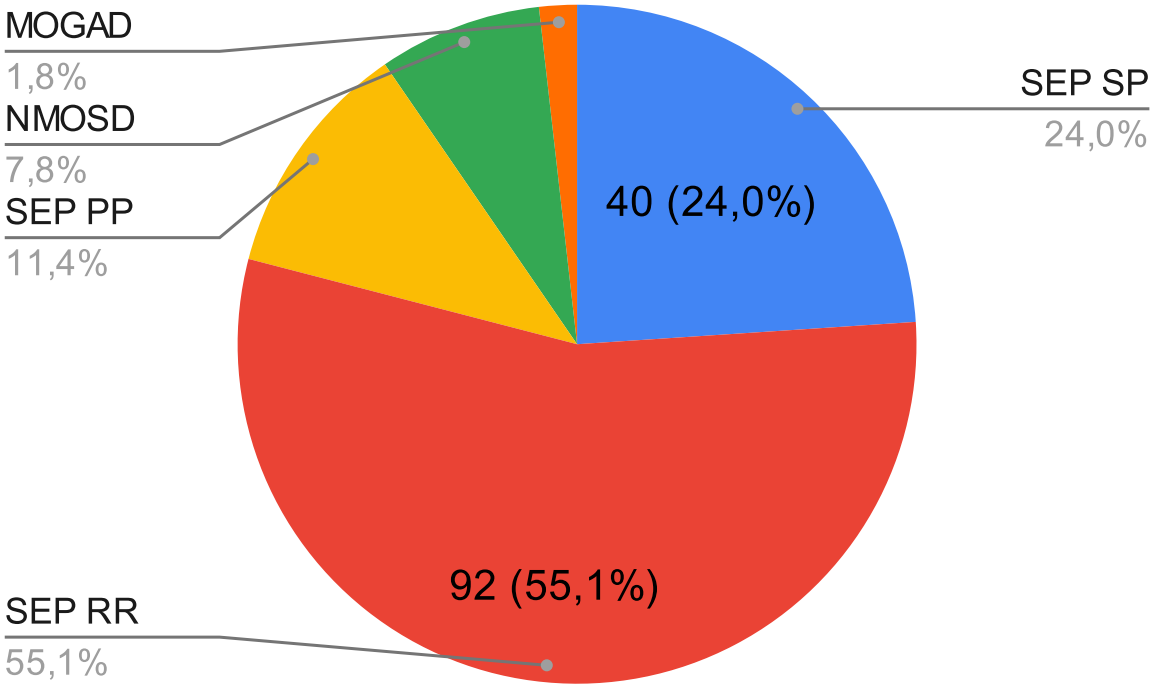


Figure 13 : Diagramme circulaire représentant la répartition des phénotypes cliniques au sein de la population d'intérêt

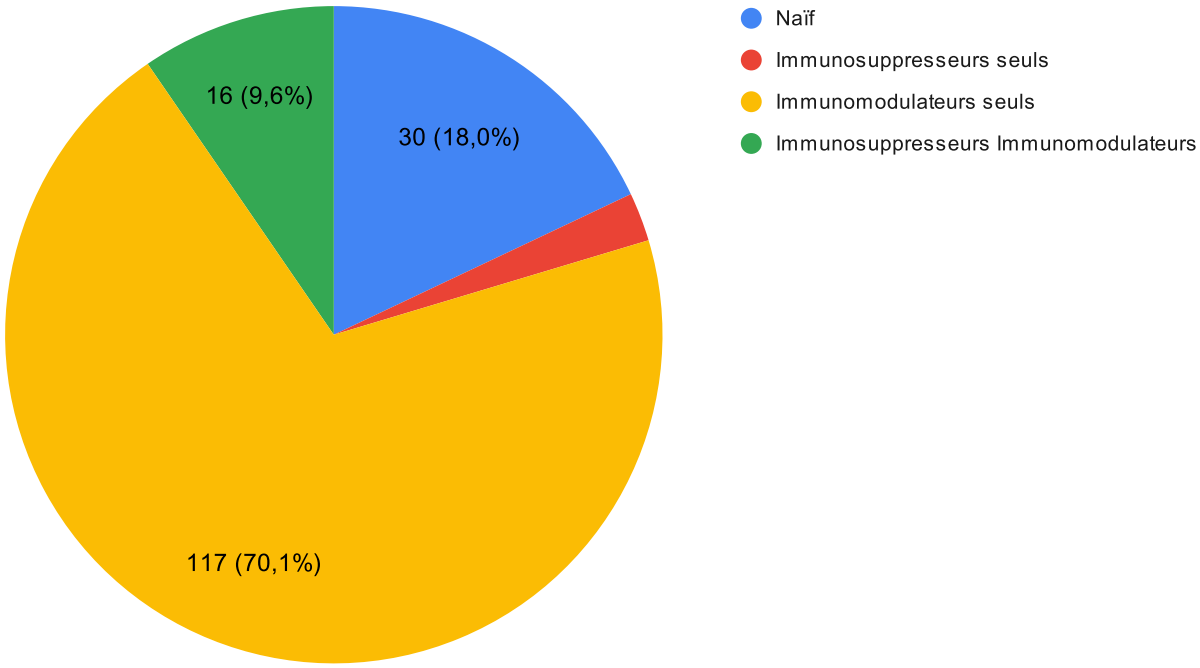


Figure 14 : Diagramme circulaire présentant l'historique des traitements de fond antérieurs à la mise en place de l'anti-CD20. Naïf : Naïf de tout traitement antérieur, Immunosuppresseurs seuls : Au moins un immunosuppresseur a été utilisé antérieurement, Immunomodulateurs seuls : Au moins un traitement immunomodulateur a été utilisé antérieurement, Immunosuppresseurs Immunomodulateurs : Au moins un traitement immunosuppresseur et au moins un traitement immunomodulateur ont été utilisés antérieurement

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Sur nos 167 patients inclus, nous retenons un total de 96 patients ayant présenté au minimum un épisode infectieux [1 ; 9].

Au total, à la relecture des différents dossiers nous comptabilisons 220 épisodes infectieux répartis dans notre population. Les trois localisations principales sont les infections urinaires, les infections liées au COVID puis les infections pulmonaires hors COVID-19 (Figure 15).

Parmi ces infections, nous en totalisons 70 complètement asymptomatiques soit 31,8% (grade 1 de la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events).

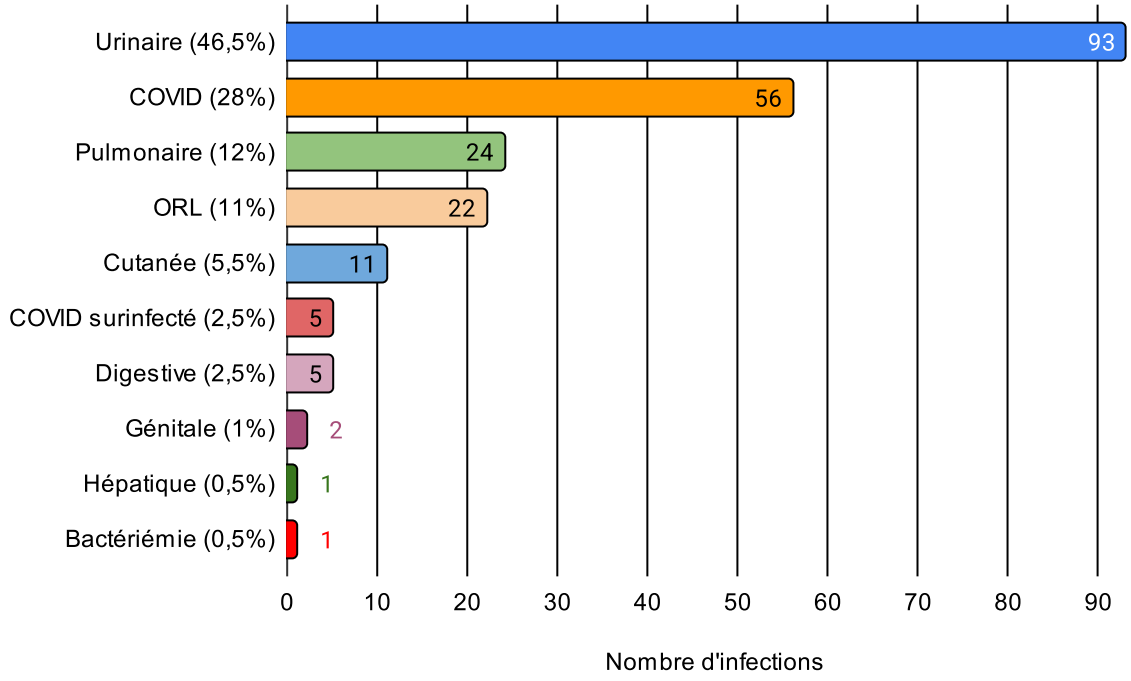


Figure 15 : Diagramme en barre présentant la répartition des différentes localisations des infections

Nous comptabilisons un total de 33 hospitalisations avec une durée moyenne de séjour de 9,2 jours pour la totalité des patients ayant présenté à minima une infection, indépendamment du grade de sévérité.

L'hospitalisation la plus longue a duré au total 63 jours devant l'aggravation de l'état clinique suite au trigger infectieux. L'ensemble de ces résultats sont présentés dans le tableau 2.

Nous rapportons ici le cas d'une seule hospitalisation d'un patient de 72 ans traité par Rituximab pour une SEP-RR avec pour dernier EDSS connu à 6.5 avant l'admission en unité de soins. Le patient a été hospitalisé initialement pour une pneumopathie d'inhalation à BMR (Klebsielle) avec perte importante de l'autonomie. Après une mauvaise évolution clinico-biologique malgré antibiothérapie le patient est finalement décédé des suites d'un sepsis à point de départ osseux.

On relève 11 hospitalisations en lien avec une infection COVID pour un total de 110 jours d'hospitalisations.

Cinq patients ont eu recours à l'administration d'anticorps monoclonaux en ATU dans un contexte d'infection évolutive COVID (SOTROVIMAB) :

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- une patiente de 27 ans sous Ocrelizumab dans le cadre d'une SEP RR, dernier EDSS 2.0
- une patiente de 26 ans suivie pour une SEP RR avec un dernier EDSS à 2.0
- un homme de 43 ans pour une SEP RR, sous Ocrelizumab dont le dernier EDSS connu était à 1.5
- une femme de 47 ans suivie pour une SEP RR avec EDSS 4.5 et traitée par Ocrelizumab
- une patiente de 61 ans sous Rituximab pour une SEP SP et un dernier EDSS à 6.0

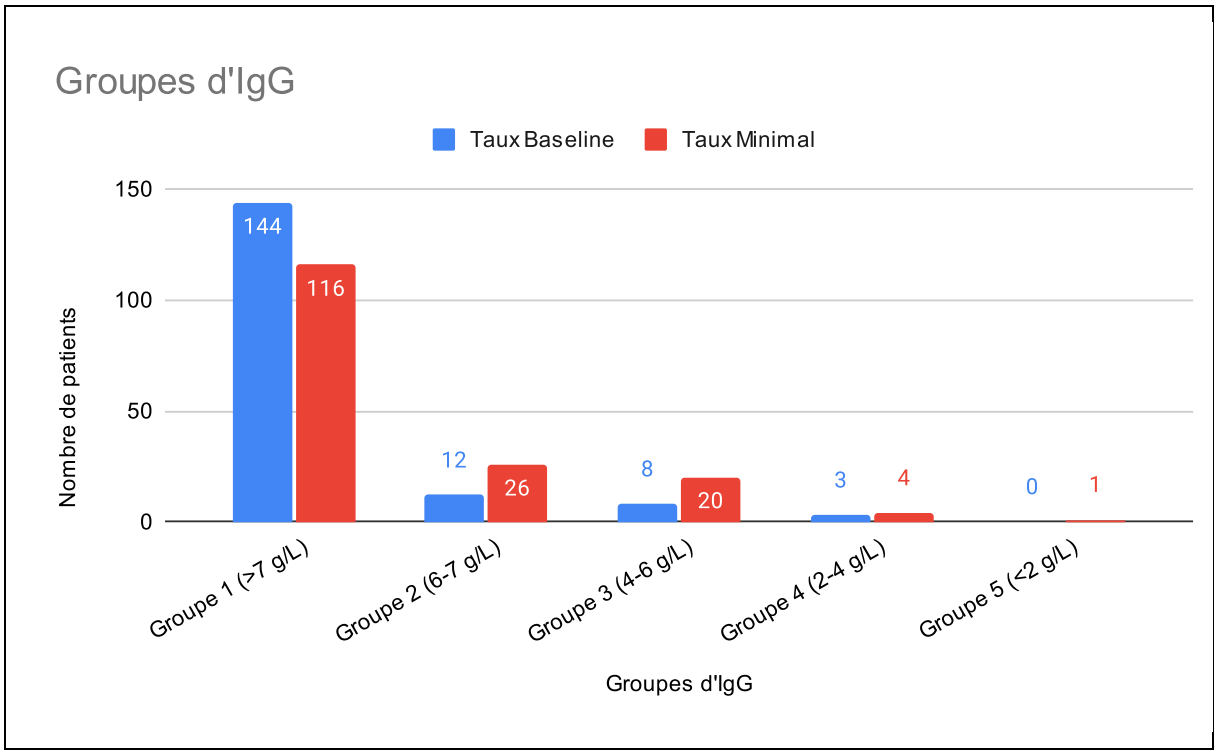
Tableau 2 : Données des hospitalisations en lien avec des épisodes infectieux

Données d'hospitalisations	Valeur	Extrêmes
Nombre d'hospitalisation	33	
Nombre de jours d'hospitalisation Total Moyenne	 303 9,2	 1 – 63

IV.1. Critère principal : Infections et Hypogammaglobulinémie

Concernant nos résultats sur l'hypogammaglobulinémie développée sous anti-CD20 nous observons en effet la tendance à la diminution du taux d'immunoglobulines au cours du traitement par anti-CD20. Les résultats sont présentés dans la Figure 16.

Les patients présentant une hypogammaglobulinémie sous traitement ne présentent pas plus d'infection sévère (grade ≥ 2) dans notre étude (p=0,2957). (Figure 17)



Licence CC BY-NC-ND 3.0

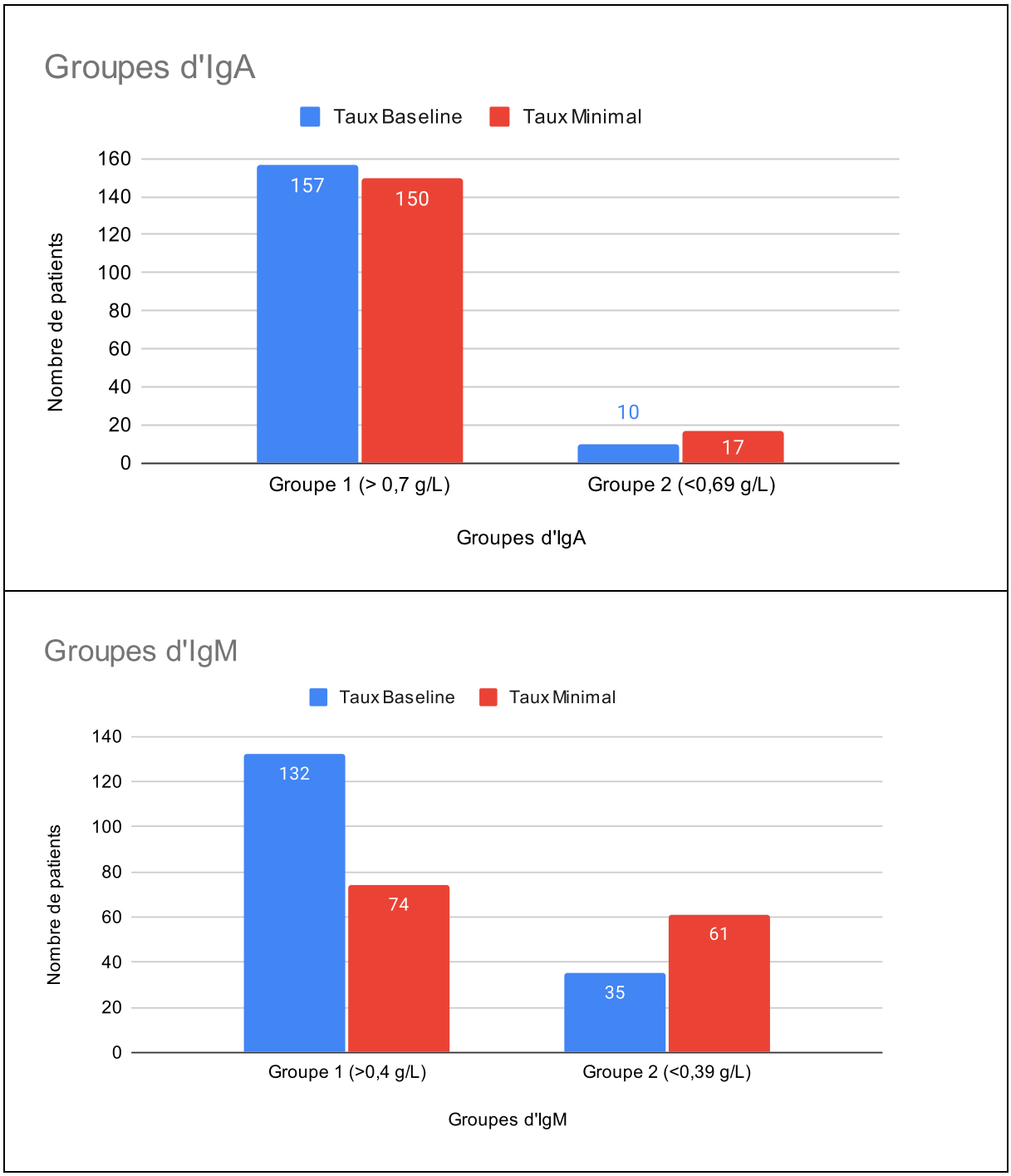


Figure 16 : Histogramme représentant le nombre de patients appartenant aux différents groupes d'IgG, d'IgM et d'IgA à deux moments du suivi (avant initiation du traitement et au dosage pondéral minimal enregistré) – Ig : Immunoglobulines

Licence CC BY-NC-ND 3.0

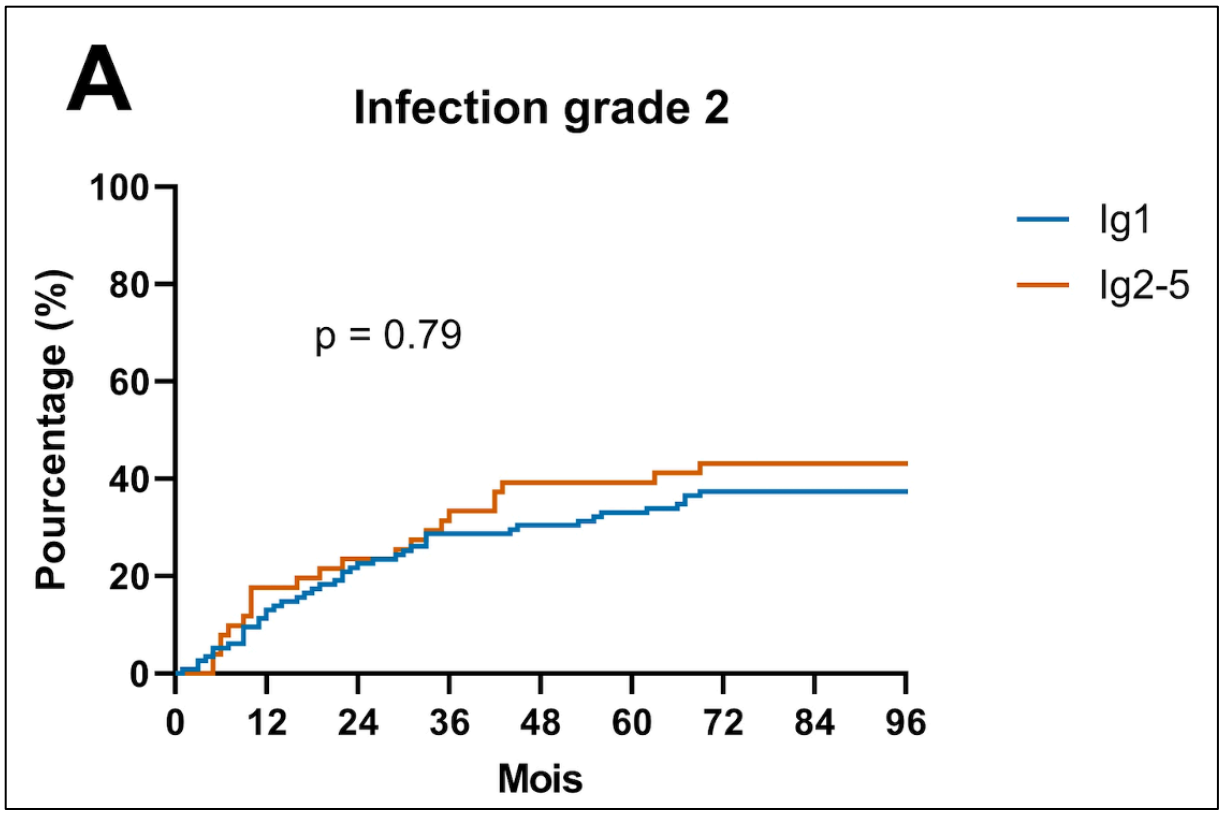


Figure 17 : Courbe de survie de Kaplan-Meier représentant la survenue d'une infection de grade ≥ 2 selon deux groupes d'IgG définis par le taux minimal connu avec 'IgG 1' représentant les patients avec un taux ≥ 7,0 g/L et le groupe 'Ig2 à 5' représentant les patients avec un taux < 7,0 g/L (HR : 1,07 ; IC95% : 0,65-1,76 ; p = 0,79) - p-value calculé par test du logrank - HR = Hazard ratio – IC95% = intervalle de confiance - Ig = Immunoglobulines

La figure 18 représente des courbes de survie de Kaplan-Meier pour l'étude de la survenue d'infections de grade ≥ 2 selon différents groupes d'EDSS. La figure 18.B ne retrouve pas de corrélation statistiquement significative entre le nombre d'infections de grade ≥ 2 et un EDSS élevé (p=0,13). La figure 18.C montre cependant qu'il existe une association statistiquement significative entre la survenue d'une infection sévère (grade ≥ 2) et un EDSS élevé pour un seuil ≥ 6.5 (p=0,046).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

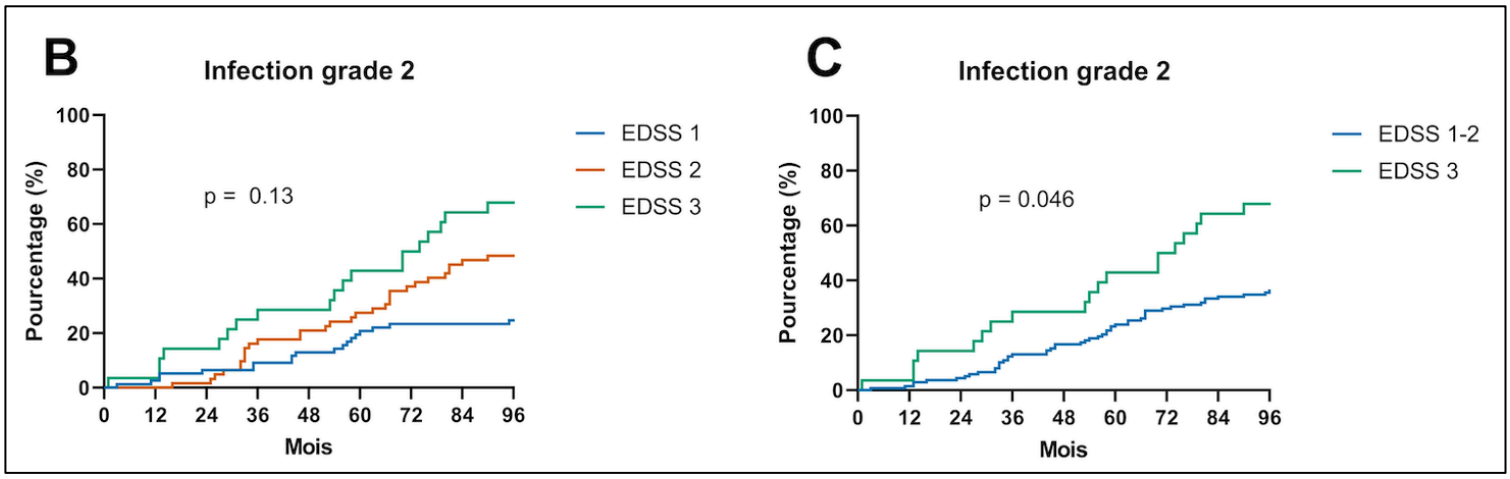


Figure 18 : Courbe de survie de Kaplan-Meier représentant la survenue d'une infection de grade ≥ 2 selon différents groupes d'EDSS. (B) avec 3 groupes distincts : 'EDSS 1' = patients avec un dernier EDSS connu entre 0.0 et 3.0 ; 'EDSS 2' = patients avec un dernier EDSS connu entre 3.5 et 6.0 et 'EDSS 3' = patients avec un dernier EDSS connu entre 6.5 et 10. (C) avec deux groupes : 'EDSS 1-2' = patients avec un dernier EDSS connu entre 0.0 et 6.0 et 'EDSS 3' = patients avec un dernier EDSS connu entre 6.5 et 10 (HR : 1,88 ; IC95% : 1,01-3,50 ; p = 0,046). p-value calculé par test du logrank - HR = Hazard ratio – IC95% = intervalle de confiance - EDSS = Expanded Disability Status Scale

IV.2. Analyse en clusters

L'algorithme a procédé à une détection du nombre optimal de clusters identifiant quatre groupes homogènes au sein du jeu de données. L'ensemble des caractéristiques des quatre clusters est présenté dans le tableau 3.

Le cluster 1 semble se constituer de patients relativement jeunes avec un âge moyen de 44 ans, un temps d'évolution de maladie moyen de 183 mois soit 15 ans et un traitement par anti-CD20 instauré depuis environ 6 ans. Le cluster 1 présente une dose cumulée d'anti-CD20 importante avec plus de 11,000 mg en moyenne. Les patients appartenant à ce cluster font en moyenne une infection et présentent une hypogammaglobulinémie modérée à 5,2 g/L en moyenne. Le dernier score EDSS moyen est 4.0.

Le cluster 2 est constitué de patients avec un âge moyen de 45 ans et une durée d'évolution de la maladie de 152 mois soit plus de 12 ans. Le traitement par anti-CD20 a en moyenne été instauré il y a 3 ans et la dose cumulée moyenne du traitement est à 4694 mg. Le taux moyen d'IgG est à 7,9 g/L. Les patients de ce cluster font en moyenne 0,4 infection. L'EDSS moyen de ce cluster est de 2.0.

Le cluster 3 représente des patients plus âgés avec un moyenne à 55 ans. La durée d'évolution moyenne de la maladie est de 19ans et la durée d'exposition moyenne au traitement par anti-CD20 est de 5 ans. La dose cumulée moyenne du traitement est de 8476 mg. Le taux moyen d'IgG est de 7,7 g/L. Les patients de ce cluster présentent en moyenne 1,8 infection. Le dernier EDSS moyen connu est de 6.2.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le cluster 4 est constitué de patients âgés en moyenne de 42 ans. Ils présentent un temps d'évolution moyen de la maladie de 115 mois soit plus de 9 ans. Le temps d'exposition moyen à l'antiCD20 est de 3 ans et la dose cumulée moyenne du traitement est de 4562 mg. Les patients du cluster ne présentent pas d'hypogammaglobulinémie avec un taux moyen d'IgG à 11,5 g/L. Ils présentent en moyenne 0,5 infection. Le dernier EDSS moyen connu est de 2.9.

Tableau 3 : Données moyennes des variables constituant les 4 différents clusters établis par algorithme.

Cluster	Age, années	Temps d'évolution de la maladie, mois	Temps d'exposition à l'anti-CD20, mois	Dose cumulée moyenne de l'anti CD20, mg	Taux IgG moyen minimal connu, g/L	Nombre d'infection moyen par patient	Dernier EDSS connu
1	44	183	77	11732	5,2	1	4.0
2	45	152	39	4694	7,9	0,4	2.0
3	55	230	62	8476	7,7	1,8	6.2
4	42	115	36	4562	11,5	0,5	2.9

IgG : Immunoglobulines de type G ; mg : milligrammes ; EDSS : Expanded Disability Status Scale

Les résultats présentés dans la figure 19 s'appuient sur les quatre clusters précédemment définis par l'algorithme. Ils sont présentés dans un espace à deux dimensions (Dim1 et Dim2) afin de faciliter la visualisation et l'interprétation.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

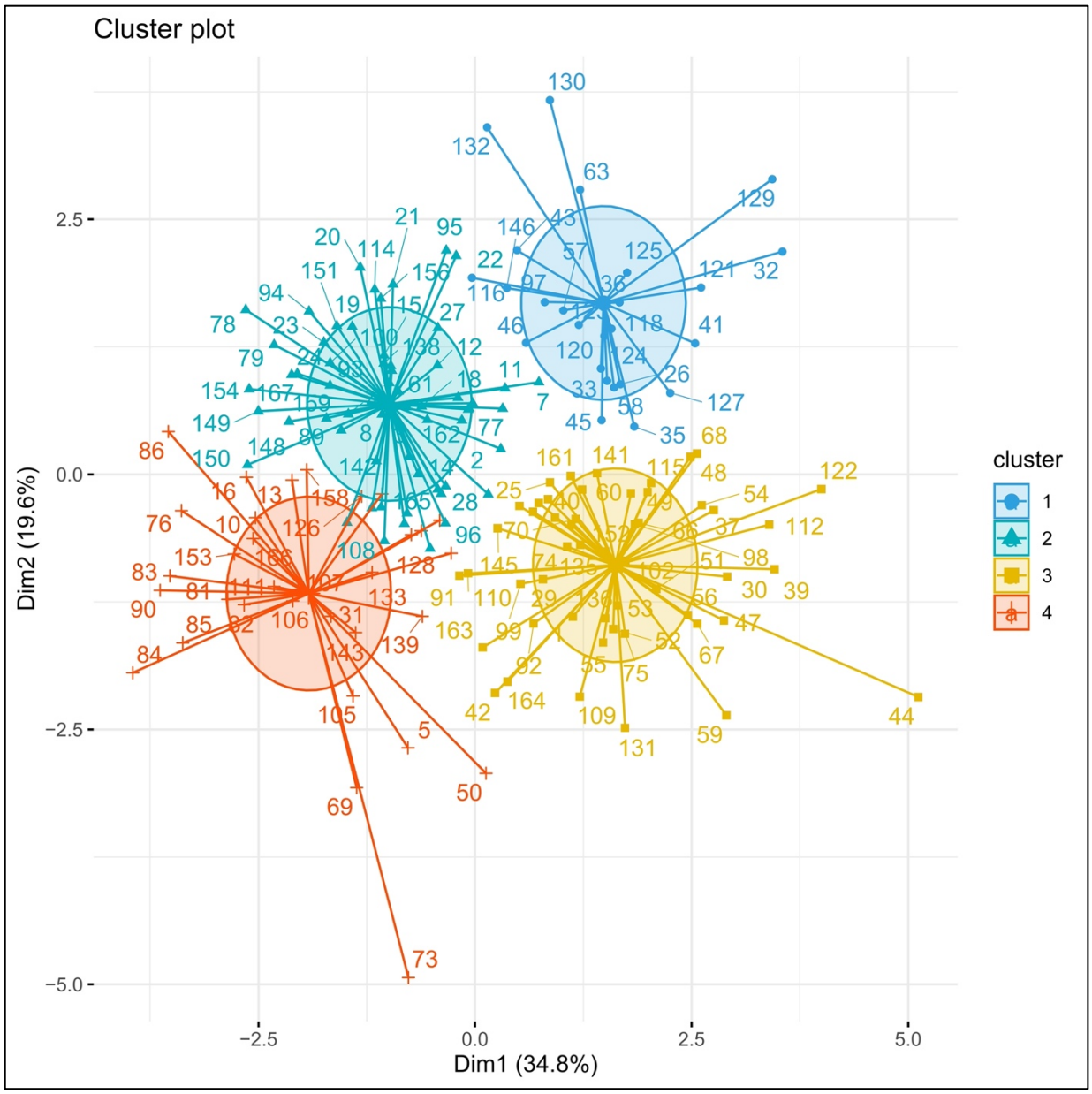


Figure 19 : Représentation en 2 dimensions de l'analyse en cluster après analyse en composante principale

Licence CC BY-NC-ND 3.0

V. Discussion

Notre travail rétrospectif multicentrique locale n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'incidence d'évènements infectieux sévères et la profondeur de l'hypogammaglobulinémie chez les patients sous anti-CD20 (HR : 1,07 ; IC95% : 0,65-1,76 ; p = 0,79). (Figure 16)

Sur les 167 patients inclus, 32 (19,2%) ont présenté une hypogammaglobulinémie sous anti-CD20. Ces résultats sont comparables aux données rapportées dans la littérature. (131,138,146,147).

Plusieurs études ont toutefois retrouvé une association statistiquement significative entre le développement d'une hypogammaglobulinémie et le risque de présenter une infection sévère (OR : 2,65, IC95 % : 1,15-6,12 ; p = 0,022). (131,138)

Dans notre cohorte, la tendance observée, bien que non significative, pourrait s'expliquer par la présence de comorbidités importantes, telles que l'âge avancé et un score élevé de handicap (EDSS). Ces facteurs ont déjà été identifiés dans la littérature comme augmentant le risque d'infections sévères, au même titre que le nombre de cycles de perfusion et les traitements immunosuppresseurs antérieurs. (140,144,148)

Par ailleurs, le taux initial d'immunoglobulines semble jouer un rôle déterminant dans le développement ou l'aggravation d'une hypogammaglobulinémie. (149,150)

Dans notre étude, seulement 12,3 % des patients présentaient une hypogammaglobulinémie initiale. Parmi ceux dont le taux basal d'IgG était normal, 19,2 % ont développé une hypogammaglobulinémie modérée à sévère, un résultat cohérent avec la littérature. Un seul patient de notre cohorte a présenté une hypogammaglobulinémie sévère (< 2 g/L), contre 21,5 % dans la cohorte de Barmettler et al. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients atteints de maladies auto-immunes du système nerveux central (SNC) développent moins fréquemment une hypogammaglobulinémie que ceux présentant des maladies systémiques ou hématologiques dans lesquelles le Rituximab est prescrit. (136)

Enfin, 16 patients ont dû être exclus de notre analyse en ITT compte tenue de l'absence de connaissance de leur taux basal d'immunoglobulines. Cela concernait des patients suivis de très longue date pour lesquelles les dossiers n'étaient pas entièrement numérisés.

Notre population était majoritairement féminine (71 %) et d'âge moyen relativement élevé (47,4 ans), ce qui est supérieur à d'autres cohortes rétrospectives. (140) Cela peut en partie s'expliquer par le fait que nous avons pris indifféremment des patients présentant une forme rémittente-récurrente ou une forme progressive et que nous avons intégré les patients NMOSD et MOGAD. La proportion de SEP progressives (environ 35 %) est également plus importante que celle rapportée dans les études épidémiologiques, probablement en lien avec les recommandations d'utilisation des anti-CD20 dans ces formes, sur la base des résultats de l'étude ORATORIO. (38)

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 174 mois (14,5 ans), offrant une perspective intéressante de suivi en vie réelle. À noter que les patients sous Ofatumumab sous-cutané n'ont pas été inclus en raison de la commercialisation récente de ce traitement en France (2022).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Environ un quart des infections dans notre cohorte étaient des infections pulmonaires de type COVID-19 (n=61, 27,7%), conséquence directe de la pandémie. Ces infections, pour la plupart asymptomatiques (grade 1, n=38), ont parfois nécessité une intervention thérapeutique pour cause de surinfection et parfois d'une hospitalisation (corticothérapie, antiviraux type REMDESIVIR, surveillance ou aggravation clinique).

La répartition des infections dans notre cohorte est similaire à celle rapportée dans la littérature. (138,149,151)

Les infections urinaires représentaient 46,5% des cas, contre 41,5% dans la cohorte marseillaise, ce qui s'explique par la fréquence élevée des troubles vésico-sphinctériens chez les patients souffrant d'une maladie auto-immune du SNC : SEP, MOGAD, ou NMOSD. Ce d'autant que dans notre cohorte plus du tiers présentait une forme progressive. La dyssynergie vésico-sphinctérienne constitue un terrain favorisant les infections urinaires et les patients présentant un EDSS > 6.0 ont souvent une atteinte vésicale sévère nécessitant des auto-sondages. (138,152)

Sur le plan de la tolérance, nous avons noté six arrêts des traitements anti-CD20 (dont cinq sous Ocrelizumab) en raison d'infections multiples ou sévères associées à une hypogammaglobulinémie secondaire (IgG moyen : 5,71 g/L). Pami ces patients, quatre ont bénéficié de cures d'immunoglobulines parentérales. Un patient a présenté une agranulocytose à l'initiation du traitement, entrainant son arrêt (taux d'IgG basal : 1,89 g/L).

Six patients ont bénéficié de l'arrêt des traitements anti-CD20 devant mauvaise tolérance, essentiellement cutanée. Il n'a pas été retrouvé d'infections opportunistes de type LEMP, cryptococcose ou tuberculose, dans notre cohorte.

Concernant les forces de notre étude, il s'agit d'une cohorte en vie réelle, de longue durée, des patients sous anti-CD20 au sein de trois centres français. Malgré l'absence de résultat statistiquement significatif, la présence d'une hypogammaglobulinémie tend à être un surrisque d'infection comme retrouvé par l'équipe Marseillaise. (Figure 16).

Nous retrouvons par ailleurs que le nombre d'évènements infectieux est corrélé au score EDSS élevé (HR : 1,88 ; IC95% : 1,01-3,50 ; p = 0,046) comme présenté dans la Figure 17C. Nos résultats sont concordants avec ceux connus dans la littérature au sein de plus grandes études de cohorte comme les travaux de l'équipe de Luna et collaborateur. (140,153–155)

L'analyse en cluster (présentée dans le tableau 3 et la figure 18) identifie le groupe 3 comme le groupe le plus à risque de présenter une infection de grade > 2 impliquant une hospitalisation. Ce groupe est représenté par des patients âgés (55 ans) avec une maladie d'évolution longue (19 ans en moyenne) et un score EDSS élevé (>6.0).

Le second cluster étant le plus à risque d'infection est le groupe 1. Ce groupe est constitué de patients plus jeunes (44 ans en moyenne) qui ont reçu un traitement précoce par anti-CD20 (> 6 ans d'exposition au traitement et une dose cumulée moyenne importante, >11 000 mg). Il s'agit de patients ayant en moyenne plus de 20ans d'évolution de la maladie et présentant un EDSS aux alentours de 4.0.

Les patients du cluster 4, d'âge moyen de 42 ans avec un EDSS bas (<3.0) et un taux d'IgG élevé (médiane à 11,5 g/L) présente un faible risque infectieux comparativement aux précédents clusters présentés. Enfin, les patients présentant le moins de risque infectieux sont ceux regroupés dans le deuxième cluster composé de patients avec un âge moyen de 45 ans, un EDSS bas (moyenne à 2.0) et un taux d'IgG restant élevé (médiane à 7,9g/L).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

L'analyse des clusters révèle donc des profils distincts de patients qui peuvent guider les décisions cliniques. Elle met en évidence que dans notre cohorte au-delà du taux d'immunoglobulines les principaux facteurs de risque apparents sont le niveau de handicap représenté par le score EDSS, l'âge élevé, une longue durée d'évolution de la maladie et de la durée du traitement souvent corrélés à une dose cumulée d'anti CD20 plus importante. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. (138–140,144)

Cela souligne l'importance d'une gestion proactive des infections dans cette population et pose également la question de l'intérêt de la désescalade, voire de l'arrêt thérapeutique.

Notre étude comporte d'évidentes limites. Tout d'abord, il s'agit d'un recueil rétrospectif présentant certaines données manquantes notamment sur le plan des infections et de leurs recueils. Nous souhaitions recueillir principalement les infections nécessitant une hospitalisation faisant questionner la balance bénéfice/risque. Cependant, nous n'avons collecté que les données des épisodes infectieux renseignés dans les logiciels hospitaliers. D'autres épisodes infectieux ont pu être pris en charge en médecine de ville ou bien dans d'autres centres hospitaliers. Il existe donc un biais non négligeable de par l'absence de recueil systématique des infections. Plusieurs épisodes ont été déclarés a posteriori avec un possible biais de mémorisation dont le risque a été majoré de par le suivi discontinu et interrompu sur plusieurs mois dans le contexte de pandémie apparue fin 2019. En effet de nombreuses consultations n'ont malheureusement pas pu être honorées et les patients ont donc été revus par les neurologues référents à distance, exposant alors à de possibles oublis ou bien d'évènements infectieux mineurs ou asymptomatiques.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu récupérer les données biologiques pour un nombre non négligeable de patients qui n'ont donc pas pu être inclus.

L'absence de groupe contrôle sans et avec hypogammaglobulinémie nous limite par ailleurs dans notre conclusion.

Même si nous tendons à croire qu'il existe un risque infectieux lié en partie à l'hypogammaglobulinémie induite, ce risque semble rester modéré et ne pas être l'explication exclusive. Actuellement cela reste discuté dans littérature. En effet, Oksbjerg et al entre autres, ont observé que les infections graves chez les patients atteints de SEP sous traitement anti-CD20 n'étaient pas associées aux taux abaissés d'immunoglobulines et les autres facteurs de risque dont nous avons pu parler précédemment semblent participer tout autant à ce risque infectieux plus accru dans cette population de patients fragiles. (156)

Nous nous sommes basés sur la littérature existante, mais d'autres facteurs de risque infectieux auraient donc pu être recueillis pour plus de précisions comme l'obésité, le tabagisme, la consommation d'autres toxiques, les troubles vésico-sphinctériens etc. Plusieurs études durant le COVID-19 ont, par exemple, bien démontré le surrisque d'infection grave que constitue l'obésité définie par un IMC> 30. (157,158)

D'autres éléments biologiques comme la lymphopénie et la neutropénie auraient également pu être recueillis. En effet, au sein de notre population d'étude, nous ne nous sommes pas intéressés au dosage des sous populations lymphocytaires. Il pourrait cependant s'agir d'un outil de prédiction de récupération cellulaire et que l'épuisement des cellules B mémoires est corrélé à la réponse clinique des patients atteints d'affections chroniques du système nerveux central. (117)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

D’ailleurs, une stratégie visant à monitorer les lymphocytes B mémoires (CD19+ et CD27+) a déjà montré sa robustesse dans le cadre de la NMO avec de bonnes données de sécurité. (159,160) Plus récemment, l’équipe Marseillaise a proposé un protocole de monitorage des cellules B CD27+ chez les patients SEP afin d’adapter les intervalles de perfusions et de limiter les effets iatrogènes, dont les résultats semblent positifs et similaires aux données de l’étude coréenne. (161)

Enfin, certains polymorphismes génétiques, dont le FCGR3A expliquerait en partie la diversité de réponse clinique et biologique au Rituximab dans la NMOSD. (162)

Ainsi, au regard de nos résultats et des données de la littérature, nous préconisons une prise en charge aussi individualisée que possible afin d'optimiser le traitement. Il semble nécessaire de prendre en considération les aspects biologiques de nos patients comme nous l’avons discuté mais il n’en est pas moins important de considérer le terrain et le patient dans sa globalité.

Il apparait donc élémentaire de réévaluer régulièrement l’indication de nos thérapeutiques notamment immunosuppressives, afin d’envisager pour les patients à risque :

- une diminution de la posologie (163)
- l’augmentation de l’intercure de manière nonamestrielle ou annuelle
- voire d’envisager un switch thérapeutique. En effet, le risque infectieux semble moins important sous Ofatumumab sous réserve de l’absence de données sur le long terme (149)
- une supplémentation par immunoglobulines parentérales

Nous constatons au total que les traitements par anti-CD20 sont globalement bien tolérés malgré un risque d’infection grave dont certaines peuvent conduire très rarement au décès.

D’autres études en vie réelles prenant en compte l’ensemble des comorbidités sont nécessaires afin de préciser au mieux ce risque d’hypogammaglobulinémie symptomatique.

En pratique, considérant un risque infectieux majoré, la constitution d’une hypogammaglobulinémie secondaire doit questionner le praticien sur la nécessité de la poursuite de tels traitements mais doit également l’amener à se questionner sur la supplémentation par immunoglobulines parentérales. Les recommandations américaines interpellent sur la nécessité de considérer le patient sur son historique infectieux dans un premier temps et d’envisager cette supplémentation dès le seuil de 4,00 g/L d’IgG. (141)

D’autres études avec des cohortes plus importantes et prenant en compte l’ensemble des facteurs de risque et des comorbidités sont importantes pour préciser ce risque.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

VI. Conclusion

Notre étude rétrospective multicentrique n’a pas montré de lien statistiquement significatif entre l'hypogammaglobulinémie et le risque d'infections sévères sous anti-CD20, cela reste un marqueur biologique pertinent comme montré dans les analyses de clusters. Les principaux facteurs de risque identifiés sont l’âge, le handicap neurologique et la dose cumulée de traitement. Ces résultats soulignent l'importance d'une approche globale et individualisée intégrant les caractéristiques cliniques et biologiques du patient. Cela souligne la nécessité pour le thérapeute d’avoir une gestion proactive des infections. Il se pose également la question de l’intérêt de l’espacement des perfusions ou d’une diminution de la posologie.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

ARTICLE EN ANGLAIS

Incidence and severity of infections in patients with autoimmune disease of the central nervous system presenting induced hypogammaglobulinemia: a multicenter retrospective study

Names of authors : Lucas Marces[1], Laurent Magy[1], Amélie Dos Santos[2], Alexis Montcuquet[1,3], Simon Frachet[1], Maxime Merindol[1]

[1] Service de Neurologie, CHU Dupuytren, 2 av. Martin Luther King, 87000 Limoges

[2] Service de Neurologie, CHU La Milétrie, 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers

[3] Service de Neurologie, CH de Brive, 1 bd. Verlhac, 19100 Brive-la-Gaillarde

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Corresponding authors: Lucas Marces and Maxime Merindol wrote the manuscript. Simon Frachet performed the statistical analysis. Lucas Marces included the patients. All authors contributed to and approved the article.

Email: lucas.marces@chu-limoges.fr

Funding: None

Conflicts of interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Validity of the data: The authors confirm that the data supporting the results of this study are available in the article.

Ethics: In accordance with French law, the authors also obtained ethical approval from the Institutional Review Board of the Centre Hospitalier Universitaire de Limoges to conduct this study. Written informed consent was not required for this type of retrospective study, provided that each patient had not exercised his or her right to refuse to participate in a study.

Patient consent: No objections to the use of patient data were collected. Patients also signed a consent form via OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaque) allowing their data to be used anonymously, in accordance with the conditions of our study.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Abstract:

Over the last few decades, disease-modifying therapies have made considerable progress in the management of inflammatory diseases of the central nervous system, particularly MS, NMOSD and MOGAD. Anti-CD20 monoclonal antibodies in particular have emerged as major therapeutic options. However, they are associated with immunological side-effects that have given cause for concern in recent years in the context of the recent pandemic. Secondary hypogammaglobulinemia is a well-known consequence of treatments targeting B lymphocytes, but its actual impact on susceptibility to infection remains debated.

Objective: The aim of our study is to explore the relationship between secondary hypogammaglobulinemia and increased risk of infection in a cohort of patients with inflammatory diseases of the CNS treated with anti-CD20.

Material and Methods: We conducted a retrospective, local multicenter study after inclusion of patients followed for MS or pathologies of the NMOSD or MOGAD spectra in three French hospital centers. Patients undergoing treatment with ocrelizumab or rituximab whose clinical, biological and therapeutic data were available on 4 June 2024 were included. Demographic, clinical and laboratory characteristics and the occurrence of severe infections were collected. Statistical analysis was performed and survival curves constructed to assess the correlation between the depth of hypogammaglobulinemia and the incidence of severe infections.

Results: 167 patients were included in the final analysis after application of the inclusion and exclusion criteria. The study population was predominantly female (70.6%) with a mean age of 47.4 years. MS forms accounted for 90.4% of cases, while NMOSD and MOGAD concerned 7.8% and 1.8% of patients respectively. Hypogammaglobulinemia was observed in 32 patients (19.2%) during follow-up. However, there was no significant correlation between the depth of hypogammaglobulinemia and the occurrence of severe infections (HR: 1.07; 95% CI: 0.65-1.76; p = 0.79). Cluster analysis made it possible to distinguish four groups of patients according to their clinical and biological characteristics. It appears that advanced age, a high EDSS score and a high cumulative dose of treatment were more relevant risk factors in predicting the occurrence of severe infections than a simple drop in immunoglobulins.

Conclusion: Our study showed no significant relationship between hypogammaglobulinemia and the risk of serious infections in patients with inflammatory diseases of the CNS. However, age, disability and cumulative dose of treatment appear to play a major role in the occurrence of these infections. These results underline the need for proactive management of the risk of infection, and raise the question of the value of adjusting dosages or spacing infusions to optimize the tolerability of anti-CD20 treatments. This finding corroborates some previous studies, but differs from other studies which have found a statistically significant correlation. The variability of results in the literature could be explained by methodological differences, different selection criteria and confounding factors not taken into account in some studies.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

VII. Introduction

Over the past decade, we saw the explosion of new disease-modifying therapies (DMTs) in central nervous system inflammatory disease (MS, NMOSD and MOGAD). Early treatment to put these diseases into remission improves the long-term prognosis and limits disability. (38,83,123)

Thanks to their efficacy and their way of administration, anti-CD20 agents have become an increasingly important therapeutic option. Regardless of treatment, these patients present an increased risk of infection.

Secondary hypogammaglobulinemia (SHG) is characterized by a reduced immunoglobulin levels due to a medication or pathological process, leading to decreased antibody production or increased antibody loss.

Hypogammaglobulinemia is a well-known iatrogenic effect of B-cell targeted therapies such as rituximab and ocrelizumab and has been observed in therapeutic studies. (141)

Existing data suggest that there is an increased risk of infection in patients treated with B-cell therapy (138,139).

Treatment-induced hypogammaglobulinemia contributes to infections in patients with rheumatological and hematological diseases treated with anti-CD20 agents. (135,143,144)

Even though the pathophysiological link between reduced immunoglobulin levels and the risk of infection is attractive, it is still debated in the literature for central autoimmune neurologic diseases.

An initial study by the Marseille team of Perriguey et al. found a link between the depth of hypogammaglobulinemia and the risk of infection (138)

Another American study by Mears et al. found no direct link between hypogammaglobulinemia and the risk of infection. (139)

We report our multicenter experience of the risk of infection in patients with autoimmune diseases of the central nervous system presenting with anti-CD20-induced hypogammaglobulinemia.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

VIII. Materials and methods

VIII.1. Study population

We conducted a descriptive, retrospective, multicenter study of patients with MS, NMOSD or MOGAD currently being followed at Limoges University Hospital, Poitiers University Hospital and Brive Hospital and treated with ocrelizumab or rituximab. We included patients aged over 18 years and whose diagnosis of inflammatory pathology of the central nervous system was made between February 1st, 2011 and March 26th, 2024.

To do this, we used clinical, biological and therapeutic data from the medical records in the various software packages used by the hospitals (Crossway, CyberLab or Telemaque). The data were cross-referenced with the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) when available.

All patients were diagnosed during their usual follow-up by their treating neurologist. Patients with multiple sclerosis were included after meeting the McDonald 2017 criteria. Patients with NMOSD spectrum disease met the diagnostic criteria of Wingerchuk et al, published in 2015. (65)

Patients with MOGAD spectrum disease had a compatible clinical presentation and anti-MOG antibody seropositivity confirmed by Cell Based Assay only. All patients meeting these criteria and for whom data were available and accessible were included on 4 June 2024.

Exclusion criteria were:

- Patients who did not meet the above criteria
- Patients for whom we lacked available data

VIII.2. Data collection

VIII.2.1. Patients and diseases

For the patients included, we collected the following data: age, sex, condition for which they were being followed up, and the different MS phenotypes according to the Lublin criteria as follows (15):

- relapsing-remitting forms (RRMS)
- secondary progressive forms (SPMS)
- primary progressive forms (PPMS)

We also collected the EDSS scores at baseline, at the start of their follow-up, and the last EDSS score available in the patient's digital files.

We investigated whether the impact of an infection and its severity were linked to disability. On the basis of the last known EDSS score, we formed 3 different groups, according to the work of Leray et al (19,145):

- Group 1 corresponding to patients with an EDSS of 0.0 to 3.0
- Group 2 corresponding to patients with an EDSS of 3.5 to 6.0
- Group 3 corresponding to patients with an EDSS of 6.5 to 10.0

The duration of the disease was recorded in months.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

VIII.2.2. Treatments

We collected data from patients treated with parenteral anti-CD20 monoclonal antibodies: Ocrelizumab or Rituximab.

We collected:

- Date of start of treatment
- Duration of exposure in months since initiation of treatment
- Cumulative dose in milligrams (mg)
- Use of previous immunosuppressive or immunomodulatory treatment, or not
- If treatment stopped or suspended: the cause

The administration schedule for Ocrelizumab is 300 mg on day 1 and day 15 followed by a six-monthly infusion of 600.

The standard administration schedule for Rituximab is 1000 mg on day 1 and day 15, followed by a six-monthly infusion of 1000 mg. Dosage adjustments of Rituximab may have been made in some patients as a result of prolonged hypogammaglobulinemia, in order to reduce pressure on the immune system, or following the occurrence of infections associated with hypogammaglobulinemia.

VIII.2.3. Infections

For the study of infections, we collected the following elements: location, severity according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 classification (published at the end of November 2017) defining then 5 different levels:

- Grade I: asymptomatic
- Grade II (Moderate): indication for local or non-invasive intervention
- Grade III (Severe): medically significant but no urgent indication for radiological or surgical intervention, need for IV antibiotic or antifungal, antiviral, need for hospitalisation or prolongation of hospitalisation
- Grade IV: life-threatening with urgent indication for intervention
- Grade V: death

As defined in previous articles, a symptomatic infection is therefore characterized by a grade ≥ 2 and therefore entails an increased risk of clinical deterioration for the patient. It is also likely to result in additional costs, with the need for anti-infective treatment and sometimes long or prolonged hospital stays, which is why we have focused on these factors in our cohort of patients.

According to data from the ‘Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information’ (PMSI) for 2020, the average cost of a day's hospitalisation in a conventional neurology department in France is around €1,000 per day. The daily hospitalisation rate is determined by the classification of homogeneous stay groups (GHS) and varies according to each hospital establishment.

VIII.2.4. Serum immunoglobulin assay

Retrospective collection of immunoglobulin levels (IgG, IgA, IgM) was carried out, looking for the baseline level (before initiation of anti-CD20 treatment) and the lowest level recorded for each patient. We also sought information on the levels at the time of the respective infections.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

We then classified each patient into 5 different groups, based on the minimum IgG level known, in order to define our hypogammaglobulinemia thresholds. According to Perriguey et al (138) we used the same thresholds and defined 5 grades as follows:

- Level 1, normal > 7,00 g/L
- Level 2, moderately reduced from 6,0 to 6,99 g/L
- Level 3, reduced from 4,0 to 5,99 g/L
- Level 4, reduced from 2,0 to 3,99 g/L
- Level 5, severe hypogammaglobulinaemia with IgG level < 2,0 g/L

Similarly, a reduced IgM level is defined by an assay < 0,4 g/L and IgA by an assay < 0,7 g/L.

VIII.3. Statistical analysis

Standard descriptive statistics were used to describe the study population.

In order to estimate the longitudinal association between infectious risk, hypogammaglobulinemia and neurological deficit, cumulative incidence curves were produced using the Kaplan-Meier method between the risk of occurrence over time of (A) an infection of any grade or (B) grade II or higher as a function of (i) the EDSS score or (ii) the IgG level. The curves for the different groups were compared using a log-rank test and calculation of a hazard ratio.

Cluster analysis was also performed using an unsupervised learning method. The following quantitative variables of interest were selected: age at last follow-up, duration of disease progression, duration of exposure to anti-CD20, cumulative dose of anti-CD20, initial plasma IgG level, lowest plasma IgG level, number of grade 2 or higher infections, initial EDSS, last EDSS. These variables were then standardized (scaling) and expressed as standard deviations to avoid scale imbalance. Clustering was then performed using the k-means method, after defining the optimal number of groups at 4 using the elbow method.

Clusters were constructed to minimize the sum of squared Euclidean distances between each patient and the centroid of its cluster. A graphical representation of the clustering results was produced after dimensional reduction by principal component analysis.

All statistical analyses were performed using RStudio software (Version 2024.12.0).

VIII.4. Standard approval of protocols, records and patient consent

Patients also signed a consent form via OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaque) allowing their data to be used anonymously, in accordance with the conditions of our study.

The authors obtained ethical approval from the Institutional Review Board of the Limoges University Hospital to conduct this study.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IX. Results

We identified 187 patients in the three centers who had received anti-CD20 treatment for inflammatory demyelinating disease of the CNS. Of these, 2 were excluded due to lack of diagnostic criteria for MS, NMOSD or MOGAD and 18 were excluded due to lack of data. A total of 167 patients were therefore included in the analysis. (Figure 12)

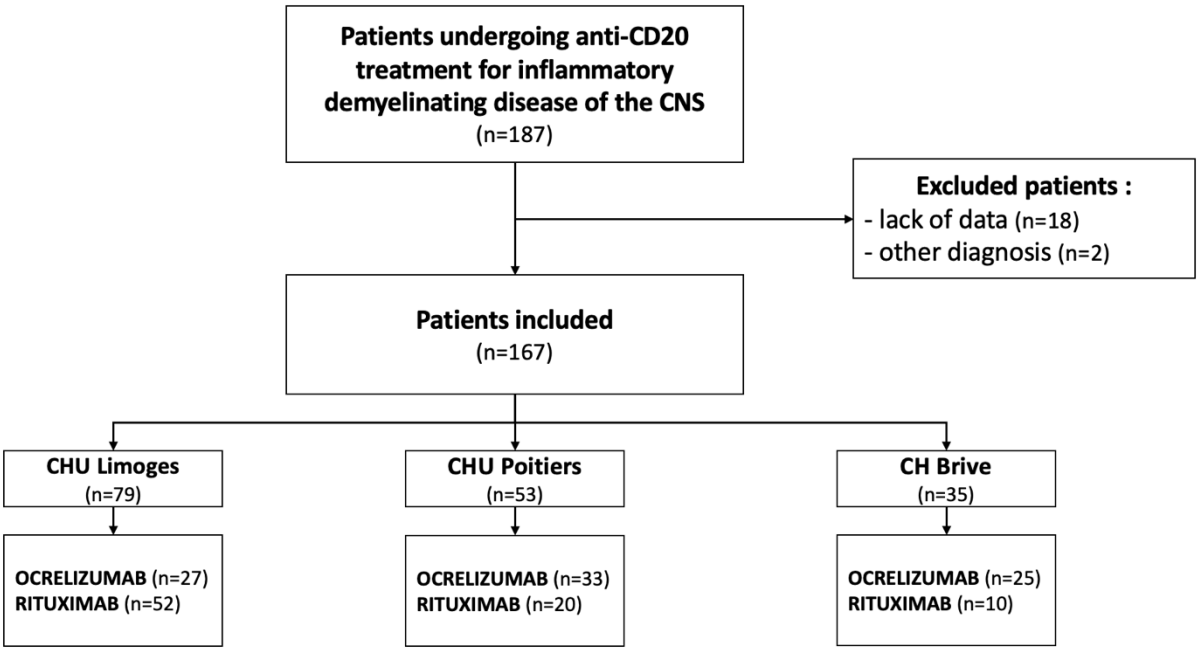


Figure 12: Flow chart representing the study population with included and excluded patients, broken down by center and treatment used

The characteristics of the study population are summarised in Table 1.

Demographic analysis shows that 70.6% of the population was female, with an average age of 47.4 years [24; 76].

With regard to the different pathologies, 55% of patients had RRMS, 24% had SPMS, 11.4% had PPMS, 7.8% had NMOSD and 1.8% had MOGAD spectrum disease (Figure 13).

The average duration of the disease was 174 months [23; 569].

The mean duration of anti-CD20 treatment was 51 months [2; 160].

In our population, 50.1% of patients were treated with Ocrelizumab and 40.9% with Rituximab. Rituximab was used as first-line therapy in 20 patients, while Ocrelizumab was used in 10 patients for the same indication. Only four patients had received immunosuppressive therapy alone prior to the introduction of anti-CD20. 16 patients had received at least one immunosuppressive and one immunomodulatory treatment prior to the introduction of anti-CD20 (Figure 14).

The mean cumulative dose of anti-CD20 treatment was 6877 mg [600; 26000]. The mean cumulative dose of treatment with Ocrelizumab was 4127 mg [600; 12000]. The mean cumulative dose of Rituximab was 9728 mg [1000; 26000].

Licence CC BY-NC-ND 3.0

The mean IgG level before initiation of treatment was 9.1 g/L compared with 8.1 g/L at the known minimum dose. The mean IgA level before initiation of treatment was 1.86 g/L compared with 1.59 g/L at the minimum known assay. The mean IgM level before initiation of treatment was 0.84 g/L, compared with 0.53 g/L at the known minimum dose.

The mean EDSS score known at the start of the disease was 2.6 [0.0; 7.0] and the mean EDSS last known was 3.8 [0.0; 10.0].

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table 1: Demographic characteristics of the population of interest

Demographic data	Value	Extreme
Sex		
Female, n (%)	118 (70,6)	
Age at inclusion, mean	47,4	24 - 76
Clinical form of disease, patients number		
RRMS, n (%)	92 (55)	
SPMS, n (%)	40 (24)	
PPMS, n (%)	19 (11,4)	
NMOSD, n (%)	13 (7,8)	
MOGAD, n (%)	3 (1,8)	
Duration of the disease, progression in month, mean	174	23 - 569
Anti-CD20 monoclonal antibody, patients number		
OCRELIZUMAB, n (%)	85 (50,9)	
RITUXIMAB, n (%)	82 (49,1)	
Duration of anti-CD20 monoclonal antibodies in month, mean	51	2 - 160
Cumulative dose of anti-CD20 in mg, mean	6877	600 - 26000
EDSS score, mean		
Baseline	2,6	0,0 – 7,0
Last	3,8	0,0 – 10,0
IgG levels in g/L, mean		
Baseline	9,1	2,32 – 16,15
Minimum	8,14	1,89 – 16,15
IgA levels in g/L, mean		
Baseline	1,86	0,26 – 5,04
Minimum	1,59	0,2 – 4,86
IgM levels in g/L, mean		
Baseline	0,84	0,14 – 2,39
Minimum	0,53	0,05 – 2,39

RRMS: Relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS: Secondary-progressive multiple sclerosis; PPMS: Primary-progressive multiple sclerosis; NMOSD: Neuromyelitis optica spectrum disease; MOGAD: Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease; IgG: Immunoglobulin type G; IgA: Immunoglobulin type A; IgM: Immunoglobulin type M; EDSS: Expanded Disability Status Scale

Licence CC BY-NC-ND 3.0

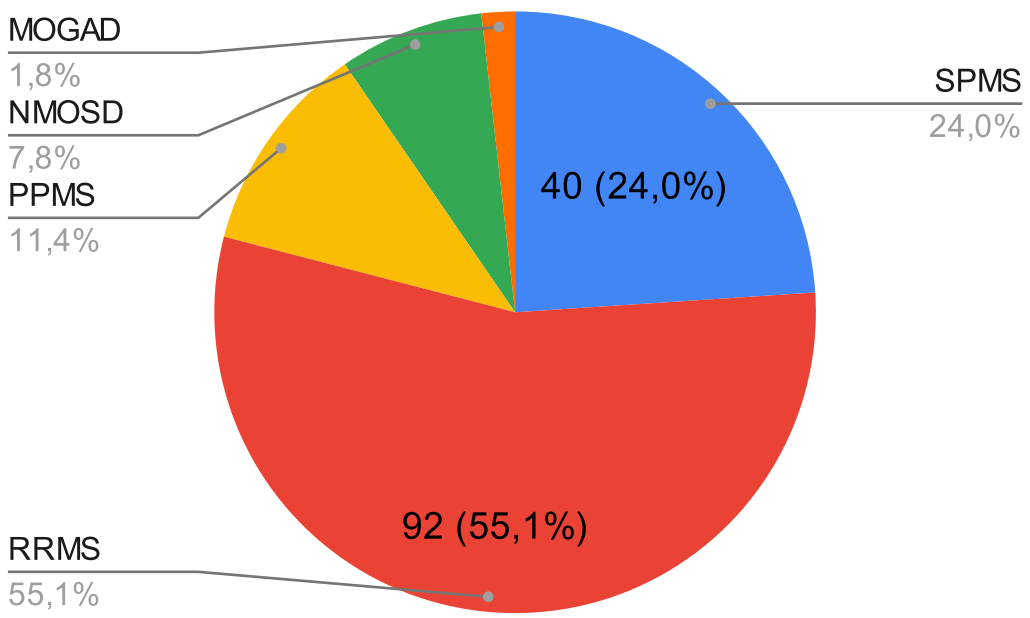


Figure 13: Pie chart showing the distribution of clinical phenotypes within the population of interest

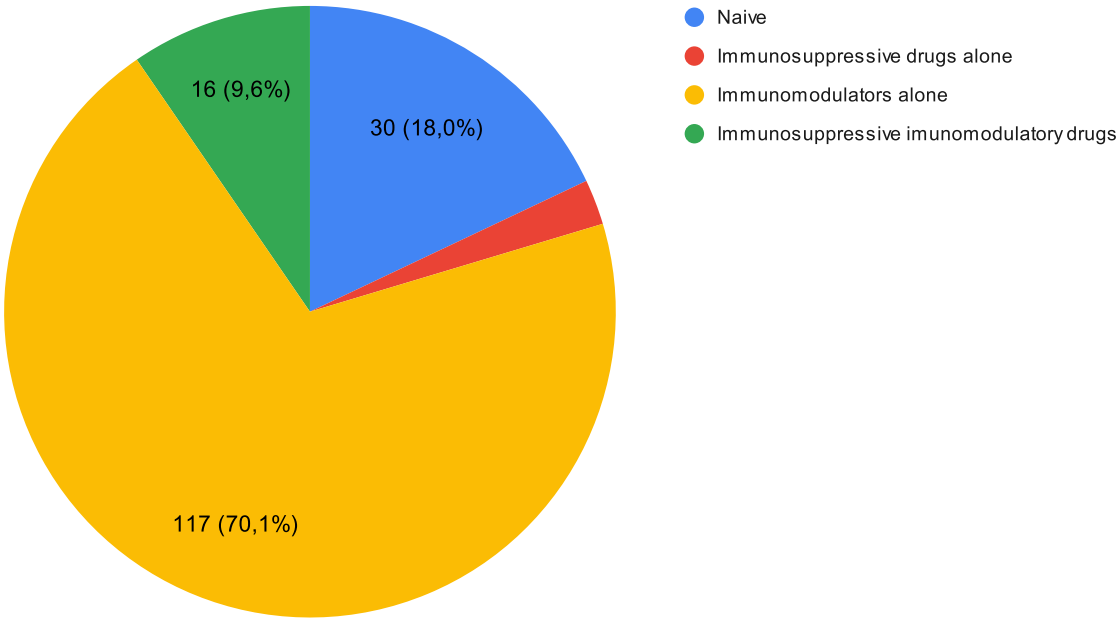


Figure 14: Pie chart showing the history of background treatment prior to the introduction of anti-CD20. Naive: Naïve to any previous treatment, Immunosuppressive drugs alone: At least one immunosuppressive treatment has been used previously, Immunomodulators alone: At least one immunomodulatory treatment has been used previously, Immunosuppressive Immunomodulatory drugs: At least one immunosuppressive treatment and at least one immunomodulatory treatment have been used previously

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Of the 167 patients included, 96 had at least one infectious episode [1; 9].

A total of 220 infectious episodes were recorded in our population. The three main locations were urinary tract infections, COVID-related infections and pulmonary infections excluding COVID-19 (Figure 15).

Of these infections, 70 were completely asymptomatic, i.e. 31.8% (grade 1 of the Common Terminology Criteria for Adverse Events classification).

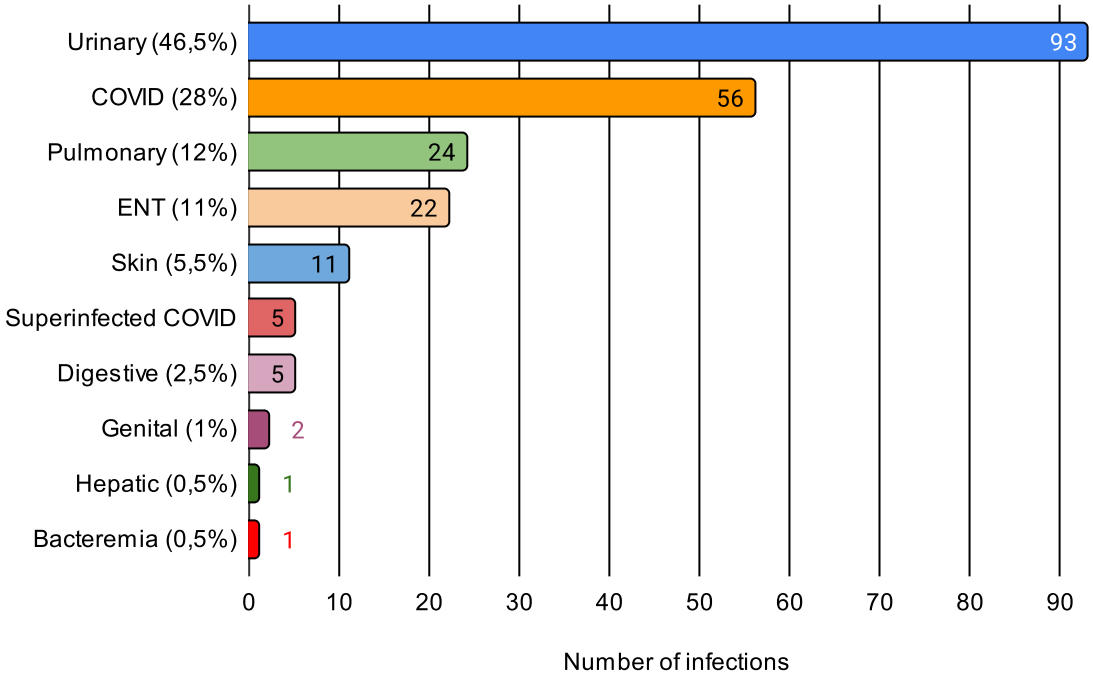


Figure 15: Bar chart showing the distribution of different infection locations

We recorded a total of 33 hospitalisations, with an average length of stay of 9.2 days for all patients with at least one infection, regardless of severity grade.

The longest hospital stay was 63 days, due to the worsening of the clinical condition following the infectious trigger. These results are presented in Table 2.

We report here the case of a single hospitalisation of a 72-year-old patient treated with rituximab for RRMS with a last known EDSS of 6.5 before admission to the care unit. The patient was initially hospitalised for BMR (Klebsielle) inhalation pneumonitis with significant loss of autonomy. After a poor clinical and biological course despite antibiotic therapy, the patient finally died as a result of sepsis originating in the bone.

There were 11 hospitalisations related to a COVID infection, for a total of 110 days in hospital.

Five patients were treated with monoclonal antibodies under a TUE in the context of progressive infection with COVID (SOTROVIMAB):

- a 27-year-old female patient on Ocrelizumab for RRMS, last known EDSS 2.0
- a 26-year-old female patient followed for RRMS with a last known EDSS of 2.0
- a 43-year-old male patient for RRMS on Ocrelizumab with a last known EDSS of 1. 5

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- a 47-year-old woman followed for RRMS with an EDSS of 4.5 and treated with Ocrelizumab
- a 61-year-old patient on Rituximab for MS with a last EDSS of 6.0.

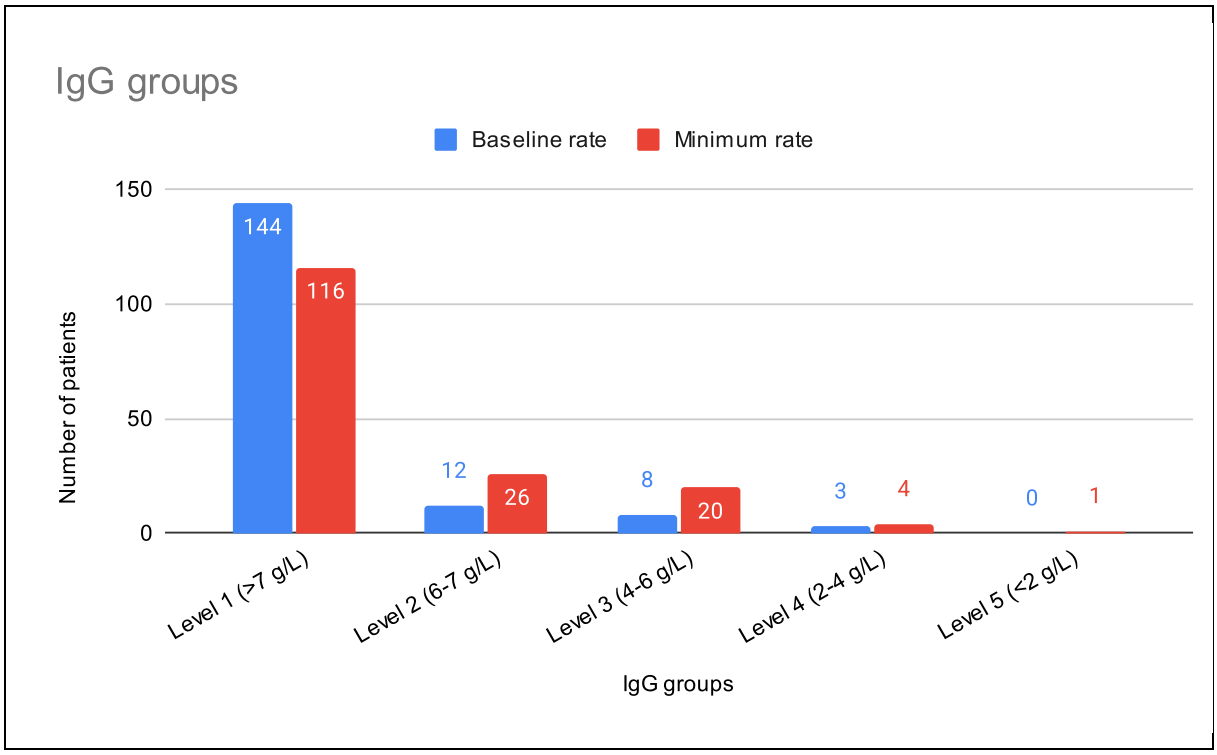
Table 2: Data on hospital admissions related to infectious episodes

Hospital admission data	Value	Extreme
Number of hospitalisation	33	
Number of days in hospital Total Mean	 303 9,2	 1 - 63

IX.1. Primary endpoint : Infections and Hypogammaglobulinemia

With regard to our results on hypogammaglobulinemia developed with anti-CD20, we observe a trend towards a decrease in immunoglobulin levels during treatment with anti-CD20. The results are shown in Figure 16.

Patients presenting with hypogammaglobulinemia under treatment did not present more severe infections (grade ≥ 2) in our study (p=0.2957) (Figure 17).



Licence CC BY-NC-ND 3.0

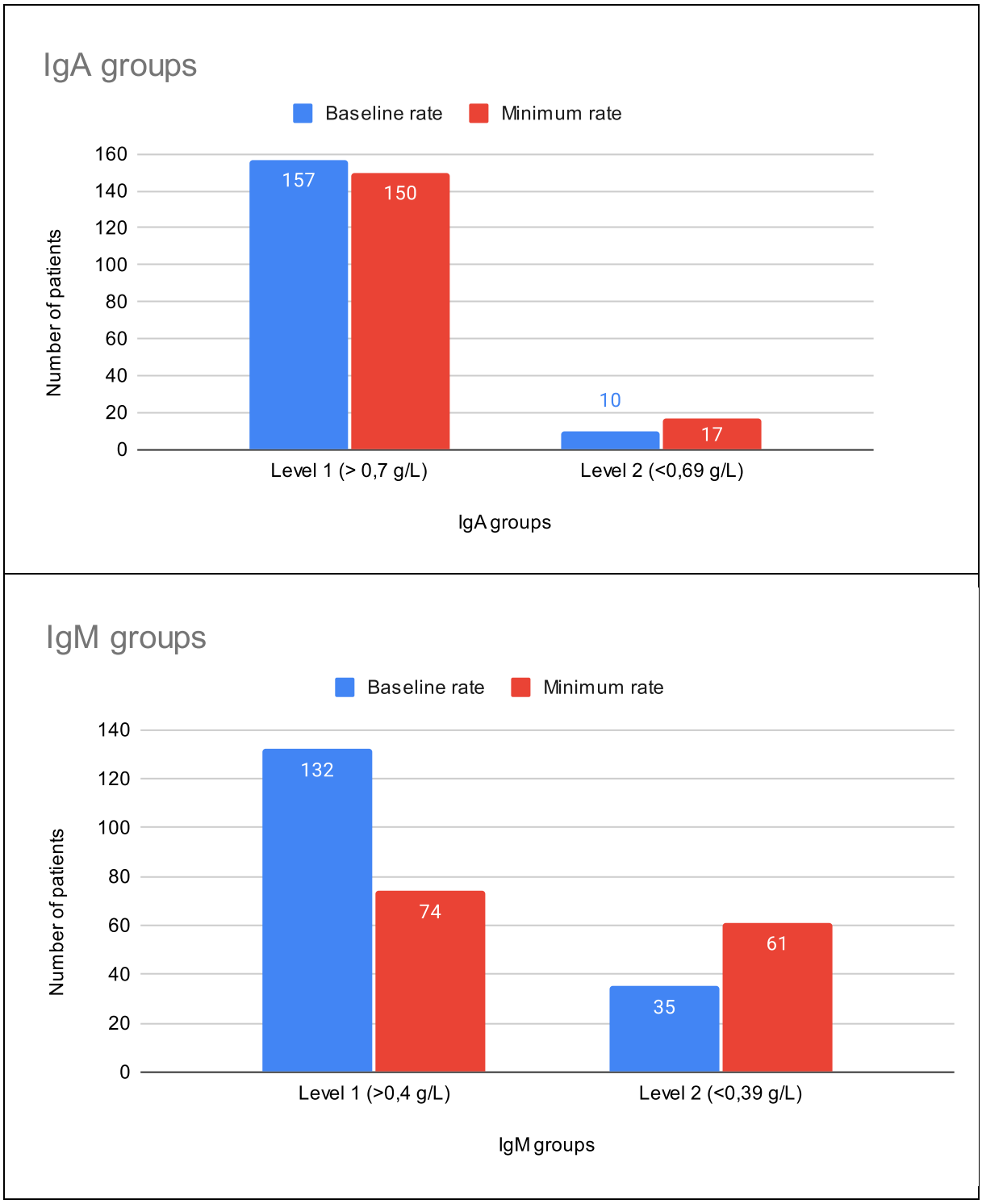


Figure 16: Histogram representing the number of patients belonging to the different IgG, IgM and IgA groups at two points in the follow-up (before initiation of treatment and at the minimum weight recorded) - Ig: Immunoglobulins

Licence CC BY-NC-ND 3.0

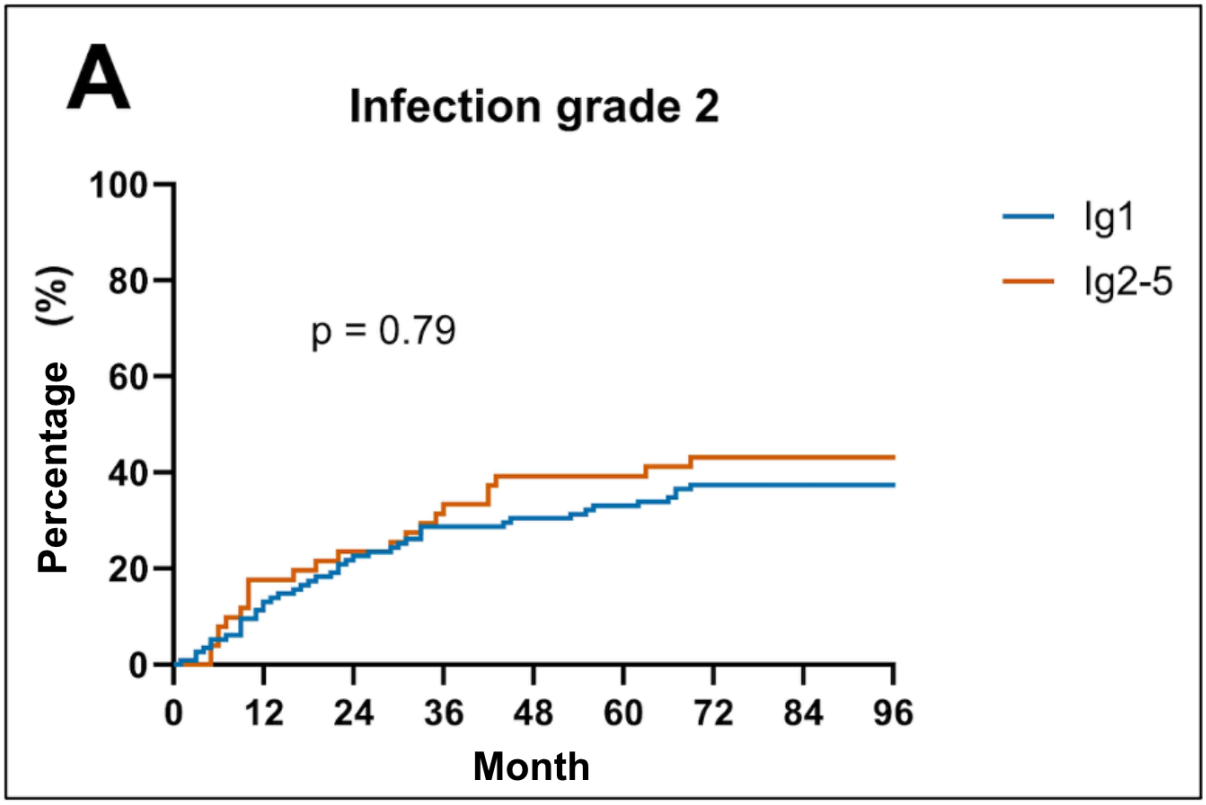


Figure 17: Kaplan-Meier survival curve representing the occurrence of a grade ≥ 2infection according to two IgG groups defined by the minimum known level with “IgG 1” representing patients with a level ≥ 7.0 g/L and the “Ig2 to 5” group representing patients with a level < 7.0 g/L (HR: 1.07; CI95%: 0.65-1.76; p = 0.79) - p-value calculated by logrank test - HR = Hazard ratio - CI95% = confidence interval - Ig = Immunoglobulin

Figure 18 shows Kaplan-Meier survival curves for the study of the occurrence of grade ≥ 2 infections according to different EDSS groups. Figure 18.B shows no statistically significant correlation between the number of grades ≥ 2 infections and a high EDSS (p=0.13). However, Figure 18.C shows that there is a statistically significant association between the occurrence of a severe infection (grade ≥ 2) and a high EDSS for a threshold ≥ 6.5 (p=0.046).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

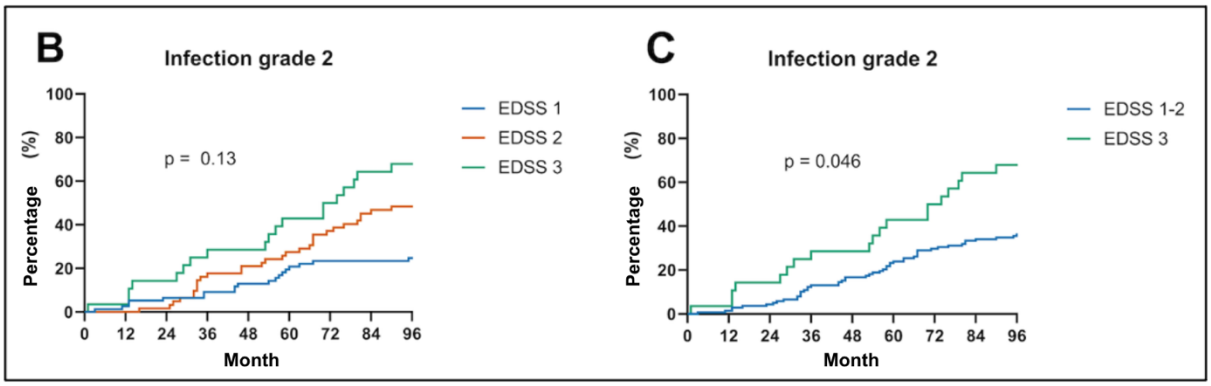


Figure 18: Figure 18: Kaplan-Meier survival curve representing the occurrence of a grade ≥ 2 infection according to different EDSS groups. (B) with 3 distinct groups: “EDSS 1” = patients with a last known EDSS between 0.0 and 3.0; “EDSS 2” = patients with a last known EDSS between 3.5 and 6.0 and “EDSS 3” = patients with a last known EDSS between 6.5 and 10. (C) with two groups: “EDSS 1-2” = patients with a last known EDSS between 0. 0 and 6.0 and “EDSS 3” = patients with last known EDSS between 6.5 and 10 (HR : 1.88 ; IC95% : 1.01-3.50 ; p = 0.046). p-value calculated by logrank test - HR = Hazard ratio - IC95% = confidence interval - EDSS = Expanded Disability Status Scale

IX.2. Cluster analysis

The algorithm detected the optimal number of clusters, identifying four homogeneous groups within the dataset. The characteristics of the four clusters are shown in table 3.

Cluster 1 appears to be made up of relatively young patients with an average age of 44 years, an average time to disease progression of 183 months (15 years) and anti-CD20 treatment initiated around 6 years ago. Cluster 1 had a high cumulative dose of anti-CD20, with an average of more than 11,000 mg. Patients in this cluster had an average of one infection and moderate hypogammaglobulinemia with an average of 5.2 g/L. The latest mean EDSS score was 4.0.

Cluster 2 comprised patients with an average age of 45 years and a disease duration of 152 months, i.e. more than 12 years. Treatment with anti-CD20 had been initiated on average 3 years previously and the mean cumulative dose of treatment was 4694 mg. The mean IgG level was 7.9 g/L. Patients in this cluster had an average of 0.4 infections. The mean EDSS for this cluster was 2.0.

Cluster 3 represents older patients with a mean age of 55 years. The mean duration of disease progression was 19 years and the mean duration of exposure to anti-CD20 treatment was 5 years. The mean cumulative dose of treatment was 8476 mg. The mean IgG level was 7.7 g/L. Patients in this cluster had an average of 1.8 infections. The last known mean EDSS was 6.2.

Cluster 4 comprised patients with an average age of 42 years. They had an average disease progression time of 115 months, i.e. over 9 years. The mean time of exposure to antiCD20 was 3 years and the mean cumulative dose of treatment was 4562 mg. The patients in the cluster did not have hypogammaglobulinemia, with a mean IgG level of 11.5 g/L. They had an average of 0.5 infections. The last known mean EDSS was 2.9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table 3: Average data for the variables making up the 4 different clusters established by the algorithm.

Cluster	Age, years	Progression time of disease, months	Exposure time to anti-CD20, months	Average cumulative dose of anti-CD20, mg	Known minimum average IgG levels, g/L	Mean number of infections per patient	Last known EDSS
1	44	183	77	11732	5,2	1	4.0
2	45	152	39	4694	7,9	0,4	2.0
3	55	230	62	8476	7,7	1,8	6.2
4	42	115	36	4562	11,5	0,5	2.9

IgG: Immunoglobulins type G; mg: milligrams; EDSS: Expanded Disability Status Scale

The results presented in figure 19 are based on the four clusters previously defined by the algorithm. They are presented in a two-dimensional space (Dim1 and Dim2) to facilitate visualisation and interpretation.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

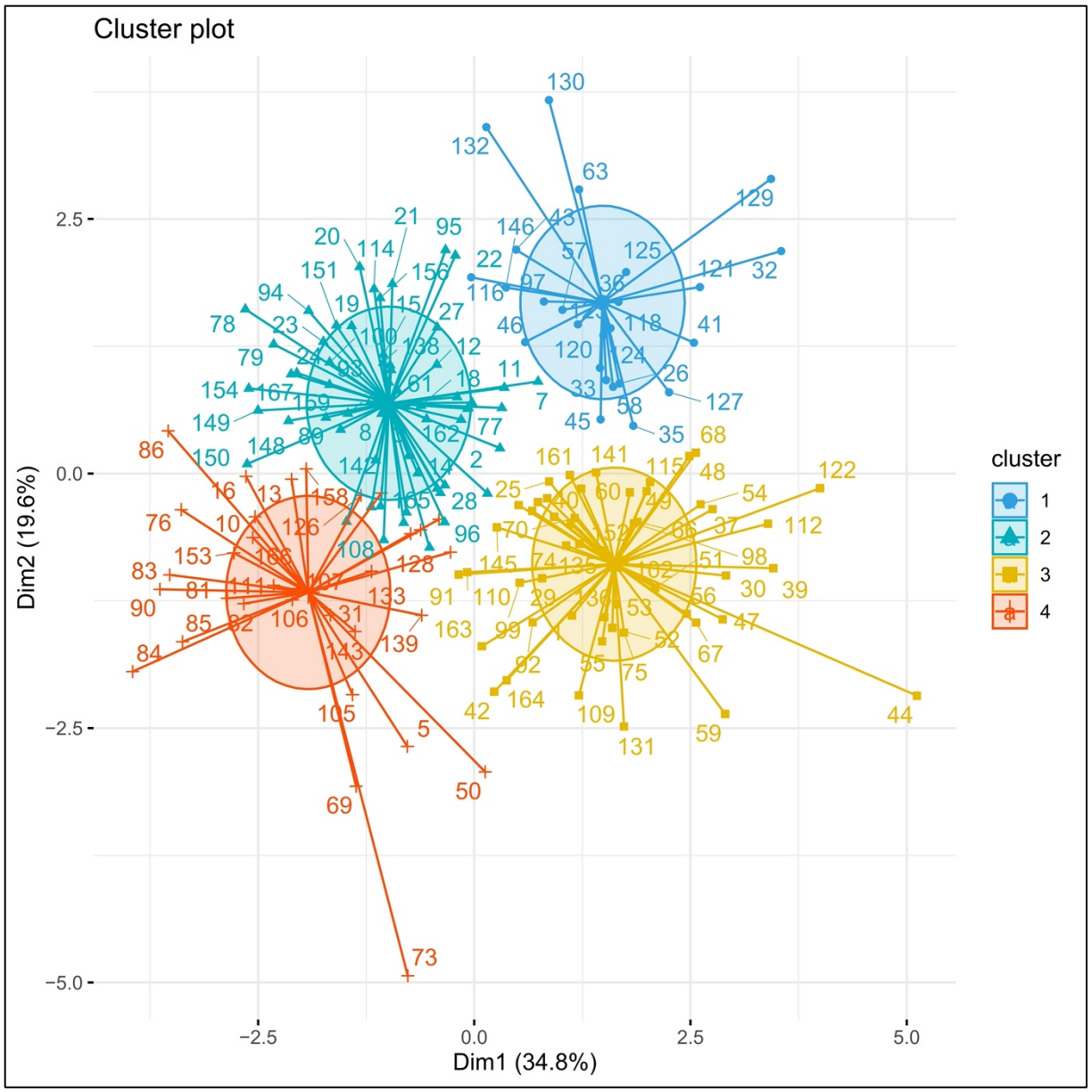


Figure 19: 2-dimensional representation of cluster analysis after principal component analysis

Licence CC BY-NC-ND 3.0

X. Discussion

Our local retrospective multicenter study showed no statistically significant difference between the incidence of severe infectious events and the depth of hypogammaglobulinemia in patients treated with anti-CD20 (HR: 1.07; 95% CI: 0.65-1.76; p = 0.79). (Figure 16)

Of the 167 patients included, 32 (19.2%) developed hypogammaglobulinemia on anti-CD20. These results are comparable to the data reported in the literature. (131,138,146,147)

However, several studies have found a statistically significant association between the development of hypogammaglobulinemia and the risk of developing a severe infection (OR: 2.65, 95% CI: 1.15-6.12; p = 0.022). (131,138)

In our cohort, the trend observed, although not significant, could be explained by the presence of major comorbidities, such as advanced age and a high disability score (EDSS). These factors have already been identified in the literature as increasing the risk of severe infections, along with the number of infusion cycles and previous immunosuppressive treatments. (140,144,148)

Furthermore, the initial immunoglobulin level appears to play a determining role in the development or worsening of hypogammaglobulinemia. (149,150)

In our study, only 12.3% of patients had initial hypogammaglobulinemia. Of those with normal basal IgG levels, 19.2% developed moderate to severe hypogammaglobulinemia, a result consistent with the literature. Only one patient in our cohort developed severe hypogammaglobulinemia (< 2 g/L), compared with 21.5% in the cohort of Barmettler et al. This difference could be explained by the fact that patients with autoimmune diseases of the central nervous system (CNS) develop hypogammaglobulinemia less frequently than those with systemic or hematological diseases for which Rituximab is prescribed. (136)

Finally, 16 patients had to be excluded from our ITT analysis because their basal immunoglobulin levels were unknown. This concerned patients who had been followed for a very long time and whose records were not fully digitised.

Our population was predominantly female (71%) and of relatively high mean age (47.4 years), which is higher than in other retrospective cohorts. (139) This may be partly explained by the fact that we took patients with relapsing-remitting or progressive MS without distinction and included NMOSD and MOGAD patients. The proportion of progressive MS (around 35%) is also higher than that reported in epidemiological studies, probably in line with the recommendations for the use of anti-CD20 agents in these forms, based on the results of the ORATORIO study. (38)

The mean duration of disease progression was 174 months (14.5 years), providing an interesting perspective for real-life follow-up. It should be noted that patients taking subcutaneous ofatumumab were not included because of the recent marketing of this treatment in France (2022).

Around a quarter of the infections in our cohort were COVID-19 lung infections (n=61, 27.7%), a direct consequence of the pandemic. These infections, most of which were asymptomatic (grade 1, n=38), sometimes required therapeutic intervention because of superinfection and sometimes hospitalisation (corticosteroid therapy, antivirals such as REMDESIVIR, monitoring or clinical worsening).

Licence CC BY-NC-ND 3.0

The distribution of infections in our cohort is similar to that reported in the literature. (138,149,151)

Urinary tract infections accounted for 46.5% of cases, compared with 41.5% in the Marseilles cohort, which can be explained by the high frequency of vesico-sphincter disorders in patients suffering from an autoimmune disease of the CNS: MS, MOGAD, or NMOSD. In our cohort, more than a third had a progressive form. Vesico-sphincter dyssynergia is a factor favoring urinary tract infections, and patients with an EDSS > 6.0 often have severe bladder damage requiring self-catheterization. (138,152)

In terms of safety, we noted six discontinuations of anti-CD20 treatments (including five on Ocrelizumab) due to multiple or severe infections associated with secondary hypogammaglobulinemia (mean IgG: 5.71 g/L). Four of these patients received courses of parenteral immunoglobulin. One patient developed agranulocytosis on initiation of treatment, leading to discontinuation (basal IgG level: 1.89 g/L).

Six patients discontinued anti-CD20 treatment because of poor tolerance, mainly cutaneous. No opportunistic infections such as PML, cryptococcosis or tuberculosis were found in our cohort.

With regard to the strengths of our study, this is a real-life, long-term cohort of patients receiving anti-CD20 in three French centers. Despite the absence of statistically significant results, the presence of hypogammaglobulinemia tends to be an additional risk of infection, as was found by the Marseilles team. (Figure 16).

We also found that the number of infectious events correlated with a high EDSS score (HR: 1.88; IC95%: 1.01-3.50; p = 0.046), as shown in Figure 17C. Our results are consistent with those reported in the literature from larger cohort studies such as the work of Luna et al. (140,153-155)

Cluster analysis (presented in table 3 and figure 18) identifies group 3 as the group most at risk of developing a grade >2 infection requiring hospitalisation. This group is represented by elderly patients (55 years) with a long disease course (mean 19 years) and a high EDSS score (>6.0).

The second cluster with the highest risk of infection is group 1. This group is made up of younger patients (mean age 44) who received early treatment with anti-CD20 (>6 years exposure to treatment and a high mean cumulative dose, >11,000 mg). These patients had an average disease duration of more than 20 years and an EDSS of around 4.0.

Patients in cluster 4, with a mean age of 42 years, a low EDSS (<3.0) and a high IgG level (median 11.5 g/L) presented a low risk of infection compared with the previous clusters presented. Finally, the patients presenting the lowest risk of infection were those in the second cluster, made up of patients with an average age of 45, a low EDSS (mean 2.0) and a persistently high IgG level (median 7.9 g/L).

Cluster analysis therefore reveals distinct patient profiles which can guide clinical decisions. It shows that in our cohort, in addition to the immunoglobulin level, the main apparent risk factors are the level of disability represented by the EDSS score, older age, long duration of the disease and duration of treatment, often correlated with a higher cumulative dose of anti-CD20. These results are consistent with those reported in the literature. (138-140,144)

This highlights the importance of proactive management of infections in this population and also raises the question of the value of de-escalation, or even stopping treatment.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Our study has obvious limitations. First of all, it is a retrospective study with some missing data, particularly in terms of infections and their collection. We wanted to collect data mainly on infections requiring hospitalisation, which raised questions about the benefit/risk balance. However, we only collected data on infectious episodes recorded in hospital software. Other infectious episodes may have been managed in outpatient clinics or in other hospitals. There is therefore a significant bias due to the lack of systematic collection of infections. Several episodes were reported retrospectively, with a possible memory bias, the risk of which was increased by discontinuous and interrupted monitoring over several months in the context of the pandemic that emerged at the end of 2019. Unfortunately, many consultations could not be honored, and patients were therefore reviewed by the referring neurologists at a distance, exposing them to possible omissions or minor or asymptomatic infectious events.

In addition, we were unable to retrieve biological data for a significant number of patients, who were therefore not included.

The absence of a control group with or without hypogammaglobulinemia limits our conclusions.

Even if we tend to believe that there is an infectious risk linked in part to induced hypogammaglobulinemia, this risk seems to remain moderate and not to be the exclusive explanation. At present, this remains debated in the literature. Indeed, Oksbjerg et al, among others, have observed that serious infections in MS patients on anti-CD20 treatment were not associated with lower immunoglobulin levels, and the other risk factors discussed above seem to contribute just as much to the increased risk of infection in this fragile patient population. (156)

We have based ourselves on the existing literature, but other infectious risk factors could have been collected for greater precision, such as obesity, smoking, consumption of other toxic substances, vesico-sphincter disorders, etc. Several studies during COVID-19 have, for example, clearly demonstrated the increased risk of serious infection associated with obesity defined by a BMI > 30 (157,158).

Other biological elements such as lymphopenia and neutropenia could also have been collected. In our study population, we were not interested in measuring lymphocyte subpopulations. However, it could be a tool for predicting cell recovery and the depletion of memory B cells is correlated with the clinical response of patients with chronic central nervous system diseases (117).

Moreover, a strategy aimed at monitoring memory B lymphocytes (CD19+ and CD27+) has already demonstrated its robustness in the context of NMO with good safety data. (159,160) More recently, the Marseilles team has proposed a protocol for monitoring CD27+ B cells in MS patients in order to adapt infusion intervals and limit iatrogenic effects, the results of which appear to be positive and similar to the data from the Korean study. (161)

Lastly, certain genetic polymorphisms, including FCGR3A, would partly explain the diversity of clinical and biological responses to Rituximab in NMOSD. (162)

In the light of our results and the data in the literature, we therefore recommend management which is as individualised as possible in order to optimise treatment. It seems necessary to take into account the biological aspects of our patients, as we have discussed, but it is no less important to consider the terrain and the patient as a whole.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

It therefore seems essential to regularly reassess the indication for our therapies, particularly immunosuppressive therapies, in order to consider for patients at risk:

- a reduction in the dosage (163)
- an increase in the interval between treatment on a non-annual or annual basis
- or even a therapeutic switch. The risk of infection appears to be lower with OFATUMUMAB, subject to the absence of long-term data (149)
- supplementation with parenteral immunoglobulins

Overall, anti-CD20 treatments are well tolerated despite the risk of serious infection, some of which may very rarely lead to death.

Further studies in real life, taking into account all comorbidities, are required in order to better define the risk of symptomatic hypogammaglobulinemia.

In practice, given the increased risk of infection, the development of secondary hypogammaglobulinemia should raise questions for the practitioner about the need to continue such treatments, but should also lead him or her to consider supplementation with parenteral immunoglobulins. The American recommendations emphasise the need to consider the patient's history of infection first, and to consider supplementation as soon as the IgG threshold reaches 4.00 g/L (141).

Other studies involving larger cohorts and taking into account all the risk factors and co-morbidities are important to clarify this risk.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

XI. Conclusion

Our retrospective multicenter study did not show a statistically significant link between hypogammaglobulinemia and the risk of severe infections on anti-CD20, although it remains a relevant biological marker as shown in the cluster analyses. The main risk factors identified were age, neurological disability and cumulative dose of treatment. These results underline the importance of a global and individualised approach integrating the clinical and biological characteristics of the patient. This underlines the need for therapists to manage infections proactively. It also raises the question of the value of spacing out infusions or reducing the dosage.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Nous tenons à remercier Madame Émilie RABOIS d'avoir facilité l'accès aux données nécessaires à la réalisation de cette étude.

Nous souhaitons également remercier le Docteur Simon FRACHET qui a réalisé toutes les statistiques de ce travail.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références bibliographiques

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 1 mars 2006;129(3):606-16.
2. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. Brain. juill 2010;133(7):1889-99.
3. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollot F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). Mult Scler. août 2012;18(8):1108-15.
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler. déc 2020;26(14):1816-21.
5. Holm RP, Wandall-Holm MF, Magyari M. Multiple sclerosis in Denmark (1950–2023): mean age, sex distribution, incidence and prevalence. Brain. 20 juill 2024;awae245.
6. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. Annals of Neurology. nov 2015;78(5):710-21.
7. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. Annals of Neurology. oct 2010;68(4):477-93.
8. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. Front Immunol [Internet]. 24 déc 2015 [cité 4 déc 2024];6. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00636/abstract
9. Montalban X. 2024 revisions of the McDonald criteria. Presented at the 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); September 2024; København, Denmark. An Initiative of the International Advisory Committee on Clinical Trials in MS.
10. Tourdias T. Imagerie de la sclérose en plaques et des maladies démyélinisantes. EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale 2023;42(4):1-21 [Article 31-645-A-10]. In.
11. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. févr 2018;17(2):162-73.
12. Levraut M, Laurent-Chabalier S, Ayrignac X, Bigaut K, Rival M, Squalli S, et al. Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. janv 2023;10(1):e200049.
13. Cagol A, Cortese R, Barakovic M, Schaedelin S, Ruberte E, Absinta M, et al. Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 1 févr 2024;81(2):143.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

14. Borrelli S, Martire MS, Stölting A, Vanden Bulcke C, Pedrini E, Guisset F, et al. Central Vein Sign, Cortical Lesions, and Paramagnetic Rim Lesions for the Diagnostic and Prognostic Workup of Multiple Sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. juill 2024;11(4):e200253.
15. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS. Defining the clinical course of multiple sclerosis. 2014;
16. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. Neurology. avr 1996;46(4):907-11.
17. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. Neurology. 24 janv 2006;66(2):172-7.
18. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiel KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. Brain. 1 août 2019;142(8):2276-87.
19. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 1 juill 2010;133(7):1900-13.
20. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, et al. Silent progression in disease activity–free relapsing multiple sclerosis. Annals of Neurology. mai 2019;85(5):653-66.
21. Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, Elovaara I, Frederiksen JL, Beiske AG, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology. juin 2009;8(6):519-29.
22. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet. sept 2015;386(9997):974-81.
23. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Annals of Neurology. févr 2016;79(2):206-16.
24. Brochet B, Deloire M, Germain C, Ouallet J, Wittkop L, Dulau C, et al. Double-blind, randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis. J of Clinical Apheresis. août 2020;35(4):281-9.
25. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, Bar-Or A, Fox RJ, Matta A, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology. sept 2021;20(9):729-38.
26. Signori A, Gallo F, Bovis F, Di Tullio N, Maietta I, Sormani MP. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. mars 2016;6:57-63.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

27. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. The Lancet Neurology. oct 2008;7(10):903-14.

28. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. mai 2014;20(6):705-16.

29. Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. Drugs. juin 2019;79(8):875-86.

30. Laplaud DA, Casey R, Barbin L, Debouverie M, De Sèze J, Brassat D, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 13 août 2019 [cité 16 déc 2024];93(7). Disponible sur: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000007938

31. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology. juin 2014;13(6):545-56.

32. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 4 févr 2010;362(5):387-401.

33. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 1 mai 2021;78(5):558.

34. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 4 févr 2010;362(5):416-26.

35. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. J Neurol. mai 2012;259(5):898-905.

36. Waring R. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. n engl j med. 2006;

37. Arnold DL, Fisher E, Brinar VV. Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon b-1a in MS. 2016;

38. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 19 janv 2017;376(3):209-20.

39. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 19 janv 2017;376(3):221-34.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

40. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 6 août 2020;383(6):546-57.

41. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS): A 3-Year Interim Report. JAMA Neurol. 1 févr 2015;72(2):159.

42. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. Neurology. 28 févr 2017;88(9):842-52.

43. Nicholas RS, Rhone EE, Mariottini A, Silber E, Malik O, Singh-Curry V, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Active Multiple Sclerosis: A Real-world Case Series. Neurology [Internet]. 31 août 2021 [cité 18 déc 2024];97(9). Disponible sur: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000012449

44. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. The Lancet Neurology. mars 2009;8(3):254-60.

45. Samjoo IA, Klotz L, Giovannoni G, Drudge C, Haltner A, Worthington E, et al. Simulated treatment comparison of efficacy outcomes for ofatumumab in ASCLEPIOS I/II versus ocrelizumab in OPERA I/II for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. oct 2022;66:104031.

46. Devic, E. Myèlite aigüe compliquée de névrite optique. . 1894;Bull. Med.(8):1033-4.

47. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. Neurology. 12 janv 2021;96(2):59-77.

48. Arnett S, Chew SH, Leitner U, Hor JY, Paul F, Yeaman MR, et al. Sex ratio and age of onset in AQP4 antibody-associated NMOSD: a review and meta-analysis. J Neurol. août 2024;271(8):4794-812.

49. Briggs, F.B, Shaia, J. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the United States. 2024; Disponible sur: https://doi.org/10.1177/13524585231224683

50. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci USA. mars 2011;108(9):3701-6.

51. Uzawa A. Markedly Elevated Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1, Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule 1 Levels, and Blood-Brain Barrier Breakdown in Neuromyelitis Optica. Arch Neurol. 1 juill 2011;68(7):913.

52. Takeshita Y, Obermeier B, Cotleur AC, Spampinato SF, Shimizu F, Yamamoto E, et al. Effects of neuromyelitis optica–IgG at the blood–brain barrier in vitro. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. janv 2017;4(1):e311.

53. Shimizu F, Schaller KL, Owens GP, Cotleur AC, Kellner D, Takeshita Y, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. Sci Transl Med. 5 juill 2017;9(397):eaai9111.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

54. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. International Journal of Neuroscience. déc 2016;126(12):1051-60.

55. Agasing AM, Wu Q, Khatri B, Borisow N, Ruprecht K, Brandt AU, et al. Transcriptomics and proteomics reveal a cooperation between interferon and T-helper 17 cells in neuromyelitis optica. Nat Commun. 5 juin 2020;11(1):2856.

56. Li YJ, Zhang F, Qi Y, Chang GQ, Fu Y, Su L, et al. Association of circulating follicular helper T cells with disease course of NMO spectrum disorders. Journal of Neuroimmunology. janv 2015;278:239-46.

57. Uzawa A, Masahiro M, Kuwabara S. Cytokines and Chemokines in Neuromyelitis Optica: Pathogenetic and Therapeutic Implications. Brain Pathology. janv 2014;24(1):67-73.

58. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. Mult Scler. déc 2010;16(12):1443-52.

59. Takeshita Y, Fujikawa S, Serizawa K, Fujisawa M, Matsuo K, Nemoto J, et al. New BBB Model Reveals That IL-6 Blockade Suppressed the BBB Disorder, Preventing Onset of NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. nov 2021;8(6):e1076.

60. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Brain. 2 avr 2007;130(5):1194-205.

61. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. J Neuroinflammation. déc 2018;15(1):294.

62. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Brain. 2 avr 2007;130(5):1224-34.

63. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. The Journal of Experimental Medicine. 15 août 2005;202(4):473-7.

64. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica.

65. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 14 juill 2015;85(2):177-89.

66. Kessler RA, Mealy MA, Jimenez-Arango JA, Quan C, Paul F, López R, et al. Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study. Multiple Sclerosis and Related Disorders. oct 2017;17:198-201.

67. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: Results from 211 lumbar punctures. Journal of the Neurological Sciences. juill 2011;306(1-2):82-90.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

68. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. déc 2012;9(1):14.

69. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain. juin 2012;135(6):1834-49.

70. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. Brain. 1 déc 2017;140(12):3128-38.

71. Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Sugasawa J, Hanafusa T, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. BMC Neurol. déc 2010;10(1):45.

72. Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens A, Lechner C, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody–positive NMOSD: A multinational pediatric study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 3 sept 2020;7(5):e837.

73. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. The Lancet Neurology. mars 2023;22(3):268-82.

74. Rabasté S, Cobo-Calvo A, Nistiriuc-Muntean V, Vukusic S, Marignier R, Cotton F, et al. Diagnostic value of bright spotty lesions on MRI after a first episode of acute myelopathy. Journal of Neuroradiology. févr 2021;48(1):28-36.

75. Banks SA, Morris PP, Chen JJ, Pittock SJ, Sechi E, Kunchok A, et al. Brainstem and cerebellar involvement in MOG-IgG-associated disorder versus aquaporin-4-IgG and MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 2021;92(4):384-90.

76. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG–positive NMOSD. Neurology [Internet]. 23 oct 2018 [cité 3 janv 2025];91(17). Disponible sur: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000006392

77. Beigneux Y, Arnulf I, Guillaume-Jugnot P, Leu-Semenescu S, Maillart E, Lubetzki C, et al. Secondary hypersomnia as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders. Multiple Sclerosis and Related Disorders. févr 2020;38:101869.

78. Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. Mult Scler. oct 2005;11(5):617-21.

79. Pique J, Nicolas P, Marignier R. Neuromyélite optique aiguë (maladie de Devic). EMC - Neurologie 2022;45(3):1-12 [Article 17-066-A-57]. In.

80. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Annals of Neurology. mars 2006;59(3):566-9.

81. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. juill 2019;6(4):e572.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

82. Chen JJ, Flanagan EP, Pittock SJ, Stern NC, Tisavipat N, Bhatti MT, et al. Visual Outcomes Following Plasma Exchange for Optic Neuritis: An International Multicenter Retrospective Analysis of 395 Optic Neuritis Attacks. American Journal of Ophthalmology. août 2023;252:213-24.

83. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. JAMA Neurol. 1 sept 2013;70(9):1110.

84. Chen H, Qiu W, Zhang Q, Wang J, Shi Z, Liu J, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. Euro J of Neurology. janv 2017;24(1):219-26.

85. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology. avr 2020;19(4):298-306.

86. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. Revue Neurologique. avr 2018;174(4):255-64.

87. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. The Lancet. oct 2019;394(10206):1352-63.

88. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 15 août 2019;381(7):614-25.

89. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 28 nov 2019;381(22):2114-24.

90. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. Neurology [Internet]. 22 mai 2018 [cité 16 juill 2024];90(21). Disponible sur: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000005560

91. Hor JY, Fujihara K. Epidemiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a review of prevalence and incidence worldwide. Front Neurol. 15 sept 2023;14:1260358.

92. Uzawa A, Oertel FC, Mori M, Paul F, Kuwabara S. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. Nat Rev Neurol. oct 2024;20(10):602-19.

93. De Mol C, Wong Y, Van Pelt E, Wokke B, Siepman T, Neuteboom R, et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. Mult Scler. juin 2020;26(7):806-14.

94. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4

Licence CC BY-NC-ND 3.0

antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 2020;91(10):1126-8.

95. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, Pröbstel AK, Aktas O, Alexopoulos H, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. The Lancet Neurology. sept 2021;20(9):762-72.

96. Carnero Contentti E, López PA, Criniti J, Pettinicchi JP, Cristiano E, Patrucco L, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with optic neuritis related to NMOSD and MOGAD in distinct ethnic groups from Latin America. Multiple Sclerosis and Related Disorders. avr 2023;72:104611.

97. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Front Neurol. 26 juin 2020;11:501.

98. Iglesias A, Bauer J, Litzenburger T, Schubart A, Linington C. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. Glia. nov 2001;36(2):220-34.

99. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. Annals of Neurology. août 2018;84(2):315-28.

100. Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. Brain. 1 mai 2020;143(5):1431-46.

101. Takai Y, Misu T, Fujihara K, Aoki M. Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a comparison with multiple sclerosis and aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Front Neurol. 21 juill 2023;14:1209749.

102. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, Endmayr V, Hochmeister S, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. Acta Neuropathol. mai 2020;139(5):875-92.

103. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. The Lancet Neurology. janv 2023;22(1):89-100.

104. Deschamps R, Pique J, Ayrignac X, Collongues N, Audoin B, Zéphir H, et al. The long-term outcome of MOGAD: An observational national cohort study of 61 patients. Euro J of Neurology. mai 2021;28(5):1659-64.

105. Shor N, Aboab J, Maillart E, Lecler A, Bensa C, Le Guern G, et al. Clinical, imaging and follow-up study of optic neuritis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody: a multicentre study of 62 adult patients. Euro J of Neurology. févr 2020;27(2):384-91.

106. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. JAMA Neurol. 1 mars 2019;76(3):301.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

107. Shor N, Deschamps R, Cobo Calvo A, Maillart E, Zephir H, Ciron J, et al. MRI characteristics of MOG-Ab associated disease in adults: An update. Revue Neurologique. janv 2021;177(1-2):39-50.

108. Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Cohen M, et al. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. Mult Scler. juill 2020;26(8):936-44.

109. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, et al. MOG antibody–positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. mars 2017;4(2):e322.

110. Netravathi M, Holla VV, Nalini A, Yadav R, Vengalil S, Oommen AT, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody-associated disorder: a new inflammatory CNS demyelinating disorder. J Neurol. avr 2021;268(4):1419-33.

111. Budhram A, Mirian A, Le C, Hosseini-Moghaddam SM, Sharma M, Nicolle MW. Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome. J Neurol. oct 2019;266(10):2481-7.

112. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Namatame C, Kuroda H, et al. Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. Brain. 1 sept 2023;146(9):3938-48.

113. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. mars 2020;7(2):e674.

114. Huda S, Whittam D, Jackson R, Karthikeayan V, Kelly P, Linaker S, et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. BMJ Open. nov 2021;11(11):e055392.

115. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, et al. 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. J Neuroinflammation. déc 2016;13(1):280.

116. Whittam DH, Karthikeayan V, Gibbons E, Kneen R, Chandratre S, Ciccarelli O, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. J Neurol. déc 2020;267(12):3565-77.

117. Durozard P, Rico A, Boutiere C, Maarouf A, Lacroix R, Cointe S, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. Annals of Neurology. févr 2020;87(2):256-66.

118. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. Multiple Sclerosis and Related Disorders. sept 2020;44:102251.

119. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG–Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. janv 2022;9(1):e1100.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

120. Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. Multiple Sclerosis and Related Disorders. nov 2020;46:102483.

121. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Associated Disease. JAMA Neurol. 1 avr 2018;75(4):478.

122. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. J Neurol. janv 2024;271(1):141-76.

123. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. J Neurol. janv 2022;269(1):159-83.

124. Hauser SL, Arnold DL, Fox RJ, Sarkar N, Smith CH. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. n engl j med. 2008;

125. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. oct 2009;66(4):460-71.

126. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. nov 2011;378(9805):1779-87.

127. Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P, Martire S, Balbo A, Drago A, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. nov 2018;5(6):e498.

128. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. J Neuroinflammation. déc 2019;16(1):134.

129. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: Multicenter Study of Treatment Efficacy. JAMA Neurol. 1 mars 2014;71(3):324.

130. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. Neurology. 29 sept 2020;95(13):e1854-67.

131. Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, Dubovskaya K, Alvarez E, Kister I. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. Ann Clin Transl Neurol. sept 2020;7(9):1477-87.

132. Tur C, Dubessy AL, Otero-Romero S, Amato MP, Derfuss T, Di Pauli F, et al. The risk of infections for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments: Eighth European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Focused Workshop Review. April 2021. Mult Scler. août 2022;28(9):1424-56.

133. Manchon E, Laplaud D, Vukusic S, Labauge P, Moreau T, Kobelt G, et al. Efficacy, safety and patient reported outcomes in patients with active relapsing multiple sclerosis

Licence CC BY-NC-ND 3.0

treated with ocrelizumab: Final results from the PRO-MSACTIVE study. Multiple Sclerosis and Related Disorders. déc 2022;68:104109.

134. Januel E, Hajage D, Labauge P, Maillart E, De Sèze J, Zephir H, et al. Association Between Anti-CD20 Therapies and COVID-19 Severity Among Patients With Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis. JAMA Netw Open. 23 juin 2023;6(6):e2319766.

135. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. Immunotherapy. juin 2018;10(8):713-28.

136. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. JAMA Netw Open. 2 nov 2018;1(7):e184169.

137. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. Mult Scler. sept 2022;28(10):1576-90.

138. Perriguey M, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. janv 2022;9(1):e1115.

139. Mears V, Jakubecz C, Seeco C, Woodson S, Serra A, Abboud H. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. J Neuroimmunol. 2023 Apr 15;377:578066. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578066. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36917920.

140. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 1 févr 2020;77(2):184.

141. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. Journal of Allergy and Clinical Immunology. mai 2022;149(5):1525-60.

142. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersh CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. Multiple Sclerosis and Related Disorders. nov 2023;79:105009.

143. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis & Rheumatology. nov 2019;71(11):1812-23.

144. Avouac A, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody–Associated Diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. mai 2021;8(3):e977.

145. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Revue Neurologique. janv 2016;172(1):3-13.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

146. Smolik K, Camilli F, Panzera I, Fiore A, Franceschini A, Foschi M, et al. Hypogammaglobulinemia and severe infections in Multiple Sclerosis patients on anti-CD20 agents: A multicentre study. Multiple Sclerosis and Related Disorders. janv 2025;93:106191.

147. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, Kamber N, Diem L, Friedli C, et al. Reduced serum immunoglobulin G concentrations in multiple sclerosis: prevalence and association with disease-modifying therapy and disease course. Ther Adv Neurol Disord. janv 2019;12:1756286419878340.

148. Tallantyre EC, Robertson NP, Jolles S. Secondary antibody deficiency in neurology. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. déc 2018;18(6):481-8.

149. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Neurology. 19 oct 2021;97(16):e1546-59.

150. Bar-Or A, Bermel R, Weber MS, et al. Serum Ig levels and risk of serious infections by baseline Ig quartile in the pivotal phase III trials and open label extensions of ocrelizumab in multiple sclerosis. Presented at the 72nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); 2020; Virtual.

151. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Fisk JD, Evans C, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. Mult Scler. oct 2017;23(11):1506-16.

152. De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler. août 2007;13(7):915-28.

153. Kurtzke JF. A New Scale for Evaluating Disability in Multiple Sclerosis. Neurology. août 1955;5(8):580-580.

154. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology. nov 1983;33(11):1444-1444.

155. Weber MS, Buttmann M, Meuth SG, Dirks P, Muros-Le Rouzic E, Eggebrecht JC, et al. Safety, Adherence and Persistence in a Real-World Cohort of German MS Patients Newly Treated With Ocrelizumab: First Insights From the CONFIDENCE Study. Front Neurol. 9 mai 2022;13:863105.

156. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, Magyari M, Sellebjerg F. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. Multiple Sclerosis and Related Disorders. juill 2021;52:102988.

157. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 1 sept 2020;77(9):1079.

158. De Leeuw AJM, Oude Luttikhuis MAM, Wellen AC, Müller C, Calkhoven CF. Obesity and its impact on COVID-19. J Mol Med. juill 2021;99(7):899-915.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

159. Kim SH. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. Arch Neurol. 1 nov 2011;68(11):1412.

160. Cohen M, Romero G, Bas J, Ticchioni M, Rosenthal M, Lacroix R, et al. Monitoring CD27 + memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study. Journal of the Neurological Sciences. févr 2017;373:335-8.

161. Claverie R, Perriguey M, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, Durozard P, et al. Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis: Time to Rethink Dosing? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. sept 2023;10(5):e200152.

162. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of *FCGR3A* Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. JAMA Neurol. 1 sept 2015;72(9):989.

163. Disanto G, Ripellino P, Riccitelli GC, Sacco R, Scotti B, Fucili A, et al. De-escalating rituximab dose results in stability of clinical, radiological, and serum neurofilament levels in multiple sclerosis. Mult Scler. juill 2021;27(8):1230-9.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

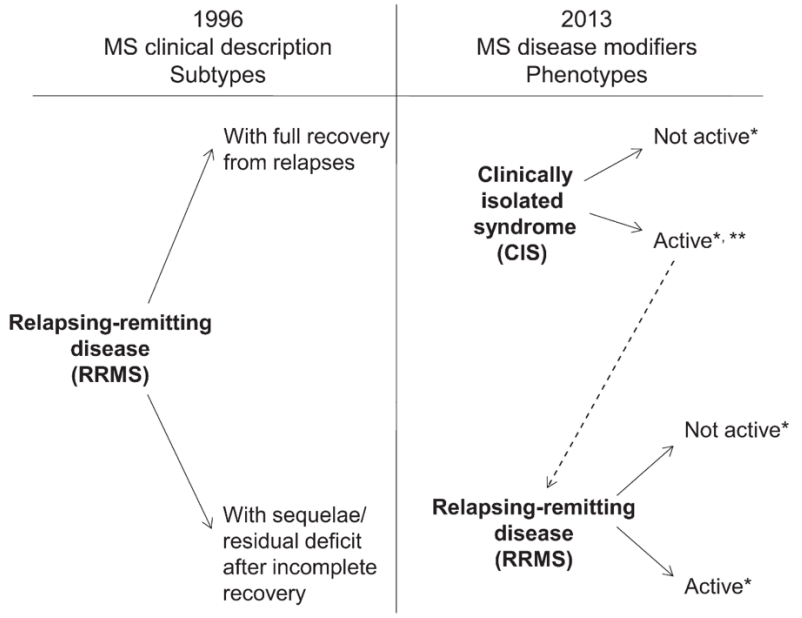
Annexes

Annexe 1. Descriptions phénotypiques des formes de SEP d'après les travaux de Lublin de 1996, révisés en 2013 (15,16) 121
Annexe 2. Tableau résumant les différents traitements de fond de la SEP avec les principaux résultats des études pivots 122
Annexe 3. Critères diagnostiques de NMOSD selon le consensus international d'après Wingerchuk et al. (65) 123
Annexe 4. Proposition des critères diagnostiques pour la MOGAD selon les travaux de Banwell et al. 2023 (73) 124
Annexe 5. Score EDSS d'après Kurtzke et al. (153,154) et adapté par edmus.org 125
Annexe 6. Scores Fonctionnelles de l'échelle EDSS, d'après Kurtzke et al. (153,154) et adapté par edmus.org 126
Annexe 7. Proposition résumée de l'évaluation et de la prise en charge d'une hypogammaglobulinémie secondaire d'après Otani et al. 2022 (141) 129

Licence CC BY-NC-ND 3.0

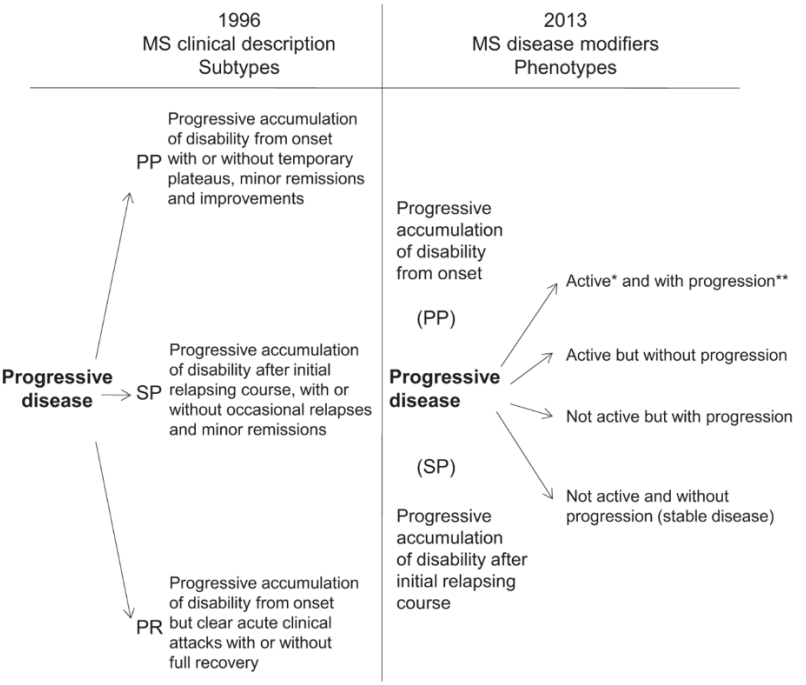
Annexe 1. Descriptions phénotypiques des formes de SEP d'après les travaux de Lublin de 1996, révisés en 2013 (15,16)

Figure 1 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for relapsing disease



*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." **CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

Figure 2 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease



*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). **Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 2. Tableau résumant les différents traitements de fond de la SEP avec les principaux résultats des études pivots

		AMM	Posologie	Étude Pivot	Réduction TAP	Réduction EDSS	Réduction T2	Réduction T1Gado
Interféron Bêta 1-a	AVONEX®	1997	30g 1/sem	CHAMPS	32%	37%	NS	50%
	REBIF®	1998	22µg/44µg 3/sem en SC	PRISM	32% (44µg)	34%	78%	78%
	PLEGRIDY®	2014	125µg 2/sem en SC	ADVANCE	36%	38%	67%	86%
Interféron Bêta 1-b	BETAFERON EXTAVIA®	1995	250µg 2/j en SC	BENEFIT	34%	23,9%	75%	83%
Acétate de Glatiramère	COPAXONE®	2004	20mg 1/j en SC	PRECISE	29%	12,2%	30%	35%
Tériflunomide	AUBAGIO®	2013	14mg 1/j en PO	TEMSO et TOWER	36,3%	31,5%	67%	80%
Diméthylfumarate	TECFIDERA®	2014	240mg 2/j en PO	DEFINE et CONFIRM	44 à 53%	23%	71 à 85%	74 à 90%
Fingolimod	GILENYA®	2011	0,5mg 1/j en PO	FREEDOMS et TRANSFORM	54% vs placebo et 52% vs INFβ	30% vs placebo	67%	86%
Ponesimod	PONVORY®	2021	20mg 1/j en PO	OPTIMUM	30,5%	17%	NS	56%
Cladribine	MAVENCLAD®	2017	1,75mg/kg/an sur 2 ans	CLARITY	57,6%	23%	73%	86%
Natalizumab	TYSABRI®	2007	300mg 1/4sem IV/SC	AFFIRM et SENTINEL	68% vs placebo et 54% vs INFβ	42% vs placebo 24% vs INFβ	83% vs placebo et INFβ	92% vs placebo 89% vs INFβ
Alemtuzumab	LEMTRADA®	2013	12mg en IV au cours de 2 cycles initiaux	CARE-MS	54,9% vs INFβ	30% INFβ	NS	NS
Ocrelizumab	OCREVUS®	2018	600mg tous les 6 mois	OPERA I et OPERA II	46% vs placebo et 47% vs INFβ	40%	77%	83%
Ofatumumab	KESIMPTA®	2021	20mg 1/ sem en SC	ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II	50,5% à 58,4%	32,4%	83,5%	95,9%

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 3. Critères diagnostiques de NMOSD selon le consensus international d'après Wingerchuk et al. (65)

Table 1 NMOSD diagnostic criteria for adult patients

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses[a]

Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
   a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
   b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
   c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses[a]

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)

Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1)
2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1)
3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2)
4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2)

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.
[a] See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 4. Proposition des critères diagnostiques pour la MOGAD selon les travaux de Banwell et al. 2023 (73)

Diagnosis of MOGAD (requires fulfilment of A, B, and C)			
(A) Core clinical demyelinating event	Optic neuritis* Myelitis† ADEM‡ Cerebral monofocal or polyfocal deficits§ Brainstem or cerebellar deficits¶ Cerebral cortical encephalitis often with seizures‖		
(B) Positive MOG-IgG test	Cell-based assay: serum‡‡	Clear positive**	No additional supporting features required
		Low positive††	• AQP4-IgG seronegative AND • ≥1 supporting clinical or MRI feature
		Positive without reported titre	
		Negative but CSF positive§§	
Supporting clinical or MRI features	Optic neuritis	• Bilateral simultaneous clinical involvement • Longitudinal optic nerve involvement (> 50% length of the optic nerve) • Perineural optic sheath enhancement • Optic disc oedema	
	Myelitis	• Longitudinally extensive myelitis • Central cord lesion or H-sign • Conus lesion	
	Brain, brainstem, or cerebral syndrome	• Multiple ill-defined T2 hyperintense lesions in supratentorial and often infratentorial white matter • Deep grey matter involvement • Ill-defined T2-hyperintensity involving pons, middle cerebellar peduncle, or medulla • Cortical lesion with or without lesional and overlying meningeal enhancement	
(C) Exclusion of better diagnoses including multiple sclerosis¶¶			

Annexe 5. Score EDSS d'après Kurtzke et al. (153,154) et adapté par edmus.org

Score	*Critères*
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 6. Scores Fonctionnelles de l'échelle EDSS, d'après Kurtzke et al. (153,154) et adapté par edmus.org

Fonction pyramidale

Score	*Critères*
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiplégie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction cérebelleuse

Score	*Critères*
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Fonction sensitive

Score	*Critères*
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres

Licence CC BY-NC-ND 3.0

2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

Fonction du tronc cérébral

Score	*Critères*
0	Normal
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne

Score	*Critères*
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Fonction visuelle

Score	*Critères*
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint < 0,1 ; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Fonction cérébrale

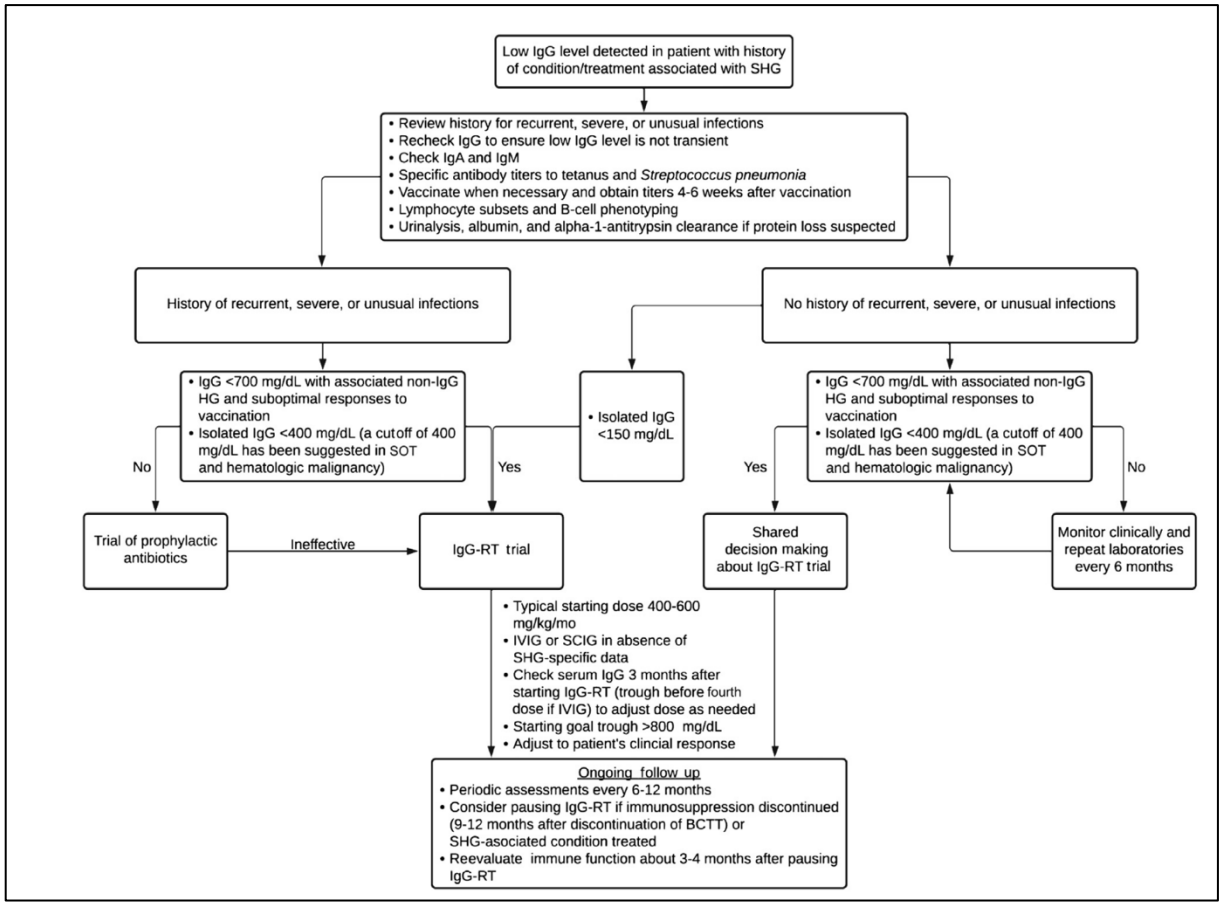
Score	*Critères*
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions

Score	*Critères*
0	Normal
1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Annexe 7. Proposition résumée de l'évaluation et de la prise en charge d'une hypogammaglobulinémie secondaire d'après Otani et al. 2022 (141)



Licence CC BY-NC-ND 3.0

Serment d’Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité dans l’exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d’idéologie ou de situation sociale.

Admis à l’intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s’y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l’enfreindre, qu’il me soit donné de jouir de l’estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Incidence et gravité des infections chez des patients atteints d'une SEP, NMOSD ou MOGAD présentant une hypogammaglobulinémie induite : une étude rétrospective multicentrique.

Au cours des dernières décennies, les traitements modificateurs de la maladie ont connu une avancée considérable dans la prise en charge des maladies inflammatoires du système nerveux central, notamment la SEP, la NMOSD et la MOGAD. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 se sont particulièrement imposés comme des options thérapeutiques majeures. Cependant, ils sont associés à des effets secondaires immunologiques apparaissant préoccupant ces dernières années dans ce contexte de pandémie récente. L'hypogammaglobulinémie secondaire est une conséquence bien connue des traitements ciblant les lymphocytes B, mais son impact réel sur la susceptibilité aux infections reste débattu

Objectif : Notre étude vise à explorer la relation entre hypogammaglobulinémie secondaire et risque infectieux accru au travers d'une cohorte de patients atteints de maladies inflammatoires du SNC et traités par anti-CD20.

Matériel et Méthodes : Notre avons donc réalisée une étude rétrospective, multicentrique locale après inclusion de patients suivis pour une SEP ou pathologies des spectres NMOSD ou MOGAD dans trois centres hospitaliers français. L'inclusion a concerné les patients sous traitement par ocrelizumab ou rituximab dont les données cliniques, biologiques et thérapeutiques étaient disponibles au 4 juin 2024. Nous avons recueilli les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et la survenue d'infections sévères. Une analyse statistique a été réalisée puis des courbes de survie construites afin d'évaluer la corrélation entre la profondeur de l'hypogammaglobulinémie et l'incidence d'infections sévères.

Résultats : 167 patients ont été inclus dans l'analyse finale après application des critères d'inclusion et d'exclusion. La population étudiée était majoritairement féminine (70,6%) avec un âge moyen de 47,4 ans. Les formes de SEP représentaient 90,4% des cas tandis que la NMOSD et la MOGAD concernaient respectivement 7,8% et 1,8% des patients. Une hypogammaglobulinémie a été observée chez 32 patients (19,2%) au cours du suivi. Cependant, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre la profondeur de cette hypogammaglobulinémie et la survenue d'infections sévères (HR : 1,07 ; IC95% : 0,65-1,76 ; p = 0,79). L'analyse en cluster a permis de distinguer quatre groupes de patients selon leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Il apparaît que l'âge avancé, un score EDSS élevé et une importante dose cumulée de traitement constituaient des facteurs de risque plus pertinents pour prédire la survenue d'infections sévères que la simple baisse des immunoglobulines.

Conclusion : Notre étude n'a pas mis en évidence de relation significative entre l'hypogammaglobulinémie et le risque d'infections graves chez les patients atteints de maladies inflammatoires du SNC. Toutefois, l'âge, le handicap et la dose cumulée de traitement semblent jouer un rôle majeur dans la survenue de ces infections. Ces résultats soulignent la nécessité d'une gestion proactive du risque infectieux et soulèvent la question de l'intérêt d'un ajustement des posologies ou de l'espacement des perfusions pour optimiser la tolérance des traitements anti-CD20. Ce constat corrobore certaines études antérieures mais diverge d'autres travaux ayant trouvé une corrélation statistiquement significative. La variabilité des résultats dans la littérature pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques, des critères de sélection différents et des facteurs confondants non pris en compte dans certaines études.

Mots-clés : Sclérose en plaque, NMOSD, MOGAD, hypogammaglobulinémie, infections, rituximab, ocrelizumab

Incidence and severity of infections in patients with autoimmune disease of the central nervous system presenting induced hypogammaglobulinemia: a multicenter retrospective study

Over the last few decades, disease-modifying therapies have made considerable progress in the management of inflammatory diseases of the central nervous system, particularly MS, NMOSD and MOGAD. Anti-CD20 monoclonal antibodies in particular have emerged as major therapeutic options. However, they are associated with immunological side-effects that have given cause for concern in recent years in the context of the recent pandemic. Secondary hypogammaglobulinemia is a well-known consequence of treatments targeting B lymphocytes, but its actual impact on susceptibility to infection remains debated.

Objective: The aim of our study is to explore the relationship between secondary hypogammaglobulinemia and increased risk of infection in a cohort of patients with inflammatory diseases of the CNS treated with anti-CD20.

Material and Methods: We conducted a retrospective, local multicenter study after inclusion of patients followed for MS or pathologies of the NMOSD or MOGAD spectra in three French hospital centers. Patients undergoing treatment with ocrelizumab or rituximab whose clinical, biological and therapeutic data were available on 4 June 2024 were included. Demographic, clinical and laboratory characteristics and the occurrence of severe infections were collected. Statistical analysis was performed and survival curves constructed to assess the correlation between the depth of hypogammaglobulinemia and the incidence of severe infections.

Results: 167 patients were included in the final analysis after application of the inclusion and exclusion criteria. The study population was predominantly female (70.6%) with a mean age of 47.4 years. MS forms accounted for 90.4% of cases, while NMOSD and MOGAD concerned 7.8% and 1.8% of patients respectively. Hypogammaglobulinemia was observed in 32 patients (19.2%) during follow-up. However, there was no significant correlation between the depth of hypogammaglobulinemia and the occurrence of severe infections (HR: 1.07; 95% CI: 0.65-1.76; p = 0.79). Cluster analysis made it possible to distinguish four groups of patients according to their clinical and biological characteristics. It appears that advanced age, a high EDSS score and a high cumulative dose of treatment were more relevant risk factors in predicting the occurrence of severe infections than a simple drop in immunoglobulins.

Conclusion: Our study showed no significant relationship between hypogammaglobulinemia and the risk of serious infections in patients with inflammatory diseases of the CNS. However, age, disability and cumulative dose of treatment appear to play a major role in the occurrence of these infections. These results underline the need for proactive management of the risk of infection, and raise the question of the value of adjusting dosages or spacing infusions to optimize the tolerability of anti-CD20 treatments. This finding corroborates some previous studies, but differs from other studies which have found a statistically significant correlation. The variability of results in the literature could be explained by methodological differences, different selection criteria and confounding factors not taken into account in some studies.

Keywords: Multiple sclerosis, NMOSD, MOGAD, hypogammaglobulinemia, infections, rituximab, ocrelizumab