

Best of

PNS 2023

17-20 juin • Copenhague



Retrouvez tous les contenus réalisés lors du congrès de la PNS par notre comité d'experts et l'ensemble de nos vidéos et de nos articles couvrant le congrès bestofpns.fr

by **NEUROLOGIES**

avec le soutien institutionnel de
CSL Behring



Merci au comité scientifique : Tanya Stojkovic, Marion Masingue, Yann Péréon, Émilien Delmont et Laurent Magy.



Vexé, car je n'aurais pas fait le diagnostic

Laurent Magy

Le VEXAS est une maladie qui a été décrite récemment. Il s'agit d'une maladie qui associe un syndrome myélodysplasique et des maladies auto-immunes.

P368. Delmont E et al. CIDP is part of the spectrum of VEXAS syndrome, therapeutic implications. PNS 2023.



Émilien Delmont est neurologue à Marseille, spécialisé dans les neuropathies inflammatoires.



Les nouvelles recommandations pour le syndrome Guillain-Barré

Émilien Delmont

Ces nouvelles recommandations sur le syndrome de Guillain-Barré portent sur le diagnostic, la surveillance, les critères de passage en soins intensifs et les traitements.

Pieter Van Doorn a insisté sur quelques points.

- Une infection ou une vaccination peuvent être des facteurs favorisants. Le bénéfice d'une vaccination reste bien supérieur au risque de déclencher un syndrome de Guillain-Barré.
- L'analyse du LCR est normale la première semaine d'évolution.
- L'ENMG est déterminant pour le diagnostic. La distinction entre forme démyélinisante (AIDP) ou axonale (AMAN et AMSAN) n'est pas utile pour la prise en charge des patients, mais elle est importante pour comprendre la physiopathologie de la maladie.
- Doser les anticorps anti-gangliosides n'est pas indispensable.

Chercher des anticorps anti-GQ1b est utile en cas de suspicion d'un syndrome de Miller Fisher. Doser les anticorps anti-nœud de Ranvier est recommandé en cas d'aggravation malgré un traitement bien conduit.

- L'imagerie, IRM et échographie, est utile en cas de forme atypique.
- Un traitement par immunoglobulines IV (IgIV) ou échanges plasmatiques (EP) est recommandé chez les patients avec marche altérée, sans préférence pour l'une ou l'autre de ces thérapeutiques.
- Sont fortement déconseillés : les corticoïdes, l'association EP puis IgIV, corticoïdes et IgIV, répéter une deuxième cure d'IgIV.

INC flash presentation. Van Doorn P et al. EAN/PNS Guideline on the diagnosis of Guillain Barré syndrome. PNS 2023.



Un CMT1A... Ou what else ?

Yann Péréon

Tanya Stojkovic revient sur la maladie de Charcot-Marie-Tooth, qui n'est pas aussi simple qu'il n'y paraît.

CMTR. Stojkovic T. The phenotypic complexity of CMT and related disorders. PNS 2023.



Tanya Stojkovic est spécialiste des neuropathies périphériques héréditaires, responsable du centre de référence des maladies neuromusculaires à la Pitié-Salpêtrière.



Identification d'une nouvelle cause rare de neuropathie curable ?

Yann Péréon

Le syndrome de Trachan (neuropathie épidémique cubaine) correspond à une triade comportant **neuropathie sensitive pouvant être douloureuse, neuropathie optique et surdité de perception**. Il fait partie des atteintes liées à une carence en vitamines du groupe B. Il avait été décrit lors de la guerre d'indépendance cubaine au XIX^e siècle, puis en Jamaïque, un phénotype similaire étant également observé chez des Canadiens, prisonniers de guerre des Japonais lors de la Deuxième Guerre mondiale.

Les auteurs rapportent deux familles anglaises d'origine caribéenne, avec étude détaillée de deux frères dans chacune d'entre elles, qui ont présenté le tableau évocateur de syndrome de Trachan au décours d'une période de restriction alimentaire. Les anomalies de la carnitine plasmatique et des acides gras organiques urinaires étaient évocatrices d'un profil de type *Multiple Acyl Coenzyme-A Dehydrogenase deficiency* (MADD), suggérant un trouble du métabolisme de la riboflavine (comme au cours du syndrome de Brown Vialetto Van Laere). L'analyse génomique chez les quatre sujets a identifié trois variants dans le gène *FDXR*, qui code pour une ferrédoxine réductase, une enzyme impliquée dans la formation d'amas fer-soufre essentiels aux voies mitochondriales. Elle est partiellement dépendante de la FAD, à la synthèse de laquelle est nécessaire la riboflavine. **D'où l'intérêt d'éviter les carences alimentaires chez ces sujets, voire de les traiter le cas échéant par vitamine B2.**

Bon, je suis d'accord, ce ne sont pas des situations qu'on rencontrera (tous les jours), mais il est toujours plaisant d'identifier des causes curables de neuropathies.

P101. Kramarz C et al. A genetic analysis of the human flavoproteome in patients with a clinical diagnosis of Strachan's syndrome in the UK. PNS 2023.



NDUFS6, un nouveau gène mitochondrial impliqué dans les CMT

Marion Masingue

Les déficits en complexe I de la chaîne respiratoire liés à *NDUFS6* (codant pour une sous-unité du complexe) ont été décrits avec plusieurs présentations cliniques souvent mortelles : **syndrome de Leigh** (fatal dans 50 % des cas < 3 ans), **atteintes très sévères dans les premières semaines de vie en cas de mutations bialléliques avec perte de fonction...**

Ici sont décrites trois familles (cinq patients) avec un CMT sensitivo-moteur axonal modéré associé à un nystagmus, présentant un variant homozygote *NDUFS6* affectant le site d'épissage (c.309+5G>A).

- Dans la première, deux frères adultes ont présenté une **neuropathie de début précoce** (15 mois) avec une **hyperlactatémie**, une imagerie cérébrale normale.
- Le troisième patient avait un **CMT axonal** et un **déficit intellectuel modéré**, une imagerie sans anomalie également.
- Enfin, dans la troisième famille, les deux patients présentaient en plus de la **neuropathie des mouvements anormaux** et un **hypersignal en œil de tigre des noyaux dentelés**.

Les auteurs ont montré que le variant conduisait à l'expression de plusieurs transcrits anormalement épissés, mais à des niveaux négligeables de transcrit normal résiduel.

Néanmoins, contrairement aux variants retrouvés dans les formes fatales, ces isoformes avaient la particularité de conserver la dernière cystéine du domaine à doigt de zinc de la protéine, qui est essentielle à l'assemblage et la stabilité du complexe I. Ils font l'hypothèse que c'est la préservation de cette cystéine qui induit un phénotype plus modéré.

Ce travail met donc en évidence non seulement un nouveau gène mitochondrial impliqué dans les CMT récessifs, mais également l'importance de l'épissage dans la variabilité phénotypique d'un même gène.

• O499. Armirola-Ricaurte C et al. Homozygous *NDUFS6* splice variant highlights the importance of peripheral neuropathy in the clinical spectrum of primary mitochondrial disorders. PNS 2023.

• Kirby DM et al. Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology* 1999 ; 52 : 1255-64.

• Spiegel R et al. Mutated *NDUFS6* is the cause of fatal neonatal lactic acidemia in Caucasus Jews. *Eur J Hum Genet* 2009 ; 17 : 1200-3.

• Rouzier C et al. *NDUFS6* related Leigh syndrome: a case report and review of the literature. *J Hum Genet* 2019 ; 64 : 637-45.

• Kmita K et al. Accessory NUMM (*NDUFS6*) subunit harbors a Zn-binding site and is essential for biogenesis of mitochondrial complex I. *Proc Natl Acad Sci* 2015 ; 112 : 5685-90.



Imlifidase dans le Guillain-Barré

Émilien Delmont

Cet essai thérapeutique de phase II étudie l'implifidase, une enzyme bactérienne de streptocoque, dans le Guillain-Barré sévère.

- P340. Attarian S et al. Imlifidase in patients with severe Guillain-Barré Syndrome – a phase II safety, tolerability and efficacy study. PNS 2023.
- P341. Attarian S et al. Rationale behind combining imlifidase and IVIg dosing regimen in patients with severe Guillain-Barré syndrome. PNS 2023.



Shahram Attarian
est professeur
de neurologie
à Marseille et
coordinateur de
la FILNEMUS.



Rituximab et polyradiculonévrite chronique (PRNC)

Yann Péréon

Les thérapies des PRNC reposent avant tout sur les IgIV, les échanges plasmatiques et les corticoïdes. Les essais randomisés avec azathioprine, méthotrexate et fingolimod n'ont jusqu'ici pas démontré d'efficacité significative dans les PRNC. Le rituximab, anti-CD20, bien connu, pourrait jouer un rôle dans la stratégie thérapeutique de ces patients.

Eduardo Nobile Orazio a présenté les résultats d'une étude prospective italienne, en ouvert, réalisée chez des patients avec PRNC et non répondeurs à au moins deux thérapies conventionnelles.

Dix-sept patients avec PRNC typique (15 patients) ou non (une forme motrice, un DADS) et ayant tous été traités par corticoïdes et immunoglobulines IV (quatre ayant en plus eu des échanges plasmatiques) ont été inclus et traités par rituximab, recevant 1 g à J1 et J14. Le critère d'évaluation principal reposait sur une amélioration, à 6 mois et 1 an, d'un point de l'échelle INCAT OU de deux points sur l'échelle MRC, OU de quatre points sur la R-ODS.

Le rituximab a été efficace chez 75,6 % des patients non répondeurs aux autres traitements, de 2 à 6 mois après l'initiation, avec un maintien de cette efficacité chez tous les patients pour 12 mois ou jusqu'à l'évaluation suivante. Le traitement a été bien toléré, sans surprise. Le rituximab pourrait représenter une alternative intéressante, sous réserve de confirmation par d'autres études (en cours au Japon par exemple), ce d'autant que le coût (5 000-7 000 euros/an) en reste très raisonnable comparativement aux nouvelles thérapies qui arrivent. À suivre.

O559. Nobile-Orazio E et al. A prospective open-label trial with Rituximab in CIDP patients non responsive to conventional immune therapies. PNS 2023



Épisode 1 – Une brève histoire des essais cliniques ou « comment je me suis planté »

Laurent Magy

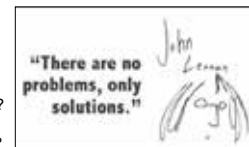
De multiples raisons font que des essais cliniques ont produit des résultats négatifs dans le domaine des neuropathies périphériques. Florilège :

- Populations pas assez importantes > surestimation de l'effet d'un traitement
- Études trop courtes > pas assez de temps pour voir l'effet
- Mauvais design avec hypothèse trop optimiste > voir fingolimod dans la PIDC
- Mauvaise sélection des patients > mon patient a-t-il bien la maladie? est-il réfractaire? en rechute? naïf? n'est-il pas à un stade trop tardif de la maladie (cf. les essais cliniques du rituximab dans les neuropathies anti-MAG)?
- Design trop complexe > résultats négatifs (ex. l'étude RMC dans la PIDC)
- Mauvais critère de jugement > ex. CMT neuropathie score (un score peu sensible au changement) et étude acide ascorbique
- Cerise sur le gâteau : la bureaucratie étrangle littéralement la recherche clinique

INC. Lunn M. Alternative trial designs in neuropathies. Trials in inflammatory nerve disease. One place we need some climate change. PNS 2023.

Solutions?

- Choosing the right design
 - Naïve patients
 - Takes a long time
 - Do they have CIDP – treatment response as criterion?
 - Little value in 'resistant patient' group
 - Definition? Might be 'resistant'? Might not have CIDP?
- **Not** serial studies
 - parallel comparative consistently run studies
 - international collaborative studies in an agreed framework with broad representation and recognition
 - Using other frameworks – e.g. haematology studies with peripheral nerve modules
- Drugs that are promising – preferably with pilot data – not straight to phase 3
 - A 'choice' is not always possible
 - Don't always know mechanisms
 - ?directed by pharma – what is available
 - Cost? – investigator led vs industry sponsored



Comment ne pas avoir des résultats négatifs aux essais cliniques?