



HAL
open science

Existe-t-il des phénotypes intermédiaires entre la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique aux Antilles françaises?

Paola Galli

► To cite this version:

Paola Galli. Existe-t-il des phénotypes intermédiaires entre la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique aux Antilles françaises?. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00961092

HAL Id: dumas-00961092

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00961092v1>

Submitted on 19 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013

N°3138

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

par Paola GALLI

Née le 2 juillet 1987 à Versailles

le 20 décembre 2013

**EXISTE-T-IL DES PHENOTYPES CHEVAUCHANTS ENTRE LA
SCLEROSE EN PLAQUES ET LA NEUROMYELITE OPTIQUE AUX
ANTILLES FRANCAISES?**

Directeurs de thèse

M. le Professeur Philippe CABRE
M. le Professeur Bruno BROCHET

Jury

M. le Professeur Vincent DOUSSET..... Président
M. le Professeur Pierre CLAVELOU..... Rapporteur
M. le Professeur Igor SIBON..... Examineur
M. le Docteur Jean-Christophe OUALLET..... Examineur

REMERCIEMENTS

Aux directeurs de thèse :

A Monsieur le Professeur CABRE, Directeur de thèse

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail. Vous l'avez dirigé avec patience et conviction, en Martinique puis à distance. Vous m'avez fait découvrir la neurologie au sein de la population antillaise, avec toutes ses mystérieuses et captivantes singularités. J'ai beaucoup appris au cours de cette année passée à vos côtés et je garde en mémoire vos magistrales démonstrations cliniques. Vous m'avez fait partager vos riches réflexions neurologiques (et extra-neurologiques), votre enthousiasme et votre intérêt communicatif pour cette passionnante spécialité. Vous m'avez également rappelée à mon devoir sacré en pointant mon ignorance concernant certains champs de la culture italienne... Soyez assuré que je tente maintenant de rattraper mes lacunes !

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de ma respectueuse estime.

A Monsieur le Professeur BROCHET, Co-directeur de thèse

Vous m'avez accueillie en neurologie au commencement de mon internat et avez fait grandir mon intérêt pour les pathologies neuro-inflammatoires tout au long de mon premier semestre. C'est vous qui m'avez donné l'opportunité de réaliser ce travail et vous m'avez accompagnée tout au long de ce projet en co-dirigeant cette thèse. Je vous remercie de m'avoir aidé, encouragé et soutenu dès le début de cette insolite entreprise. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma très sincère reconnaissance.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET, Président du jury

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU, Rapporteur

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Igor SIBON, examinateur

Vous m'avez accueillie au début de mon internat, et vous m'accompagnez tout au long de ce parcours d'apprentie neurologue. Votre implication et votre présence aux côtés des internes de neurologie est une chance. Votre volonté de nous enseigner la rigueur du raisonnement et le goût du travail bien fait nous suivra tout au long de notre chemin. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur Jean-Christophe OUALLET, examinateur

Je garde en mémoire votre enseignement et la gentillesse que vous m'avez témoignée au cours de mon premier semestre. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

Je tiens à remercier toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de travailler, celles qui ont participé et qui participent à ma formation,

en particulier :

Monsieur le Professeur Fernando Pico : vous m'avez enseigné la neurologie au cours de mes années d'externat et vous m'avez fait découvrir la spécialité que je voulais exercer.

Madame le Docteur Aurélie Ruet : merci de m'avoir accompagnée lors de ce premier semestre.

Madame le Docteur Virginie Dousset : je garde un souvenir tout particulier de notre première rencontre à l'occasion de ma première garde d'interne dans la jungle des urgences Pellegrin.. Merci pour votre douceur et votre gentillesse.

L'équipe du service de neurologie de l'hôpital de Bayonne :

Monsieur le Docteur Emmanuel Ellie, Madame le Docteur Catherine Rummens, Madame le Docteur Patricia Bernardy, Monsieur le Docteur Guillaume Ballan, Madame le Docteur Stéphanie Bannier, Madame le Docteur Julia Potenza. Je n'oublierai pas votre accueil, votre gentillesse et vos attentions tout au long de ce semestre.

L'équipe du service de neurologie du CHU de Fort de France :

Madame le Docteur Séverine Jeannin, Monsieur le Docteur Stéphane Olindo, Madame le Docteur Aïssatou Signaté, Madame le Docteur Martine Saint-Vil, Madame le Docteur Mireille EdimoNana, Monsieur le Docteur Julien Joux. Merci pour tout, cette année 2012 est passée beaucoup trop vite!

L'équipe du service de neurovasculaire du CHU Pellegrin :

Madame le Docteur Sabrina Debruxelles, Madame le Docteur Mathilde Poli, Monsieur le Docteur François Rouanet, Madame le Docteur Pauline Renou. Je garde un souvenir ému de ce semestre à Feu l'UNV du 10^{ème} !

Madame le Docteur Isabelle Bientz : un grand merci pour m'avoir supporté et témoigné ton soutien sans faille tout au long de ce travail, pour tes encouragements et tes affectueuses attentions. Un merci tout particulier à l'équipe du 3^e des Grands Chênes pour sa bonne humeur et sa gentillesse.

Monsieur le Professeur Cyril Goizet : merci pour ton accueil enjoué et ta motivation contagieuse pour la neurogénétique.

Enfin, merci à tous mes co-internes, en particulier et par ordre chronologique : Caroline, Brice, Aude, Stéphanie, Charlotte D., Cécile, Cyrielle, Charlotte B., Thomas, Célia et Vincent.

A mes amis,

en particulier :

A Justine. Le temps et la distance ne changent rien à tout ce que tu es pour moi. Arrivée à cet instant, je me concentre pour bannir toute forme de nostalgie mélancolique car je sais que tu n'aimeras pas ça. Mais de Sèvres à Boulogne, de Phnom Penh à Païlin, de Milos à Naxos, de Recife à Rio en passant par le Monte d'Oro et les Grenadines, la liste est longue et je dois lutter contre tant de souvenirs! Merci pour tout ça, tu sais mieux que personne mettre des couleurs dans la vie !

A Augustin. En rentrant d'un long voyage magique, tu m'as dit que le meilleur était à venir. Une petite phrase qui résonne souvent dans ma tête. Tout ce que nous avons déjà partagé n'est rien à côté de ce qui nous attend, alors vivement le prochain chapitre!

A Romain, mon compagnon et soutien des débuts, de la rue Dutot à la rue des Saints Pères, je n'oublie rien!

A Capucine. Merci pour tous ces bons moments partagés (y compris ceux d'une randonnée dans les herbes hautes!), pour ta profonde gentillesse et ta sincère générosité.

Aux POsiens, en souvenir de ces premières années dans la meilleure fac de France !

A Caroline, la plus Angevine de mes copines et Reine au royaume des Aiguilles. Réunies à Bordeaux par tous les fruits du hasard! Notre rencontre et ces premiers mois partagés resteront inoubliables.

A ceux des tropiques : aux Pitausiens et tout particulièrement à Nathanaëlle et Hassan; à Poline, Juliet et Charlotte. Vivement la suite de nos aventures!

A Mathilde. Merci pour tous ces conseils prodigués avec patience et soin tout au long de cette année, pour ton soutien-coaching indispensable, pour tes hypothèses pseudo-frontales à la framboise et tes idées de reconversion professionnelle dans les moments tragiques, ton amour du sport, des fleurs, des cheveux et des poissons, et tous ces rires partagés..

Aux plus anciens de tous avec par ordre d'apparition : Marie, Fiona, Florent, David, Thomas, Philippe, Pierre, Nathy. Je ne vous oublie pas!

A Céline et Loïc D. qui m'ont accueillie avec chaleur et affection à mon arrivée à Bordeaux, et ont rendu possible la suite de l'histoire grâce à leurs pouvoirs magiques.. !

A ma famille

A mes parents. Vous êtes les meilleurs! Merci de votre présence, de votre confiance et de votre soutien de chaque instant, de la sécurité et du réconfort que vous nous avez toujours apporté, de toutes les preuves d'amour que vous nous avez toujours donné. J'y suis arrivée grâce à vous!

A mon très grand petit frère, ma fierté et mon orgueil, que j'admire grandir depuis le tout premier jour. Tu es tout ce que je ne suis pas, mon indispensable moitié pour toujours!

A mes quatre grands-parents, merci pour tout! Vous êtes dans mon cœur à chaque instant. Grâce à vous je sais que tout est possible.

A mes oncles, tantes et cousins, merci pour tous ces moments partagés et ces merveilleux souvenirs d'enfance. Chacune de nos retrouvailles est une joie.

A la famille Astier et en particulier à Paul-Arthur. Même si mes visites ne sont qu'occasionnelles, j'aime pousser la porte de votre nid douillet. Et je n'oublie pas mes devoirs de marraine !

A ma famille antillaise, tout particulièrement Grand-père Falou et Grand-mère Tito. Merci pour votre chaleur et votre affection.

A Louis,

avec mon amour infini.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	11
I. INTRODUCTION	13
1. Généralités et données actuelles sur la SEP.....	14
1.1 Phénotype de la SEP : caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques, pathologiques, pronostiques.....	14
1.2 Critères diagnostiques.....	17
1.3 Données épidémiologiques.....	18
1.3.1 La SEP dans le monde.....	18
1.3.2 La SEP aux Antilles françaises.....	20
2. Généralités et données actuelles sur la neuromyéélite optique.....	22
2.1 Phénotype de la NMO : caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques, pathologiques, pronostiques.....	22
2.2 Critères diagnostiques.....	26
2.3 Données épidémiologiques.....	28
2.3.1 La NMO dans le monde.....	28
2.3.2 La NMO aux Antilles françaises.....	29
3. De la NMO à la SEP : quelles frontières?.....	30
3.1 Des disparités ethniques.....	30
3.1.1 La SEP chez le sujet Noir.....	30
3.1.2 La SEP optico-spinale en Asie.....	31
3.2 Quelle est la valeur nosologique de l'IgG-NMO?.....	33
3.3 Limites des critères diagnostiques radiologiques.....	35
3.3.1 Atteinte encéphalique et NMO.....	35
3.3.2 Lésion médullaire extensive et NMO.....	36
3.4 L'émergence de phénotypes chevauchants?.....	38
II. OBJECTIF DE L'ETUDE	40
III. METHODES	42
1. Profil de l'étude et sélection des patients.....	43
2. Recueil des données.....	44
3. Evaluation des patients.....	47
IV. RESULTATS	48
1. Description générale de la cohorte.....	49
2. Analyse en sous-groupes.....	54
2.1 En fonction de la systématisation clinique : groupe "optico-spinal" et groupe "extra-optico-spinal".....	54

2.2 En fonction de l'IRM médullaire : groupe "LME (+)" et groupe "LME (-)".....	65
2.3 En fonction du statut IgG-NMO : groupe "séropositif" et groupe "séronégatif".....	76
3. Quatre phénotypes distincts.....	85
3.1 Classification clinico-radiologique.....	85
3.2 Inclusion des critères de Wingerchuk 2006.....	92
V. DISCUSSION	103
1. Résultats principaux.....	104
1.1 Population globale : SEP et spectre NMO.....	104
1.2 Classification selon le phénotype clinique : les formes optico-spinales.....	105
1.3 Classification selon le phénotype radiologique : les formes LME (+).....	106
1.4 Classification selon le statut IgG-NMO : les patients séropositifs.....	108
1.5 Quatre phénotypes distincts.....	110
1.5.1 Analyse selon le critère clinico-radiologique seul.....	110
1.5.2 Analyse après isolement du spectre NMO.....	112
2. Limites de l'étude.....	116
3. Hypothèses et perspectives.....	117
4. En pratique.....	121
4.1 Le cas de M. M., issu du groupe 2 extra-OS LME (+) Wingerchuk (-).....	122
4.2 Le cas de Me H., issue du groupe 3 OS LME (-) Wingerchuk (-).....	125
VI. CONCLUSION	127
VII. ANNEXES	130
Annexe 1 : score EDSS.....	131
Annexe 2 : critères diagnostiques de SEP.....	132
Annexe 3 : critères radiologiques de SEP.....	133
Annexe 4 : exemple de lésion encéphalique chez une patiente NMO.....	134
Annexe 5 : exemple de LME chez une patiente NMO.....	135
Annexe 6 : exemple d'atrophie médullaire chez une patiente NMO.....	136
Annexe 7 : critères diagnostiques de SEPos japonaise et de NMO.....	137
Annexe 8 : logiciel EDMUS.....	138
Annexe 9 : classification des lésions médullaires selon Bonnan et coll.....	139
Annexe 10 : bilan radiologique initial de Mlle B., issue du groupe 2.....	140
Annexe 11 : serment d'Hippocrate.....	141
VIII. BIBLIOGRAPHIE	142

Liste des abréviations

SNC : système nerveux central
SEP : sclérose en plaques
NMO : neuromyéélite optique
IRM : imagerie par résonance magnétique
LCR : liquide céphalo-rachidien
IgG : immunoglobuline d'isotype G
BOC: bandes oligoclonales dans le LCR
EDSS : *expanded disability status scale*
SF : score fonctionnel
IFN : interféron
AG : acétate de Glatiramère
CDMS : SEP cliniquement définie selon les critères de Poser
SCI : syndrome cliniquement isolé
DIS : dissémination spatiale
DIT : dissémination temporelle
EBV: *Epstein Barr virus*
HLA : *human leucocytes antigen*
OR : *Odds ratio*
IC: indice de confiance
HTLV-1: *human T lymphoma virus type 1*
NO : neuropathie optique
Ig: immunoglobuline
IgG-NMO : immunoglobuline d'isotype G spécifique de la NMO
AQP4 : aquaporine 4
BHE : barrière hémato-encéphalique
GFAP : *glial fibrillary acidic protein*
TAP : taux annualisé de poussée
LME : lésion médullaire extensive (≥ 3 segments vertébraux)
SHRO : syndrome à haut risque optique de NMO
SHRM : syndrome à haut risque médullaire de NMO
PEV : potentiels évoqués visuels
SEPos : forme optico-spinale de SEP japonaise
SEPC : forme conventionnelle de SEP

Anticorps anti-MOG : anticorps anti-myélin oligodendrocytes glycoprotein

MTAP : myélite transverse aigüe partielle

MTEL : myélite transverse extensive longitudinale

HEK 293 : *human embryonic kidney* (lignée cellulaire issue de cellules embryonnaires rénales humaines)

MTAC : myélite transverse aigüe complète

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EDMUS : *european database multiple sclerosis*

EAD : encéphalomyélite aigüe disséminée

OS : phénotype clinique optico-spinal

Extra-OS : phénotype clinique non restreint aux nerfs optiques et à la moelle épinière

I. INTRODUCTION

Le spectre des pathologies inflammatoires du système nerveux central (SNC) est aujourd'hui largement dominé par la sclérose en plaques (SEP).

Longtemps étiquetée comme un variant ou une forme frontière de la SEP, la neuromyéélite optique (NMO) est maintenant considérée comme une entité distincte avec des caractéristiques cliniques, paracliniques et pronostiques différentes de la SEP.

1. Généralités et données actuelles sur la SEP

1.1 Phénotype de la SEP

La SEP est une affection inflammatoire chronique du SNC se caractérisant par la survenue de lésions démyélinisantes et axonales multifocales touchant le cerveau, le tronc cérébral, les nerfs optiques et la moelle épinière.

Elle concerne l'adulte jeune, avec un âge de début le plus souvent compris entre 20 et 40 ans; et une proportion plus importante de femmes.

Cliniquement, la SEP est une maladie hétérogène^(1, 2). La forme évolutive initiale la plus fréquente (85 à 90%) est la SEP rémittente qui se caractérise par la survenue de poussées inflammatoires disséminées dans le temps et dans l'espace, pouvant produire des symptômes visuels, moteurs, sensitifs, cérébelleux ou du tronc cérébral, sphinctériens ou cognitifs. Les symptômes s'installent de façon rapidement progressive, persistent au moins 24 heures, et régressent sans séquelles à la phase initiale de la maladie. Avec l'évolution, ou même précocement dans certaines formes sévères, les poussées peuvent laisser des déficits permanents. L'évolution peut également être marquée par la survenue plus ou moins tardive d'une phase de progression continue : on parle de SEP secondairement progressive.

Dans 10 à 15% des cas, la SEP est d'évolution progressive d'emblée, sans poussée associée.

Sur le plan radiologique, des anomalies sont retrouvées dans environ 95% des cas de SEP cliniquement définie⁽³⁾ et reflètent l'histopathologie de la maladie⁽⁴⁾. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale retrouve des lésions disséminées de la substance blanche, en hypersignal T2 s'associant parfois à un hyposignal T1, typiquement de taille supérieure à 3 mm, ovoïdes, périventriculaires, touchant le corps calleux, juxta-corticales avec atteinte des fibres en U, sus et sous-tentorielles.

L'IRM médullaire peut mettre en évidence des lésions ne dépassant habituellement pas deux segments vertébraux et n'occupant qu'une partie de la moelle, épargnant typiquement la

substance grise centromédullaire, et sans augmentation du volume de la moelle associée⁽⁵⁾.

Des prises de contraste après injection de Gadolinium sont possibles, suggérant le caractère inflammatoire actif des lésions.

Sur le plan biologique, aucun biomarqueur spécifique n'a été mis en évidence à ce jour.

Néanmoins, l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) en focalisation isoélectrique retrouve chez 95% des patients une distribution oligoclonale des immunoglobulines G (IgG) du LCR, non retrouvée dans le sérum⁽⁶⁾. Lorsqu'elles sont présentes, ces bandes oligoclonales (BOC) persistent toute la vie. Une augmentation de l'index IgG correspondant au rapport entre le quotient IgG LCR/sérum et le quotient albumine LCR/sérum est retrouvée chez 70% des patients. Le nombre de cellules dans le LCR peut être augmenté mais classiquement, il ne dépasse pas 50 éléments/mm³.

Concernant la physiopathologie, les mécanismes précis aboutissant aux lésions myéliniques et axonales restent mal connus mais plusieurs mécanismes sont possibles, pouvant impliquer l'immunité humorale et cellulaire. Aucune cible antigénique unique n'a pu être définie à ce jour.

Le lien entre démyélinisation, atteinte axonale dégénérative et inflammation reste débattu. Il est possible que l'atteinte axonale, que l'on sait précoce, soit secondaire à l'inflammation répétée et entretenue de la myéline; ou qu'un phénomène démyélinisant inflammatoire coexiste de façon indépendante avec un phénomène neuro-dégénératif axonal, peut être dû à la perte du support trophique que représentent la myéline et la microglie pour les axones⁽¹⁾.

Les études anatomopathologiques ont montré que l'atteinte démyélinisante au niveau des lésions actives pouvait varier d'un individu à l'autre, avec quatre types physiopathologiques retrouvés au stade précoce de la maladie, différents selon la présence ou l'absence de dépôts de complément et/ou d'immunoglobulines, de la nature des infiltrats cellulaires, de l'intensité de la démyélinisation et de l'existence d'une remyélinisation⁽⁷⁾. La composante inflammatoire de la maladie n'est pas limitée aux lésions démyélinisantes actives ou "plaques" dans la substance blanche, mais est présente de façon diffuse, dans la substance blanche d'apparence normale (sur les séquences conventionnelles d'IRM) et au niveau du cortex⁽⁸⁾.

D'un point de vue pronostique, il existe une grande variabilité interindividuelle. Les poussées n'influencent pas significativement la progression du handicap irréversible, qui semble corrélé à la phase progressive et à l'atteinte axonale dégénérative^(9, 10). Toutefois, des poussées fréquentes ou prolongées, une mauvaise récupération de l'épisode initial, des symptômes sphinctériens, moteurs

ou du tronc cérébral inauguraux, un intervalle court entre les deux premières poussées sont des facteurs de mauvais pronostic et d'évolution plus rapide vers un handicap irréversible, tout comme une augmentation importante de la charge lésionnelle à l'IRM cérébrale au cours des cinq premières années, un âge de début tardif ou encore le sexe masculin^(11, 12, 13, 14, 15).

Le handicap dans la SEP est mesuré par l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), basée sur l'examen neurologique (combinaison de 7 scores fonctionnels (SF) : pyramidal, sensitif, tronc cérébral, cérébelleux, visuel, sphinctérien, cognitif) et la capacité de marche du patient. Le score s'échelonne de 0 à 10, 0 correspondant à un examen neurologique normal et 10 au décès lié à la SEP⁽¹⁶⁾ (**Annexe 1**). L'EDSS 4 signe l'apparition de difficultés à la marche mais le périmètre de marche reste supérieur à 500 mètres sans aide, l'EDSS 6 la nécessité d'une aide unilatérale pour la marche et un périmètre de marche limité à 100 mètres, l'EDSS 7, le recours à un fauteuil roulant avec un périmètre de marche inférieur à 5 mètres, et l'EDSS 9 un état grabataire.

Dans la cohorte de patients lyonnais suivie depuis 1976, le délai moyen entre le début de la maladie et un score EDSS à 4, 6 et 7 est respectivement de 11.4, 23.1 et 33.1 ans pour les formes rémittentes de SEP; les formes progressives de SEP ont un handicap irréversible plus précoce⁽¹⁰⁾. L'espérance de vie après le diagnostic de la maladie est d'au moins 25 ans, et dans la majorité des cas, le décès n'est pas lié à la SEP⁽¹⁾.

A partir de la fin des années 1960, un traitement de fond par Azathioprine, ou par Cyclophosphamide dans les formes sévères, pouvait être proposé aux patients présentant des formes rémittentes de SEP, sans que l'efficacité réelle de l'un de ces traitements immunosuppresseurs ait pu être clairement montrée⁽¹⁰⁾. Les années 1990 ont permis de démontrer scientifiquement que les interférons béta-1 (IFN)⁽¹⁷⁾, et l'acétate de Glatiramère (AG)⁽¹⁸⁾, modifiaient l'histoire naturelle de la SEP de forme rémittente, en réduisant la fréquence des poussées et la composante inflammatoire de l'affection sur les données de l'IRM. Depuis, plusieurs autres alternatives thérapeutiques se sont développées, notamment le Natalizumab (anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha 4 de l'intégrine, molécule d'adhésion des lymphocytes) en 2004⁽¹⁹⁾ ou plus récemment le Fingolimod (antagoniste des récepteurs sphingosine-1-phosphate)⁽²⁰⁾, mais celles-ci sont réservées au traitement de fond de deuxième ligne, ou aux formes agressives évolutives d'emblée. Les poussées peuvent être traitées par une corticothérapie à forte dose, par voie intraveineuse, réduisant significativement la durée de la poussée mais n'ayant pas d'effet démontré sur les séquelles et l'évolutivité à long terme⁽²¹⁾.

1.2 Critères diagnostiques

Au fur et à mesure des progrès réalisés dans la compréhension de la maladie et du développement de nouveaux outils paracliniques, les critères diagnostiques de SEP ont évolué, passant de données purement cliniques à des critères s'appuyant aujourd'hui sur les données radiologiques afin d'accroître à la fois leur sensibilité et leur spécificité.

Charcot fut le premier à décrire, en 1868, la "sclérose en plaques disséminées" et à proposer une triade diagnostique clinique associant nystagmus, tremblement d'intention et dysarthrie⁽²²⁾. Un siècle plus tard, en 1965, Schumacher fait reposer le diagnostic de SEP sur la dissémination spatio-temporelle des lésions cliniques⁽²³⁾.

En 1983, Poser propose des critères cliniques et paracliniques, incluant les données du LCR, et distingue la SEP définie et la SEP probable⁽²⁴⁾ (**Annexe 2**). La SEP cliniquement définie (CDMS) requiert deux poussées distinctes et la preuve clinique d'un dysfonctionnement neurologique au moins bifocal. Une poussée se définit par la survenue de symptômes neurologiques, objectifs ou non, persistants plus de 24 heures, et séparés d'au moins un mois d'un éventuel épisode antérieur.

C'est en 2001 que les critères de Mc Donald rendent essentielles les données de l'IRM pour permettre le diagnostic de SEP au stade de syndrome cliniquement isolé (SCI)⁽²⁵⁾ (**Annexe 2**). L'utilisation des critères de dissémination temporelle et spatiale radiologiques ont multiplié par trois le nombre de SEP diagnostiquées à ce stade précoce⁽²⁶⁾.

Les critères de dissémination spatiale (DIS) utilisent en fait les critères de Barkhof⁽⁴⁾ (**Annexe 3**) avec nécessité de remplir au moins trois des quatre sous-critères : 9 lésions T2 ou une lésion se rehaussant après injection de Gadolinium; au moins 3 lésions périventriculaires; au moins une lésion juxtacorticale; au moins une lésion de la fosse postérieure.

Les critères de dissémination temporelle (DIT) requièrent une IRM de contrôle réalisée à trois mois minimum du début des symptômes et retrouvant une lésion se rehaussant après injection de Gadolinium, ou une nouvelle lésion T2 n'existant pas sur l'examen IRM de référence.

Par la suite, les critères de DIS se sont révélés avoir une sensibilité moyenne, notamment dans la population asiatique ayant la particularité de présenter peu de lésions sous-tentorielles. En 2005, ces critères sont modifiés, pour accorder plus d'importance à l'imagerie médullaire (une lésion médullaire pouvant se substituer au sous-critère de lésion sous-tentorielle et/ou se substituer à une des lésions encéphaliques pour le sous critère du nombre total des lésions) (**Annexe 2**). De plus, un délai de 30 jours devient suffisant pour l'IRM de contrôle nécessaire aux critères de

DIT⁽²⁷⁾. Ces simplifications ont permis d'augmenter modérément la sensibilité diagnostique, sans altérer la spécificité des critères⁽²⁸⁾.

Enfin, en 2010, un comité d'experts s'est réuni pour proposer de nouvelles modifications, avec l'objectif de simplifier l'utilisation des critères pour améliorer leur reproductibilité⁽²⁹⁾ (**Annexe 2**). Les critères de DIS nécessitent au moins une lésion dans au moins 2 des 4 sites suivants : juxtacortical, périventriculaire, infra-tentorial, moelle épinière. Les critères de DIT nécessitent une nouvelle lésion T2 ou une lésion prenant le contraste sur une IRM de contrôle sans délai minimum, ou l'existence sur une même IRM de lésions prenant et ne prenant pas le contraste.

Certains auteurs déplorent la disparition des données du LCR, et notamment la présence de BOC, dans ces derniers critères, soulignant leur intérêt dans l'élimination de diagnostics différentiels (valeur prédictive négative 88%)⁽³⁰⁾.

1.3 Données épidémiologiques

1.3.1 La SEP dans le monde

La SEP représente la pathologie neurologique la plus fréquente à l'origine de handicap acquis non traumatique chez l'adulte jeune et d'âge moyen dans les pays industrialisés, avec environ 2.5 millions de cas dans le monde⁽¹⁾ et un pic d'incidence à 30 ans⁽³¹⁾. Selon les régions, elle touche entre 2 et 4.5 fois plus de femmes que d'hommes⁽³²⁾.

De nombreuses études épidémiologiques ont permis d'établir la prévalence et l'incidence de la SEP, essentiellement dans les pays développés, et de mettre en évidence une répartition géographique particulière. En 1975, Kurtzke identifie trois zones de prévalence différentes, plaidant pour l'existence d'un gradient nord-sud : zones de haute prévalence (supérieure à 30/100 000 habitants) au nord de l'Europe et de l'Amérique, sud de l'Australie et Nouvelle Zélande; zones de faible prévalence (inférieure à 5/100 000 habitants) en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud; zones de moyenne prévalence (entre 5 et 30/100 000 habitants) au sud de l'Europe, au sud de l'Amérique et au nord de l'Australie⁽³³⁾.

Toutefois, en Europe et en Amérique du nord, les études récentes ne retrouvent plus de gradient de latitude pour l'incidence de la SEP, alors qu'il semble perdurer en Australie et en Nouvelle Zélande⁽³⁴⁾. Mais le gradient de latitude pour la prévalence est pour le moment préservé dans ces pays de l'hémisphère nord.

Les données récentes montrent que la prévalence de la SEP augmente depuis plusieurs

décennies, et l'explication est probablement polyfactorielle : augmentation de la survie, amélioration des méthodes diagnostiques, meilleur accès aux soins et amélioration des méthodes épidémiologiques. Cependant, il existe une réelle augmentation de l'incidence, notamment chez les femmes avec une forte augmentation du sexe-ratio, dépendant lui aussi de la région géographique avec une hausse plus marquée dans les zones géographiques au nord du 45^{ème} parallèle nord^(31, 32). La SEP chez les hommes se caractérise par un âge de début plus tardif et une plus grande proportion de forme progressive.

En France, en octobre 2004, à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (représentant 87% de la population), la prévalence a été évaluée à 94.7/100 000 et l'incidence à 7.5/100 000, avec une nette prédominance féminine (incidence de 10.4/100 000 parmi les femmes, *versus* 4.2/100 000 chez les hommes). Les taux de prévalence et d'incidence étaient plus importants dans le nord-est de la France et plus faibles dans la région méditerranéenne, sans qu'un gradient nord-sud significatif soit confirmé⁽³⁵⁾. En revanche, une corrélation entre la prévalence de la SEP en France et l'irradiation moyenne annuelle des régions françaises en rayonnements ultra-violet de type B a été montrée dans une autre étude récente⁽³⁶⁾.

Plusieurs études portant sur des populations migrantes ont montré que la migration, *a fortiori* avant l'âge de 15 ans, modifiait la prévalence de la SEP dans ces populations, avec une prévalence chez les migrants devenant proche de celle du territoire d'accueil^(37, 38, 39, 40). D'autre part, une série de 65 patients Colombiens issus de la communauté des Antioqueños, d'origine caucasienne (moins de 20% de métissage avec la population Amérindienne), a montré la prédominance d'un phénotype optico-spinal dans cette population, contrastant avec le phénotype habituel de SEP caucasien et suggérant l'existence de facteurs environnementaux influençant le phénotype même de la SEP⁽⁴¹⁾.

Compte tenu des variations géographiques et de l'influence de la migration dans la survenue de la SEP, de nombreuses études se sont attachées à rechercher des facteurs environnementaux pouvant jouer un rôle dans la survenue de la maladie. Ainsi le rôle de certaines infections, notamment à EBV (*Epstein Barr Virus*), le tabac, le taux de vitamine D, la durée et l'intensité de l'ensoleillement ont été proposés^(42, 43), sans qu'aucun de ses facteurs ne soit à lui seul suffisant pour induire la maladie.

D'autre part, l'hypothèse de facteurs génétiques intervenant dans la SEP est sous-tendue par les différences de fréquence de la maladie selon les ethnies, l'agrégation familiale avec un risque de récurrence estimé à 15%, la concordance diminuée chez les jumeaux dizygotes par rapport aux

jumeaux monozygotes (3% *versus* 25%) et les études réalisées chez des enfants issus d'adoption⁽⁴⁴⁾. Cependant, le nombre de gènes contribuant à la prédisposition de la SEP et leur mode de transmission sont inconnus. Les études de criblage du génome ont éliminé l'hypothèse d'un locus majeur dans la SEP. La région des gènes codant pour les antigènes leucocytaires humains (HLA) sur le bras court du chromosome 6, plus particulièrement l'haplotype DRB1*1501-DQB1*0602 rend compte d'environ 14% de la corrélation familiale. Récemment, l'étude GWAS (*Genome-Wide Meta-Analysis*) a permis d'identifier trois autres loci (3p24.1, 9p24.1, 2p21) qualifiés de prédisposants à la SEP⁽⁴⁵⁾ (odds ratio [OR] entre 1.16 et 1.17).

L'étiologie exacte de la SEP reste toujours inconnue mais il semble qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux déclencheurs agissent sur un terrain génétique susceptible, conduisant à un dysfonctionnement immunitaire dirigé contre le soi, entraînant inflammation, démyélinisation et neurodégénérescence.

1.3.2 La SEP aux Antilles françaises

Les Antilles françaises, désignant les îles de la Martinique et de la Guadeloupe, ont des caractéristiques géographiques et démographiques particulières.

Elles sont situées dans le bassin caribéen, à des latitudes respectives de 14.3°N et 16°N et ont une superficie similaire, aux alentours de 1200 km². Le climat y est tropical. Le taux d'urbanisation est de 40%.

La population totale de la Martinique est estimée à 394 000 habitants et celle de la Guadeloupe continentale à 403 000 habitants (recensement INSEE 2010), dont 63% ont moins de 40 ans. La population est majoritairement d'ascendance africaine (80 à 90%), le degré de métissage avec la population européenne est faible, estimé à 23%⁽⁴⁰⁾.

Les Antilles françaises ont connu des changements économiques importants à partir de la fin du 20^{ème} siècle, avec l'urbanisation, la modification de l'habitat traditionnel, le développement du secteur tertiaire et notamment du tourisme, et l'abandon progressif de l'agriculture traditionnelle.

Entre les années 1960 et 1980, s'est déroulé un phénomène particulier ayant concerné une part importante de la population : une migration bidirectionnelle en deux temps, des Antilles vers la France métropolitaine, puis un retour de la France métropolitaine vers les Antilles après plusieurs années. Les deux îles ont connu cette vague de migration, motivée notamment par un taux de chômage insulaire important dû à la crise du secteur agricole. C'est à la fin des années 1970 que le retour aux Antilles de cette population migrante commence à s'observer de façon significative,

plus marquée en Martinique qu'en Guadeloupe. Ces "migrants retour" représentaient en 1999 36.6% de la population de la Martinique, et 28.1% de la Guadeloupe^(46, 40).

Jusqu'au début des années 1990, les maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC aux Antilles françaises se limitaient presque exclusivement à la myélite associée au virus HTLV-1 (*Human-T Lymphoma Virus Type 1*)⁽⁴⁷⁾. Des cas de NMO étaient néanmoins parfois observés⁽⁴⁸⁾ et d'exceptionnels cas de SEP ont été décrits⁽⁴⁹⁾. A partir de 1992, un registre prospectif des maladies inflammatoires du SNC est tenu aux Antilles françaises. C'est au début des années 1990 que l'on observe une brusque modification du spectre des maladies démyélinisantes du SNC avec l'émergence croissante de cas incidents de SEP typique, dans une population antillaise insulaire que l'on pensait jusqu'alors uniquement susceptible à sa forme frontière, la NMO. Cette augmentation considérable de cas de SEP fait basculer les Antilles dans la zone de moyenne prévalence pour la SEP⁽⁵⁰⁾, tandis que l'incidence de la NMO reste stable, entraînant une inversion du spectre des maladies inflammatoires aux Antilles.

L'incidence moyenne annuelle de la SEP aux Antilles Françaises est en constante augmentation : 0.93/100 000 pour la période 1992-1997 et 1.67/100 000 pour la période 2002-2007 avec une incidence de 2.27/100 000 pour la Martinique seule sur la même période. Le sexe-ratio femmes/hommes est lui en constante diminution, passant de 8.47 entre 1992 et 1997, à 2.63 entre 2002 et 2007⁽⁵¹⁾.

Les migrants de retour aux Antilles ont un risque de SEP plus important que les Antillais non migrants avec un ratio standardisé d'incidence de 1.71 s'élevant même jusqu'à 4.05 en cas de migration avant l'âge de 15 ans^(40, 46). Une relation dose-effet entre la durée de la migration en zone tempérée et le risque de SEP a même été retrouvée⁽⁴⁶⁾.

Une étude récente cas-témoins, multicentrique concernant en partie la population Martiniquaise, portant sur l'exposition solaire avant l'âge de 15 ans, a mis en évidence plusieurs facteurs indépendants relatifs au risque d'acquisition de la SEP : le port de pantalons lors de l'exposition solaire comme facteur de risque (OR 1.9, Indice de confiance [IC] 95% : 1.1-3.2); une exposition solaire moyenne de plus d'une heure les jours de semaine (OR 0.90, IC 95% : 0.85-0.98), une exposition solaire moyenne de plus d'une heure les jours de week-ends (OR 0.93, IC 95% : 0.87-0.99) et surtout, la pratique de sports nautiques (OR 0.23, IC 95% : 0.13-0.40) comme facteurs protecteurs⁽⁵²⁾.

Cette augmentation rapide et marquée de la SEP aux Antilles françaises suggère que la relative protection des sujets Noirs vis-à-vis de la SEP soit d'avantage un artéfact environnemental plutôt

qu'une vraie résistance génétique. L'hypothèse hygiénique et la disparition récente des helminthiases dans cette population, la migration en France Métropolitaine et une exposition moindre au soleil des nouvelles générations d'Antillais sont des hypothèses synergiques pouvant expliquer ce phénomène épidémiologique⁽⁵¹⁾.

2. Généralités et données actuelles sur la NMO

2.1 Phénotype de la NMO

La NMO est une maladie inflammatoire et démyélinisante sévère du SNC se caractérisant par une distribution lésionnelle majoritairement bifocale, optique et spinale.

L'âge de début est plus tardif que la SEP, généralement entre 30 et 40 ans, et il existe une très forte prédominance féminine, nettement plus marquée que dans la SEP.

Initialement considérée comme une maladie monophasique associant dans un délai court une neuropathie optique (NO) et une myélite, l'évolution de la NMO est en fait rémittente dans plus de 90% des cas avec une deuxième poussée survenant dans l'année dans 60% des cas, et dans les 3 ans dans 90% des cas^(53, 54). Classiquement, il n'y a pas d'évolution progressive⁽⁵⁵⁾.

Cliniquement, il survient des épisodes de NO sévères, fréquemment bilatérales synchrones et/ou cécitantes et des épisodes de myélites transverses aiguës, le plus souvent extensives. Ces poussées optiques et/ou médullaires sont parfois très graves, pouvant conduire à une cécité ou à une tétraplégie définitives, voire au décès (dans 3 à 32% des cas selon les cohortes) par atteinte des centres respiratoires du tronc cérébral ou de la moelle cervicale^(54, 56, 57, 58, 59, 60). Il a été montré que l'épaisseur des fibres rétinienne, mesurée en tomographie à cohérence optique, est plus faible après une NO chez un patient atteint de NMO par rapport à un patient affecté par la SEP, témoignant d'une perte axonale plus importante et d'une plus grande sévérité des NO dans la NMO⁽⁶¹⁾.

Il est maintenant admis que la présentation optico-spinale classique de la NMO peut s'enrichir d'autres symptômes en rapport avec une atteinte du diencéphale ou du tronc cérébral : un hoquet ou des vomissements incoercibles (en rapport avec une atteinte de l'area postrema); une endocrinopathie pouvant associer aménorrhée, galactorrhée, diabète insipide, hypothyroïdie, hypothermie, anorexie ou hyperphagie; des troubles de la vigilance ou une narcolepsie^(48, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Une étude japonaise récente a retrouvé une atteinte encéphalique symptomatique chez 51% des patients, et dans 24% des cas celle-ci précédait de plusieurs mois ou années les symptômes optico-spinaux⁽⁶⁸⁾. Fréquemment, les patients décrivent une fatigue et des douleurs, plus diffuses

que dans la SEP, ayant un impact significatif sur leur qualité de vie⁽⁶⁹⁾.

Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale a longtemps été considérée comme normale, faisant partie des critères diagnostiques. On sait maintenant que dans 60% des cas des anomalies de signal sont retrouvées, mais celles-ci ne sont symptomatiques que dans 17% des cas. La majorité de ces anomalies sont aspécifiques. Les critères radiologiques de SEP ne sont remplis que dans 10% des cas en moyenne. Des anomalies dites "atypiques" sont retrouvées dans environ 10% des cas, au niveau de l'hypothalamus, du thalamus, du plancher du quatrième ventricule, des régions péri-aqueducuales, ou continues des capsules internes aux pédoncules cérébelleux (**Annexe 4**)^(48, 64, 65, 70, 71). D'autre part, des lésions parenchymateuses ou callosales pseudo-tumorales ont été décrites, notamment dans les formes de l'enfant^(70, 72). Les lésions peuvent prendre le contraste, de façon hétérogène "en nuage", avec des contours mal limités.

La charge lésionnelle cérébrale est corrélée à la durée d'évolution⁽⁷³⁾.

A la phase aiguë d'une névrite optique, l'IRM des nerfs optiques peut retrouver un hypersignal T2 et/ou une prise de Gadolinium du nerf optique, pouvant s'étendre jusqu'au chiasma optique ou à l'hypothalamus et souvent associé à une dilatation de la gaine du nerf. Plus tardivement, une atrophie du ou des nerfs optiques est fréquente^(74, 75).

L'IRM médullaire retrouve typiquement des lésions extensives dans les plans transversal et longitudinal, s'étendant sur au moins trois segments vertébraux, s'associant parfois à un œdème médullaire et/ou à une cavitation. A un stade évolué et en l'absence de traitement de fond, l'atrophie médullaire étendue est la règle^(73, 76, 77, 78, 79) (**Annexes 5 et 6**).

Concernant la physiopathologie de la maladie, la première étude histochimique, réalisée à partir de 9 autopsies de patients atteints de NMO, a démontré l'implication majeure de l'immunité humorale dans cette maladie en mettant en évidence chez tous les cas des dépôts d'immunoglobulines (Ig) et de complément activé, périvasculaires, au niveau des lésions inflammatoires actives⁽⁸⁰⁾. Cette co-localisation, la disposition péri-vasculaire autour de vaisseaux hyalinisés et leur association à un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles est spécifique de la NMO.

Par ailleurs, sur le plan anatomopathologique, la NMO se caractérise par des lésions nécrotiques et œdémateuses, touchant la substance blanche et la substance grise, avec une démyélinisation extensive et une perte axonale importante. Les lésions inflammatoires actives sont très hétérogènes avec six types différents décrits, pouvant coexister chez un même patient et même au sein d'une même lésion⁽⁸¹⁾.

L'autre élément capital témoignant de l'activation lymphocytaire B dans la NMO est la découverte

d'un anticorps hautement spécifique (IgG-NMO) retrouvé dans le sérum de patients ayant une NMO avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 91%⁽⁸²⁾. Cet anticorps est retrouvé sous forme d'isotype IgM dans les dépôts périvasculaires, et sous forme d'isotype IgG1 dans le sérum de ces patients. La cible de l'IgG-NMO a été identifiée comme étant l'aquaporine 4 (AQP4), canal à eau principal du SNC situé au niveau des pieds astrocytaires jalonnant la barrière hémato-encéphalique (BHE)⁽⁸³⁾, et jouant un rôle dans le transport de l'eau, du glutamate et du potassium. Certaines régions du SNC sont très riches en AQP4, notamment la substance grise centromédullaire, et au niveau cérébral, les régions périventriculaires, l'hypothalamus, le tronc cérébral. Ces régions sont superposables à celles où sont retrouvées les lésions radiologiques dites "atypiques"⁽⁷¹⁾. Dans les études immunohistopathologiques, les lésions de NMO se caractérisent par la disparition d'AQP4 et de GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*, protéine astrocytaire spécifique), correspondant aux sites de dépôts de complément et d'Ig^(84, 85, 86). A l'inverse, dans la SEP, l'immunoréactivité de l'AQP4 est conservée jusqu'à un stade avancé de la maladie.

Le rôle pathogénique exact de l'IgG-NMO reste encore discuté. Il pourrait être l'agent causal primaire de la NMO entraînant d'abord une effraction de la BHE puis l'activation du complément et des cellules inflammatoires; la démyélinisation apparaîtrait dans un second temps, possiblement liée à la désorganisation du métabolisme astrocytaire menant à l'augmentation extracellulaire locale du glutamate ayant un effet cytotoxique sur les oligodendrocytes environnants^(87, 88, 89). Cependant, l'IgG-NMO a été retrouvée à des taux importants chez des patients en période de rémission, suggérant qu'elle ne peut induire seule la pathologie⁽⁹⁰⁾. De plus, l'AQP4 est également retrouvée dans le rein et la muqueuse gastrique, sans qu'aucun symptôme rénal ou digestif n'ait jamais été rapporté dans la NMO.

Il existe de vraies différences de positivité de ce marqueur dans les différentes populations : 30 à 70% selon les séries chez les caucasiens, 63% chez les japonais (mais seulement 27% chez les Japonais résidant au sud du Japon), 33% chez les afro-caribéens^(82, 91, 92, 93, 94, 95). Toutefois, il est possible que ces disparités soient dues à la sensibilité des différentes techniques de détection utilisées⁽⁹⁶⁾.

L'étude du LCR dans la NMO peut retrouver une pléiocytose supérieure à 50 leucocytes/mm³ dans 35% des cas, et plus de 5 polynucléaires neutrophiles dans 50 à 60% des cas. Des BOC sont présentes dans 15 à 30% des cas mais de façon fluctuante^(53, 97, 98).

Des auto-anticorps sériques non spécifiques d'organes, notamment des anticorps anti-nucléaires sont retrouvés dans 30 à 40% des cas, reflétant le terrain dysimmunitaire des patients atteints de

NMO. Parallèlement, chez 3 à 30% des patients la NMO coexiste avec d'autres maladies dysimmunitaires, notamment le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la myasthénie ou les dysthyroïdies^(53, 99, 100).

D'un point de vue pronostique, la NMO est une maladie sévère avec un handicap précoce lié aux poussées^(54, 101). Ce handicap est actuellement évalué par l'échelle EDSS, bien que celle-ci soit peu adaptée à la NMO, notamment en ce qui concerne les fonctions visuelles.

Dans la cohorte française, le délai moyen entre le début de la maladie et la nécessité d'une aide à la marche est de 10 ans⁽⁶⁰⁾. Dans la cohorte de la Mayo Clinic, après une durée moyenne d'évolution de 7.7 ans, plus de 50% des patients avaient perdus définitivement la marche et 60% présentaient une cécité fonctionnelle unilatérale; environ 30% étaient décédés après 5 ans d'évolution⁽⁵³⁾. Les facteurs de mauvais pronostic associés à une mortalité précoce sont un délai de moins d'un an entre les deux premiers événements, une fréquence élevée de poussées les deux premières années, une atteinte optique cécitante ou des troubles vésico-sphinctériens au cours de la première poussée, une mauvaise récupération après ce premier épisode, une autre maladie auto-immune associée^(54, 56, 58, 59).

Concernant le traitement de fond, la rareté de la pathologie, la sévérité des poussées, leurs morbidité et mortalité en cas d'abstinence thérapeutique, rendent les études contrôlées difficiles et les études contre placebo inenvisageables d'un point de vue éthique. Les données disponibles sont donc le plus souvent rétrospectives et portant sur un petit nombre de patients, mais confirment la capacité de certains immunosuppresseurs à diminuer le taux annualisé de poussées (TAP) : l'Azathioprine⁽¹⁰²⁾, le Mycophénolate Mofetil⁽¹⁰³⁾, la Mitoxantrone^(104, 105), le Rituximab^(106, 107, 108, 109).

Les immunomodulateurs, et notamment les interférons béta, largement utilisés dans la SEP, semblent eux inefficaces voire délétères avec la survenue de poussées sévères sous traitement, et l'augmentation du taux d'IgG-NMO^(110, 111, 112, 113). Les mêmes constatations ont été faites avec le Natalizumab^(114, 115, 116) et le Fingolimod⁽¹¹⁷⁾.

Le traitement des poussées, afin d'en limiter les séquelles, est capital et urgent. Le bénéfice de l'administration précoce de fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse a été montré au cours des poussées optiques de NMO⁽⁶¹⁾. Les plasmaphèreses ont montré leur efficacité dans les poussées sévères, en complément de la corticothérapie et à la phase aigüe^(118, 119). Les échanges plasmatiques augmentent le taux d'amélioration clinique après la poussée, et leur efficacité n'est pas dépendante du statut IgG-NMO du patient.

2.2 Critères diagnostiques

En 1844 en Italie, Giovanni Battista Pescetto décrit le cas d'un patient Sarde de 42 ans ayant présenté une cécité bilatérale d'installation rapidement progressive, suivie 15 jours plus tard de douleurs rachidiennes associées à une faiblesse des quatre membres, une constipation et une dyspnée. Ce patient a bénéficié d'un traitement par saignées répétées, les symptômes ont entièrement régressé en un mois environ. Cette description pourrait constituer le premier cas de NMO de la littérature occidentale⁽¹²⁰⁾. En 1894, Eugène Devic décrit cliniquement et anatomopathologiquement le cas d'un autre patient français ayant présenté de façon concomitante une NO et une myélite aiguë⁽¹²¹⁾. C'est dans la thèse de son élève, Fernand Gault, qu'apparaît pour la première fois le terme de NMO⁽¹²²⁾ avec une description systématique de la maladie à partir de 16 cas de la littérature, retrouvant une symptomatologie confinée aux nerfs optiques et à la moelle épinière apparaissant simultanément ou dans un intervalle de quelques semaines, et associée à un pronostic catastrophique.

Par la suite et pendant plus d'un siècle, la NMO aussi désignée comme la maladie de Devic, considérée comme un variant rarissime de la SEP, a fait l'objet de peu de publications scientifiques. Depuis une vingtaine d'années, les études anatomopathologiques, l'apport de l'IRM, les données du LCR, et plus récemment la mise en évidence d'un biomarqueur sérique spécifique de la NMO ont permis de mieux cerner cette maladie et de délimiter ses frontières avec la SEP.

En 1993, Mandler, puis en 1996, O'Riordan, décrivent de petites séries de cas, respectivement 8 et 12 patients, notamment leurs caractéristiques radiologiques et les données du LCR : la maladie peut être monophasique ou rémittente; l'IRM médullaire retrouve des lésions œdémateuses extensives s'étendant sur plusieurs segments vertébraux, parfois cavitaires; l'IRM cérébrale est normale ou retrouve des lésions atypiques pour une SEP; les BOC sont rares^(76, 123). Ces données nouvelles suggèrent que la NMO soit une entité nosologique à part entière, se distinguant de la SEP.

En 1999, l'équipe de la Mayo Clinic propose une première version de critères diagnostiques à partir d'une série de 71 cas⁽⁵³⁾ (**Annexe 7**). Les critères obligatoires associent une topographie optique et médullaire exclusive des poussées, et l'absence d'atteinte encéphalique clinique. Les critères secondaires majeurs sont des critères radiologiques prenant en compte l'existence de lésions médullaires extensives longitudinales, étendues à au moins trois segments vertébraux (LME), et l'absence initiale de lésions cérébrales (ou présence de lésions aspécifiques ne

remplissant pas les critères de Paty pour la SEP⁽³⁾), et des critères biologiques avec l'existence d'une pléiocytose supérieure à 50 éléments/mm³ ou la présence de plus de 5 polynucléaires neutrophiles à l'analyse du LCR.

Enfin les critères secondaires mineurs prennent en compte la gravité clinique des poussées: survenue d'une NO bilatérale, d'une NO cécitante ou d'un déficit moteur sévère touchant un ou plusieurs membres, séquellaire d'une poussée de myélite.

La même équipe modifie ces critères en 2006 (**Annexe 7**) justifiant cette révision par la découverte récente de l'IgG-NMO comme biomarqueur spécifique, et par la possibilité d'une atteinte encéphalique clinique ou radiologique dans des sites évocateurs (diencephale, partie basse du tronc cérébral, corps calleux)⁽¹²⁴⁾. Les critères de 1999 excluent en effet certaines neuromyérites optiques d'évolution typique mais présentant des anomalies extra-optico-spinales cliniques ou radiologiques, alors que certaines SEP ayant présenté une NO et une myélite partielle, avec une IRM cérébrale négative peuvent être incluses dans le spectre NMO, au moins à la phase initiale.

Dans la version révisée, les critères obligatoires se limitent à la myélite aiguë et à la NO. Les critères secondaires (au moins deux sur trois) incluent une atteinte médullaire radiologique supérieure ou égale à trois segments vertébraux, une IRM cérébrale non compatible avec une SEP, et une séropositivité pour le marqueur IgG-NMO.

Ces modifications élargissent le champ de la NMO, et permettent d'augmenter la sensibilité de 85 à 99% et la spécificité de 48 à 90%. Les critères de 2006 sont ceux utilisés largement aujourd'hui, dans les pays ayant accès à l'IRM et au dosage biologique de l'IgG-NMO.

Cependant, la séropositivité pour l'IgG-NMO chez certains patients ne remplissant pas les critères de NMO définie, et la preuve d'une atteinte cérébrale symptomatique chez certains patients affectés par la NMO a conduit à introduire la notion de spectre NMO, s'étendant des formes restreintes monofocales de la maladie, médullaire ou optique, aux formes de NMO avec présentation encéphalique⁽¹²⁵⁾.

Le terme de "syndrome à haut risque pour la NMO" a également été proposé pour définir les tableaux incomplets monofocaux de NO (SHRO) ou de myélite transverse extensive longitudinale (SHRM) associés à une séropositivité pour l'IgG-NMO^(126, 127, 128, 129). Ces patients sont à haut risque de rechute (56% des myélites longitudinales extensives séropositives⁽¹²⁶⁾) et d'évolution vers une NMO définie (50% des NO inflammatoires récurrentes séropositives^(127, 128)), justifiant une prise en charge précoce et agressive. En dehors d'une prédominance masculine, ils présentent les mêmes caractéristiques démographiques et cliniques que les patients NMO, justifiant leur

intégration dans le spectre NMO. De plus, il a été montré chez certains de ces patients la présence d'anomalies infracliniques, à l'IRM médullaire chez les SHRO, et aux potentiels évoqués visuels (PEV) chez les SHRM, faisant évoquer une maladie bifocale infraclinique⁽¹²⁹⁾. Toutefois une autre étude portant sur une cohorte de patients séropositifs pour l'IgG-NMO a retrouvé 28% de patients présentant une forme limitée de la maladie, et 19% ne remplissaient pas les critères de NMO définie après 10 ans d'évolution⁽⁶⁸⁾.

2.3 Epidémiologie

2.3.1 La NMO dans le monde

La NMO est une maladie rare, d'individualisation récente, pour laquelle les données épidémiologiques, notamment les données d'incidence et de prévalence restent fragmentaires.

La NMO semble être plus fréquente dans les populations asiatiques et africaines, classiquement épargnées par la SEP^(130, 131, 132). Il a par exemple été montré que lors d'un premier épisode inflammatoire à type de NO, les patients afro-américains avaient plus de risque d'évoluer vers une NMO que les patients caucasiens⁽¹³³⁾.

Sa proportion au sein des maladies inflammatoires démyélinisantes est estimée à 15% chez les afro-brésiliens⁽¹³⁴⁾, 27% chez les afro-caribéens⁽⁵⁰⁾, 15 à 40% chez les japonais⁽¹³⁰⁾, 36% chez les chinois de Hong Kong⁽¹³⁵⁾, 48% à Singapour⁽¹³⁶⁾, 39% en Thaïlande⁽¹³⁷⁾, 22% en Inde⁽¹³⁸⁾, elle est largement inférieure à 10% dans les populations caucasiennes.

Les données chiffrées précises proviennent essentiellement du Japon et des Antilles françaises. Au Japon, la prévalence est estimée à 1.37/100 000⁽¹³⁰⁾. Depuis 30 ans, quatre études nationales ont été réalisées dans l'archipel japonais (1972, 1982, 1985 et 2004). Elles mettent en évidence une diminution croissante des cas de NMO, au profit des cas de SEP classiques dont le nombre a été multiplié par quatre⁽¹³⁹⁾.

En France métropolitaine, une étude observationnelle rétrospective a été menée en 2010 et a recensé 125 cas de NMO, faisant estimer la prévalence nationale de la NMO à 0.3/100 000⁽⁶⁰⁾.

La seule étude de prévalence et d'incidence réalisée à ce jour en population générale Caucasienne a été réalisée au Danemark, et a retrouvé une incidence du spectre NMO de 0.4/100 000 avec une prévalence de 4.4/100 000 habitants⁽¹⁴⁰⁾.

La NMO touche en priorité les femmes jeunes dans leur quatrième décennie. Cette prédominance

féminine est très nette, avec un sexe-ratio variant de 3 à 10 selon les populations^(58, 60, 132).

La NMO est considérée comme une maladie sporadique, néanmoins des données récentes retrouvent 3% de cas familiaux dans certaines cohortes⁽¹⁴¹⁾. Aucun polymorphisme dans le gène codant pour l'AQP4 n'a été mis en évidence⁽¹⁴²⁾.

La susceptibilité HLA de type II dans la NMO semble similaire dans les populations afro-brésilienne, afro-caribéenne et caucasienne avec une surreprésentation de l'allèle DRB1*03^(143, 144, 145). En revanche, plusieurs études japonaises ont elles retrouvé une fréquence de l'allèle DPB1*0501 significativement plus importante chez les patients NMO, bien que cet allèle soit retrouvé chez 60% de la population japonaise^(146, 147).

2.3.2 La NMO aux Antilles françaises

Aux Antilles françaises, la NMO définie présente une incidence annuelle stable depuis 1992 évaluée à 0.2/100 000 pour la période 2002-2007 (0.22/100 000 pour la période 1992-1997)⁽¹³²⁾.

En revanche, l'effondrement de la mortalité, auparavant superposable à l'incidence de la maladie (0.19/100 000/an entre 1992 et 1997; 0.03/100 000/an entre 2002 et 2007) abouti à l'augmentation croissante de la prévalence, de 1.88/100 000 en 1992 à 4.2/100 000 en 2007.

Le ratio SEP/NMO est en constante augmentation : 8.35 pour la période 2002-2007 *versus* 4.23 pour la période 1992-1997.

L'incidence masculine est négligeable, avec un sexe-ratio de l'ordre de 9.8.

A Cuba, où la population est mixte, afro-caribéenne et hispanique, une étude de population a permis d'estimer la prévalence à 0.52/100 000 en 2004, avec une prévalence plus importante chez les afro-caribéens (0.69/100 000) par rapport aux patients d'ascendance hispanique (0.42/100 000), sans que la différence soit significative⁽¹⁴⁸⁾.

En élargissant les données des Antilles françaises à l'île de Cuba, la cohorte caribéenne de NMO comprenait 96 patients (88 femmes et 8 hommes) en 2009, dont 46 répertoriés aux Antilles françaises et 50 à Cuba. Aucun cas familial n'était décrit. L'âge médian de début était de 30.9 ans avec un pic de prévalence entre 45 et 50 ans. Une autre affection auto-immune était associée dans 7.3% des cas. Les délais moyens pour atteindre les scores 3, 6 et 8 de l'échelle EDSS étaient respectivement de 1, 8 et 22 ans⁽⁵⁹⁾.

Dans une autre étude portant sur cette même cohorte caribéenne, l'IgG-NMO était détectée chez 33.3% des NMO, et s'associait à une plus grande fréquence de poussées, notamment médullaires, et à un EDSS plus élevé⁽⁹⁵⁾.

Une étude récente multicentrique anglaise et japonaise s'intéressant à l'évolution de patients atteints de NMO et séropositifs pour l'IgG-NMO a retrouvé des différences entre les groupes ethniques⁽¹⁴⁹⁾. La cohorte anglaise avait un moins bon pronostic que la cohorte japonaise, et parmi cette cohorte anglaise, les patients d'origine afro-caribéenne (20%) avaient un âge de début plus précoce, un handicap visuel plus important, et d'avantage de symptômes extra-optico-spinaux. Le terrain génétique pourrait donc moduler le phénotype clinique chez les patients affectés par la NMO.

3. De la NMO à la SEP

Il est classique d'opposer terme à terme les paradigmes de la SEP et de la NMO^(77, 150, 151); mais en pratique courante, certains tableaux phénotypiques ne sont pas toujours superposables aux critères proposés.

3.1 Des disparités ethniques

3.1.1 La SEP chez le sujet Noir

La SEP chez le sujet Noir est considérée comme rare et présente des caractéristiques cliniques différentes par rapport à la SEP caucasienne, notamment une plus grande proportion de phénotype optico-médullaire^(50, 131, 152, 153).

Dans une cohorte américaine de patients présentant une SEP, Cree a comparé les patients d'ascendance africaine avec les patients d'origine caucasienne⁽¹³¹⁾. Chez les afro-américains, l'âge de survenue est un peu plus tardif, le diagnostic est plus précoce car le délai entre les deux premières poussées est plus bref, la première poussée est plus souvent polysymptomatique, l'atteinte optico-médullaire est plus fréquente, et la progression du handicap semble plus rapide (délai médian de 16 ans *versus* 22 ans pour atteindre le score EDSS 6).

Chez le sujet antillais, les BOC ne sont retrouvées que dans 50% des cas, et l'IRM cérébrale est souvent pauvre, remplissant les critères de Fazekas pour la SEP⁽¹⁵⁴⁾ (**Annexe 3**) dans seulement 63% des cas⁽⁵⁰⁾. La progression du handicap est également plus rapide par rapport aux sujets caucasiens, notamment chez les patients non migrants, avec un temps médian de handicap

irréversible EDSS 6 significativement plus court par rapport aux patients migrants (13 ans vs 20 ans)⁽¹⁵⁵⁾. Le pronostic plus péjoratif chez les antillais non migrants suggère que la prédisposition des sujets noirs à un phénotype plus agressif soit liée, au moins en partie, à leur environnement. Le tropisme préférentiel des lésions pour la moelle épinière semble être un facteur important pour expliquer cette sévérité évolutive. Il explique également le manque de sensibilité des critères diagnostiques de dissémination spatiale IRM traditionnellement utilisés, basés essentiellement sur l'IRM cérébrale⁽¹⁵⁶⁾.

D'autre part, sur le plan thérapeutique, la réponse aux IFN bêta-1 est médiocre dans la SEP antillaise⁽¹⁵⁷⁾, alors qu'elle répond très bien à un traitement plus agressif de seconde ligne comme le Natalizumab⁽¹⁵⁸⁾. De même, dans ses travaux, Cree a lui aussi montré une moins bonne efficacité de l'INF bêta-1a mais une très bonne efficacité du Natalizumab chez les sujets afro-américains ayant une SEP rémittente par rapport aux sujets américains caucasiens^(159, 160).

3.1.2 La SEP optico-spinale en Asie

La situation de la forme optico-spinale de SEP asiatique au sein du spectre des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC fait encore débat à l'heure actuelle.

La SEP est considérée comme une maladie rare au Japon, et dans ses descriptions le tableau caractéristique est celui d'une atteinte sélective des nerfs optiques et de la moelle épinière^(130, 161). Ce phénotype de SEP, appelé SEP optico-spinale (SEPos) a été défini en 1996 par Kira qui en a proposé des critères diagnostiques (**Annexe 7**) : survenue d'au moins deux poussées avec une atteinte confinée au nerf optique et à la moelle épinière, absence d'atteinte cérébrale ou cérébelleuse mais possible atteinte mineure du tronc cérébral⁽¹⁶¹⁾. Parallèlement, le diagnostic de NMO ne concernait que les formes monophasiques, présentant des épisodes de NO et de myélite séparés de quelques semaines. Ces critères purement cliniques, largement utilisés en Asie, ont rendu difficile la distinction entre SEP, SEPos et NMO dans les pays asiatiques.

Des formes classiques ou conventionnelles de SEP (SEPC), similaires au phénotype caucasien avec une dissémination spatiale des lésions inflammatoires dans le système nerveux central, sont également retrouvées en Asie. Comme la SEP caucasienne, le phénotype de SEPC est associé en Asie à l'allèle HLA DRB1*1501⁽¹⁶¹⁾, alors que la SEPos est associée à l'allèle DPB1*0501^(146, 147) suggérant que la susceptibilité pour chacun de ces phénotypes soit en partie génétiquement déterminée. De façon intéressante, il a été montré que l'allèle DRB1*0901 avait un effet protecteur

contre la SEP, et qu'il était surreprésenté dans la population japonaise par rapport à la population caucasienne (30% *versus* 1%), donnant une possible explication à la faible prévalence de la SEP au Japon^(162, 163).

La proportion de SEPos parmi les SEP japonaises est actuellement évaluée entre 15 et 40%⁽¹³⁰⁾. La dernière grande étude épidémiologique nationale japonaise de 2004 a retrouvé une augmentation du nombre de SEPC, multiplié par quatre entre 1972 et 2004 avec une prévalence de 7.7/100 000, et une diminution du nombre de SEPos. Il existe même un gradient nord/sud significatif pour le ratio SEPC/SEPos, plus élevé chez les patients nés et résidents dans le nord du pays, suggérant l'influence de facteurs environnementaux sur le phénotype⁽¹³⁹⁾. Cette modification du spectre des maladies inflammatoires du SNC semble contemporaine de changements socio-économiques importants et de "l'Occidentalisation" de l'archipel.

Ces deux sous-types de SEP retrouvés en Asie ont des caractéristiques cliniques et paracliniques distinctes : la forme SEPos se caractérise par un âge de début plus tardif, une plus grande prépondérance féminine, un score EDSS plus élevé du à une atteinte médullaire et optique sévère et à des poussées plus fréquentes, l'absence de BOC dans le LCR mais une pléiocytose ou la présence de polynucléaires neutrophiles fréquente, une IRM cérébrale pauvre, et une fréquence de LME plus importante par rapport à la forme conventionnelle⁽¹³⁰⁾. La SEPos partage donc des caractéristiques communes évidentes avec la NMO de forme rémittente. Les données immunopathologiques des SEPos japonaises sont également superposables à celles de la NMO⁽¹⁶⁴⁾.

Quelques différences ont toutefois été soulignées par certains auteurs japonais : une fréquence moins importante de maladies auto-immunes associées⁽¹³⁰⁾, l'absence d'infiltrats éosinophiles dans les études histopathologiques, retrouvés de façon caractéristique dans les NMO caucasiennes⁽¹⁶⁵⁾, et une bonne efficacité du traitement par interféron bêta 1-b classiquement inefficace voire délétère chez les NMO caucasiennes⁽¹⁶⁶⁾.

La forme conventionnelle de SEP en Asie est quant à elle comparable à la SEP caucasienne⁽¹³⁰⁾.

Les études japonaises les plus anciennes portant sur la clinique et l'anatomopathologie de la SEP au Japon retrouvaient déjà des cas de patients présentant des phénotypes chevauchants entre la NMO et la SEPC^(167, 168). Leurs auteurs avaient proposé que la NMO et la SEPC soient deux entités opposées d'un même spectre ou d'un continuum de maladies inflammatoires du SNC, et que la SEPos soit située au milieu de ces deux phénotypes classiques⁽¹⁶⁹⁾. Depuis la découverte de l'IgG-NMO, et la mise en évidence d'un taux de positivité de 50 à 60% des SEPos japonaises^(82, 93, 94, 170)

correspondant au taux de positivité des NMO caucasiennes, il est suggéré que la SEPos et la NMO, partageant la même base physiopathologique, soient une seule et même maladie⁽¹⁷¹⁾.

Toutefois, le débat continue. En Europe et en Amérique du nord, un patient présentant une névrite optique, une myélite avec lésion extensive et des lésions cérébrales, peut être considéré comme une NMO, alors qu'il sera considéré comme une SEP au Japon⁽⁹⁴⁾.

3.2 Quelle est la valeur nosologique de l'IgG-NMO ?

La séropositivité pour l'IgG-NMO a une sensibilité de 76% et une spécificité de 94% pour le diagnostic de NMO⁽¹²⁴⁾. La découverte de cet anticorps, hautement spécifique, distingue la NMO de la SEP. Toutefois, 9% des SEP caucasiennes et 15% des SEPC japonaises sont séropositives pour l'IgG-NMO, alors que 30 à 50% des NMO/SEPos restent séronégatives^(82, 93).

Les résultats d'une étude rétrospective de la Mayo Clinic portant sur 74 patients ayant eu une poussée inflammatoire démyélinisante du SNC, définie comme "fulminante" devant une cortico-résistance ayant nécessité le recours aux échanges plasmatiques, semble indiquer que l'IgG-NMO est bien un marqueur spécifique du spectre NMO plutôt qu'un marqueur de sévérité des maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC. Il a en effet été retrouvé uniquement chez des patients NMO ou ayant un syndrome à haut risque médullaire ou optique de NMO, et chez aucuns des patients porteurs d'une SEP ou d'une myélite transverse aiguë partielle (MTAP) idiopathique⁽¹⁷²⁾.

Le rôle physiopathologique et pronostique de l'IgG-NMO n'est pas encore clairement établi. Certaines études ont retrouvé une association entre la présence d'IgG-NMO sérique et un âge de début plus tardif⁽⁹⁴⁾, une tendance à une plus grande proportion de femmes⁽⁹⁴⁾, une fréquence plus élevée de poussées^(94, 95), un EDSS plus élevé^(93, 95, 173), une moins bonne réponse au traitement par interféron bêta-1b⁽⁹⁴⁾, et par Mitoxantrone⁽¹⁰⁵⁾. A l'inverse, d'autres études n'ont pas retrouvé de différences cliniques, paracliniques ou pronostiques entre les patients séropositifs et séronégatifs^(82, 174).

Il est maintenant établi que la présence d'IgG-NMO chez des patients ayant présenté une myélite extensive inaugurale est prédictif d'une rechute optique et/ou spinale et donc d'une conversion en NMO^(126, 175). Dans la cohorte de MTAP de la Mayo Clinic comptant 22 cas, un patient était IgG-NMO positif et fut le seul à présenter par la suite des épisodes de myélite transverse extensive longitudinale (MTEL) et à évoluer vers une NMO⁽¹⁷⁶⁾.

Si l'IgG-NMO semble lié à la pathogénicité des LME, il n'est pas lié uniquement aux lésions démyélinisantes actives puisqu'il est aussi retrouvé chez des patients NMO présentant uniquement

une atrophie médullaire⁽¹⁷⁷⁾.

Parallèlement, d'autres études ont démontré que la séropositivité pour l'IgG-NMO chez des patients présentant des NO inflammatoires récidivantes était associée à un pronostic visuel plus sévère et à un risque plus important d'évolution vers une NMO^(127, 128).

La mise en évidence de l'anticorps anti-AQP4 n'a pas permis de clarifier toute la physiopathologie de la NMO qui cache probablement des mécanismes effecteurs complexes.

Ces anticorps (IgG) ont provoqué les lésions histologiques typiques de la maladie après injection périphérique uniquement chez des rongeurs présentant une encéphalomyélite auto-immune expérimentale^(178, 179, 180); et après injection intracérébrale ou intrathécale lorsqu'ils étaient couplés au complément humain^(181, 182).

L'atteinte massive des nerfs optiques et de la moelle épinière alors que l'AQP4 est ubiquitaire dans le SNC reste mystérieuse. De même, les lésions de démyélinisation retrouvées alors même que les oligodendrocytes n'expriment pas l'AQP4 suggèrent une cascade physiopathologique complexe. L'épargne des organes périphériques riches en AQP4 comme l'estomac, les reins ou le muscle strié, laissent penser que ces anticorps agissent au niveau du SNC en complément d'un processus encéphalitique infra-clinique. Le taux d'anticorps dans le sang est environ 500 fois plus élevé que dans le LCR, suggérant une production périphérique^(83, 183, 184), et le mode d'entrée de ces anticorps dans le SNC est inconnu.

Les hypothèses actuelles pour expliquer la séronégativité de certaines NMO sont la variation du taux d'anticorps dans le temps avec parfois une concentration d'IgG-NMO faible voire indétectable, l'effet inhibiteur potentiel de certains traitements immunosuppresseurs, une cible antigénique différente ou même un mécanisme physiopathologique distinct entre les NMO séronégatives et séropositives^(89, 90, 125). Les NMO séronégatives répondent favorablement au traitement par lymphocytophérèse, procédé qui élimine les lymphocytes de la circulation mais pas les facteurs solubles de l'immunité. La possibilité d'un mécanisme immunologique cytotoxique prépondérant chez ces patients est donc évoquée⁽¹⁸⁵⁾. D'autre part, certains auteurs ont mis en évidence la présence d'anticorps anti-MOG (*Myelin Oligodendrocytes Glycoprotein*) dans le sérum des patients NMO séronégatifs pour l'IgG-NMO⁽¹⁸⁶⁾. Toutefois, le manque de sensibilité des techniques utilisées est également une explication possible. Historiquement, l'IgG-NMO a été identifiée par immunofluorescence indirecte sur du tissu murin⁽⁸²⁾. Une étude internationale récente a comparé six méthodes différentes pour rechercher l'IgG-NMO, la plus performante est celle reposant sur la détection de l'IgG se liant à des cellules embryonnaires rénales (HEK 293) transfectées exprimant l'AQP4 humaine⁽¹⁸⁷⁾, avec une sensibilité entre 73 et 77%. La technique initiale utilisée par Lennon

en 2004 était la moins performante avec une sensibilité de 50%⁽¹⁸⁸⁾.

Par ailleurs, il a été décrit des cas de patients ayant une NMO, séronégatifs chez qui l'IgG-NMO était détectée dans le LCR au cours d'une poussée, suggérant l'intérêt de cette recherche chez les patients pour lesquels il existe un doute diagnostique⁽¹⁸⁹⁾. La mesure dans le LCR du taux de GFAP est significativement plus élevée dans la NMO que dans la SEP, et pourrait également servir de marqueur diagnostique chez les patients suspects de NMO et séronégatifs pour l'IgG-NMO⁽⁸⁸⁾.

3.3 Limites des critères diagnostiques radiologiques

3.3.1 Atteinte encéphalique et NMO

Dans une série rétrospective japonaise, des lésions ovoïdes périventriculaires caractéristiques de la SEP sont retrouvées à l'IRM cérébrale chez 48.2% des patients ayant une NMO, alors que seulement 18.5% présentent des lésions dites "atypiques" (diencéphalique, extensive ou cavitaire), plus spécifiques de la NMO⁽¹⁹⁰⁾. Dans 33% des cas, les critères de Barkhof sont remplis.

La présence de ces anomalies cérébrales chez des patients présentant par ailleurs une NMO typique, suggère l'existence d'un chevauchement entre ces deux entités nosologiques.

Toutefois, la valeur de ces lésions cérébrales reste débattue. Cette même étude japonaise retrouve un TAP plus élevé et une séropositivité pour l'IgG-NMO plus importante chez les patients ayant une NMO avec des lésions cérébrales comparativement aux patients ayant une NMO avec une IRM cérébrale normale, suggérant que le développement de ces lésions cérébrales soit un signe d'activité de la maladie.

A l'inverse, dans une étude rétrospective brésilienne, 59% des NMO présentent une IRM cérébrale anormale, mais aucune différence significative n'est retrouvée par rapport aux NMO ayant une IRM cérébrale normale⁽⁵⁸⁾.

L'imagerie encéphalique par tenseur de diffusion et transfert de magnétisation chez des patients NMO a mis en évidence des anomalies diffuses dans la substance blanche et la substance grise d'apparence normale^(191, 192, 193). Une étude française portant sur l'analyse en spectroscopie n'a elle, pas révélée d'anomalies métaboliques dans ces mêmes régions⁽¹⁹⁴⁾. Parallèlement, de récentes études ont montré l'existence de troubles cognitifs chez plus de la moitié des patients ayant une NMO^(195, 196, 197) avec un profil cognitif semblable à celui retrouvé dans la SEP : troubles de la mémoire à long terme, troubles des fonctions exécutives, ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, troubles de l'attention. Ces troubles cognitifs ne sont pas corrélés à la

durée d'évolution de la maladie, et sont retrouvés à un stade précoce, chez les patients présentant un syndrome à haut risque de NMO^(195, 197). Aucune différence significative démographique ou clinique n'a été mise en évidence entre les patients ayant une NMO avec et sans troubles cognitifs⁽¹⁹⁵⁾. En revanche, ces troubles cognitifs sont associés à une diminution du volume de la substance blanche encéphalique, globale et focale (au niveau du chiasma optique, corps calleux, cervelet), retrouvée en IRM⁽¹⁹⁶⁾. L'atrophie focale de la substance grise (thalami, cortex préfrontal) dans la NMO n'est pas retrouvée dans toutes les études, et ne semble pas liée aux troubles cognitifs^(196, 198, 199), contrairement à ce qui est supposé dans la SEP.

L'ensemble de ces données confirment l'atteinte cérébrale dans la NMO mais la nature de cette atteinte reste incertaine. Plusieurs hypothèses ont été soulevées: dégénérescence rétrograde après des lésions inflammatoires du tractus optique et de la moelle épinière; lésions cérébrales inflammatoires directes non détectables avec les techniques d'IRM conventionnelle, susceptibilité à l'âge accrue chez les patients atteints de NMO^(191, 193, 199).

Deux études neuropathologiques portant sur la substance grise corticale des patients atteints de NMO⁽²⁰⁰⁾⁽¹⁹⁷⁾ ont mis en évidence la présence d'une perte neuronale diffuse associée à une activation microgliale, une inflammation méningée mais sans follicules B associés, et surtout l'absence de démyélinisation corticale, à l'inverse de ce qui a été montré dans la SEP⁽²⁰¹⁾. Saji et coll. proposent que ces lésions corticales soient des lésions directes, la substance grise étant un site de forte expression d'AQP4, mais bien différentes des lésions inflammatoires retrouvées dans la moelle épinière de ces patients. Le ratio des deux isotypes majeurs d'AQP4 dans le SNC, M1 et M23, est différent selon les régions anatomiques, et ces deux isotypes ont des propriétés différentes, notamment en termes d'interaction avec l'IgG-NMO. L'isoforme M1 est complètement internalisé après la liaison avec l'anticorps, alors que l'isoforme M23 résiste à l'internalisation et s'agrège en particules orthogonales activant plus efficacement le complément⁽²⁰²⁾. Ce ratio M1/M23 à la membrane astrocytaire pourrait influencer la nature et/ou la distribution des lésions de NMO, variant entre démyélinisation, nécrose, œdème et neurodégénérescence.

3.3.2 Lésion médullaire extensive et NMO

Malgré l'absence de distinction entre MTPA et myélite transverse complète aiguë (MTCA) ou MTEL dans les critères diagnostiques pour la myélite transverse établis en 2002⁽²⁰³⁾, il est certain que ces trois entités n'ont pas la même valeur pronostique. Il faut souligner qu'une myélite dite transverse ne l'est pas nécessairement sur le plan radiologique et/ou anatomopathologique, cette dénomination ayant été retenue pour mettre en avant l'importance d'un niveau sensitif médullaire pour le diagnostic⁽²⁰⁴⁾.

C'est en 1992 qu'apparaît le terme de MTAP, désignant un déficit léger uni- ou bilatéral, ou modéré mais unilatéral, des fonctions sensitives et/ou motrices médullaires, associé à de possibles troubles vésico-sphinctériens⁽²⁰⁵⁾. Classiquement, la lésion radiologique correspondante est de petite taille, ne dépassant pas deux segments vertébraux, et intéresse de façon partielle, les cordons dorsaux ou latéraux de la moelle⁽²⁰⁶⁾. Après une MTPA inaugurale, le risque d'évolution vers une SEP est plus important qu'après un premier épisode de MTCA (10.3% *versus* 0 à 2%), et ce risque augmente en cas de lésions cérébrales à l'IRM ou de BOC à l'analyse du LCR⁽²⁰⁷⁾.

Le terme de MTAC définit une myélite responsable d'un déficit symétrique modéré ou sévère, sensitif, moteur et sphinctérien, en dessous d'un niveau individualisable^(205, 208). Radiologiquement, la lésion est souvent unique, s'étendant sur au moins trois segments, centro- ou holo-médullaire, œdémateuse⁽²⁰⁶⁾ et correspond à la lésion médullaire classique de la NMO (LME). Ce type de lésion est rarement rencontré dans la SEP classique⁽⁵⁾.

Une étude rétrospective chinoise s'est intéressée à l'évolution sur 6 ans de 32 patients ayant présenté une première poussée de MTA. La proportion de patients ayant développé une maladie inflammatoire récurrente était de 37%, dont 56% avaient une NMO et 11% une SEP, correspondant à un seul cas. Les patients ayant développé une NMO avaient présenté une lésion médullaire étendue sur 3.7 segments vertébraux en moyenne, *versus* un segment chez le patient SEP⁽²⁰⁹⁾.

La présence d'une LME est significativement associée à un EDSS plus élevé, à un risque de cécité bilatérale plus fréquent^(139, 163) et à un risque d'évolution vers une NMO important^(93, 126, 210). L'apparition d'une LME est le critère qui, isolé, est le plus puissant pour le diagnostic de NMO avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 83%⁽¹²⁴⁾.

Cependant, des LME sont retrouvées chez plus d'un quart des patients japonais porteurs d'une

SEP classique, remplissant les critères de Barkhof à l'IRM cérébrale⁽⁹⁴⁾, posant de nouveau la question du chevauchement entre SEP et NMO.

3.4 L'émergence de phénotypes chevauchants?

Récemment, plusieurs auteurs japonais ont décrit des phénotypes intermédiaires entre la NMO et la SEP conventionnelle, ayant des caractéristiques clinico-radiologiques chevauchantes.

En 2007, Matsuoka et coll. décrivent pour la première fois deux phénotypes particuliers se distinguant des formes classiques de SEPos et de SEPC : des patients porteurs d'une maladie de distribution clinique optico-spinale pure avec une IRM cérébrale pauvre et sans LME même après 10 ans d'évolution, et d'autres patients ayant une maladie cliniquement diffuse, remplissant les critères de Barkhof à l'IRM cérébrale et ayant présenté une LME⁽⁹⁴⁾.

L'analyse de ces patients ayant une LME a révélé des caractéristiques différentes selon les phénotypes, suggérant une hétérogénéité physiopathologique : topographie dorsale haute à moyenne, centro- ou holomédullaire chez les SEPos; topographie cervicale moyenne, substance blanche périphérique chez 70% des SEPC. Toutefois, 30% des patients ayant une SEPC présentaient des LME majeures étendues sur plus de 10 segments vertébraux, centro- ou holomédullaires.

Il a été retrouvé chez 15 à 25% des patients (SEPos et SEPC), la coexistence de lésions extensives touchant la substance grise, et de lésions médullaires courtes touchant la substance blanche périphérique⁽⁹⁴⁾.

La même année, Tanaka et coll. ont rapporté 9 cas de SEPos n'ayant ni LME, ni IgG-NMO positif, et ne remplissant donc pas les critères de NMO⁽¹⁷⁷⁾.

Nakashima et coll. ont décrit une cohorte de 77 patients SEPos, dont 34% ne présentaient pas de LME, et avaient des caractéristiques différentes des SEPos avec LME (âge de début plus jeune, score EDSS plus faible, nombre d'épisodes de myélite transverse et de NO sévère plus faible, lésions ovoïdes à l'IRM cérébrale plus fréquentes, présence de BOC plus fréquente). Ces patients présentant une forme bénigne de SEPos semblent se rapprocher des cas de SEPC, mais ont malgré tout une fréquence de lésions cérébrales (73%) et de BOC (33%) plus faible, les plaçant dans une position intermédiaire entre les deux phénotypes⁽²¹¹⁾.

Grâce aux données de la dernière étude épidémiologique japonaise de 2004, Osoegawa et coll. ont décrit eux aussi des phénotypes clinico-radiologiques atypiques au sein de leur cohorte. Tous les patients présentaient une pathologie neuro-inflammatoire à rechute, remplissant les critères de Shumacher pour la SEP⁽²³⁾, proches des critères de Poser pour la CDMS. Les auteurs se sont intéressés à la systématisation clinique des symptômes, optico-spinale ou disséminée, et à la présence ou non d'une LME à l'IRM médullaire. Ainsi, ils ont isolé des patients ayant des phénotypes non classiques: disséminé-LME (+) et optico-spinal-LME (-), représentant une proportion non négligeable de la population⁽¹³⁹⁾.

Ishizu et coll. ont confirmé l'existence de ces phénotypes particuliers au Japon en analysant ces mêmes données de la dernière étude épidémiologique nationale d'un point de vue radiologique⁽²¹²⁾. Ils ont classé les patients en fonction des deux données IRM principales, à savoir les critères de Barkhof réunis pour l'IRM cérébrale [Barkhof (+)/(-)] et la présence d'une lésion médullaire extensive pour l'IRM médullaire [LME (+)/(-)]. Seulement 31% des patients présentaient le phénotype de SEPC [Barkhof (+) et LME (-)], 19% le phénotype de SEPos [Barkhof (-) et LME (+)], mais 44% avaient un phénotype particulier [Barkhof(-) et LME (-)]. Parmi ces patients Barkhof(-) et LME (-), 7.7% d'entre eux étaient séropositifs pour l'IgG-NMO⁽⁹⁴⁾.

Ces données, portant exclusivement sur la population japonaise, suggèrent que la SEPos/NMO et la SEP soient les deux extrémités d'un même spectre des maladies démyélinisantes, et qu'il existe entre les deux un nombre important de patients présentant des phénotypes chevauchants tant cliniquement que radiologiquement^(94, 163, 212).

La présence de lésions ovoïdes, typiques de la SEPC, chez plus de la moitié des SEPos/NMO avec LME et la présence de LME, caractéristiques de la SEPos/NMO, chez 30% des SEPC font envisager la SEPos/NMO et la SEPC comme deux pathologies transitionnelles au sein d'un continuum, plutôt que deux entités mutuellement exclusives.

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

La SEP est la pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC la plus répandue dans le monde, affectant une population jeune, pouvant générer un handicap important mais dont le pronostic a été transformé par de récentes avancées thérapeutiques. Toutefois, l'origine des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans cette maladie demeurent mystérieuse.

Depuis une dizaine d'années et la découverte de l'IgG-NMO, la NMO, longtemps considérée comme un variant rare et grave de la SEP, fait l'objet de multiples publications scientifiques et d'importants progrès dans la connaissance de cette maladie ont été faits.

Il est aujourd'hui classique de décrire la SEP et la NMO comme deux entités nosologiques différentes. Toutefois, nous avons vu que la frontière entre ces deux pathologies demeure parfois floue, notamment lorsque des particularités phénotypiques de la SEP, retrouvées dans les populations d'origine asiatique ou africaine, se rapprochent du phénotype de la NMO.

L'IgG-NMO et les données radiologiques cérébrales et médullaires, censés être discriminants entre les deux pathologies, se révèlent parfois être source de confusion.

Cette question de classification des pathologies inflammatoires du SNC pose le problème concret de la prise en charge de ces patients, sachant que les traitements de fond habituels de la SEP aggravent la NMO, et que le traitement de la NMO doit être précoce, chaque poussée aggravant le handicap du patient.

Le Japon, tout comme les Antilles, est un isolat géographique, habité par une population génétiquement homogène ayant connu des changements environnementaux rapides au cours des cinquante dernières années ("Occidentalisation"). En ce qui concerne l'évolution du spectre des maladies inflammatoires du SNC, les populations asiatique et afro-caribéenne partagent plusieurs similitudes : surreprésentation des phénotypes optico-médullaires, émergence récente de la SEP conventionnelle, augmentation croissante du ratio SEPc/NMO.

Etant donné les nombreux points communs entre ces deux populations, existe-t-il également des phénotypes chevauchants entre la SEP et la NMO aux Antilles françaises, comparables à ceux décrits récemment au Japon?

III. METHODES

1. Profil de l'étude et sélection des patients

Nous avons conduit une étude observationnelle descriptive portant sur les patients des Antilles françaises présentant une pathologie inflammatoire démyélinisante récurrente du SNC.

Aux Antilles françaises, un registre exhaustif des maladies inflammatoires du SNC en population générale est tenu depuis 1992 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fort-de-France, grâce notamment à la collaboration entre les médecins généralistes, les neurologues, les ophtalmologistes et les médecins rééducateurs, hospitaliers et libéraux, de la Martinique et de la Guadeloupe. Chaque nouveau patient recensé au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation est inclus dans le registre. Lorsque cela est possible, ces nouveaux cas bénéficient d'un bilan complet avec IRM cérébrale et médullaire, ponction lombaire, typage HLA, et dosage de l'IgG-NMO s'il existe une suspicion diagnostique de spectre NMO.

Afin de tenir ce recueil de données à jour, le Dr Cabre, médecin référent des pathologies inflammatoires du SNC aux Antilles françaises travaillant au CHU de Fort-de-France, effectue depuis 2003 une mission annuelle de validation diagnostique de nouveaux cas incidents de SEP ou de NMO dans le service de neurologie du CHU de Pointe-à-Pitre.

Depuis mai 2003, les données du registre Antillais sont saisies de manière prospective dans le logiciel *European Database Multiple Sclerosis* (EDMUS) (**Annexe 8**) dont la mise à jour et la gestion sont assurées par le service de neurologie du CHU de Fort-de-France.

Dans notre étude, nous avons inclus l'ensemble des patients antillais de la base de données EDMUS 4.1 du CHU de Fort-de-France (martiniquais, guadeloupéens, guyanais) présentant une affection inflammatoire démyélinisante à rechute, remplissant les critères 1 ou 2 de Poser pour la CDMS (**Annexe 2**), à savoir une dissémination temporelle avec la survenue d'au moins deux poussées cliniques distinctes, et une dissémination spatiale clinique ou paraclinique⁽²⁴⁾.

Une poussée était définie par la survenue rapidement progressive d'une symptomatologie neurologique persistant au moins 24 heures, en l'absence de fièvre et d'infection, et distante d'un mois du dernier épisode.

Les critères d'exclusion étaient les suivants: patients non afro-caribéens; SEP de forme progressive d'emblée; maladie inflammatoire du SNC monophasique telle qu'une NMO monophasique, une encéphalomyélite aiguë disséminée (EAD) ou un SCI; autres pathologies neurologiques pouvant mimer une affection inflammatoire démyélinisante, en particulier la myélite

tropicale liée à HTLV-1.

Les cas incidents antérieurs au 01/11/2011 ont été identifiés grâce à la base de données EDMUS. L'inclusion prospective des nouveaux après le 01/11/2011 s'est déroulée jusqu'au 15 août 2013.

2. Recueil des données

Afin de décrire le phénotype de ces patients, nous avons recueilli pour chacun d'entre eux des données démographiques, cliniques, radiologiques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques.

Sur le plan démographique, nous avons relevé leur année de naissance et leur âge lors de la dernière évaluation clinique; leur lieu de naissance (pour la grande majorité d'entre eux, Antilles françaises ou France métropolitaine); leur sexe; leur statut migrant (séjour hors des Antilles françaises, en zone tempérée, d'une durée supérieure ou égale à un an, avant le début de la maladie) ou non migrant. Les patients nés en France métropolitaine et venus aux Antilles françaises par la suite ont été considérés comme migrants.

Les données cliniques portaient sur l'âge au début de la maladie; l'année et la décennie de début; la durée d'évolution de la maladie; l'existence d'une pathologie auto-immune associée; le mode d'entrée dans la maladie correspondant aux symptômes du premier épisode clinique; le nombre total de poussées; le délai entre les deux premiers événements cliniques (délai P1-P2).

Nous avons recherché un antécédent de poussée sévère définie par une NO cécitante et/ou bilatérale et synchrone; une paraplégie, une tétraplégie ou une hémiplégie (avec un SF pyramidal ≥ 4 sur l'échelle EDSS); une atteinte bulbaire avec hoquet ou vomissements incoercibles, troubles de la déglutition ou dyspnée neurogène; des troubles de la vigilance; des troubles vésico-sphinctériens précoces séquellaires survenus au cours des cinq premières années (vessie neurologique nécessitant un traitement médicamenteux ou la pratique de sondages). Nous avons également recueilli l'acuité visuelle lors de la dernière évaluation clinique, en considérant qu'un chiffre inférieur à 1/10e était équivalent à une cécité fonctionnelle.

Nous avons individualisé deux groupes de patients en fonction de la topographie clinique des symptômes qu'ils ont présentés tout au long de l'évolution de leur maladie. Le groupe optico-spinal (OS) regroupait les patients ayant eu des symptômes confinés aux nerfs optiques et à la moelle épinière (myélite transverse aiguë, syndrome de Brown-Séquard, syndrome pseudo-syringomyélique, syndrome cordonal postérieur, signe de Lhermitte).

Les autres patients, ayant un phénotype extra-optico-spinal (extra-OS), étaient regroupés dans le

deuxième groupe.

Cette estimation clinique des sites lésionnels a été réalisée par les mêmes deux investigateurs pour l'ensemble des patients. Les patients ayant présenté des symptômes du tronc cérébral ont été classés dans le groupe extra-OS, même lorsqu'il s'agissait de symptômes bulbaires pouvant être retrouvés dans la NMO (dyspnée, hoquet ou vomissements, troubles de la déglutition).

Nous avons également évalué les critères de Wingerchuk 2006 pour la NMO⁽¹²⁴⁾ pour l'ensemble des patients. Ces critères sont présentés dans l'**Annexe 7**.

D'un point de vue biologique, nous avons recueilli les données du LCR à savoir, l'existence éventuelle d'une pléiocytose (inférieure ou supérieure à 50 éléments/mm³), d'une augmentation significative de l'index IgG (> 0,7), et/ou de BOC. Nous avons également noté le typage HLA et le statut IgG-NMO. Une sérologie IgG-NMO était considérée comme positive lorsque la séropositivité était obtenue en utilisant comme substrat l'AQP4 humaine clonée dans les cellules HEK 293.

Ces résultats biologiques ne sont pas disponibles pour tous les patients, la réalisation des examens dépendant notamment de la présentation clinique (sérologie pour l'IgG-NMO non réalisée en cas de présentation typique de CMS), de l'accord du patient (refus de la ponction lombaire par certains patients), et de leur disponibilité (patients vivant sur les îles périphériques de l'archipel de la Guadeloupe, Marie-Galante, Les Saintes ou la Désirade).

Concernant les données radiologiques, nous avons évalué la présence des critères de Paty et des critères de Barkhof (**Annexe 2**) pour la SEP sur l'IRM cérébrale initiale lorsqu'elle était disponible, et sur la dernière IRM cérébrale. Sur cette dernière, nous avons recherché la présence de lésions localisées dans les régions encéphaliques riches en AQP4 (diencephale, région péri-aqueducule, plancher du quatrième ventricule), que nous avons qualifiées de lésions atypiques pour la SEP.

Pour la dernière IRM médullaire, nous avons comptabilisé le nombre de lésions et leur localisation, la présence d'un œdème, d'une cavitation ou d'une atrophie médullaire. Nous avons recherché un antécédent de LME au cours de l'évolution. Nous nous sommes également intéressés à la distribution axiale de l'hypersignal médullaire principal (le plus étendu) sur la dernière IRM. Nous avons établi trois catégories: hypersignal holomédullaire, hypersignal centromédullaire n'atteignant que la substance grise, et hypersignal intéressant principalement la substance blanche (faisceaux latéraux, antérieurs et postérieurs).

Nous avons décrit ces dernières IRM cérébrales ou médullaires correspondant aux examens radiologiques les plus récents pour chacun des patients, et ayant été réalisés soit en période de poussée, soit en période de rémission.

L'évaluation de la prise en charge thérapeutique a porté sur le délai entre la première poussée et l'introduction d'un traitement de fond; les types de traitements de fond reçus. Les traitements ont été classés en trois catégories : immunomodulateurs (Interféron, Acétate de Glatiramère), immunosuppresseurs sélectifs (Natalizumab, Fingolimod) et immunosuppresseurs (Mitoxantrone, Rituximab, Cyclophosphamide, Azathioprine, Mycophénolate Mofétil). Nous avons également relevé un éventuel antécédent de poussée cortico-résistante traitée par échanges plasmatiques.

Enfin, sur le plan pronostique, nous avons utilisé le score EDSS irréversible pour évaluer le handicap des patients⁽¹⁶⁾. La date de la dernière évaluation clinique et l'EDSS était relevés, ainsi que le délai pour atteindre l'EDSS 3 (correspondant à un handicap modéré dans un SF mais patient totalement ambulateur), l'EDSS 4 (périmètre de marche limité à 500 mètres sans aide), l'EDSS 6 (périmètre de marche de 100 mètres avec une aide unilatérale), l'EDSS 8 (patient confiné au fauteuil roulant) ou le décès le cas échéant.

L'ensemble de ces données a été extrait de la base de données EDMUS du CHU de Fort de France pour les cas incidents avant le 1er novembre 2011 et recueillis prospectivement pour les cas les plus récents.

L'implantation de l'IRM aux Antilles date de 1998 pour la Martinique, et de 2000 pour la Guadeloupe. Le CHU de Fort-de-France dispose d'une IRM 1,5 Tesla depuis juillet 2011 (auparavant 1 Tesla), la Guadeloupe d'une IRM 1 Tesla. Avant 1998, les patients suspects d'affection inflammatoire démyélinisante étaient acheminés en France métropolitaine (majoritairement en région parisienne) par le biais d'une évacuation sanitaire pour pouvoir bénéficier d'examens radiologiques adaptés. L'incidence relativement faible de la SEP à cette époque rendait cette démarche acceptable, elle serait impossible aujourd'hui étant donnée l'augmentation croissante du nombre de cas.

La sérologie pour l'IgG-NMO a été effectuée en majeure partie au CHU de Lyon grâce à la technique des cellules HEK 293 transfectées exprimant l'AQP4 humaine (isoforme M23)⁽¹⁸⁷⁾, qui est actuellement la plus sensible⁽¹⁸⁸⁾. Depuis février 2013, et donc pour les cas les plus récents, le dosage est réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU de Fort-de-France, utilisant la même technique.

3. Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel SPSS.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne avec écart type, et/ou de médiane avec les valeurs minimales et maximales pour les variables quantitatives. Les comparaisons ont été faites par le test de Mann-Whitney (comparaison de distribution) ou par le t-test de Student (comparaison de moyenne) selon la distribution de la variable d'intérêt.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Le test du Chi-2 a été utilisé pour les comparaisons. Lorsque les conditions d'application de ce test n'étaient pas réunies, le test de Fisher a été utilisé. La correction de Bonferroni a été appliquée en cas de comparaison de variables qualitatives exclusives et supérieures ou égales à deux.

La probabilité de survenue d'un handicap (score EDSS 3, 4, 6, 8) ou du décès ont été estimées grâce à la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de survie construites ont été comparées grâce au test du log-rank.

Un $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

IV. RESULTATS

1. Description générale de la cohorte

Au total, nous avons inclus 312 patients remplissant les critères pour notre étude. Le **Tableau 1** présente les principales caractéristiques démographiques de l'ensemble de la population.

Tableau 1 : caractéristiques démographiques de la population

n = 312	
Sexe-ratio (femmes/hommes)	4,2
Femmes	80,8 %
Hommes	19,2 %
Lieu de naissance :	
Antilles françaises	85,9 %
France métropolitaine	12,5 %
Autre	1,6 %
Migrant	53,5 %
Non migrant	46,5 %
Age au début de la maladie (années) :	
Moyenne +/- écarts-types	32,9 +/- 12,3
Médiane (min-max)	31,5 (12-82)
Age actuel (années) :	
Moyenne +/- écarts-types	43,6 +/- 12,7
Médiane (min-max)	44,0 (15-85)
Durée d'évolution de la maladie (années) :	
Moyenne +/- écarts-types	10,4 +/- 8,4
Médiane (min-max)	8,0 (0-54)

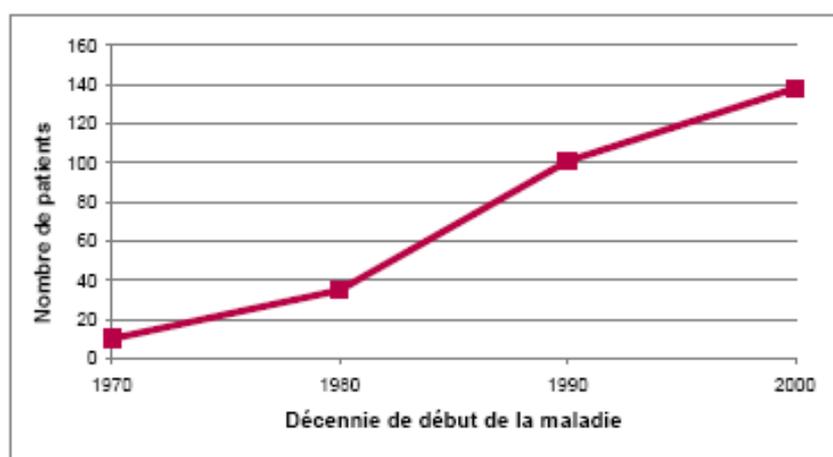


Figure 1 : distribution des cas selon les décennies

La prédominance féminine était nette avec un sexe-ratio de 4.2. La plupart de ces patients sont nés aux Antilles mais plus de la moitié ont vécu en France métropolitaine ou dans un autre pays en zone tempérée avant le début de la maladie et ont été catégorisés comme migrants. L'âge médian à l'entrée dans la maladie était de 31.5 ans et la durée médiane d'évolution de 8 ans.

La **Figure 1** montre l'augmentation croissante du nombre de patients aux Antilles françaises depuis 1970.

Parmi ces 312 patients, 65 avaient une maladie entrant dans le cadre du spectre NMO (20.8%), c'est à dire une NMO remplissant les critères de Wingerchuk 2006 (n = 54 soit 17.3% de la population globale), ou un syndrome à haut risque optique ou médullaire de NMO (n = 11 soit 3.5% de la population globale). Parmi les 11 patients ayant un syndrome à haut risque de NMO, 4 avaient une symptomatologie optique et 7 une symptomatologie médullaire. Les 247 autres patients avaient une maladie neuro-inflammatoire à rechute diagnostiquée comme une SEP de forme rémittente (79.2%).

Les **Tableaux 2a** et **2b** comparent les caractéristiques démographiques, cliniques, pronostiques et paracliniques de ces deux groupes de patients.

La prédominance féminine et l'âge de début étaient plus importants dans le groupe spectre NMO mais à la limite de la significativité. En revanche, la durée d'évolution de la maladie était plus courte. La durée d'évolution des seuls patients atteints d'une NMO (n = 54) était en moyenne de 8.8 +/- 6.4 ans avec une médiane à 7.0 ans, ce qui restait inférieure à la durée d'évolution des patients ayant une SEP, mais n'était plus significativement différent (respectivement p = 0.07 et p = 0.15). La proportion de migrants était plus importante dans le groupe SEP (58.3% versus 35.4% dans le groupe spectre NMO, p = 0.001), de même que la proportion de naissance hors Antilles françaises.

La **Figure 2** présente la répartition des cas selon les décennies dans les deux groupes. Bien qu'il s'agisse du nombre brut de nouveaux cas par décennie, elle reflète l'augmentation récente de l'incidence de la SEP aux Antilles françaises. En revanche, même si le nombre de cas de NMO semblait augmenter avec le temps, l'augmentation est moindre et est à nuancer par l'augmentation de la population globale des Antilles françaises au cours de ces dernières décennies. De ce fait, l'incidence de la NMO reste probablement relativement stable.

Concernant les données cliniques, les symptômes initiaux étaient d'avantage optique et sphinctérien dans le groupe spectre NMO, cérébelleux et sensitifs dans le groupe SEP.

Le nombre de poussées était comparable mais le délai entre les deux premiers évènements cliniques était significativement plus court dans le groupe spectre NMO. La quasi-totalité des patients de ce groupe ont présenté au moins une poussée qualifiée de sévère, contre moins d'un quart des patients atteints d'une SEP.

Une pathologie dysimmunitaire associée était plus fréquente chez les patients du groupe spectre NMO. Le dernier EDSS était significativement plus élevé chez ces mêmes patients.

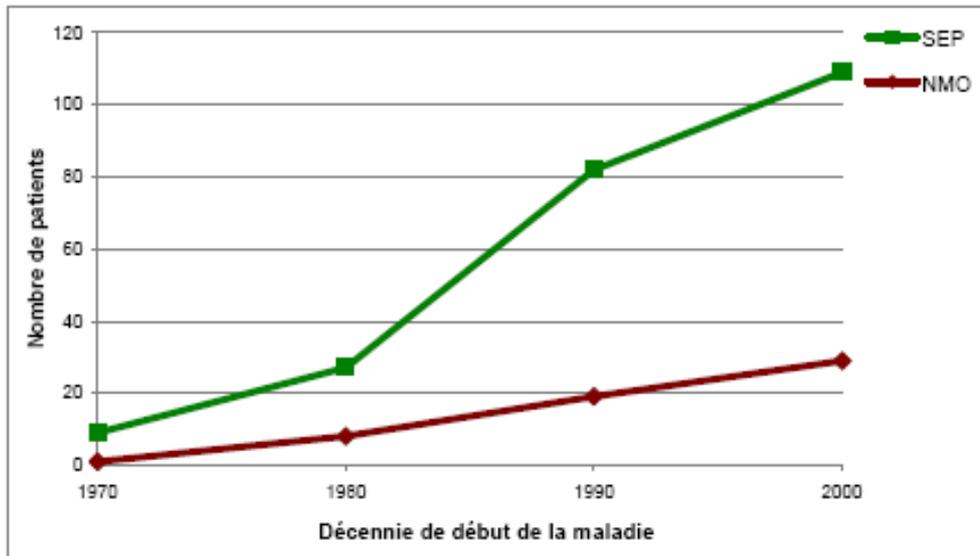


Figure 2 : distribution des cas selon les décennies

Tableau 2a : caractéristiques démographiques, cliniques et scores EDSS des groupes SEP et spectre NMO

	SEP n = 247	Spectre NMO n = 65	p
Démographiques			
Sexe-ratio (femmes/hommes)	3,7	8,3	
Femmes	78,5 %	89,2 %	0,053
Hommes	21,5 %	10,8 %	
Lieu de naissance :			
Antilles françaises	83,4 %	95,4 %	0,007
France métropolitaine	15,4 %	1,5 %	
Autre	1,2 %	3,1 %	
Migrant	58,3 %	35,4 %	0,001
Non migrant	41,7 %	64,6 %	
Année de naissance :			
Avant 1965	48,2 %	52,3 %	0,579
Après 1965	51,8 %	47,7 %	
Age au début de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	32,2 +/- 11,4	35,5 +/- 15,2	0,055
Médiane (min-max)	31,0 (12-71)	33,0 (14-82)	
Age actuel (années) :			
Moyenne +/- écarts types	43,6 +/- 12,2	43,9 +/- 14,3	0,856
Médiane (min-max)	44,0 (15-76)	43,0 (16-85)	
Durée d'évolution de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	11,1 +/- 8,8	7,8 +/- 6,3	0,005
Médiane (min-max)	9,0 (0-54)	6,0 (1-34)	
Cliniques			
Mode d'entrée dans la maladie :			
NO	23,9 %	66,2 %	<0,001
Déficit moteur	32,8 %	36,9 %	0,557
Déficit sensitif	49,4 %	32,3 %	0,017
Tronc cérébral/cervelet	27,9 %	10,8 %	0,003
Troubles vésico-sphinctériens	7,3 %	23,1 %	0,001
Nombre de poussées :			
Moyenne +/- écarts types	5,1 +/- 4,0	6,0 +/- 5,0	0,160
Médiane (min-max)			
Délai P1-P2 (mois) :			
Moyenne +/- écarts types	35,4 +/- 47,2	17,7 +/- 27,6	0,004
Médiane (min-max)			
Poussée sévère au cours de l'évolution :	22,7 %	95,4 %	<0,001
NO cécitante / bilatérale synchrone	9,3 %	80,0%	<0,001
Paraplégie	4,5 %	35,4 %	<0,001
Tétraplégie	2,0 %	26,2 %	<0,001
Hémiplégie	0,8 %	6,2 %	0,019
Coma	0,4 %	1,5 %	0,374
Atteinte bulbaire	2,0 %	24,6 %	<0,001
Troubles vésico-sphinctériens précoces	10,1 %	56,9 %	<0,001
Pathologie auto-immune associée	4,9%	12,3%	0,043
Score EDSS			
EDSS population totale [Médiane (min-max)]	3 (0-10)	6 (0-10)	< 0,001
EDSS sujets vivants [Médiane (min-max)]	3 (0-9,5)	4 (0-9)	< 0,001

NO= névrite optique ; délai P1-P2= délai entre les deux premiers événements cliniques
EDSS = Expanded Disability Status Scale

Les données du LCR retrouvaient une fréquence de BOC et d'index IgG augmenté plus importante dans le groupe SEP, alors qu'une pléiocytose supérieure à 50 éléments/mm³ était plus fréquemment retrouvée dans le groupe spectre NMO. L'IgG-NMO était retrouvée chez moins de 2% des patients du groupe SEP. La proportion de patients séropositifs dans le groupe spectre NMO était très élevée (86.3%). En comptabilisant uniquement les NMO, le taux de séropositivité était de 82.5%.

Le typage HLA retrouvait une fréquence plus importante de l'allèle DRB1*15 parmi les patients SEP, et de l'allèle DRB1*03 parmi les patients du groupe spectre NMO.

Les patients du groupe spectre NMO remplissaient les critères IRM de Barkhof pour la SEP dans 6.2% des cas; et 12.5% des patients ayant une SEP avaient déjà présenté une lésion médullaire extensive.

Tableau 2b : caractéristiques paracliniques des groupes SEP et spectre NMO

	SEP	Spectre NMO	p
Pléiocytose LCR >50 éléments/mm³	2,1 %	10,7 %	0,011
Index IgG augmenté (>0,7)	63,0 %	20,5 %	<0,001
BOC	68,8 %	27,7 %	<0,001
IgG-NMO positive	1,9 %	86,3 %	<0,001
Typage HLA :			
HLA DRB1*15	34,6 %	13,0 %	0,006
HLA DRB1*3	21,8 %	37,0 %	
IRM cérébrale Barkhof (+)	74,6 %	6,2 %	<0,001
Antécédent de LME	12,5 %	84,4 %	<0,001

LCR= liquide céphalo-rachidien ; BOC= bandes oligoclonales ; LME = lésion médullaire extensive

2. Analyse en sous-groupes

2.1. En fonction de la systématisation clinique: groupe "optico-spinal" et groupe "extra-optico-spinal"

Nous avons réparti l'ensemble de la population en deux groupes selon la systématisation clinique des symptômes apparus tout au long de l'évolution de la maladie : optico-spinale avec 83 patients, soit 26.6 %; ou extra-optico-spinale avec 229 patients, soit 73.4 % de la population.

Les **Tableaux 3a à 3e** et les **Figures 3 à 11** comparent les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques de ces deux groupes.

La proportion de femmes était plus importante dans le groupe OS ($p = 0.03$) (**Tableau 3a**). Les patients du groupe extra-OS étaient plus jeunes et plus souvent migrants, sans que les différences soient significatives. L'âge de début et la durée d'évolution de la maladie étaient comparables entre les deux groupes.

La **Figure 3** présente la répartition des cas au cours des dernières décennies. L'augmentation du nombre de cas apparaît plus importante dans le groupe extra-OS. Le ratio phénotype extra-OS/phénotype OS augmente d'ailleurs de façon importante, passant de 0.84 avant 1965 à 1.19 après 1965.

Concernant les données cliniques, le nombre moyen de poussées était plus élevé dans le groupe OS mais le délai P1-P2 avait tendance à être plus court dans ce même groupe. Les différents symptômes observés lors de la première poussée pour les deux groupes de patients sont présentés dans la **Figure 4**.

Les critères de Wingerchuk 2006 étaient remplis par 7.9% des patients ayant un phénotype clinique extra-OS (**Tableau 3a**).

Le groupe OS a présenté plus de poussée sévère au cours de l'évolution. La **Figure 5** décrit la fréquence des principaux symptômes considérés comme marqueurs de sévérité d'une poussée dans les deux groupes.

Un antécédent de pathologie dysimmunitaire associée, et notamment de lupus érythémateux disséminé, était significativement plus fréquent dans le groupe OS (**Figure 6**).

Tableau 3a : caractéristiques démographiques et cliniques en fonction de la systématique clinique

	Optico-spinale	Extra-optico-spinale	p
	n = 83	n = 229	
Données démographiques			
Sexe-ratio (femmes/hommes)	7,3	3,6	0,03
Femmes	88,0 %	78,2 %	
Hommes	12,0 %	21,8 %	
Lieu de naissance :			
Antilles françaises	89,2 %	84,7 %	0,24
France métropolitaine	8,4 %	14,0 %	
Autre	2,4 %	1,3 %	
Migrant	47,0 %	55,9 %	0,19
Non migrant	53,0 %	44,1 %	
Année de naissance :			
Avant 1965	55,4 %	46,3 %	0,16
Après 1965	44,6 %	53,7 %	
Age au début de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	32,8 +/- 12,7	32,9 +/- 12,2	0,87
Médiane (min-max)	31,0 (14-74)	32,0 (12-82)	
Age actuel (années) :			
Moyenne +/- écarts types	42,9 +/- 12,7	43,9 +/- 12,7	0,55
Médiane (min-max)	44,0 (16-76)	44,0 (15-85)	
Durée d'évolution de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	9,9 +/- 7,6	10,5 +/- 8,7	0,79
Médiane (min-max)	7,0 (1-35)	9,0 (0-54)	
Données cliniques			
Nombre de poussées :			
Moyenne +/- écarts types	6,0 +/- 4,9	5,0 +/- 4,0	0,02
Médiane (min-max)	5,0 (2-33)	4,0 (2-23)	
Délai P1-P2 (années) :			
Moyenne +/- écarts types	29,0 +/- 45,7	32,7 +/- 44,0	0,06
Médiane (min-max)	11,0 (1-259)	16,0 (1-317)	
AV actuelle <1/10^e	49,4 %	5,7 %	<0,0001
Poussée sévère au cours de l'évolution	71,1 %	27,1 %	< 0,0001
Critères de Wingerchuk 2006	57,8 %	7,9 %	< 0,0001
Pathologie auto-immune associée	12,0 %	4,1%	0,03

délai P1-P2= délai entre les deux premiers événements cliniques ; AV= acuité visuelle

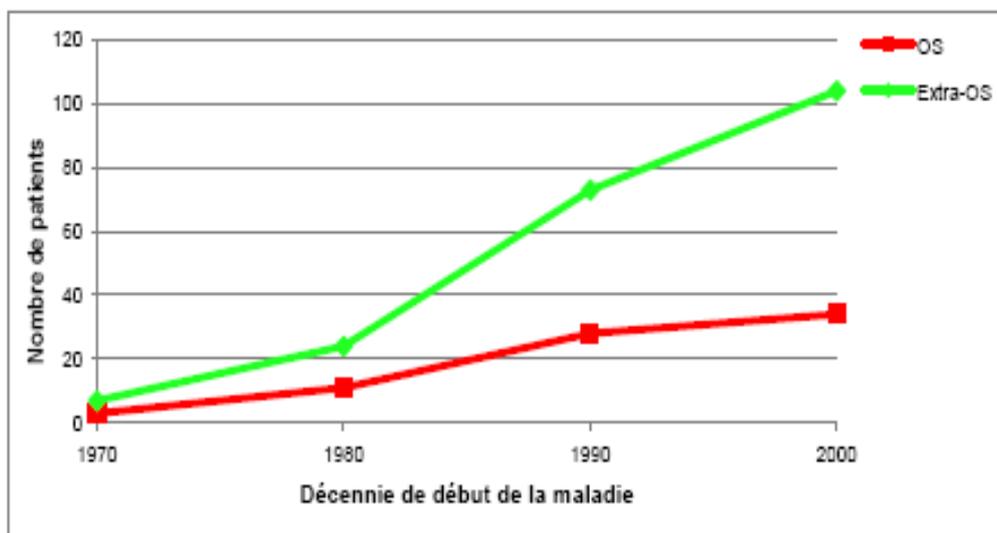


Figure 3 : distribution des cas selon les décennies en fonction de la systématisation clinique

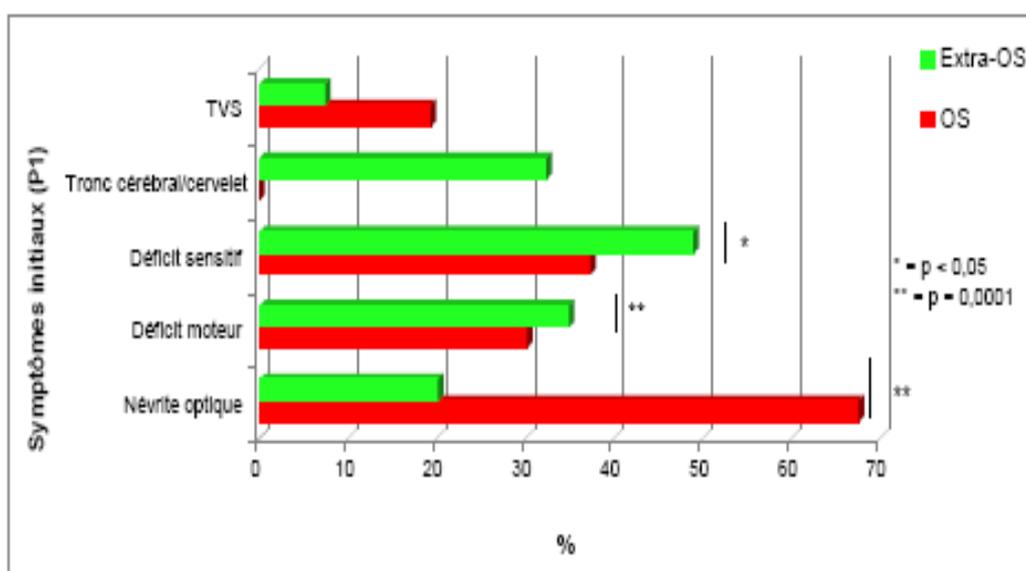


Figure 4 : symptomatologie initiale en fonction de la systématisation clinique

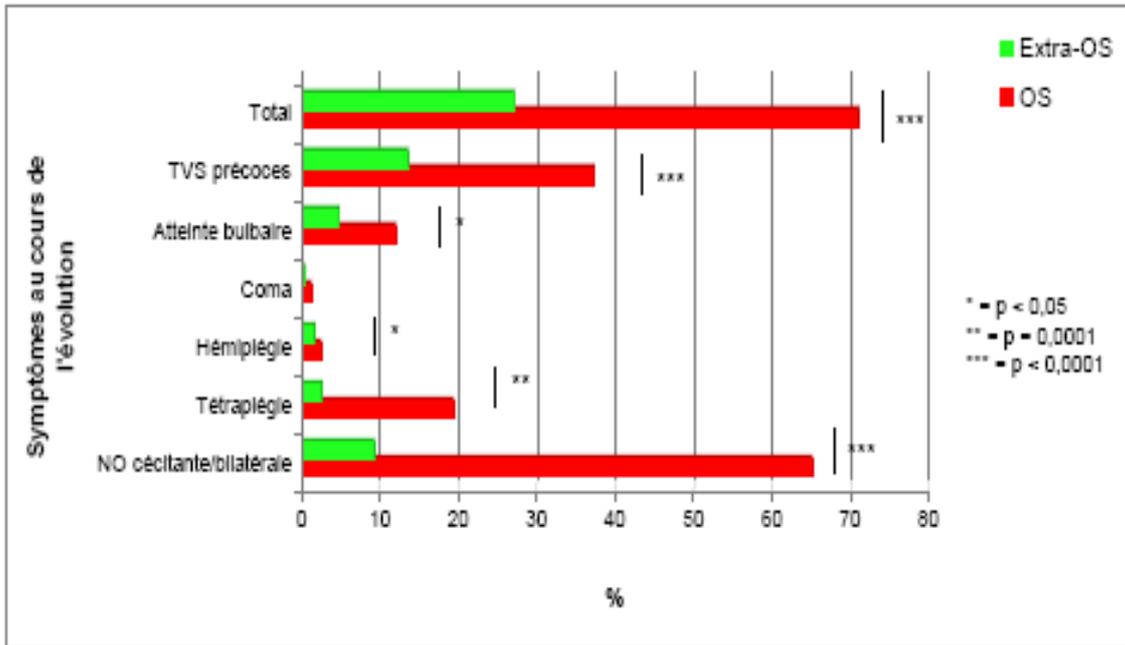


Figure 5 : poussée sévère au cours de l'évolution en fonction de la systématisation clinique

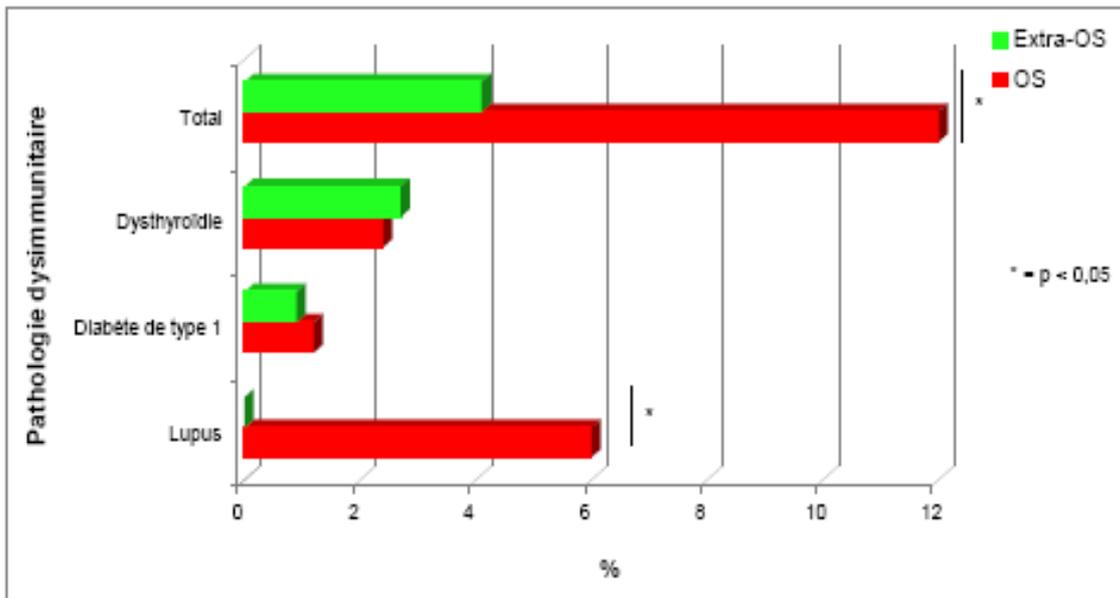


Figure 6 : pathologie auto-immune associée en fonction de la systématisation clinique

Le **Tableau 3b** présente les données paracliniques pour les deux groupes. Il met en évidence des différences significatives pour les données du LCR et le statut IgG-NMO des patients. Les BOC et l'augmentation de l'index IgG étaient quasiment deux fois moins fréquentes dans le groupe optico-spinal, mais la proportion de patients séropositifs pour l'IgG-NMO était beaucoup plus importante dans ce groupe. Toutefois, 12.7% des patients du groupe extra-OS étaient séropositifs. Il n'y avait pas de différence significative pour le typage HLA.

La majorité des patients du groupe OS avaient une IRM cérébrale initiale normale, et la dernière IRM cérébrale réalisée remplissait les critères de Barkhof dans moins d'un tiers des cas. Les lésions cérébrales atypiques étaient plus nombreuses dans ce groupe.

Plus de la moitié des patients du groupe OS avaient un antécédent de LME, 17.2% des patients de l'autre groupe. La dernière IRM médullaire avait tendance à être plus souvent normale dans le groupe extra-OS (non significatif), alors qu'on retrouvait plus de cavitation et d'atrophie médullaire dans le groupe OS.

Dans les **Figures 7 et 8**, nous avons analysé les données axiales et sagittales de la dernière IRM médullaire disponible, et décrit la lésion médullaire principale lorsque l'IRM était pathologique. Celle-ci était plus fréquemment centromédullaire ($p = 0.02$), et avait tendance à intéresser d'avantage la moelle dorsale ($p = 0.047$ mais p corrigé = 0.19) dans le groupe OS.

Tableau 3b : données paracliniques en fonction de la systématisation clinique

	Optico-spinale	Extra-optico-spinale	p	p corrigé
Données biologiques				
Pléiocytose LCR >50 éléments/mm ³	5,6 % (4/72)	3,5 % (6/172)	0,46	
Index IgG augmenté (>0,7)	33,3 % (18/54)	62,6 % (87/139)	0,0004	
BOC	36,2 % (21/58)	68,5 % (100/146)	<0,0001	
IgG-NMO positive	43,3 % (29/67)	12,7 % (18/142)	<0,0001	
Typage HLA :				
HLA DRB1*15	34,4 % (22/64)	38,5 % (62/161)	0,64	
HLA DRB1*3	25,0 % (16/64)	34,8 % (56/161)	0,20	
Données radiologiques				
IRM cérébrale initiale Barkhof (+)	19,8 % (16/81)	57,9 % (22/38)	< 0,001	
Dernière IRM cérébrale :				
Critères de Barkhof positifs	26,5 %	72,6 % (164/226)	< 0,001	
≥9 lésions T2 ou ≥1 lésion Gado (+)	31,3 %	74,3 % (168/226)	< 0,001	
≥1 juxtacorticale	37,3 %	82,7 % (186/225)	< 0,001	
≥3 périventriculaires	33,7 %	78,3 % (177/226)	< 0,001	
≥1 infratentorielle	27,7 %	60,2 % (136/226)	< 0,001	
Lésions cérébrales atypiques	9,6 %	3,5 % (8/226)	0,042	
Dernière IRM médullaire :				
Absence de lésion	24,4 % (20/82)	36,9 % (73/198)	0,051	
Lésions multifocales	22,0 % (18/82)	28,3 % (56/198)	0,30	
Lésion monofocale	53,7 % (44/82)	34,9 % (69/198)	0,0048	0,01
Œdème médullaire	11,1 % (9/81)	4,6 % (9/197)	0,0591	
Cavitation médullaire	6,2 % (5/81)	1,0 % (2/197)	0,023	
Atrophie médullaire	24,7 % (20/81)	4,6 % (9/197)	<0,0001	
≥1 lésion Gado (+)	17,5 % (14/80)	17,3 % (34/197)	0,99	
IRM médullaire au cours de l'évolution				
Lésion médullaire extensive	57,3 % (47/82)	17,2 % (34/198)	<0,0001	

LCR= liquide céphalo-rachidien ; BOC= bandes oligoclonales ; Gado (+) = lésion prenant le Gadolinium

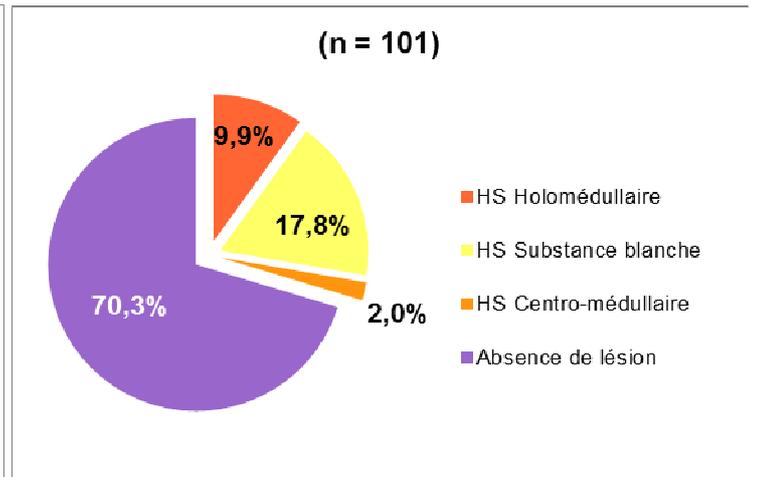
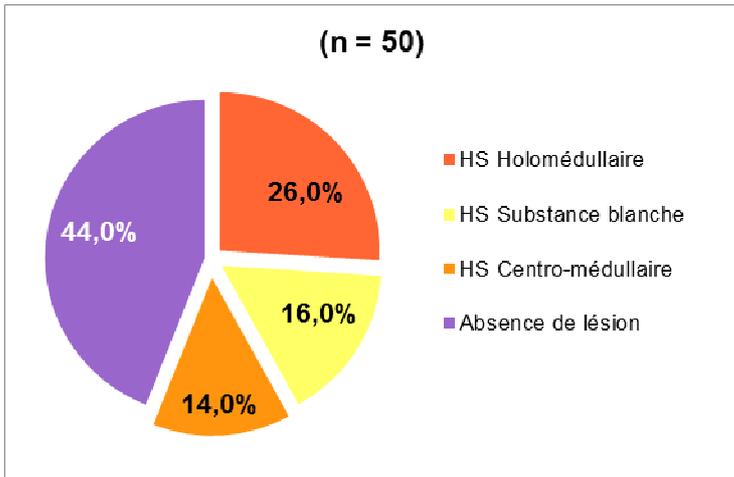


Figure 7 : description axiale de la dernière IRM médullaire

a : groupe optico-spinal

b : groupe extra optico-spinale

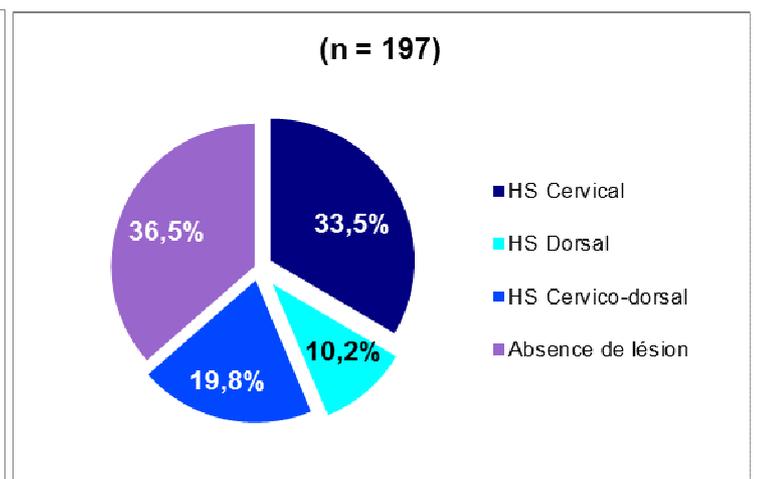
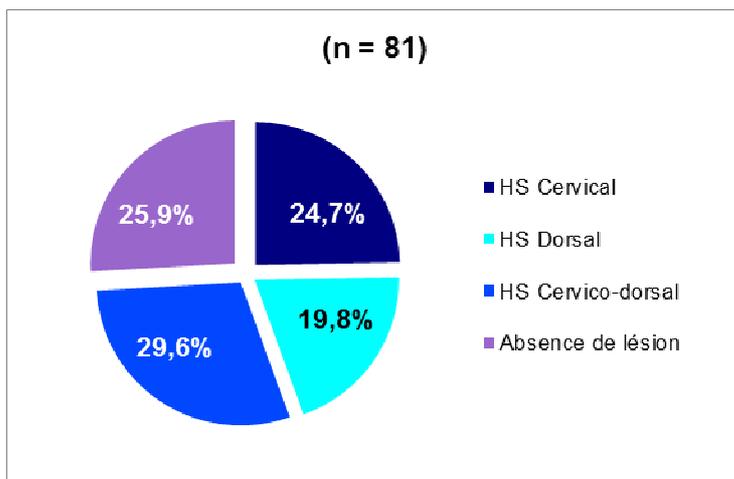


Figure 8 : description sagittale de la dernière IRM médullaire

a : groupe optico-spinal

b : groupe extra optico-spinale

Tableau 3c : données thérapeutiques en fonction de la systématisation clinique

	Optico-spinale n = 83	Extra-optico-spinale n = 229	p
Délai P1-traitement (mois)			
Moyenne +/- écarts types	49,2 +/- 67,2	57,1 +/- 74,1	0,34
Médiane (min-max)	18,5 (0-360)	24,5 (0-504)	
Traitement reçu au cours de l'évolution :			
Aucun	30,1 %	22,7 %	0,09
Traitement immunomodulateur	31,3 %	60,7 %	<0,0001
Traitement immunosuppresseur sélectif	9,6 %	23,6 %	0,0023
Traitement immunosuppresseur	47,0 %	24,9 %	0,0001
Echanges plasmatiques au cours d'une poussée	30,1 %	7,0 %	<0,0001

P1 = première poussée

Le **Tableau 3c** et la **Figure 9** présentent les données thérapeutiques pour les deux groupes.

Les délais entre la première poussée et l'introduction d'un premier traitement de fond n'étaient pas différents entre les deux groupes mais les patients du groupe OS ont reçu d'avantage d'immunosuppresseur alors que ceux du groupe extra-OS ont reçu d'avantage de traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur sélectif. Pour près d'un tiers des patients OS, le recours aux échanges plasmatiques a été nécessaire au cours d'une poussée.

Les données pronostiques sont représentées dans les **Tableaux 3d** et **3e**, et les **Figures 10** et **11**. L'EDSS du groupe OS avait tendance à être discrètement plus élevé mais la différence n'était pas significative. Le taux de décès (16.9% versus 3.9%) et la proportion de patients ayant atteint les scores de handicap irréversibles EDSS 3 (71.1% versus 59.8%), EDSS 4 (55.4% versus 43.2%) et EDSS 8 (27.7% versus 11.8%) étaient significativement plus élevés dans le groupe OS.

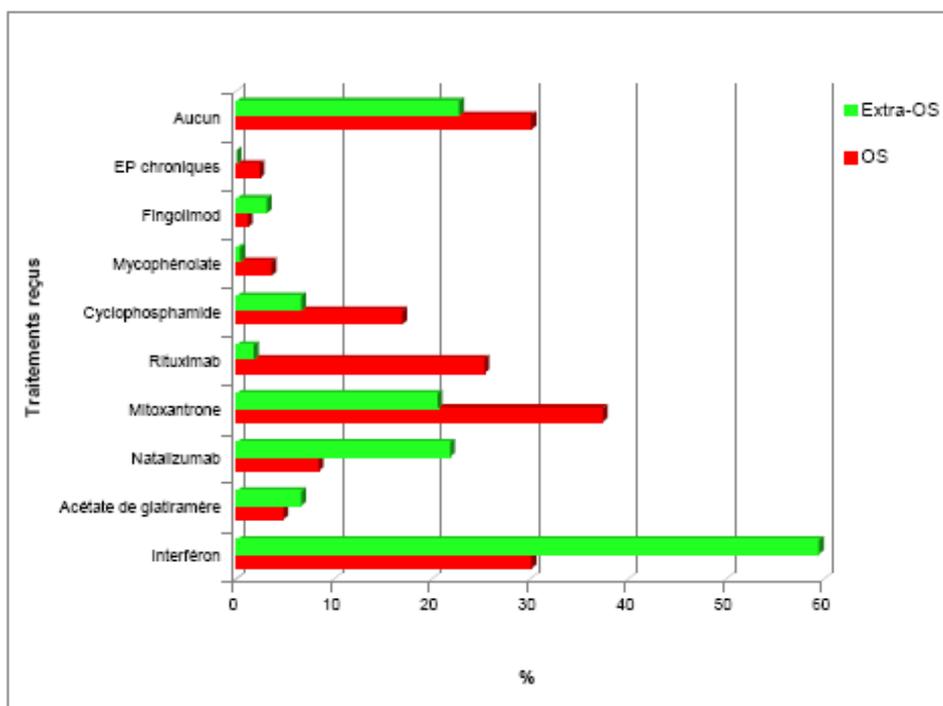


Figure 9 : traitements reçus au cours de l'évolution en fonction de la systématisation clinique

Tableau 3d : scores EDSS en fonction de la systématisation clinique

	Optico-spinale	Extra-optico-spinale	p
Population totale :	n = 83	n = 229	
EDSS	4 (0-10)	3,5 (0-10)	0,054
Sujets vivants :	n = 69	n = 218	
EDSS	3,5 (0-9)	3,5 (0-9,5)	0,838
SF pyramidal	1 (0-6)	1 (0-6)	0,572
SF sensitif	1 (0-6)	0 (0-5)	0,323
SF optique	3 (0-6)	0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral	0 (0-3)	0 (0-5)	<0,001
SF cervelet	0 (0-0)	0 (0-5)	<0,001
SF sphinctérien	0 (0-6)	0 (0-6)	0,433
SF cognitif	0 (0-3)	0 (0-5)	<0,001

Médiane (min-max)

EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel

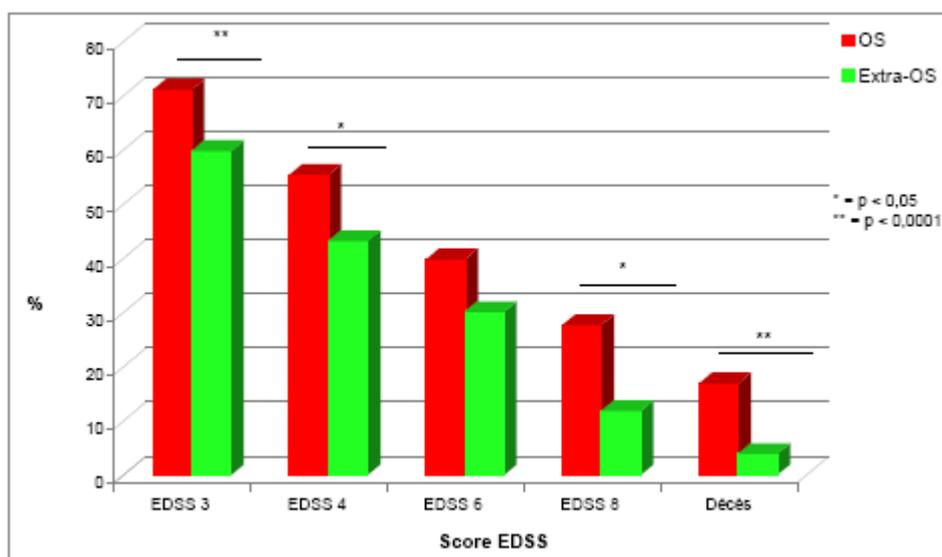


Figure 10 : handicap irréversible et décès en fonction de la systématisation clinique

Tableau 3e: probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du phénotype clinique

	Médiane (ans)	1 an (%)	3 ans (%)	5 ans (%)	8 ans (%)	p
EDSS 3						
Extra-OS	8	21	32	41	52	0,001
OS	2	45	54	61	69	
EDSS 4						
Extra-OS	8	12	20	27	37	0,01
OS	2	25	37	49	56	
EDSS 6						
Extra-OS	20	7	11	18	25	0,066
OS	17	10	11	29	36	
EDSS 8						
Extra-OS	32	2	2	5	6	< 0,001
OS	/	4	14	20	30	
Décès						
Extra-OS	/	1	1	1	1	0,001
OS	/	1	5	13	15	

EDSS = Expanded Disability Status Scale ; OS = optico-spinale

La probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès était significativement plus importante dans le groupe OS (Tableau 3e et Figure 11).

La systématisation optico-spinale pure des symptômes est donc lié à un pronostic plus sévère dans notre population.

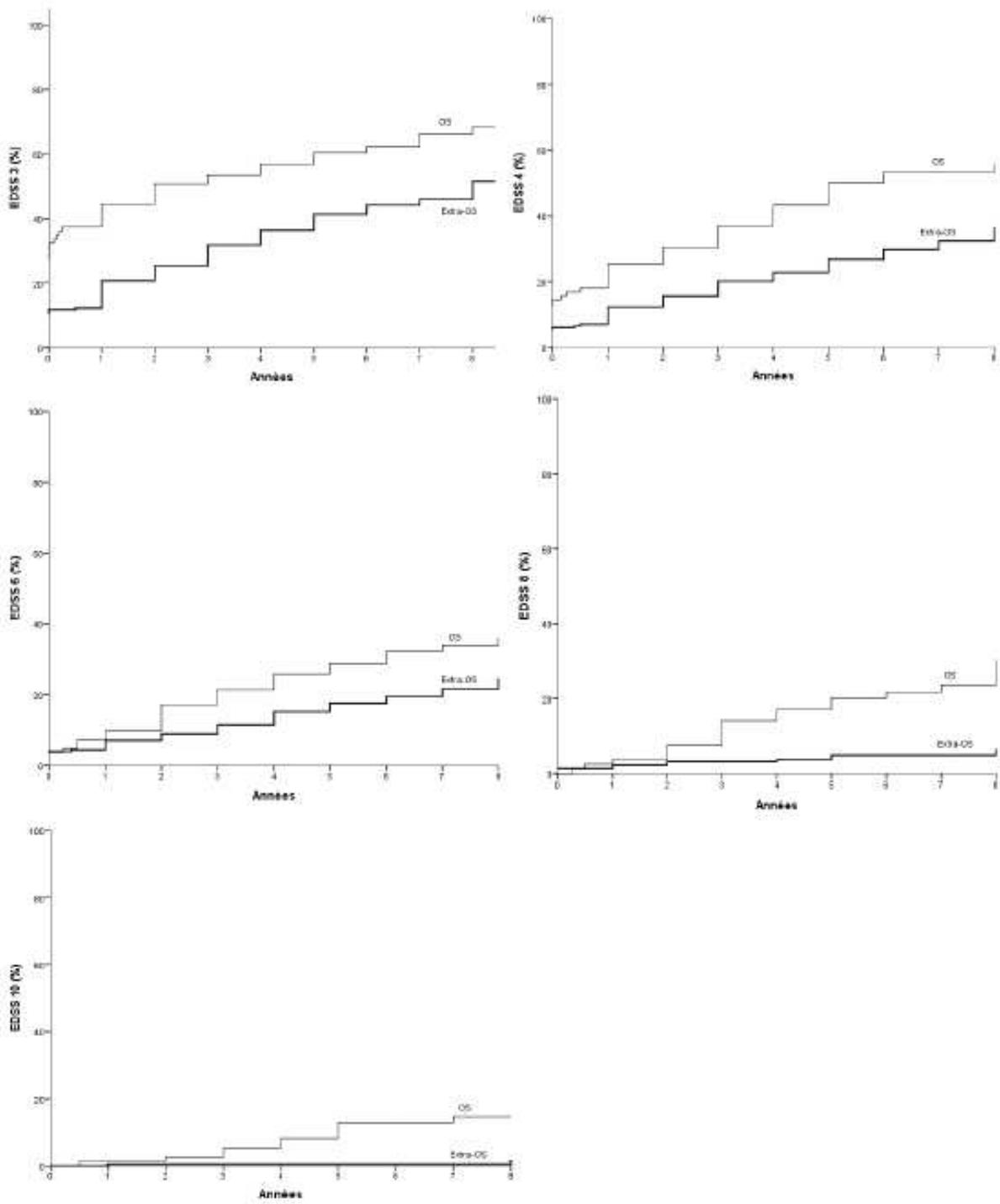


Figure 11 : estimation du risque de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du temps selon le phénotype clinique

2.2. En fonction de l'IRM médullaire : groupe "LME (+)" et groupe "LME (-)"

Dans un second temps, nous avons classé notre population initiale en deux groupes selon un critère radiologique à savoir la présence ou non d'une lésion médullaire extensive à l'IRM. Cette lésion médullaire extensive pouvait être présente sur l'IRM médullaire initiale ou lors d'un examen ultérieur réalisé au cours d'une poussée ou lors d'une période de rémission. Cette donnée était manquante pour 32 patients (10.2% de la population totale) pour qui aucune IRM médullaire n'était disponible. Le groupe LME (+) comptait 81 patients, soit 28.9% de la population et le groupe LME (-) 199 patients, soit 71.1% des cas.

Les **Tableaux 4a à 4e** et les **Figures 12 à 20** comparent les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques de ces deux groupes.

Les données démographiques étaient comparables entre les deux groupes, à l'exception de la fréquence de migrant plus importante dans le groupe LME (-) ($p = 0.012$) (**Tableau 4a**). Il n'y avait pas de différence concernant la durée d'évolution de la maladie entre les deux groupes.

La **Figure 12** représente la répartition des cas selon les décennies. L'augmentation du nombre de patients semble plus franche dans le groupe LME (-).

Le phénotype clinique optico-spinal était significativement plus fréquent dans le groupe LME (+), et 58% des patients de ce même groupe remplissaient les critères de Wingerchuk 2006 pour la NMO (**Tableau 4a**). 17.6% des patients LME (-) avaient une systématisation clinique optico-spinale pure. Le nombre de poussées avait tendance à être plus élevé et le délai P1-P2 tendance à être plus court dans le groupe LME (+).

Les symptômes initiaux concernaient plus souvent les nerfs optiques et l'appareil vésico-sphinctérien dans le groupe LME (+) (respectivement 49.4% versus 27.1% et 21.0% versus 7.5%), et plus souvent le tronc cérébral et le cervelet dans le groupe LME (-) (13.6% versus 26.6%) (**Figure 13**).

Les antécédents de poussée sévère étaient plus fréquents dans le groupe LME (+). La proportion des différents symptômes est présentée dans la **Figure 14**. Une cécité séquellaire était retrouvée chez près de la moitié des patients du groupe LME (+).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant la fréquence d'une pathologie auto-immune associée (**Figure 15**).

Tableau 4a : caractéristiques démographiques et cliniques en fonction du statut LME(+) / LME(-)

	LME (+) n = 81	LME (-) n = 199	p
Données démographiques			
Sexe-ratio (femmes/hommes)	4,1	4,4	0,86
Femmes	80,3 %	81,4 %	
Hommes	19,7 %	18,6 %	
Lieu de naissance :			
Antilles françaises	87,7 %	84,4 %	0,23
France métropolitaine	8,6 %	14,6 %	
Autre	3,7 %	1,0 %	
Migrant	40,7 %	57,8 %	0,012
Non migrant	59,3 %	42,2 %	
Année de naissance :			
Avant 1965	49,4 %	48,7 %	0,79
Après 1965	50,6 %	51,3 %	
Age au début de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	34,7 +/- 15,2	33 +/- 10,8	0,83
Médiane (min-max)	32 (14-82)	32 (14-64)	
Age actuel (années) :			
Moyenne +/- écarts types	44,1 +/- 14,3	44,1 +/- 11,7	0,99
Médiane (min-max)	44 -16-85)	45 (17-76)	
Durée d'évolution de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	8,9 +/- 6,7	10,9 +/- 9,1	0,21
Médiane (min-max)	7 (1-34)	9 (0-54)	
Données cliniques			
Systématisation clinique :			
Optico-spinale	58,0 %	17,6 %	< 0,0001
Autre systématisation	42,0 %	82,4 %	
Critères de Wingerchuk 2006	58,0 %	4,0 %	< 0,0001
Nombre de poussées :			
Moyenne +/- écarts types	6,2 +/- 5,2	5 +/- 3,7	0,04
Médiane (min-max)	5 (2-33)	4 (2-23)	
Délai P1-P2 (mois) :			
Moyenne +/- écarts types	22,6 +/- 31,7	34,1 +/- 48,9	0,06
Médiane (min-max)	11 (1-192)	15 (1-317)	
Poussée sévère au cours de l'évolution	84,0 %	23,1 %	< 0,0001
AV actuelle <1/10^e	45,7 %	7,5 %	< 0,0001
Pathologie auto-immune associée	11,1%	5,0%	0,11

délai P1-P2= délai entre les deux premiers événements cliniques ; AV= acuité visuelle

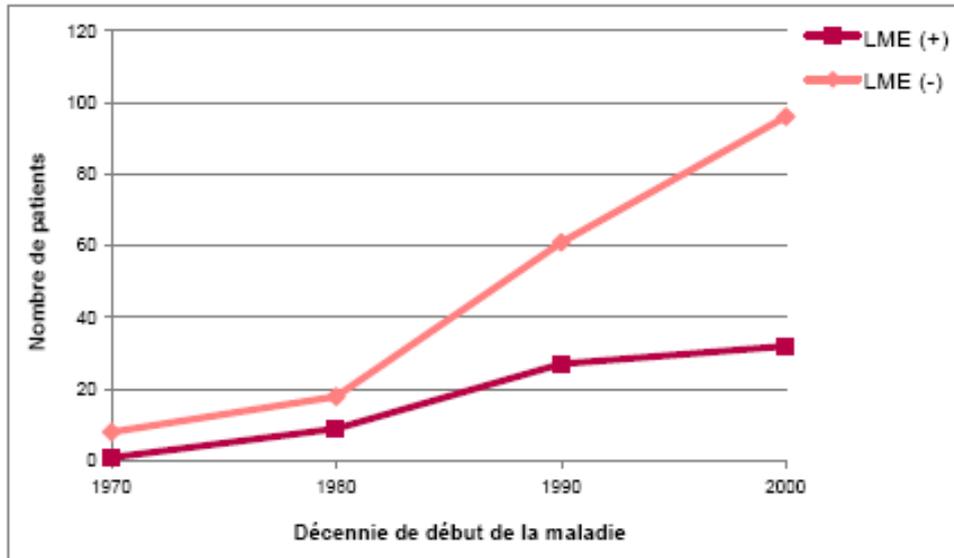


Figure 12 : distribution des cas selon les décennies

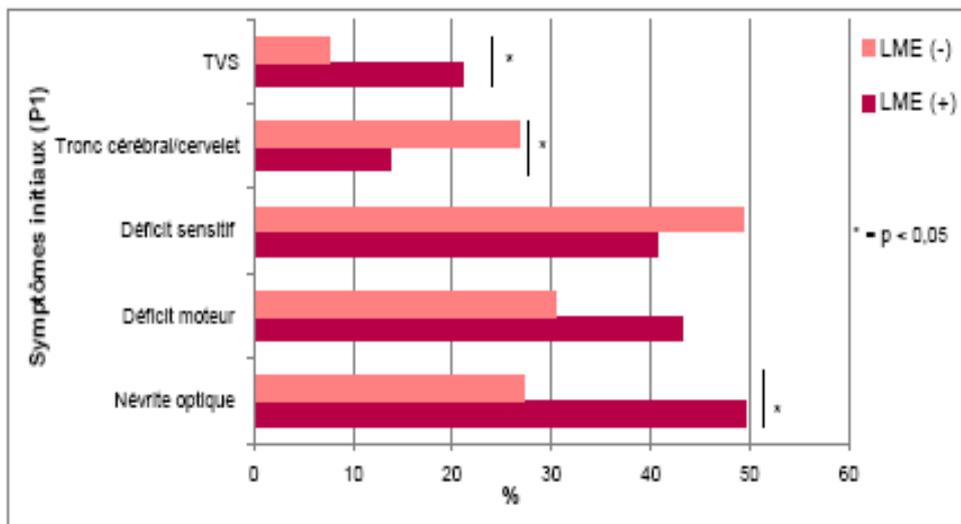


Figure 13 : symptomatologie initiale en fonction du phénotype radiologique

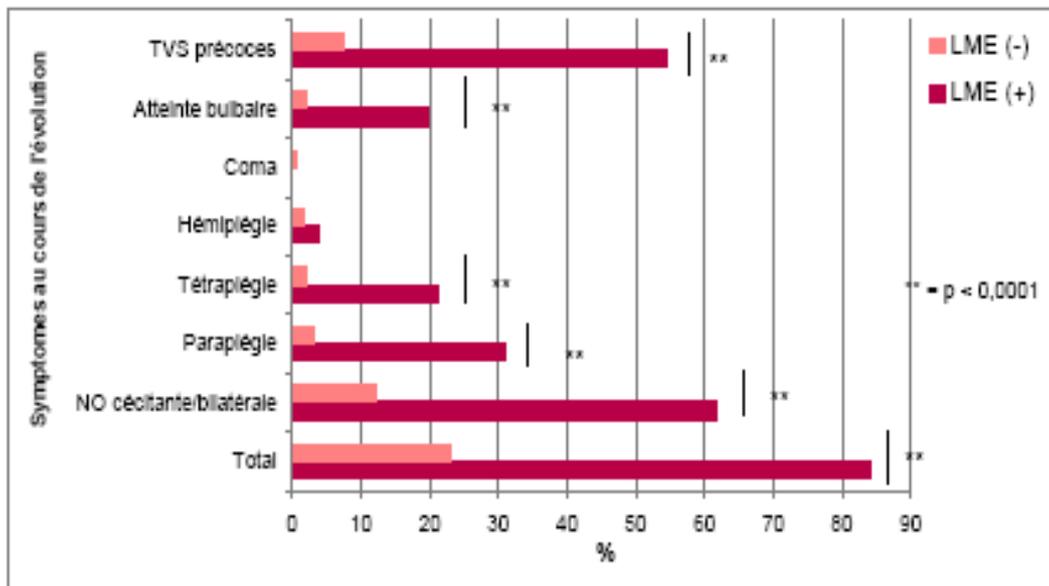


Figure 14 : poussée sévère au cours de l'évolution en fonction du phénotype radiologique

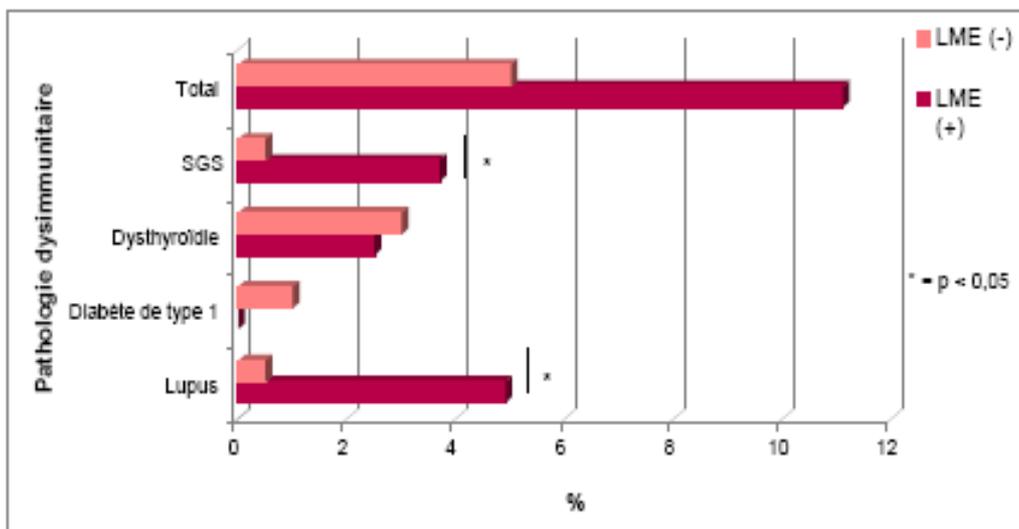


Figure 15 : pathologie dysimmunitaire associée en fonction du phénotype radiologique

Les données paracliniques sont présentées dans le **Tableau 4b**.

Une pléiocytose > 50mm³ était rare mais retrouvée plus souvent dans le groupe LME (+).

Les BOC et l'augmentation de l'index IgG était quasiment deux fois plus fréquentes dans le groupe LME (-). En revanche, plus de la moitié des patients LME (+) étaient séropositifs pour l'IgG-NMO contre 9.5% des patients LME (-). L'allèle HLA DRB1*15 était plus fréquent dans le groupe LME (-). Il n'y avait pas de différence concernant l'IRM cérébrale initiale mais la dernière IRM cérébrale des patients LME (-) remplissait plus souvent les critères de Barkhof. Par contre, des lésions cérébrales atypiques étaient retrouvées chez 15% des patients LME (+).

Concernant l'IRM médullaire, par définition elle était toujours pathologique chez les patients LME (+) avec d'avantage d'hypersignal monofocal, et significativement plus d'œdème, plus de cavitation, plus d'atrophie.

Tableau 4b : caractéristiques paracliniques en fonction du statut LME(+) / LME(-)

	LME (+)	LME (-)	p	p corrigé
Données biologiques				
Pléiocytose LCR >50 éléments/mm³	10,5 % (7/67)	2,0 % (3/153)	0,009	
Index IgG augmenté (>0,7)	33,3 % (15/45)	60,8 % (79/130)	0,001	
BOC	39,2 % (20/51)	67,9 % (89/131)	0,007	
IgG-NMO positive	51,5 % (35/68)	9,5 % (12/127)	< 0,0001	
Typage HLA :				
HLA DRB1*15	26,2 % (16/61)	42,0 % (60/143)	0,04	
HLA DRB1*3	39,3 % (24/61)	30,1 % (43/143)	0,25	
Données radiologiques				
IRM cérébrale initiale normale	66,7 % (54/81)	65,8 % (25/38)	0,99	
Dernière IRM cérébrale :				
Critères de Barkhof (+)	36,3 % (29/80)	68,7 % (136/198)	< 0,0001	
≥9 lésions T2 ou ≥1 lésion Gado (+)	37,5 % (30/80)	71,2 % (141/198)	< 0,0001	
≥1 juxtacorticale	42,5 % (34/80)	79,8 % (158/198)	< 0,0001	
≥3 périventriculaires	38,8 % (31/80)	75,3 % (149/198)	< 0,0001	
≥1 infratentorielle	43,8 % (35/80)	55,8 % (111/199)	0,09	
Lésions cérébrales atypiques	15 % (12/80)	3,0 % (6/198)	0,0007	
Dernière IRM médullaire :				
Absence de lésion	0 %	46,7 %	< 0,0001	< 0,0001
Lésions multifocales	28,4 %	25,6 %	0,74	
Lésion monofocale	71,6 %	27,6 %	< 0,0001	< 0,0001
Œdème médullaire	21,5 %	0,5 %	< 0,0001	
Cavitation médullaire	8,9 %	0 %	0,0001	
Atrophie médullaire	32,9 %	1,5 %	< 0,0001	
≥1 lésion Gado (+)	29,5 %	12,6 %	0,001	

LCR= liquide céphalo-rachidien ; BOC= bandes oligoclonales ; Gado (+) = lésion prenant le Gadolinium

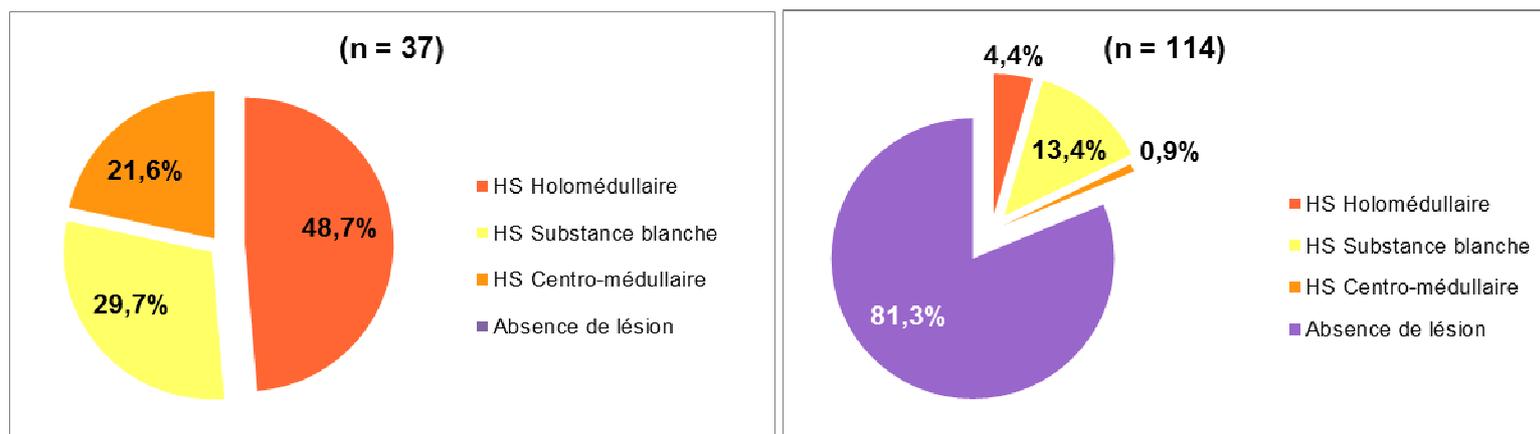


Figure 16 : description axiale de la dernière IRM médullaire

a : groupe LME (+)

b : groupe LME (-)

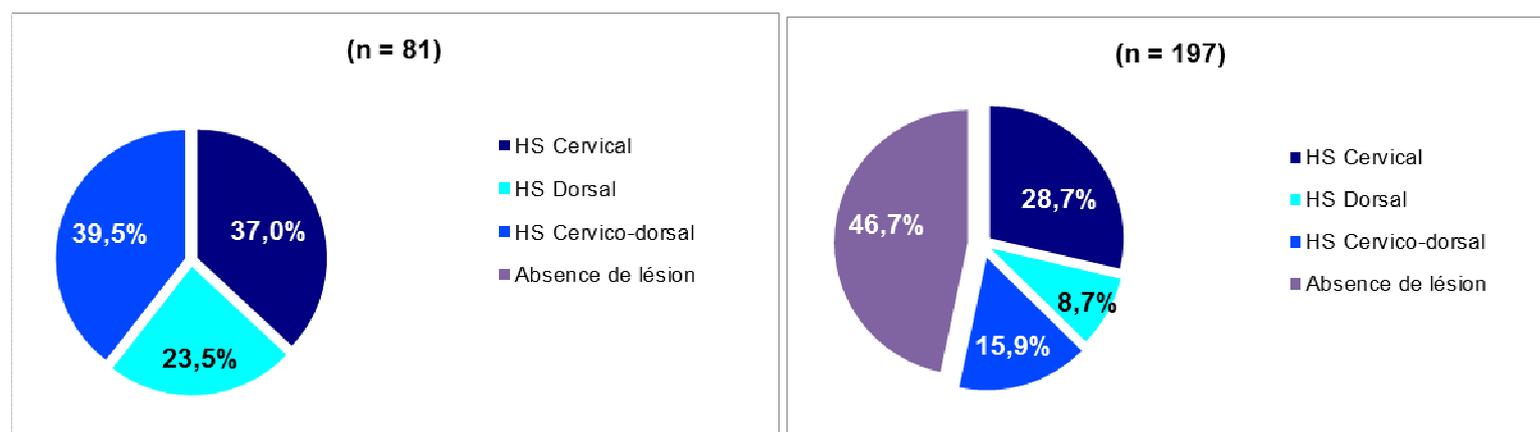


Figure 17 : description sagittale de la dernière IRM médullaire

a : groupe LME (+)

b : groupe LME (-)

Les **Figures 16** et **17** représentent les données de topographie axiale et sagittale de la lésion médullaire principale lorsque la dernière IRM médullaire était pathologique. Dans le groupe LME (+), elle était plus souvent holomédullaire ou centromédullaire (p corrigé < 0.0001), et dorsale ou cervico-dorsale (p corrigé respectivement à 0.04 et < 0.0001).

Les données thérapeutiques sont présentées dans le **Tableau 4c** et la **Figure 18**.

Le traitement de fond a été plus rapidement instauré chez les patients LME (+), et la majorité des patients a bénéficié d'un traitement immunosuppresseur.

Près de la moitié des patients LME (+) a bénéficié d'échanges plasmatiques au cours d'une poussée, 4% seulement des patients LME (-).

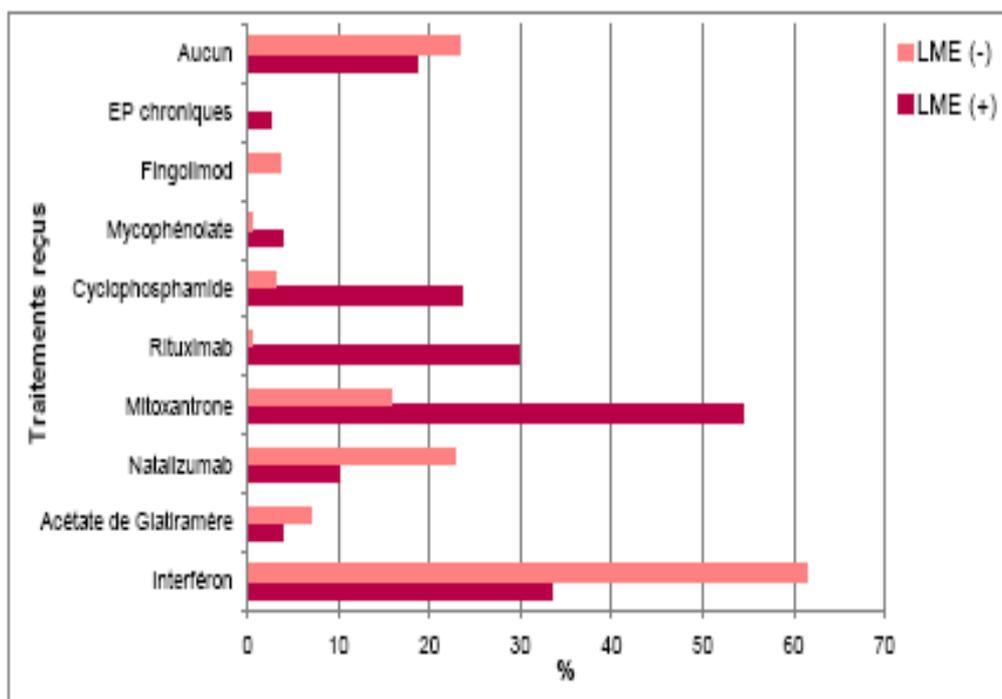


Figure 18 : traitement reçu au cours de l'évolution en fonction du phénotype radiologique

Tableau 4c : données thérapeutiques en fonction du statut LME(+) / LME(-)

	LME (+) n = 81	LME (-) n = 199	p
Délai P1-traitement (mois) :			
Moyenne +/- écarts types	39,4 +/- 62,2	58,4 +/- 72,2	0,01
Médiane (min-max)	12 (0-360)	35 (0-504)	
Traitement reçu au cours de l'évolution :			
Aucun	18,5 %	23,1 %	0,2
Traitement immunomodulateur	33,3 %	63,3 %	< 0,0001
Traitement immunosuppresseur sélectif	9,9 %	8,0 %	0,002
Traitement immunosuppresseur	66,7 %	3,0 %	< 0,0001
Echanges plasmatiques au cours d'une poussée	39,5 %	4,0 %	< 0,0001

P1 = première poussée

Le dernier score EDSS était significativement plus élevé dans le groupe LME (+).

Le taux de décès était de 21% dans le groupe LME (+) versus 1.0% dans le groupe LME (-). De même la proportion de patients ayant un handicap irréversible EDSS 8 (37% versus 7%), EDSS 6 (58% versus 22.6%), EDSS 4 (72.8% versus 38.2%) et EDSS 3 (84% versus 56.3%) était plus importante dans le groupe LME (+) (**Figure 19**)

Les **Tableaux 4d et 4e** et les **Figures 19 et 20** comparent les données pronostiques des deux groupes.

Tableau 4d : scores EDSS en fonction du statut LME(+)/LME(-)

	LME (+)	LME (-)	p
Population totale :	n = 81	n = 199	
EDSS	6 (0-10)	3 (0-10)	<0,001
Sujets vivants :	n = 64	n = 195	
EDSS	5,5 (0-9)	3 (0-9)	<0,001
SF pyramidal médian	2 (0-6)	1 (0-6)	<0,001
SF sensitif médian	3 (0-6)	0 (0-5)	<0,001
SF optique médian	2 (0-6)	0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral médian	0 (0-3)	0 (0-5)	0,032
SF cervelet médian	0 (0-4)	0 (0-5)	0,007
SF sphinctérien médian	2 (0-6)	0 (0-5)	<0,001
SF cognitif médian	0 (0-4)	0 (0-5)	0,049

Médiane (min-max)

EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel

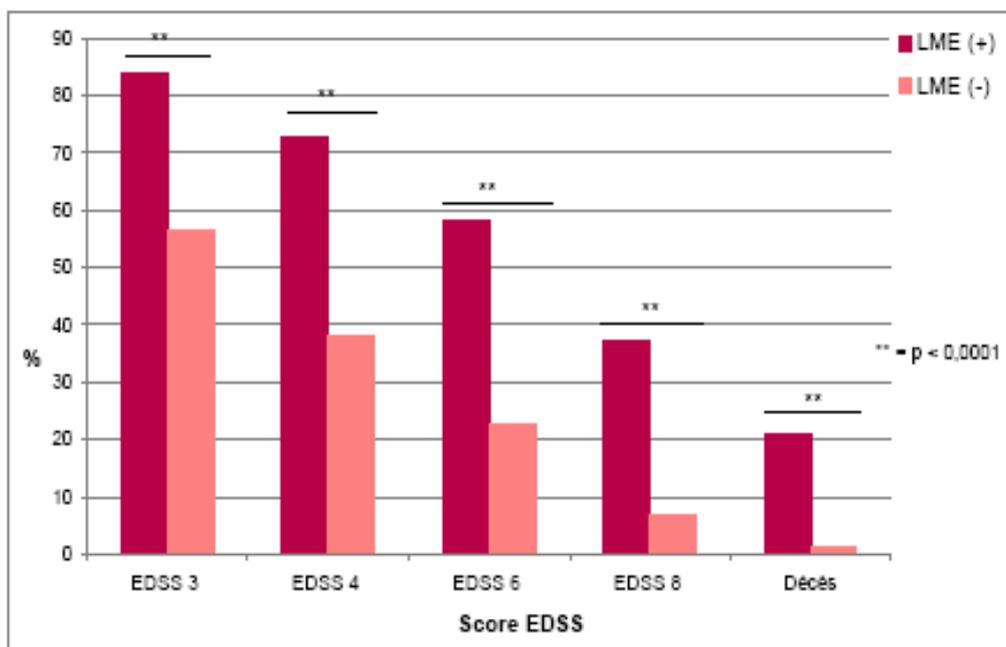


Figure 19 : handicap irréversible et décès en fonction du phénotype radiologique

Tableau 4e : probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du phénotype radiologique

	Médiane (ans)	1 an (%)	3 ans (%)	5 ans (%)	8 ans (%)	p
EDSS 3						
LESCL (-)	10	17	26	35	46	< 0,001
LESCL (+)	1	59	72	78	85	
EDSS 4						
LESCL (-)	15	7	13	21	31	< 0,001
LESCL (+)	3	41	56	68	76	
EDSS 6						
LESCL (-)	28	3	6	10	18	< 0,001
LESCL (+)	6	21	34	47	54	
EDSS 8						
LESCL (-)	/	1	1	2	2	< 0,001
LESCL (+)	17	6	18	24	39	
Décès						
LESCL (-)	/	0	0	0	0	< 0,001
LESCL (+)	22	3	5	13	18	

EDSS = Expanded Disability Status Scale

La probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès était significativement plus élevée dans le groupe LME (+) (Tableau 4e et Figure 20).

Il apparaît donc clairement que la survenue d'une LME est un marqueur neuroradiologique de mauvais pronostic dans notre population.

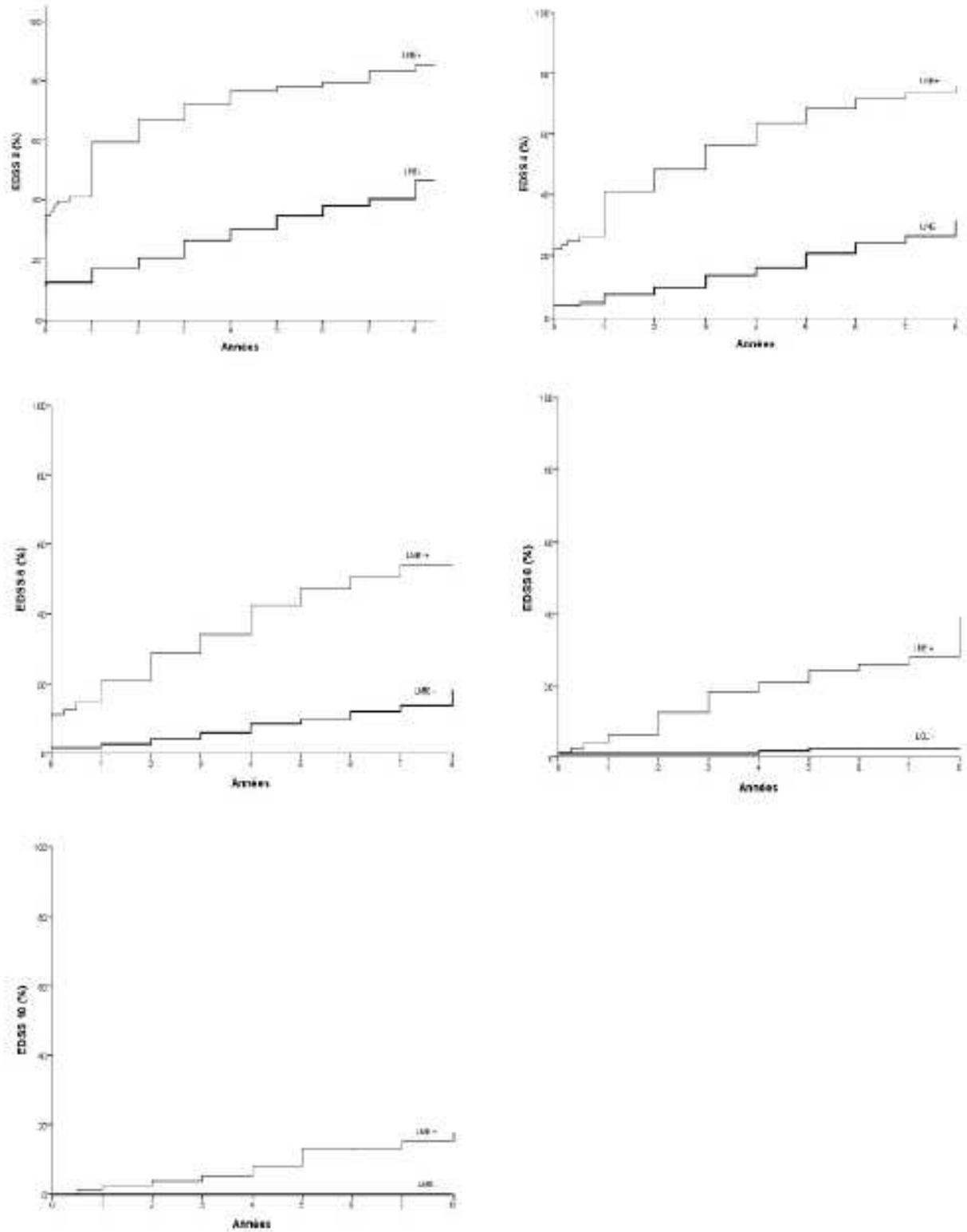


Figure 20 : estimation du risque de survenue d'un handicap ou de décès en fonction du temps selon le phénotype radiologique

2.3. En fonction du statut IgG-NMO : groupe "séropositif" et groupe "séronégatif"

Nous avons ensuite étudié notre population en fonction du statut IgG-NMO des patients et formé deux groupes : un groupe séropositif IgG-NMO (+) comptant 47 patients soit 22.5% des cas, et un groupe séronégatif IgG-NMO (-) avec 162 patients soit 77.5% des cas. Pour 103 patients soit 33% de la population totale, le statut IgG-NMO n'était pas connu.

Les **Tableaux 5a à 5e** et les **Figures 21 à 28** comparent les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques des deux groupes.

Les données démographiques étaient comparables entre les deux groupes en dehors d'une plus forte proportion de migrants dans le groupe IgG-NMO (-) ($p = 0.02$) (**Tableau 5a**). La proportion de femmes avait tendance à être plus élevée dans le groupe IgG-NMO (+) sans que la différence soit significative. En revanche, la durée d'évolution moyenne de la maladie était plus courte dans ce dernier groupe. En raison du petit effectif, nous n'avons pas analysé la répartition des cas en fonction des décennies.

D'un point de vue clinique, le nombre de poussée n'était pas différent, mais le délai P1-P2 était nettement plus court dans le groupe séropositif.

Plus du tiers des patients séropositifs avaient une systématisation clinique extra-OS. Dans ce même groupe, 31.9% des patients (soit 15 cas) ne satisfaisaient pas les critères de Wingerchuk; et 8.5% (soit 4 cas) en retirant du groupe les patients présentant un syndrome à haut risque de NMO ($n = 11$). Concernant la première poussée, les symptômes du tronc cérébral ou du cervelet et les troubles vésico-sphinctériens sont plus fréquents chez les patients séronégatifs (respectivement 27.2% versus 10.6% et 27.2% versus 21.3%), alors qu'une névrite optique était plus fréquente dans l'autre groupe (55.3% versus 29.6%) (**Figure 21**).

La **Figure 22** représente la proportion de patients ayant présenté des symptômes cliniques jugés sévères au cours de l'évolution de leur maladie. Des symptômes sévères optiques, moteurs ou vésico-sphinctériens étaient nettement plus fréquents dans le groupe séropositif. De même, 23.6% d'entre eux ont présenté des symptômes bulbaires sévères versus 1.9% des patients séronégatifs. Toutefois, plus du quart des patients séronégatifs avaient expérimenté au moins une poussée sévère, et près de 10% gardaient une cécité séquellaire.

Les patients séropositifs avaient tendance à avoir plus fréquemment une pathologie dysimmunitaire associée, et la différence était significative pour le lupus et le SGS (**Figure 23**).

Tableau 5a : caractéristiques démographiques et cliniques en fonction du statut IgG-NMO

	IgG-NMO (+) n = 47	IgG-NMO (-) n = 162	p
Données démographiques			
Sexe-ratio (femmes/hommes)	10,8	3,8	
Femmes	91,5 %	79,0 %	0,08
Hommes	8,5 %	21,0 %	
Lieu de naissance :			
Antilles françaises	91,5 %	85,8 %	0,11
France métropolitaine	4,3 %	13,0 %	
Autre	4,2 %	1,2 %	
Migrant	38,3 %	58,0 %	0,02
Non migrant	61,7 %	42,0 %	
Année de naissance :			
Avant 1965	48,9 %	50 %	0,99
Après 1965	51,1 %	50 %	
Age au début de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	37,0 +/- 16,2	33,1 +/- 11,4	0,21
Médiane (min-max)	33 (14-82)	32 (12-64)	
Age actuel (années) :			
Moyenne +/- écarts types	45,3 +/- 15,0	44,5 +/- 11,6	0,69
Médiane (min-max)	44 (16-85)	45 (21-73)	
Durée d'évolution de la maladie (années) :			
Moyenne +/- écarts types	7,8 +/- 6,3	11,1 +/- 8,8	0,005
Médiane (min-max)	6 (1-34)	9,5 (0-36)	
Données cliniques			
Systématisation clinique :			
Optico-spinale	61,7 %	23,5 %	< 0,0001
Autre systématisation	38,3 %	76,5 %	
Critères de Wingerchuk 2006	68,1 %	4,9 %	< 0,0001
Nombre de poussées :			
Moyenne +/- écarts types	5,6 +/- 5,6	5,5 +/- 4,1	0,75
Médiane (min-max)	4 (2-33)	4 (2-20)	
Délai P1-P2 (mois) :			
Moyenne +/- écarts types	16,8 +/- 29,5	32,1 +/- 43,1	0,0002
Médiane (min-max)	7 (1-192)	17,5 (1-317)	
Poussée sévère au cours de l'évolution	91,5 %	26,5 %	< 0,0001
AV actuelle <1/10^e	57,5 %	9,9 %	< 0,0001
Pathologie auto-immune associée	14,9%	5,6%	0,05

délai P1-P2= délai entre les deux premiers événements cliniques ; AV= acuité visuelle

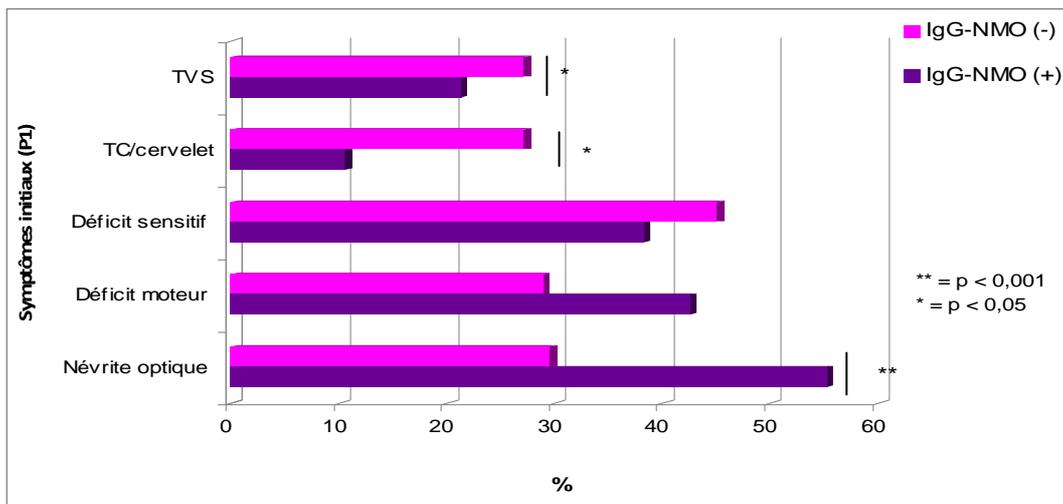


Figure 21 : symptomatologie initiale en fonction du statut IgG-NMO

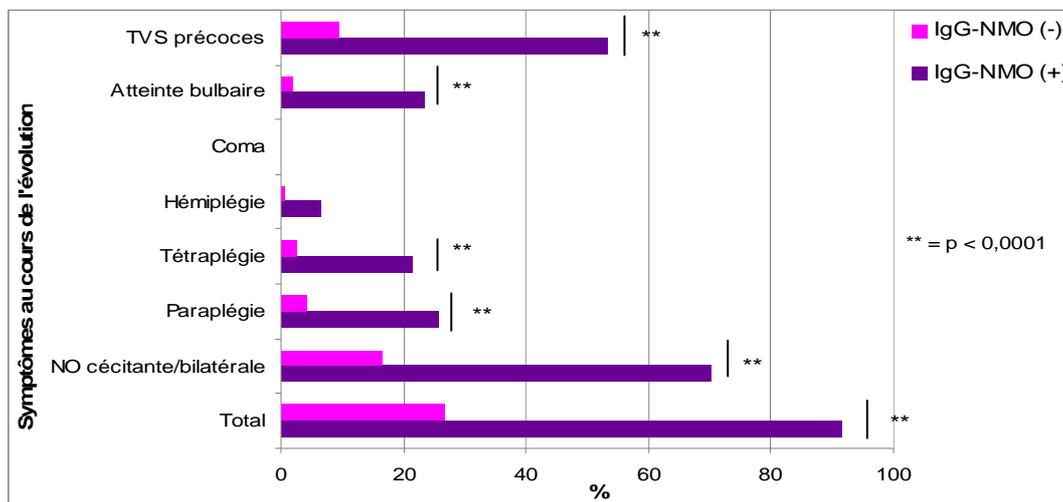


Figure 22 : poussée sévère en fonction du statut IgG-NMO

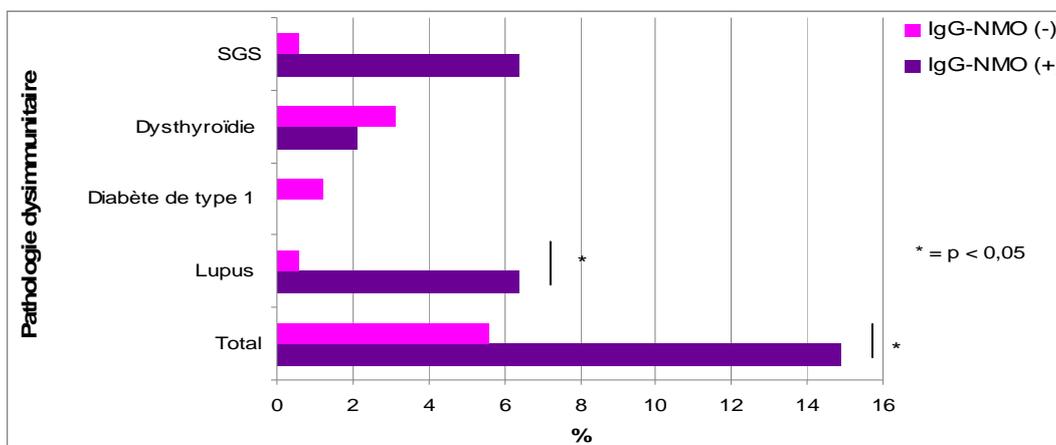


Figure 23 : pathologie dysimmunitaire en fonction du statut IgG-NMO

Le **tableau 5b** compare les données paracliniques des deux groupes. L'analyse du LCR retrouvait plus fréquemment des BOC et une augmentation de l'index IgG chez les patients séronégatifs. De même l'allèle HLA DRB1*15 était plus fréquent chez ces patients. L'allèle HLA DRB1*3 avait tendance à être plus représenté dans le groupe séropositif mais la différence n'était pas significative. L'IRM cérébrale initiale était normale chez tous les patients séropositifs. La dernière IRM cérébrale l'était également pour une grande majorité des patients de ce groupe. 12.8% d'entre eux avaient des lésions cérébrales atypiques. Trois quarts des patients séropositifs avaient un antécédent de LME, et près d'un quart des patients séronégatifs.

Concernant la topographie axiale et sagittale de la lésion médullaire principale présente sur la dernière IRM médullaire, celle-ci était plus fréquemment centromédullaire (p corrigé 0.008) et dorsale (p corrigé 0.04) chez les patients séropositifs (**Figures 24 et 25**).

Tableau 5b : caractéristiques paracliniques en fonction du statut IgG-NMO

	IgG-NMO (+)	IgG-NMO (-)	p	p corrigé
Données biologiques				
Pléiocytose LCR >50 éléments/mm ³	12,5 % (5/40)	3,1 % (4/128)	0,03	
Index IgG augmenté (>0,7)	13,8% (4/29)	60,2 % (65/108)	< 0,0001	
BOC	27,3 % (9/33)	67,0 % (71/106)	< 0,0001	
Typage HLA :				
HLA DRB1*15	20 % (7/35)	44,1 % (56/127)	0,01	
HLA DRB1*3	42,9 % (15/35)	26,0 % (33/127)	0,06	
Données radiologiques :				
IRM cérébrale initiale normale	100 % (42/42)	42,6 % (26/61)	< 0,0001	
Dernière IRM cérébrale :				
Critères de Barkhof (+)	10,6 %	72,0 % (116/161)	< 0,0001	
≥9 lésions T2 ou ≥1 lésion Gado (+)	10,6 %	75,2 % (121/161)	< 0,0001	
≥1 juxtacorticale	25,5 %	81,4 % (131/161)	< 0,0001	
≥3 périventriculaires	14,9 %	76,4 % (123/161)	< 0,0001	
≥1 infratentorielle	29,8 %	59,6 % (96/161)	0,0004	
Lésions cérébrales atypiques	12,8 %	3,1 % (5/160)	0,02	
Dernière IRM médullaire :				
Absence de lésion	17,4 % (8/46)	36,5 % (54/148)	0,02	0,08
Lésions multifocales	23,4 % (11/47)	29,7 % (44/148)	0,47	
Lésion monofocale	59,6 % (28/47)	33,8 % (50/148)	0,002	0,006
Œdème médullaire	14,9 % (7/47)	4,8 % (7/146)	0,04	
Cavitation médullaire	4,3 % (2/47)	0,7 % (1/146)	0,29	
Atrophie médullaire	36,2 % (17/47)	4,8 % (7/146)	< 0,0001	
≥1 lésion Gado (+)	28,3 % (13/46)	13,0 % (19/146)	0,02	
IRM médullaire au cours de l'évolution :				
Lésion médullaire extensive	74,5 % (35/47)	22,3 % (33/148)	< 0,0001	

LCR= liquide céphalo-rachidien ; BOC= bandes oligoclonales ; Gado (+) = lésion prenant le Gadolinium

Les données thérapeutiques pour les deux groupes sont présentées dans le **Tableau 5c** et la **Figure 26**. Le traitement de fond a été plus rapidement instauré chez les patients séropositifs, et la majorité des patients a bénéficié de traitement immunosuppresseur.

Chez deux tiers des patients de ce groupe, au moins une poussée a nécessité un traitement par échanges plasmatiques.

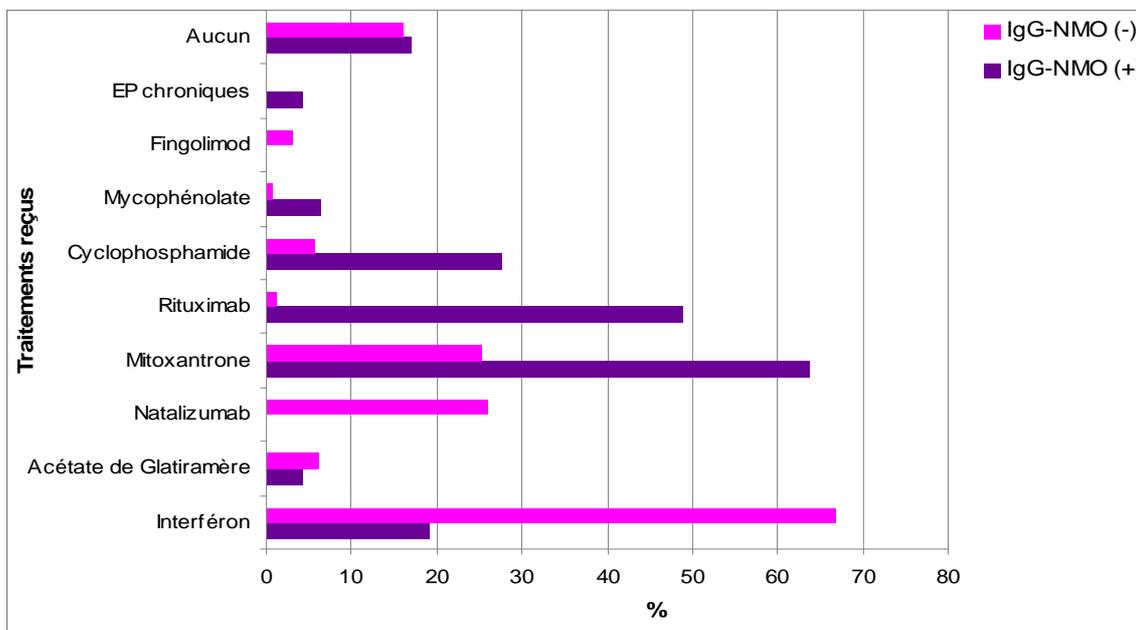


Figure 26 : traitement reçu au cours de l'évolution en fonction du statut IgG-NMO

Tableau 5d : scores EDSS en fonction du statut IgG-NMO

	IgG-NMO (+)	IgG-NMO (-)	p
	n = 47	n = 162	
Population totale :	n = 47	n = 162	
EDSS	5 (0-10)	3,5 (0-10)	0,001
Sujets vivants :	n = 42	n = 156	
EDSS	4 (0-9)	3 (0-9)	0,006
SF pyramidal	1 (0-6)	1 (0-6)	0,709
SF sensitif	2 (0-5)	1 (0-5)	0,038
SF optique	5 (0-6)	0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral	0 (0-3)	0 (0-5)	0,110
SF cervelet	0 (0-0)	0 (0-5)	<0,001
SF sphinctérien	0,5 (0-2)	0 (0-6)	0,188
SF cognitif	0 (0-2)	0 (0-5)	<0,001

Médiane (min-max)

EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel

Les **Tableaux 5d et 5e** et les **Figures 27 et 28** présentent les données pronostiques des deux groupes. Le dernier score EDSS était significativement plus élevé dans le groupe séropositif (**Tableau 5d**). La proportion de décès (10.6% versus 3.1%) et de patients ayant des scores de handicap irréversible EDSS 8 (25.5% versus 8.0%), EDSS 6 (44.7% versus 27.8%), EDSS4 (66% versus 39.5%) et EDSS 3 (87.2% versus 57.4%) était plus importante dans le groupe séropositif (**Figure 27**). La probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès était plus importante dans le groupe IgG-NMO (**Tableau 5e et Figure 28**).

Ainsi, tout comme l'existence d'une LME, la séropositivité pour l'IgG-NMO apparaît clairement comme un marqueur de gravité dans notre population.

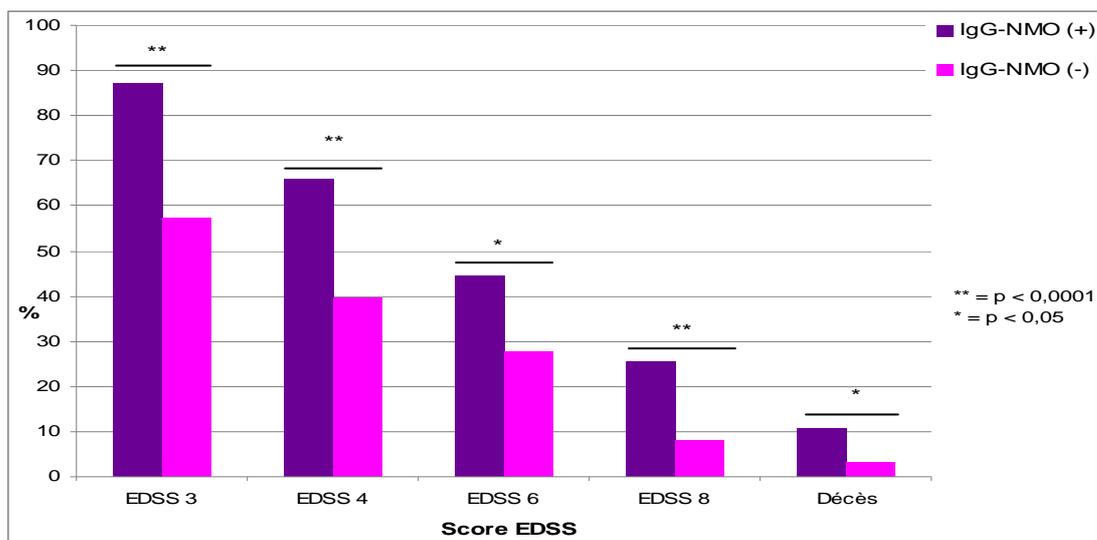


Figure 27 : handicap irréversible et décès en fonction du statu IgG-NMO

Tableau 5e: probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du statut IgG-NMO

	Médiane (ans)	1 an (%)	3 ans (%)	5 ans (%)	8 ans (%)	p
EDSS 3						
IgG-NMO (+)	0,1	70	89	85	93	< 0,001
IgG-NMO (-)	8	20	30	40	51	
EDSS 4						
IgG-NMO (+)	3	45	52	72	72	< 0,001
IgG-NMO (-)	15	9	19	26	35	
EDSS 6						
IgG-NMO (+)	15	19	29	38	41	0,001
IgG-NMO (-)	28	4	8	16	23	
EDSS 8						
IgG-NMO (+)	/	4	14	20	35	< 0,001
IgG-NMO (-)	/	1	1	2	3	
Décès						
IgG-NMO (+)	/	2	5	8	14	0,002
IgG-NMO (-)	/	1	1	1	1	

EDSS = Expanded Disability Status Scale

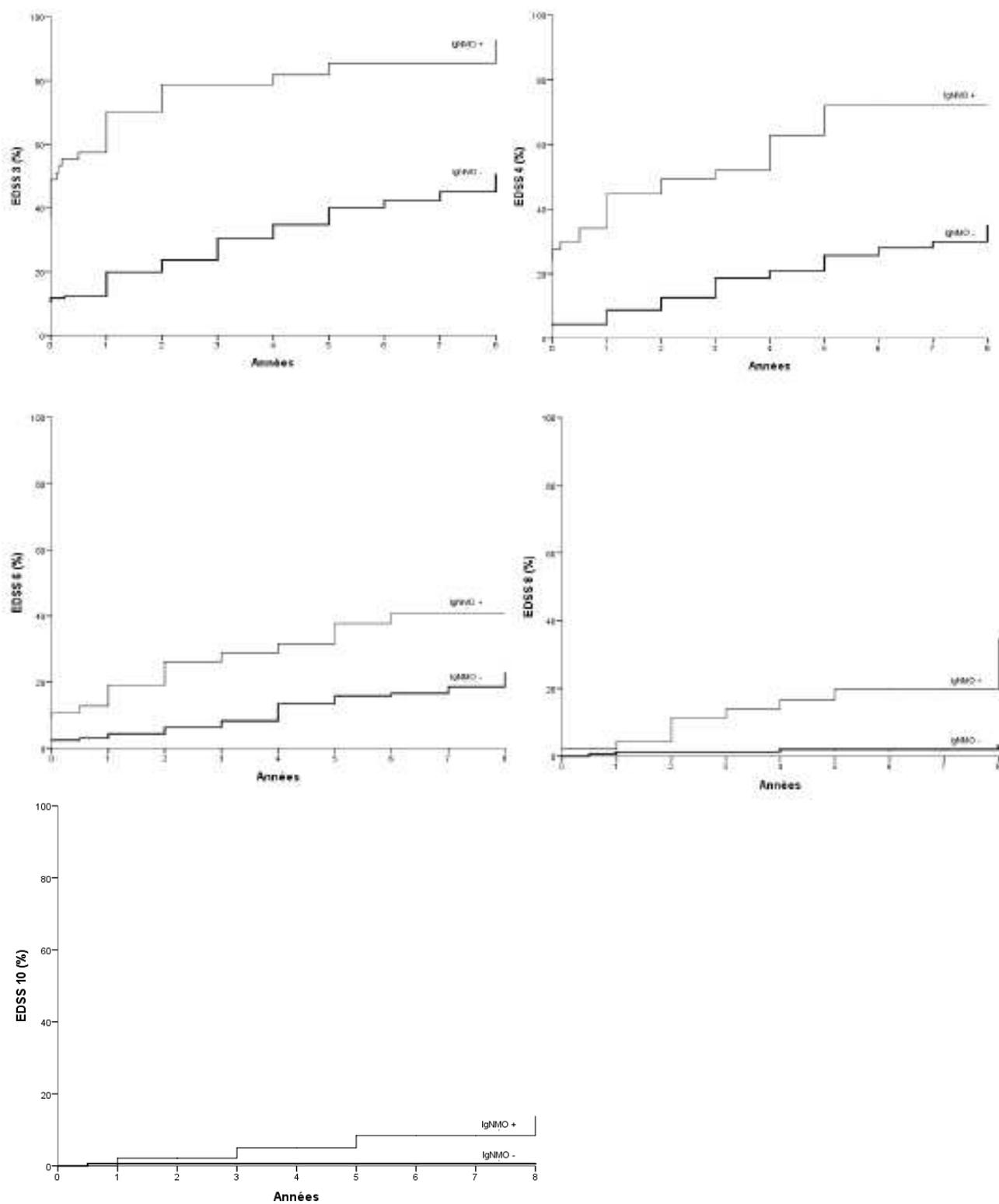


Figure 28 : estimation du risque de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du temps selon le statut IgG-NMO

3. Quatre phénotypes distincts

3.1. Classification clinico-radiologique

En couplant les critères cliniques et radiologiques, à savoir la systématisation clinique des symptômes et la présence d'une lésion médullaire extensive à l'IRM, nous avons formé quatre groupes aux phénotypes clinico-radiologiques distincts: groupe optico-spinal LME (+), groupe optico-spinal LME (-), groupe extra-optico-spinal LME (+) et groupe extra-optico-spinal LME (-). 32 patients pour qui le critère radiologique était manquant n'ont pu être inclus dans cette classification.

La **Figure 29** représente la répartition de la population globale en fonction de ces quatre phénotypes.

Nous avons comparé les groupes deux à deux. Dans un premier temps, selon le critère clinique: le groupe extra-OS LME (-) *versus* le groupe OS LME (-) et le groupe extra-OS LME (+) *versus* le groupe OS LME (+). Puis, nous avons comparé les groupes suivant le critère radiologique: le groupe extra-OS LME (-) *versus* le groupe extra-OS LME (+) et le groupe OS LME (-) *versus* le groupe OS LME (+).

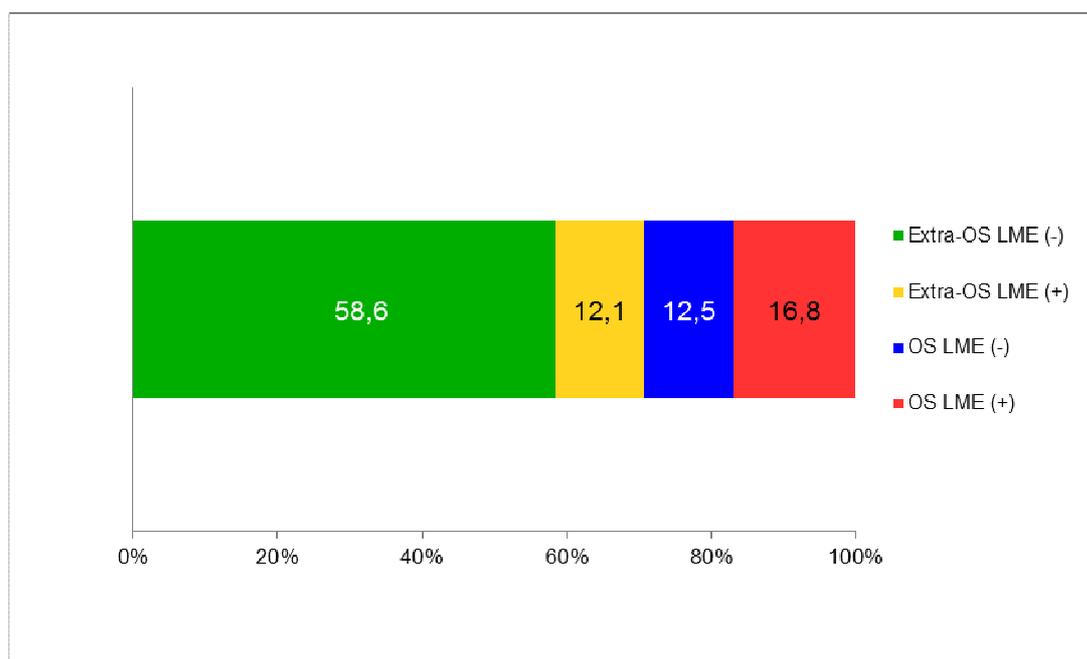


Figure 29 : proportion des différents phénotypes clinico-radiologiques au sein de la cohorte

Tableau 6a : caractéristiques démographiques et cliniques des quatre phénotypes clinico-radiologiques

	Extra-OS LME (-)	OS LME (-)	p	Extra-OS LME (+)	OS LME (+)	p
	n = 164	n = 35		n = 34	n = 47	
Démographiques						
Sexe-ratio (femmes/hommes)	4,1	6,0		2,1	8,4	
Femmes	80,5 %	85,7 %	0,633	67,6 %	89,4 %	0,023
Hommes	19,5 %	14,3 %		32,4 %	10,6 %	
Migrant	57,9 %	57,1 %	1,000	41,2 %	40,4 %	1,000
Non migrant	42,1 %	42,9 %		58,8 %	59,6 %	
Age au début de la maladie (années) :						
Moyenne +/- écarts types	32,8 +/- 10,8	33,5 +/- 10,6	0,738	37,3 +/- 16,4	32,8 +/- 14,1	0,186
Médiane (min-max)	32,0 (14-64)	33,0 (17-53)		35,0 (14-82)	29,0 (14-74)	
Age actuel (années) :						
Moyenne +/- écarts types	44,2 +/- 11,9	43,8 +/- 11,2	0,845	46,0 +/- 15,3	42,8 +/- 13,5	0,325
Médiane (min-max)	45,0 (17-76)	45,0 (21-59)		44,5 (22-85)	43,0 (16-76)	
Durée d'évolution de la maladie (années) :						
Moyenne +/- écarts types	11,1 +/- 9,3	9,9 +/- 8,1	0,483	8,2 +/- 6,6	9,4 +/- 6,8	0,415
Médiane (min-max)	9,0 (0-54)	7,0 (1-35)		6,0 (1-24)	7,0 (1-34)	
Cliniques						
Nombre de poussées :						
Moyenne +/- écarts types	5,0 +/- 3,7	4,7 +/- 3,7	0,662	5,1 +/- 4,7	6,9 +/- 5,4	0,119
Médiane (min-max)	4,0 (2-23)	3,0 (2-20)		3,0 (2-20)	6,0 (2-33)	
Délai P1-P2 (mois) :						
Moyenne +/- écarts types	32,8 +/- 46,8	40,3 +/- 58,0	0,409	24,8 +/- 30,7	21,0 +/- 32,6	0,594
Médiane (min-max)	14,5 (1-317)	15,0 (2-259)		15,5 (2-157)	8,0 (1-192)	
Poussée sévère au cours de l'évolution :						
NO cécitante / bilatérale synchrone	7,3 %	34,3 %	<0,001	20,6 %	91,5 %	<0,001
Paraplégie	3,6 %	0 %	0,593	20,6 %	38,3 %	0,143
Tétraplégie	1,2 %	5,7 %	0,143	14,7 %	25,5 %	0,280
Hémiplégie	1,2 %	2,8 %	0,442	5,9 %	2,1 %	0,569
Coma	0,6 %	0 %	1,000	0 %	2,1 %	1,000
Atteinte bulbaire	2,4 %	0 %	1,000	20,6 %	19,1 %	1,000
Troubles vésico-sphinctériens précoces	8,5 %	2,8 %	0,478	44,1 %	61,7 %	0,175
Pathologie auto-immune associée	4,3 %	8,6%	0,385	5,9 %	14,9 %	0,291

Délai P1-P2 = délai entre les deux premiers événements cliniques ; NO = névrite optique

Tableau 6b : caractéristiques démographiques et cliniques des quatre phénotypes clinico-radiologiques

	Extra-OS LME (-)	Extra-OS LME (+)	p	OS LME (-)	OS LME (+)	p
	n = 164	n = 34		n = 35	n = 47	
Démographiques						
Sexe-ratio (femmes/hommes)	4,1	2,1		6,0	8,4	
Femmes	80,5 %	67,6 %	0,112	85,7 %	89,4 %	0,737
Hommes	19,5 %	32,4 %		14,3 %	10,6 %	
Migrant	57,9 %	41,2 %	0,089	57,1 %	40,4 %	0,180
Non migrant	42,1 %	58,8 %		42,9 %	59,6 %	
Age au début de la maladie (années) :						
Moyenne +/- écarts types	32,8 +/- 10,8	37,3 +/- 16,4	0,049	33,5 +/- 10,6	32,8 +/- 14,1	0,793
Médiane (min-max)	32,0 (14-64)	35,0 (14-82)		33,0 (17-53)	29,0 (14-74)	
Age actuel (années) :						
Moyenne +/- écarts types	44,2 +/- 11,9	46,0 +/- 15,3	0,454	43,8 +/- 11,2	42,8 +/- 13,5	0,726
Médiane (min-max)	45,0 (17-76)	44,5 (22-85)		45,0 (21-59)	43,0 (16-76)	
Durée d'évolution de la maladie (années) :						
Moyenne +/- écarts types	11,1 +/- 9,3	8,2 +/- 6,6	0,086	9,9 +/- 8,1	9,4 +/- 6,8	0,777
Médiane (min-max)	9,0 (0-54)	6,0 (1-24)		7,0 (1-35)	7,0 (1-34)	
Cliniques						
Nombre de poussées :						
Moyenne +/- écarts types	5,0 +/- 3,7	5,1 +/- 4,7	0,926	4,7 +/- 3,7	6,9 +/- 5,4	0,043
Médiane (min-max)	4,0 (2-23)	3,0 (2-20)		3,0 (2-20)	6,0 (2-33)	
Délai P1-P2 (mois) :						
Moyenne +/- écarts types	32,8 +/- 46,8	24,8 +/- 30,7	0,340	40,3 +/- 58,0	21,0 +/- 32,6	0,058
Médiane (min-max)	14,5 (1-317)	15,5 (2-157)		15,0 (2-259)	8,0 (1-192)	
Poussée sévère au cours de l'évolution :						
NO cécitante / bilatérale synchrone	7,3 %	20,6 %	0,026	34,3 %	91,5 %	<0,001
Paraplégie	3,6 %	20,6 %	0,002	0 %	38,3 %	<0,001
Tétraplégie	1,2 %	14,7 %	0,002	5,7 %	25,5 %	0,020
Hémiplégie	1,2 %	5,9 %	0,137	2,8 %	2,1 %	1,000
Coma	0,6 %	0 %	1,000	0 %	2,1 %	1,000
Atteinte bulbaire	2,4 %	20,6 %	<0,001	0 %	19,1 %	0,009
Troubles vésico-sphinctériens précoces	8,5 %	44,1 %	<0,001	2,8 %	61,7 %	<0,001
Pathologie auto-immune associée	4,3 %	5,9 %	0,654	8,6 %	14,9 %	0,504

Délai P1-P2 = délai entre les deux premiers événements cliniques ; NO = névrite optique

Les caractéristiques démographiques et cliniques des quatre groupes sont comparées dans les **Tableaux 6a** et **6b**.

La proportion de femmes était significativement plus importante dans le groupe OS LME (+) par rapport au groupe extra-OS LME (+). La différence entre les groupes OS LME (+) et OS LME (-) n'était pas significative.

Les durées d'évolution de la maladie étaient comparables entre les quatre groupes.

Le nombre de poussées était supérieur et le délai P1-P2 plus court dans le groupe OS LME (+) par rapport au groupe OS LME (-). Les différences par rapport au groupe extra-OS LME (+) n'étaient pas significative.

La fréquence des poussées sévères étaient plus importante parmi les patients OS LME (+) par rapport aux patients des groupes extra-OS LME (+) et OS LME (-). Toutefois, les différences n'étaient pas significatives en terme de paraplégie, de tétraplégie, d'atteinte bulbaire sévère ou de troubles vésico-sphinctériens précoces entre les groupes OS LME (+) et extra-OS LME (+).

Le groupe OS LME (-) a présenté plus de névrite optique sévère que le groupe extra-OS LME (-) mais il n'y avait pas de différence significative en terme de proportion totale de poussée sévère.

A l'inverse, le groupe extra-OS LME (+) a présenté d'avantage de poussée sévère, notamment optique, que le groupe extra-OS LME (-).

Les **Tableaux 7a** et **7b** comparent les caractéristiques paracliniques des quatre groupes.

Concernant les données du LCR, le groupe extra-OS LME (-) avait significativement plus de BOC que le groupe OS LME (-), et le groupe extra-OS LME (+) une tendance à avoir un index IgG plus fréquemment élevé que le groupe OS LME (+). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes extra-OS LME (-) et extra-OS LME (+).

L'IgG-NMO était plus fréquente dans le groupe OS LME (+) par rapport aux groupes extra-OS LME (+) et OS LME (-). La proportion de patients séropositifs était plus importante dans le groupe extra-OS LME (+) par rapport au groupe extra-OS LME (-).

Il n'y avait pas de différence significative entre les quatre groupes concernant les allèles HLA.

Sur le plan radiologique, les critères de Barkhof étaient plus fréquemment réunis dans le groupe extra-OS LME (-) par rapport au groupe OS LME (-) et dans le groupe extra-OS LME (+) par rapport au groupe OS LME (+). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes extra-OS LME (+) et extra-OS LME (-). En revanche, les patients du groupe OS LME (-) remplissaient plus fréquemment les critères que ceux du groupe OS LME (+).

Les lésions cérébrales atypiques étaient plus fréquentes dans le groupe extra-OS LME (+) que dans le groupe extra-OS LME (-).

L'IRM médullaire retrouvait d'avantage d'atrophie dans le groupe OS LME (+) que dans les groupes extra-OS LME (+) et OS LME (-). Par rapport aux patients du groupe extra-OS LME (-), un œdème, une cavitation ou une atrophie médullaire étaient plus fréquents chez les patients extra-OS LME (+).

Tableau 7a : caractéristiques paracliniques des quatre phénotypes clinico-radiologiques

	Extra-OS LME (-)	OS LME (-)	p	Extra-OS LME (+)	OS LME (+)	p
	n = 164	n = 35		n = 34	n = 47	
Biologiques						
Index IgG augmenté (>0,7)	63,9 % (69/108)	45,5 % (10/22)	0,150	53,9 % (7/13)	25,0 % (8/32)	0,086
BOC	72,7 % (80/110)	42,9 % (9/21)	0,011	53,3 % (8/15)	33,3 % (12/36)	0,219
IgG-NMO positive	10 % (9/95)	9,4 % (3/32)	1,000	27,3 % (9/33)	74,3 % (26/35)	<0,001
Typage HLA :						
HLA DRB1*3	26,7 % (31/116)	7,4 % (2/27)	0,173	44,0 % (11/25)	27,8 % (10/36)	0,201
HLA DRB1*15	33,6% (39/116)	40,7 % (11/27)		24,0 % (6/25)	19,4% (7/36)	
Radiologiques						
Dernière IRM médullaire :						
Œdème médullaire	0,6 % (1/164)	0 % (0/35)	1,000	24,2 % (8/33)	19,6 % (9/46)	0,782
Cavitation médullaire	0 % (0/164)	0 % (0/35)	/	6,1 % (2/33)	10,9 % (5/46)	0,693
Atrophie médullaire	1,8 % (3/164)	0 % (0/35)	1,000	18,2 % (6/33)	43,5 % (20/46)	0,028
Dernière IRM cérébrale :						
Critères de Barkhof (+)	74,2 % (121/163)	45,7 % (16/35)	0,002	66,7 % (22/33)	12,8 % (6/47)	<0,001
Lésions cérébrales atypiques	2,4 % (4/163)	5,7 % (2/35)	0,287	12,1 % (4/33)	17,0 % (8/47)	0,752

BOC = bandes oligoclonales

Tableau 7b : caractéristiques paracliniques des quatre phénotypes clinico-radiologiques

	Extra-OS LME (-)	Extra-OS LME (+)	p	OS LME (-)	OS LME (+)	p
	n = 164	n = 34		n = 35	n = 47	
Biologiques						
Index IgG augmenté (>0,7)	63,9 % (69/108)	53,9 % (7/13)	0,549	45,5 % (10/22)	25,0 % (8/32)	0,148
BOC	72,7 % (80/110)	53,3 % (8/15)	0,139	42,9 % (9/21)	33,3 % (12/36)	0,572
IgG-NMO positive	10 % (9/95)	27,3 % (9/33)	0,019	9,4 % (3/32)	74,3 % (26/35)	<0,001
Typage HLA :						
HLA DRB1*3	26,7 % (31/116)	44,0 % (11/25)	0,337	7,4 % (2/27)	27,8 % (10/36)	0,051
HLA DRB1*15	33,6% (39/116)	24,0 % (6/25)		40,7 % (11/27)	19,4% (7/36)	
Radiologiques						
Dernière IRM médullaire :						
Œdème médullaire	0,6 % (1/164)	24,2 % (8/33)	<0,001	0 % (0/35)	19,6 % (9/46)	0,009
Cavitation médullaire	0 % (0/164)	6,1 % (2/33)	0,027	0 % (0/35)	10,9 % (5/46)	0,066
Atrophie médullaire	1,8 % (3/164)	18,2 % (6/33)	0,001	0 % (0/35)	43,5 % (20/46)	<0,001
Dernière IRM cérébrale :						
Critères de Barkhof (+)	74,2 % (121/163)	66,7 % (22/33)	0,394	45,7 % (16/35)	12,8 % (6/47)	0,001
Lésions cérébrales atypiques	2,4 % (4/163)	12,1 % (4/33)	0,029	5,7 % (2/35)	17,0 % (8/47)	0,177

BOC = bandes oligoclonales

Les données thérapeutiques et pronostiques sont comparées dans les **Tableaux 8a, 8b** et la **Figure 30**.

La proportion de patients jamais traités ou traités par immunomodulateurs était significativement supérieure dans le groupe OS LME (-) par rapport au groupe extra-OS LME (-). Toujours dans ce groupe, la proportion de patients traités par immunosuppresseurs était significativement plus faible que celle du groupe OS LME (+).

Les patients du groupe extra-OS LME (+) avaient reçu plus de traitement immunomodulateur que ceux du groupe OS LME (+) et plus de traitement immunosuppresseur que ceux du groupe extra-OS LME (-).

Le délai entre la première poussée et l'introduction d'un traitement de fond était beaucoup plus courte dans le groupe extra-OS LME (+) par rapport au groupe extra-OS LME (-), mais il n'y avait pas de différence avec le groupe OS LME (+). Ce délai avait tendance à être plus court dans le groupe OS LME (+) par rapport au groupe OS LME (-) mais sans atteindre le seuil de significativité.

Le recours aux échanges plasmatiques a été plus fréquent dans le groupe extra-OS LME (+) que dans le groupe extra-OS LME (-), mais il n'y avait pas de différence avec le groupe OS LME (+). En revanche, cette proportion était plus importante dans le groupe OS LME (+) comparativement au groupe OS LME (-).

Le score EDSS du groupe extra-OS LME (-) était plus élevé que celui du groupe OS LME (-), mais inférieur à celui des patients extra-OS LME (+) ayant un SF pyramidal et sensitif supérieur. Il n'y avait pas de différence significative concernant les EDSS des groupes extra-OS LME (+) et OS LME (+). Enfin, l'EDSS des patients du groupe OS LME (+) était plus élevé que celui des patients OS LME (-).

Le taux de décès était de 25.5% dans le groupe OS LME (+), alors qu'il était inférieur à 1% dans le groupe extra-OS LME (-).

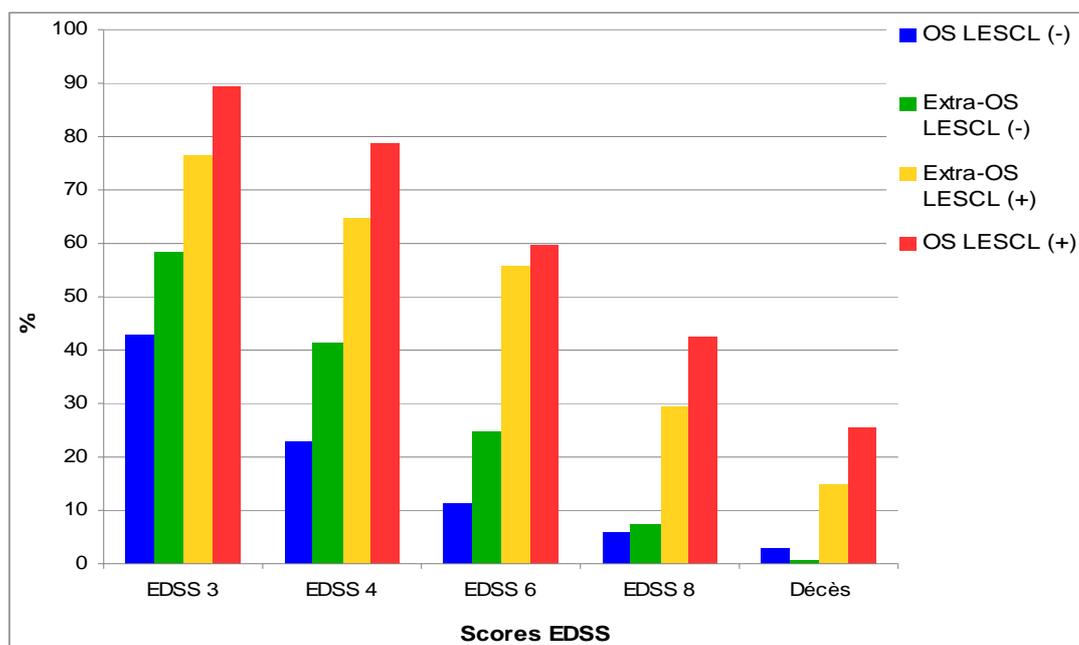


Figure 30 : handicap irréversible et décès selon le phénotype clinico-radiologique

Tableau 8a : caractéristiques thérapeutiques et pronostiques des quatre phénotypes clinico-radiologiques

	Extra-OS LME (-) n = 164	OS LME (-) n = 35	p	Extra-OS LME (+) n = 34	OS LME (+) n = 47	p
Thérapeutiques						
Traitement reçu au cours de l'évolution :						
Aucun	20,1 %	37,1 %	0,045	11,8 %	23,4 %	0,250
Traitement immunomodulateur	67,7 %	42,8 %	0,007	47,1 %	23,4 %	0,033
Traitement immunosuppresseur sélectif	26,8 %	14,3 %	0,135	14,7 %	6,4 %	0,270
Traitement immunosuppresseur	18,3 %	14,3 %	0,807	61,8 %	70,2 %	0,479
Délai P1-traitement (mois) :						
Moyenne +/- écarts types	60,7 +/- 78,0	60,5 +/- 62,5	0,994	29,3 +/- 42,0	43,4 +/- 70,5	0,340
Médiane (min-max)	35,0 (0-504)	31,0 (3-204)		12,0 (1-197)	13,0 (0-360)	
Poussée traitée par échanges plasmatiques	3,7 %	8,6 %	0,197	29,4 %	46,8 %	0,167
Pronostiques						
EDSS population totale	3,5 (0-10)	2,5 (0-10)	0,016	6,25 (0-10)	6,0 (0-10)	0,272
Sujets vivants :						
EDSS	n = 161 3,5 (0-9)	n = 34 2,25 (0-8)	0,007	n = 29 5,5 (0-9)	n = 35 5,0 (0-9)	0,710
SF pyramidal	1,0 (0-5)	1,0 (0-6)	0,234	2,0 (0-6)	2,0 (0-6)	0,972
SF sensitif	0 (0-5)	0 (0-4)	0,586	3,0 (0-5)	3,0 (0-6)	0,742
SF optique	0 (0-6)	1 (0-6)	<0,001	0 (0-6)	5,0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral	0 (0-5)	0 (0-3)	0,003	0 (0-3)	0 (0-1)	0,126
SF cervelet	0 (0-5)	0 (0-0)	<0,001	0 (0-4)	0 (0-0)	0,001
SF sphinctérien	0 (0-5)	0 (0-4)	0,025	2,0 (0-6)	2,0 (0-6)	0,299
SF cognitif	0 (0-5)	0 (0-0)	<0,001	0 (0-4)	0 (0-3)	0,006

P1 = première poussée ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel EDSS en médiane (min-max)

Tableau 8b : caractéristiques thérapeutiques et pronostiques des quatre phénotypes clinico-radiologiques

	Extra-OS LME (-)	Extra-OS LME (+)	p	OS LME (-)	OS LME (+)	p
	n = 164	n = 34		n = 35	n = 47	
Thérapeutiques						
Traitement reçu au cours de l'évolution :						
Aucun	20,1 %	11,8 %	0,337	37,1 %	23,4 %	0,222
Traitement immunomodulateur	67,7 %	47,1 %	0,030	42,8 %	23,4 %	0,092
Traitement immunosuppresseur sélectif	26,8 %	14,7 %	0,190	14,3 %	6,4 %	0,277
Traitement immunosuppresseur	18,3 %	61,8 %	<0,001	14,3 %	70,2 %	<0,001
Délai P1-traitement (mois) :						
Moyenne +/- écarts types	60,7 +/- 78,0	29,3 +/- 42,0	0,034	60,5 +/- 62,5	43,4 +/- 70,5	0,352
Médiane (min-max)	35,0 (0-504)	12,0 (1-197)		31,0 (3-204)	13,0 (0-360)	
Poussée traitée par échanges plasmatiques	3,7 %	29,4 %	<0,001	8,6 %	46,8 %	<0,001
Pronostiques						
EDSS population totale	3,5 (0-10)	6,25 (0-10)	0,001	2,5 (0-10)	6,0 (0-10)	<0,001
Sujets vivants :	n = 161	n = 29		n = 34	n = 35	
EDSS	3,5 (0-9)	5,5 (0-9)	0,023	2,25 (0-8)	5,0 (0-9)	<0,001
SF pyramidal	1,0 (0-5)	2,0 (0-6)	0,022	1,0 (0-6)	2,0 (0-6)	0,005
SF sensitif	0 (0-5)	3,0 (0-5)	0,001	0 (0-4)	3,0 (0-6)	0,015
SF optique	0 (0-6)	0 (0-6)	0,316	1 (0-6)	5,0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral	0 (0-5)	0 (0-3)	0,281	0 (0-3)	0 (0-1)	0,559
SF cervelet	0 (0-5)	0 (0-4)	0,423	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000
SF sphinctérien	0 (0-5)	2,0 (0-6)	0,084	0 (0-4)	2,0 (0-6)	<0,001
SF cognitif	0 (0-5)	0 (0-4)	0,589	0 (0-0)	0 (0-3)	0,083

P1 = première poussée ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel EDSS en médiane (min-max)

3.2. Inclusion des critères de Wingerchuk 2006

Nous avons ensuite affiné la classification précédente en incluant les critères diagnostics de Wingerchuk pour la NMO afin d'isoler les patients présentant une NMO.

Les quatre groupes étaient alors définis comme :

- groupe 1 : systématisation extra-optico-spinale LME (-) Wingerchuk (-);
- groupe 2 : systématisation extra-optico-spinale LME (+) Wingerchuk (-);
- groupe 3 : systématisation optico-spinale LME (-) Wingerchuk (-);
- groupe 4 : spectre NMO incluant tous les patients NMO ayant les critères de Wingerchuk 2006 et tous les syndromes à haut risque de NMO. Les patients de ce groupe n'avaient pas tous une présentation clinique OS ni un antécédent de LME.

Le total de ces quatre groupes se portait à 281 patients, soit un patient supplémentaire par rapport à la classification précédente. Ce patient pour lequel la donnée LME était manquante a été classé dans le groupe Spectre NMO car il remplissait les critères de Wingerchuk.

La **Figure 31** représente la proportion de ces quatre phénotypes au sein de la population globale.

Comme précédemment, nous avons comparé les groupes deux à deux.

Nous avons comparé le groupe 1 avec les groupes 2 et 3; et le groupe 4 avec les groupes 2 et 3.

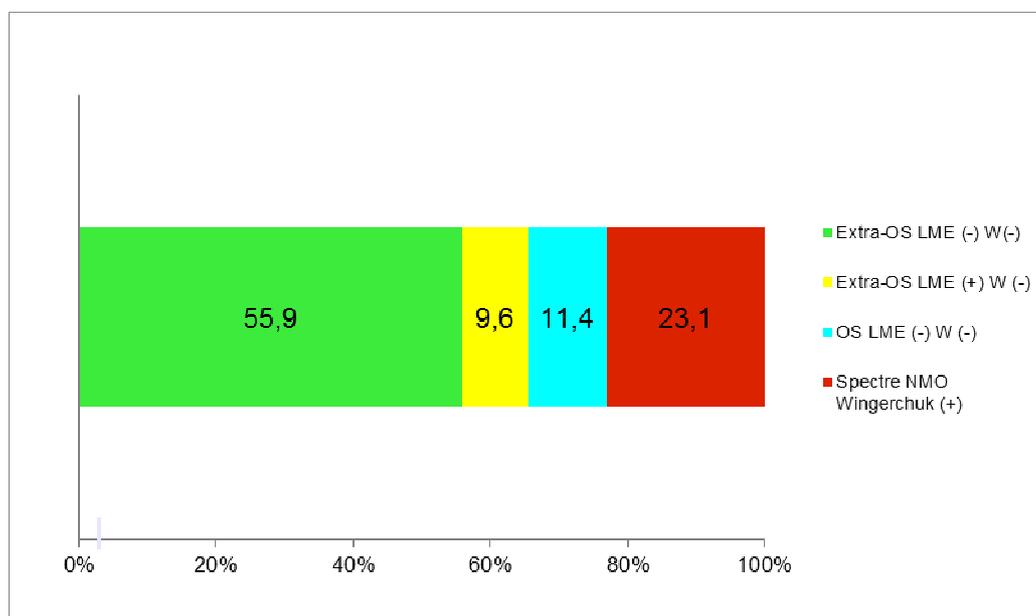


Figure 31 : proportion des quatre phénotypes finaux au sein de la cohorte

Les **Tableaux 9a et 9b** présentent les caractéristiques démographiques et cliniques des quatre groupes.

D'un point de vue démographique, la proportion de femmes présentait un gradient ascendant de fréquence entre les quatre groupes, allant dans l'ordre croissant du groupe 2 jusqu'au groupe spectre NMO. La différence était d'ailleurs significative entre ces deux groupes.

La proportion de migrants augmentait de manière croissante du groupe spectre NMO au groupe 3 ($p = 0.031$), avec des fréquences intermédiaires pour les groupes 1 et 2.

La durée d'évolution était comparable entre le groupe 1 et les groupes 2 et 3, mais plus courte dans le groupe 4 par rapport au groupe 3. La différence n'était pas significative entre les groupes 2 et 4.

Même si les différences n'étaient pas significatives, on observait également un gradient ascendant du nombre de poussées du groupe 3 au groupe spectre NMO, mais le délai P1-P2 était nettement plus court dans le groupe spectre NMO que dans les groupes 3 et 1.

De même, on note un gradient ascendant de fréquence de poussées sévères incluant les poussées motrices tétraplégiantes avec dans l'ordre croissant groupe 1, groupe 3, groupe 2 puis groupe spectre NMO. Le niveau de significativité était atteint pour les différences entre le groupe spectre NMO et les groupes 2 et 3.

Par rapport au groupe 2, le groupe spectre NMO démontrait une fréquence de NO et d'atteinte bulbaire sévères plus importante, mais il n'y avait pas de différence en terme de paraplégie, tétraplégie, troubles vésico-sphinctériens.

Le groupe 2 présentait une fréquence totale de poussée sévère, une fréquence de névrite optique sévère et une fréquence de paraplégie plus importante que le groupe 1.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes 1 et 3.

Il n'y avait pas de différence significative entre les quatre groupes concernant les antécédents de pathologie dysimmunitaire associée.

Tableau 9a : caractéristiques démographiques et cliniques des quatre phénotypes finaux

	Extra-OS LME (-) W(-)	Extra-OS LME (+) W (-)		OS LME (-) W (-)	Spectre NMO W (+)	
	Groupe 1	Groupe 2	P	Groupe 3	Groupe 4	P
	n = 157	n = 27		n = 32	n = 65	
Démographiques						
Sexe-ratio (femmes/hommes)	3,9	2,0		5,4	8,3	
Femmes	79,6 %	66,7 %	0,140	84,4 %	89,2 %	0,523
Hommes	20,4 %	33,3 %		15,6 %	10,8 %	
Migrant	58,6 %	51,9 %	0,533	59,4 %	35,4 %	0,031
Non migrant	41,4 %	48,1 %		40,6 %	64,6 %	
Age au début de la maladie (années)						
Moyenne +/- écarts types	32,6 +/- 10,8	32,1 +/- 13,6		34,1 +/- 10,8	35,5 +/- 15,2	
Médiane (min-max)	32,0 (14-64)	29,0 (14-60)	0,597	34,0 (17-53)	33,0 (14-82)	0,960
Age actuel (années) :						
Moyenne +/- écarts types	44,1 +/- 12,0	42,9 +/- 13,6		44,8 +/- 10,9	43,9 +/- 14,3	
Médiane (min-max)	45,0 (17-76)	41,0 (22-72)	0,540	45,0 (21-59)	43,0 (16-85)	0,468
Durée d'évolution de la maladie (années)						
Moyenne +/- écarts types	11,3 +/- 9,4	10,5 +/- 7,1		10,3 +/- 8,3	8 +/- 6	
Médiane (min-max)	9,0 (0-54)	10,0 (1-24)	0,991	7,0 (1-35)	6 (1,34)	<0,001
Cliniques						
Nombre de poussées :						
Moyenne +/- écarts types	5,1 +/- 3,8	5,8 +/- 5,0		4,9 +/- 3,8	6,0 +/- 5,0	
Médiane (min-max)	4,0 (2-23)	4,0 (2-20)	0,880	3,0 (2-20)	5,0 (2-33)	0,151
Délai P1-P2 (mois) :						
Moyenne +/- écarts types	33,9 +/- 47,5	29,1 +/- 34,5		42,8 +/- 60,1	17,7 +/- 27,6	
Médiane (min-max)	16,0 (1-317)	17,0 (3-157)	0,751	17,0 (2-259)	9,0 (1-192)	0,018
Poussée sévère au cours de l'évolution						
NO cécitante / bilatérale synchrone	4,5 %	25,9 %	0,001	28,1 %	80,0 %	<0,001
Paraplégie	3,2 %	14,8 %	0,028	0 %	35,4 %	<0,001
Tétraplégie	1,3 %	7,4 %	0,103	3,1 %	26,2 %	0,005
Hémiplégie	1,3 %	0 %	1,000	0 %	6,2 %	0,299
Coma	0,6 %	0 %	1,000	0 %	1,5 %	1,000
Atteinte bulbaire	1,9 %	3,7 %	0,473	0 %	24,6 %	0,001
Troubles vésico-sphinctériens précoces	8,3 %	33,3 %	0,001	37,5 %	56,9 %	<0,001
Pathologie auto-immune associée	4,5 %	3,7 %	1,000	9,4%	12,3 %	1,000

Délai P1-P2 = délai entre les deux premiers événements cliniques ; NO = névrite optique ; W = critères de Wingerchuk 2006 pour la NMO

Tableau 9b : caractéristiques démographiques et cliniques des quatre phénotypes finaux

	Extra-OS LME (-) W(-)	OS LME (-) W (-)		Extra-OS LME (+) W (-)	Spectre NMO W (+)	
	Groupe 1	Groupe 3	P	Groupe 2	Groupe 4	P
	n = 157	n = 32		n = 27	n = 65	
Démographiques						
Sexe-ratio (femmes/hommes)	3,9	5,4		2,0	8,3	
Femmes	79,6 %	84,4 %	0,632	66,7 %	89,2 %	0,015
Hommes	20,4 %	15,6 %		33,3 %	10,8 %	
Migrant	58,6 %	59,4 %	1,000	51,9 %	35,4 %	0,166
Non migrant	41,4 %	40,6 %		48,1 %	64,6 %	
Age au début de la maladie (années)						
Moyenne +/- écarts types	32,6 +/- 10,8	34,1 +/- 10,8		32,1 +/- 13,6	35,5 +/- 15,2	
Médiane (min-max)	32,0 (14-64)	34,0 (17-53)	0,421	29,0 (14-60)	33,0 (14-82)	0,330
Age actuel (années) :						
Moyenne +/- écarts types	44,1 +/- 12,0	44,8 +/- 10,9		42,9 +/- 13,6	43,9 +/- 14,3	
Médiane (min-max)	45,0 (17-76)	45,0 (21-59)	0,551	41,0 (22-72)	43,0 (16-85)	0,774
Durée d'évolution de la maladie (années)						
Moyenne +/- écarts types	11,3 +/- 9,4	10,3 +/- 8,3		10,5 +/- 7,1	8 +/- 6	
Médiane (min-max)	9,0 (0-54)	7,0 (1-35)	0,610	10,0 (1-24)	6 (1,34)	0,092
Cliniques						
Nombre de poussées :						
Moyenne +/- écarts types	5,1 +/- 3,8	4,9 +/- 3,8		5,8 +/- 5,0	6,0 +/- 5,0	
Médiane (min-max)	4,0 (2-23)	3,0 (2-20)	0,776	4,0 (2-20)	5,0 (2-33)	0,386
Délai P1-P2 (mois) :						
Moyenne +/- écarts types	33,9 +/- 47,5	42,8 +/- 60,1		29,1 +/- 34,5	17,7 +/- 27,6	
Médiane (min-max)	16,0 (1-317)	17,0 (2-259)	0,626	17,0 (3-157)	9,0 (1-192)	0,016
Poussée sévère au cours de l'évolution						
NO cécitante / bilatérale synchrone	4,5 %	28,1 %	<0,001	25,9 %	80,0 %	<0,001
Paraplégie	3,2 %	0 %	0,591	14,8 %	35,4 %	0,077
Tétraplégie	1,3 %	3,1 %	0,429	7,4 %	26,2 %	0,050
Hémiplégie	1,3 %	0 %	1,000	0 %	6,2 %	0,317
Coma	0,6 %	0 %	1,000	0 %	1,5 %	1,000
Atteinte bulbaire	1,9 %	0 %	1,000	3,7 %	24,6 %	0,019
Troubles vésico-sphinctériens précoces	8,3 %	37,5 %	0,471	33,3 %	56,9 %	0,066
Pathologie auto-immune associée	4,5 %	9,4%	0,377	3,7 %	12,3 %	0,274

Délai P1-P2 = délai entre les deux premiers événements cliniques ; NO = névrite optique. W = critères de Wingerchuk 2006 pour la NMO

Les **Tableaux 10a** et **10b** présentent les données biologiques et radiologiques des quatre groupes.

Concernant les données du LCR, les groupes 2 et 3 présentaient plus fréquemment une augmentation de l'index IgG par rapport au spectre NMO. On retrouvait un gradient ascendant de fréquence de BOC avec dans l'ordre croissant, le groupe spectre NMO, le groupe 3, le groupe 2 et le groupe 1. Le niveau de significativité était atteint entre le groupe 2 et le groupe spectre NMO, et entre les groupes 1 et 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2.

Aucun patient des groupes 2 et 3 n'était séropositif pour l'IgG-NMO.

Concernant le typage HLA, l'allèle DRB1*15 était plus fréquente dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe spectre NMO. Inversement, l'allèle DRB1*03 était plus fréquente dans le groupe spectre NMO par rapport aux groupes 2 et 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1, 2 et 3.

L'IRM médullaire des patients du groupe spectre NMO était plus fréquemment pathologique que celle des patients du groupe 3 avec une fréquence d'œdème et d'atrophie médullaire supérieure. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 2 et spectre NMO.

De même, l'IRM médullaire dans le groupe 2 retrouvait plus fréquemment un œdème ou une atrophie que dans le groupe 1. Il n'y avait pas de différence entre les groupes 1 et 3.

La proportion d'IRM cérébrale remplissant les critères de Barkhof se distribuait selon un gradient croissant avec dans l'ordre, les groupes spectre NMO, 3, 1 puis 2. Cette différence était significative pour le groupe spectre NMO par rapport aux groupes 2 et 3. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 2, mais la proportion d'IRM cérébrale Barkhof (+) était plus élevée dans le groupe 1 par rapport au groupe 3.

Enfin, il n'y avait pas de différence statistique entre les quatre groupes concernant la fréquence des lésions cérébrales atypiques.

Tableau 10a : caractéristiques paracliniques des quatre phénotypes finaux

	Groupe 1 n = 157	Groupe 2 n = 27	p	Groupe 3 n = 32	Groupe 4 n = 65	p
Biologiques						
Index IgG augmenté (>0,7)	65,4 % (68/104)	66,7 % (8/12)	1,000	50,0 % (10/20)	20,5 % (8/39)	0,035
BOC	74,5 % (79/106)	72,7 % (8/11)	1,000	47,4 % (9/19)	27,7 % (13/47)	0,154
IgG-NMO positive	3,4 % (3/89)	0 % (0/26)	1,000	0 % (0/29)	86,3 % (44/51)	<0,001
Typage HLA :						
HLA DRB1*15	33,6 % (38/113)	42,9 % (9/21)	0,728	40,0 % (10/25)	13,0 % (6/46)	0,004
HLA DRB1*3	26,6 % (30/113)	23,8 % (5/21)		8,0 % (2/25)	37,0 % (17/46)	
Radiologiques						
Dernière IRM médullaire :						
Œdème médullaire	0,6 % (1/157)	19,2 % (5/26)	<0,001	0 % (0/32)	19,1 % (12/63)	0,007
Cavitation médullaire	0 % (0/157)	3,9 % (1/26)	0,142	0 % (0/32)	9,5 % (6/63)	0,094
Atrophie médullaire	1,3 % (2/157)	15,4 % (4/22)	0,004	0 % (0/32)	36,5 % (23/63)	<0,001
Dernière IRM cérébrale :						
Critères de Barkhof (+)	77,6 % (121/156)	92,3 % (24/26)	0,114	50,0 % (16/32)	6,2 % (4/65)	<0,001
Lésions cérébrales atypiques	1,9 % (3/156)	7,7 % (2/26)	0,150	6,3 % (2/32)	16,9 % (11/65)	0,209

BOC = bandes oligoclonales

Tableau 10b : caractéristiques paracliniques des quatre phénotypes finaux

	Groupe 1 n = 157	Groupe 3 n = 32	p	Groupe 2 n = 27	Groupe 4 n = 65	p
Biologiques						
Index IgG augmenté (>0,7)	65,4 % (68/104)	50,0 % (10/20)	0,213	66,7 % (8/12)	20,5 % (8/39)	0,005
BOC	74,5 % (79/106)	47,4 % (9/19)	0,027	72,7 % (8/11)	27,7 % (13/47)	0,012
IgG-NMO positive	3,4 % (3/89)	0 % (0/29)	1,000	0 % (0/26)	86,3 % (44/51)	<0,001
Typage HLA :						
HLA DRB1*15	33,6 % (38/113)	40,0 % (10/25)	0,215	42,9 % (9/21)	13,0 % (6/46)	0,016
HLA DRB1*3	26,6 % (30/113)	8,0 % (2/25)		23,8 % (5/21)	37,0 % (17/46)	
Radiologiques						
Dernière IRM médullaire :						
Œdème médullaire	0,6 % (1/157)	0 % (0/32)	1,000	19,2 % (5/26)	19,1 % (12/63)	1,000
Cavitation médullaire	0 % (0/157)	0 % (0/32)	/	3,9 % (1/26)	9,5 % (6/63)	0,668
Atrophie médullaire	1,3 % (2/157)	0 % (0/32)	1,000	15,4 % (4/22)	36,5 % (23/63)	0,075
Dernière IRM cérébrale :						
Critères de Barkhof (+)	77,6 % (121/156)	50,0 % (16/32)	0,004	92,3 % (24/26)	6,2 % (4/65)	<0,001
Lésions cérébrales atypiques	1,9 % (3/156)	6,3 % (2/32)	0,201	7,7 % (2/26)	16,9 % (11/65)	0,335

BOC = bandes oligoclonales

Les **Tableaux 11a** et **11b** comparent les caractéristiques thérapeutiques des quatre groupes.

Le délai entre la première poussée et l'introduction d'un traitement de fond était nettement plus court dans le groupe spectre NMO par rapport au groupe 3, mais n'était pas significativement différent par rapport au groupe 2.

Les patients du groupe spectre NMO ont reçu plus d'immunosuppresseurs et moins d'immunomodulateurs que ceux du groupe 3. Par rapport aux patients du groupe 2, la différence est significative pour les traitements immunomodulateurs, mais pas pour les traitements immunosuppresseurs.

Les patients du groupe 2 ont reçu plus d'immunosuppresseurs que ceux du groupe 1.

Dans le groupe 3, les patients ont reçu moins de traitements immunomodulateurs, et la proportion de patients jamais traités avait tendance à être plus importante par rapport au groupe spectre NMO.

Concernant les échanges plasmatiques, la proportion de patients ayant été traités était plus importante dans le groupe spectre NMO par rapport aux groupes 2 et 3. Il n'y avait pas de différence entre les groupes 1, 2 et 3.

Les **Tableaux 11a**, **11b**, **12** et les **Figures 32** et **33** présentent les caractéristiques pronostiques des quatre groupes.

L'EDSS du groupe spectre NMO était supérieur à celui du groupe 3, avec des scores fonctionnels pyramidaux, sensitif, optique et sphinctérien plus élevé. Il n'y avait pas de différence entre les groupes 2 et spectre NMO, sauf pour le SF optique plus élevé dans le groupe spectre NMO, et les scores fonctionnels cérébelleux et cognitif plus élevés dans le groupe 2.

L'EDSS du groupe 2 était supérieur à celui du groupe 1. L'EDSS du groupe 3 était plus faible que celui du groupe 1, avec notamment un score fonctionnel sphinctérien plus bas.

Concernant la mortalité, son taux s'élevait à 23.1% dans le groupe spectre NMO, 11.1% dans le groupe 2, 3.1% dans le groupe 3 et était inférieur à 1% dans le groupe 1.

Le risque de survenue d'un handicap était plus important pour les patients des groupes 2 et spectre NMO. Le risque de décès précoce était plus important dans le groupe spectre NMO.

Au total, l'accumulation du handicap s'effectuait selon un gradient croissant groupe 3, groupe 1, groupe 2 et groupe spectre NMO, superposable au gradient observé pour le nombre de poussées.

Les phénotypes OS LME (-) et spectre NMO étaient respectivement les moins et plus sévères.

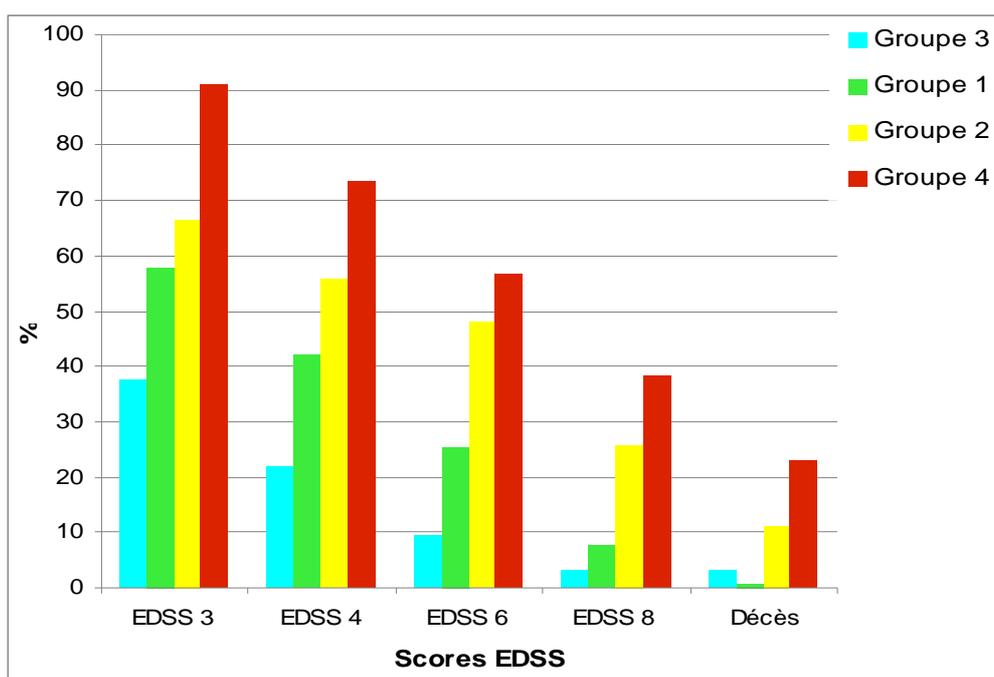


Figure 32 : handicap irréversible et décès en fonction des quatre phénotypes finaux

Tableau 11a : caractéristiques thérapeutiques et pronostiques des quatre phénotypes finaux

	Groupe 1 n = 157	Groupe 2 n = 27	p	Groupe 3 n = 32	Groupe 4 n = 65	p
Thérapeutiques						
Traitement reçu au cours de l'évolution :						
Aucun	19,1 %	11,1 %	0,421	34,4 %	27,7 %	0,638
Traitement immunomodulateur	70,1 %	63,0 %	0,502	46,9 %	16,9 %	0,003
Traitement immunosuppresseur sélectif	28,0 %	25,9 %	1,000	15,6 %	1,5 %	0,014
Traitement immunosuppresseur	17,2 %	55,6 %	<0,001	12,5 %	67,7 %	<0,001
Délai P1-traitement (mois)						
Moyenne +/- écarts types	61,9 +/- 78,8	42,3 +/- 57,7		62,0 +/- 63,7	32,9 +/- 57,6	
Médiane (min-max)	35,0 (0-504)	14,5 (1-206)	0,206	31,0 (3-204)	11,0 (0-360)	0,013
Poussée traitée par échanges plasmatiques	1,9 %	3,7 %	0,473	9,4 %	52,3 %	<0,001
Pronostiques						
EDSS population totale	3,5 (0-10)	5,5 (0-10)	0,043	1,75 (0-10)	6,0 (0-10)	<0,001
Sujets vivants :	n = 154	n = 24		n = 31	n = 50	
EDSS	3,5 (0-9)	5,5 (0-9)	0,215	1,5 (0-6)	4,0 (0-9)	<0,001
SF pyramidal	1,0 (0-5)	1,5 (0-6)	0,170	1,0 (0-3)	2,0 (0-6)	0,019
SF sensitif	0 (0-5)	2,0 (0-4)	0,113	0 (0-3)	2,0 (0-6)	0,013
SF optique	0 (0-5)	0 (0-6)	0,143	1,0 (0-6)	5,0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral	0 (0-5)	0 (0-3)	0,414	0 (0-0)	0 (0-3)	0,109
SF cervelet	0 (0-5)	0 (0-4)	0,777	0 (0-0)	0 (0-2)	0,431
SF sphinctérien	0 (0-5)	2,0 (0-6)	0,104	0 (0-2)	2,0 (0-6)	0,001
SF cognitif	0 (0-5)	1,0 (0-4)	0,430	0 (0-0)	0 (0-3)	0,167

P1 = première poussée ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel
EDSS en médiane (min-max)

Tableau 11b : caractéristiques thérapeutiques et pronostiques des quatre phénotypes finaux

	Groupe 1 n = 157	Groupe 3 n = 32	p	Groupe 2 n = 27	Groupe 4 n = 65	p
Thérapeutiques						
Traitement reçu au cours de l'évolution :						
Aucun	19,1 %	34,4 %	0,063	11,1 %	27,7 %	0,106
Traitement immunomodulateur	70,1 %	46,9 %	0,014	63,0 %	16,9 %	<0,001
Traitement immunosuppresseur sélectif	28,0 %	15,6 %	0,186	25,9 %	1,5 %	0,001
Traitement immunosuppresseur	17,2 %	12,5 %	0,610	55,6 %	67,7 %	0,341
Délai P1-traitement (mois)						
Moyenne +/- écarts types	61,9 +/- 78,8	62,0 +/- 63,7		42,3 +/- 57,7	32,9 +/- 57,6	
Médiane (min-max)	35,0 (0-504)	31,0 (3-204)	0,590	14,5 (1-206)	11,0 (0-360)	0,405
Poussée traitée par échanges plasmatiques	1,9 %	9,4 %	0,062	3,7 %	52,3 %	<0,001
Pronostiques						
EDSS population totale	3,5 (0-10)	1,75 (0-10)	0,006	5,5 (0-10)	6,0 (0-10)	0,131
Sujets vivants :	n = 154	n = 31		n = 24	n = 50	
EDSS	3,5 (0-9)	1,5 (0-6)	0,002	5,5 (0-9)	4,0 (0-9)	0,417
SF pyramidal	1,0 (0-5)	1,0 (0-3)	0,138	1,5 (0-6)	2,0 (0-6)	0,995
SF sensitif	0 (0-5)	0 (0-3)	0,475	2,0 (0-4)	2,0 (0-6)	0,633
SF optique	0 (0-5)	1,0 (0-6)	<0,001	0 (0-6)	5,0 (0-6)	<0,001
SF tronc cérébral	0 (0-5)	0 (0-0)	0,001	0 (0-3)	0 (0-3)	0,130
SF cervelet	0 (0-5)	0 (0-0)	<0,001	0 (0-4)	0 (0-2)	<0,001
SF sphinctérien	0 (0-5)	0 (0-2)	0,016	2,0 (0-6)	2,0 (0-6)	0,627
SF cognitif	0 (0-5)	0 (0-0)	<0,001	1,0 (0-4)	0 (0-3)	<0,001

P1 = première poussée ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; SF = score fonctionnel EDSS en médiane (min-max)

Tableau 12 : probabilité de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du phénotype

	Médiane (ans)	1 an (%)	3 ans (%)	5 ans (%)	8 ans (%)	p
EDSS 3						
Groupe 1	10,0	15	25	35	46	< 0,001
Groupe 2	3,0	33	53	57	68	
Groupe 3	15,0	12	16	22	33	
Groupe 4	0,15	71	80	87	96	
EDSS 4						
Groupe 1	14	7	13	21	33	< 0,001
Groupe 2	7	18	38	42	61	
Groupe 3	28	0	7	12	19	
Groupe 4	2	48	61	75	77	
EDSS 6						
Groupe 1	23	3	6	11	20	< 0,001
Groupe 2	11	15	23	37	43	
Groupe 3	28	0	0	0	7	
Groupe 4	6	22	38	49	57	
EDSS 8						
Groupe 1	/	1	1	2	2	< 0,001
Groupe 2	16	6	23	31	49	
Groupe 3	/	0	0	0	0	
Groupe 4	18	4	4	9	15	
Décès						
Groupe 1	/	0	0	0	0	< 0,001
Groupe 2	22	0	0	0	0	
Groupe 3	/	0	0	0	0	
Groupe 4	/	3	9	19	25	

EDSS = Expanded Disability Status Scale

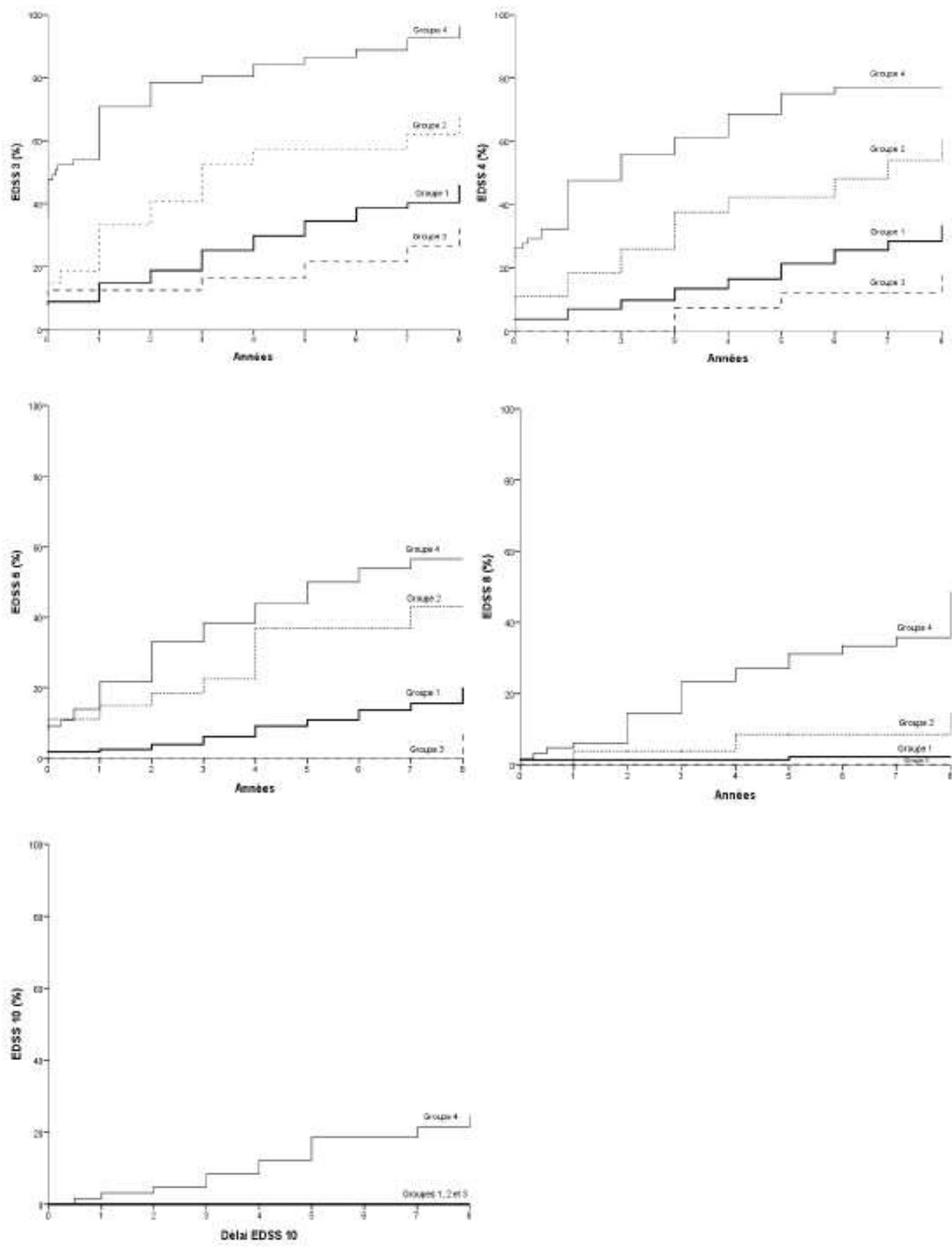


Figure 33 : estimation du risque de survenue d'un handicap irréversible ou du décès en fonction du temps pour les quatre phénotypes finaux

V. DISCUSSION

1. Résultats principaux

1.1. Population globale : SEP et spectre NMO

Notre cohorte de 312 patients comptait 20.8% de cas entrant dans le cadre d'un spectre NMO, et 17.3% remplissant les critères de Wingerchuk 2006, correspondant aux données de prévalence de Cabre et coll. de 2007 (17.8%)⁽⁴⁰⁾. Le sexe-ratio femmes/hommes était nettement supérieur chez les patients NMO par rapport aux patients SEP (8.3 versus 3.7), ce qui était semblable aux données déjà disponibles chez ces patients antillais: sexe-ratio 7.3 pour les patients spectre NMO du bassin caribéen en 2009⁽¹³²⁾ et 3.9 pour les SEP antillaises entre 1992 et 2007⁽⁵¹⁾.

La proportion de migrants dans la population globale était de 53.5%, ce qui est un peu inférieur aux données de Cabre et coll. datant de 1999⁽⁴⁰⁾. Même si un tiers des patients du groupe spectre NMO étaient migrants, cette proportion était deux fois plus importante chez les patients SEP (58.3%), avec une proportion de naissance hors des Antilles françaises également plus importante. L'âge de début avait tendance à être plus élevé dans le groupe spectre NMO, mais la différence n'était pas significative.

La durée moyenne d'évolution était plus courte chez les patients du spectre NMO, s'expliquant probablement par l'inclusion dans ce groupe des patients présentant un syndrome à haut risque de NMO, représentant possiblement une forme tronquée ou débutante de la maladie.

Sur le plan paraclinique, 68.8% des patients SEP avaient des BOC et 74.6% remplissaient les critères de Barkhof pour l'IRM cérébrale après 11 ans d'évolution en moyenne. Ces données confirment les particularités de la SEP chez les patients antillais avec une proportion de LCR inflammatoire et une charge lésionnelle moindres que chez les patients caucasiens.

Concernant les patients spectre NMO, seuls 6.2% d'entre eux présentaient une IRM cérébrale réunissant les critères de Barkhof après 8 ans d'évolution en moyenne. Pittock et coll. avaient retrouvé 10% de patients ayant une IRM cérébrale Barkhof (+) dans leur cohorte rétrospective de 60 patients NMO après 6 ans d'évolution moyenne⁽⁷⁰⁾. Dans leur cohorte de NMO séropositives pour l'IgG-NMO, Matsushita et coll. ont eux retrouvé 33.3% d'IRM cérébrale Barkhof (+) après une durée d'évolution moyenne de 12 ans⁽¹⁹⁰⁾. La charge lésionnelle dans la NMO semble donc bien augmenter avec la durée d'évolution de la maladie⁽⁷³⁾.

12.5% des patients ayant une SEP avaient un antécédent de LME, ce qui n'a pas été rapporté dans la littérature chez les SEP caucasiennes. Dans leur cohorte japonaise, Matsuoka et coll. ont retrouvé près de 30% de LME chez les patients porteurs d'une SEP classique⁽⁹⁴⁾. Ces données démontrent le chevauchement entre la SEP et la NMO dans ces populations antillaise et asiatique.

L'IgG-NMO n'était retrouvée que chez 1.9% des patients ayant une SEP, et chez 82% des patients présentant une NMO. Ces résultats sont nettement supérieurs aux données antérieures dans la population antillaise (33.3% en 2009⁽⁹⁵⁾) qui avait été obtenues par la technique d'immunofluorescence indirecte décrite par Lennon et coll.⁽⁸²⁾. Cette augmentation de séropositivité pour l'IgG-NMO est probablement en rapport avec l'utilisation maintenant exclusive de la technique HEK-293 au CHU de Fort de France, technique actuelle de référence ayant la meilleure sensibilité⁽¹⁸⁸⁾.

Enfin, le typage HLA retrouvait des résultats cohérents avec les données préexistantes chez les patients antillais: prédominance de l'allèle HLA DRB1*15 chez les patients SEP (34.6%) et de l'allèle HLA DRB1*03 chez les patients NMO (37%)⁽¹⁴⁵⁾.

1.2. Classification selon le phénotype clinique : les formes optico-spinales

Nous avons comptabilisé 83 patients pour lesquels le phénotype clinique était restreint aux nerfs optiques et à la moelle épinière, représentant plus d'un quart de la population totale (26.6%).

Dans la littérature, cette proportion est estimée entre 15 et 40% dans la population japonaise⁽¹³⁰⁾. Dans l'étude d'Osoegawa et coll. de 2004, les auteurs ont recensé 1493 patients ayant une pathologie neurologique inflammatoire à rechute au Japon, parmi lesquels 16.5% avaient un phénotype clinique optico-spinal⁽²¹²⁾. Dans l'étude de Cree et coll. excluant les cas de NMO, 16.8% des sujets Afro-américains avaient une SEP de forme optico-spinale, contre seulement 7.9% des patients caucasiens⁽¹³¹⁾. Nos résultats confirment que ces phénotypes optico-spinaux occupent une place non négligeable dans la population des patients afro-caribéens.

Le ratio "extra-optico-spinal/optico-spinal" a tendance à augmenter avec le temps, passant de 0.84 avant 1965 à 1.19 après 1965. Cette tendance à la diminution des phénotypes cliniques optico-spinaux avec le temps a également été mise en évidence dans l'étude japonaise d'Osoegawa⁽¹³⁹⁾. Dans ces deux populations, japonaise et antillaise, ces modifications des phénotypes sont concomitantes de changements environnementaux importants.

Ce groupe de patients ayant une forme optico-spinale est hétérogène et ne réunit pas seulement les patients NMO puisque 42.2% des patients ne remplissaient pas les critères de Wingerchuk, 42.7% n'avaient pas d'antécédent de LME et 56.7% étaient séronégatifs pour l'IgG-NMO.

L'âge de début, la durée moyenne d'évolution, la proportion de naissance hors Antilles françaises et de migrants étaient comparables avec le groupe extra-OS.

Sur le plan biologique, il n'y avait aucune différence concernant le typage HLA. L'EDSS moyen lors

de la dernière évaluation clinique était comparable entre les deux groupes, même si le score fonctionnel optique était plus élevé dans le groupe OS.

Néanmoins, certaines caractéristiques restaient proches de la NMO et de la SEPos japonaise⁽¹³⁰⁾. Le sexe-ratio était élevé à 7.3. Les poussées étaient plus fréquentes que dans le groupe extra-OS. La proportion de poussée sévère optique et médullaire était nettement plus importante avec 65.1% de NO bilatérale synchrone ou cécitante, 20.5% de poussée paraplégante et 19.3% de poussée tétraplégante, 37.3% de troubles vésico-sphinctériens précoces. Sur le plan biologique, la présence de BOC était faible. L'IRM cérébrale initiale était pauvre et la dernière disponible remplissait les critères de Barkhof chez un quart des patients après 10 ans d'évolution en moyenne. Dans l'étude japonaise d'Ishizu et coll., une IRM cérébrale normale était associée au phénotype clinique optico-spinal⁽²¹²⁾.

Parmi ces patients ayant un phénotype optico-spinal, 57.3% présentaient un antécédent de LME. La description de la dernière IRM médullaire retrouvait plus fréquemment une lésion monofocale, centromédullaire et ayant tendance à être d'avantage dorsale dans le groupe optico-spinal (non significatif). Même si nous n'avons pas pu évaluer la longueur de ces lésions, et qu'il ne s'agissait pas toujours de LME, ces résultats peuvent être rapprochés de ceux de Matsuoka et coll. qui ont montré que les lésions médullaires extensives étaient d'avantage centro- ou holomédullaires et dorsales haute à moyenne chez les patients SEPos⁽²¹⁰⁾.

Concernant le traitement, ces patients ont bénéficié plus largement d'échanges plasmatiques au cours des poussées et de traitement de fond type immunosuppresseur, reflétant la sévérité de leur maladie. Les données pronostiques retrouvent bien une proportion plus importante et une cinétique plus rapide de handicap irréversible et de décès parmi ces mêmes patients, même si la grande hétérogénéité du groupe rend ces résultats relatifs.

1.3. Classification selon le phénotype radiologique : les formes LME (+)

En isolant ce critère radiologique, nous avons identifié 81 patients ayant un antécédent de LME représentant 28.9% des cas (n total = 280).

Bien que ces lésions médullaires soient caractéristiques de la NMO⁽¹²⁴⁾, seuls 58% des patients avaient un phénotype clinique optico-spinal et 42% ne remplissaient pas les critères de Wingerchuk. Les patients de ce groupe n'étaient donc pas exclusivement des NMO.

Dans la littérature, 57.9% des patients LME (+) de la cohorte japonaise de Matsuoka et coll. avaient un phénotype optico-spinal⁽⁹⁴⁾.

Concernant les données démographiques, les patients étaient comparables, à l'exception d'une plus forte proportion de migrants parmi les LME (-), suggérant peut être un rôle de l'environnement dans le phénotype radiologique. Le critère radiologique LME (+)/(-) ne semble pas avoir d'influence sur le sexe-ratio.

Cliniquement, le nombre de poussées était plus élevé. Les poussées sévères étaient nettement plus fréquentes, qu'elles soient optiques, médullaires ou même bulbaires (19.8% versus 2.0%).

Dans une étude neuroradiologique portant sur les IRM médullaires per-poussée de patients du spectre NMO, Cassinotto et coll. ont retrouvé 37% de lésions bulbaires, contiguës à une lésion médullaire cervicale extensive, ou isolée⁽⁷⁸⁾. L'extension de ces LME vers le tronc cérébral peut donc expliquer en partie cette fréquence de poussée sévère bulbaire, mais ce n'est à priori pas le seul facteur intervenant chez les patients ayant une NMO⁽²¹³⁾. Dans la cohorte de NMO caribéenne, Bonnan et coll. ont montré que l'étendue de la lésion médullaire avait tendance à être corrélée à la sévérité de la poussée clinique⁽⁷³⁾. Les lésions médullaires classées stade A1 et A2 (\geq 3 segments avec ou sans œdème médullaire, **Annexe 9**) étaient deux fois plus fréquentes chez les patients présentant une paraplégie par rapport aux patients paraparétiques.

L'analyse du LCR retrouvait plus fréquemment une pléiocytose, ce qui était également le cas dans la cohorte japonaise d'Osoegawa et coll.^(139, 210, 212).

Plus d'un tiers des patients avaient une IRM cérébrale Barkhof (+) (36.3%). Ce résultat confirme les données japonaises qui retrouvaient 23.1% de patients Barkhof (+) parmi les patients LME (+)⁽²¹²⁾, preuve du chevauchement de deux phénotypes radiologiques classiquement opposés dans ces populations antillaise et asiatique.

Les données de l'IRM traduisent bien la sévérité de l'atteinte médullaire chez ces patients avec une grande proportion d'atrophie, de cavitation, d'œdème. La corrélation entre atrophie médullaire et handicap neurologique a été montré dans la littérature chez des patients SEP et NMO^(214, 215).

Enfin, nos résultats retrouvent une proportion et une cinétique de handicap irréversible et de décès nettement plus élevées pour ces patients LME (+). De la même façon, la fréquence de cécité séquellaire était plus importante dans le groupe LME (+), et cette association a déjà été montré dans la cohorte japonaise⁽²¹²⁾.

1.4. Classification selon le statut IgG-NMO : les patients séropositifs

En individualisant le critère IgG-NMO, nous avons identifié 47 patients IgG-NMO (+), soit 22.5% de la population totale (n total = 209).

Cet anticorps anti-aquaporine 4 est considéré comme marqueur biologique spécifique de la NMO, et plus largement du spectre NMO⁽¹²⁵⁾. Il devrait donc être une aide précieuse pour le diagnostic de NMO et pour la distinction entre NMO et SEP. Pourtant, 8.5% des patients séropositifs ne remplissaient ni les critères de Wingerchuk, ni les critères du spectre NMO. Ces résultats soulignent là encore les difficultés de démembrement des pathologies neuro-inflammatoires sur ce seul critère biologique.

Le sexe-ratio était très clairement supérieur dans le groupe séropositif, ce qui est comparable aux données de la littérature^(173, 216, 217). De même, les pathologies auto-immunes avaient tendance à être plus répandue (non significatif), ce qui a déjà été observé dans l'étude multicentrique de Jarius et coll.⁽²¹⁷⁾.

Dans notre population, le nombre de poussées était comparable entre les deux groupes mais la durée d'évolution était nettement plus courte chez les patients séropositifs, ainsi que le délai P1-P2. La quasi-totalité des patients séropositifs avaient présenté des poussées sévères qu'elles soient optiques, médullaires ou bulbaires. Plus de la moitié des patients gardaient une cécité séquellaire. Dans la littérature, un taux annualisé de poussées plus élevé^(94, 95, 173), une proportion de poussée sévère⁽²¹⁷⁾ et de cécité plus importante^(93, 177) ont été décrits. A l'exception des différentes cohortes japonaises^(93, 94, 177), il s'agissait de patients ayant une NMO et séropositifs pour l'IgG-NMO.

Les données biologiques retrouvaient une proportion de BOC et une augmentation de l'index IgG moins fréquente chez les patients séropositifs. Ces résultats sont similaires à ceux de Matsushita et coll.⁽¹⁹⁰⁾, à l'exception d'une plus faible proportion d'index IgG augmenté chez nos patients afro-caribéens comparativement aux patients japonais (respectivement 13.8% versus 39.1%). De façon intéressante, une proportion plus importante d'allèle HLA DRB1*03 était retrouvée chez les patients séropositifs (non significatif), alors que l'allèle HLA DRB1*15 était plus fréquent chez les séronégatifs.

10.6% des patients séropositifs présentaient une IRM cérébrale remplissant les critères de Barkhof et 12.8% avaient des lésions cérébrales atypiques. Matsushita et coll. Retrouvaient 33.3% de critères positifs et 18.5% de lésions cérébrales atypiques parmi les patients séropositifs de leur

cohorte japonaise, sans tenir compte du phénotype clinique⁽¹⁹⁰⁾.

Asgari et coll., ont mis en évidence dans une série danoise récente, une association entre séropositivité pour l'IgG-NMO et lésions du tronc cérébral chez des patients ayant une NMO⁽²¹⁵⁾. Plus de la moitié de ces lésions étaient situées dans la medulla oblongata, majoritairement au niveau de l'area postrema, suggérant le rôle discriminant de cette région cérébrale pour le diagnostic de NMO.

L'IRM médullaire était plus fréquemment pathologique et trois quarts des patients avaient un antécédent de LME. Cette association LME et IgG-NMO (+) est retrouvée chez certains auteurs^(93, 217). Une corrélation entre le taux d'IgG-NMO au nadir de la poussée et la longueur de la lésion médullaire a été décrite, suggérant le rôle de l'IgG-NMO dans la pathogénie des LME⁽¹⁸⁴⁾. Néanmoins, l'anticorps ne semble pas être lié seulement à la lésion démyélinisante active puisqu'il est retrouvé chez des patients au stade d'atrophie médullaire⁽¹⁷⁰⁾ et que seuls 51.5% des patients LME (+) de notre cohorte étaient séropositifs pour l'anticorps.

La valeur pronostique de l'IgG-NMO reste discutée. Certains auteurs ont retrouvé des scores EDSS plus élevés suggérant une évolution plus sévère chez les patients séropositifs^(95, 173).

Dans notre cohorte, l'EDSS et la cinétique de handicap irréversible et de décès étaient très clairement plus élevés chez ces patients séropositifs.

1.5. Quatre phénotypes distincts

1.5.1 Analyse selon le critère clinico-radiologique seul

Nous avons mis en évidence que le phénotype des patients antillais varie non seulement avec le statut IgG-NMO, mais aussi avec la systématisation clinique, optico-spinale ou extra-optico-spinale, et le caractère radiologique LME (+) ou (-). En conjuguant ces critères clinico-radiologiques, quatre groupes de patients se distinguaient, ayant chacun des spécificités propres. La durée d'évolution des quatre groupes étaient semblable, rendant possibles les comparaisons, notamment en terme d'évolution clinique et de pronostic.

En comparant ces groupes entre eux, les phénotypes OS LME (+) et extra-OS LME (+) se révèlent être les plus sévères, illustrant bien le fait que les lésions médullaires extensives soient liées à un pronostic plus sévère^(210, 212).

Le phénotype extra-OS LME (+) s'apparente à l'OS LME (+) en plusieurs points. Les groupes sont comparables d'un point de vue démographique, en dehors d'une proportion de femmes plus importante dans le groupe OS LME (+). Le délai P1-traitement court, ainsi que la proportion importante de patients traités par immunosuppresseurs sont similaires, reflet de la sévérité clinique des patients. De même, l'EDSS et les SF pyramidal et sensitif élevés sont comparables entre les deux groupes. Les autres SF différent, témoignant de l'atteinte disséminée dans le groupe extra-OS LME (+). De même, la charge lésionnelle cérébrale à l'IRM est nettement plus importante dans le groupe extra-OS LME (+). Le nombre de poussée et notamment de poussée sévère est plus important dans le groupe OS LME (+), de même que l'atrophie médullaire, traduisant l'atteinte médullaire sévère répétée.

Parallèlement, le phénotype clinico-radiologique extra-OS LME (+) est plus sévère que le phénotype extra-OS LME (-). Les patients ont présenté plus fréquemment des poussées sévères, y compris des NO cécitantes ou bilatérales synchrones. Ils ont bénéficié plus fréquemment d'échanges plasmatiques à la phase aigüe d'une poussée, et d'immunosuppresseur en traitement de fond, avec un délai P1-traitement plus court. L'EDSS global est plus élevé, en relation avec des SF pyramidal et sensitif plus sévères.

Le phénotype OS LME (-) semble se rapprocher d'avantage du phénotype extra-OS LME (-). Les deux groupes partagent les mêmes caractéristiques démographiques et cliniques, en dehors d'une proportion de NO sévère plus fréquente chez les patients du groupe OS LME (-). Le LCR est moins fréquemment pathologique dans ce dernier groupe, et la charge lésionnelle de l'IRM

cérébrale est plus faible. Le score EDSS est plus faible chez les patients du groupe OS LME (-), avec des SF cérébelleux, du tronc cérébral, sphinctérien et cognitif nuls du fait de la systématisation optico-spinale de l'atteinte. L'absence d'atteinte cérébelleuse, du tronc cérébral et cognitive explique en partie le caractère bénin du phénotype OS LME (-).

Le phénotype extra-OS LME (-) peut être assimilé à celui de la SEP classique, et le phénotype OS LME (+) à celui de la NMO classique. Les deux autres groupes, OS LME (-) et extra OS LME (+), présentent des caractéristiques intermédiaires entre les deux phénotypes classiques, l'un se rapprochant de la NMO et l'autre de la SEP. Ils représentent une proportion non négligeable de patients porteurs d'une pathologie neuro-inflammatoire aux Antilles.

Dans l'étude japonaise d'Osoegawa et coll. les auteurs ont mis en évidence l'existence des mêmes cas intermédiaires⁽¹³⁹⁾. De la même façon que dans notre cohorte, le groupe de patients OS LME (-) était proche du groupe disséminé LME (-). Les différences entre les deux groupes dans la cohorte japonaise étaient un âge de début plus tardif, une charge lésionnelle cérébrale moins importante et une augmentation de l'index IgG deux fois moins fréquente dans le groupe OS LME (-). Nos données étaient comparables, à l'exception de l'âge de début qui était semblable entre nos deux groupes.

Dans la cohorte japonaise, le groupe disséminé LME (+) était proche du groupe OS LME (+) mais s'en distinguait par l'âge de début plus jeune, la charge lésionnelle à l'IRM cérébrale plus importante et un LCR plus fréquemment pathologique. Nous n'avons pas retrouvé ces différences statistiques, à l'exception des données de l'IRM cérébrale.

Les données pronostiques n'ont pas été analysées dans la population japonaise d'Osoegawa mais Matsuoka et coll. ont décrit un EDSS plus élevé chez les patients ayant un phénotype disséminé LME (+) par rapport aux patients porteurs d'un phénotype disséminé LME (-), et un EDSS plus faible chez les patients avec un phénotype OS LME (-) par rapport aux patients avec un phénotype OS LME (+) de leur cohorte⁽²¹⁰⁾, ce que nous avons également retrouvé dans notre population.

De même, dans l'étude d'Osoegawa, le statut IgG-NMO des patients n'était pas connu puisque les données ont été recueillies antérieurement à la découverte de l'anticorps. Dans une autre étude japonaise, un taux de 7.7% de séropositivité parmi les patients Barkhof (-) et LME (-) a été rapporté⁽⁹⁴⁾. Dans notre cohorte, 9.4% des patients du groupe OS LME (-) étaient séropositifs mais 45.7% étaient également Barkhof (+).

Nos résultats confirment que la séropositivité pour l'anticorps anti-AQP4 ne s'associe pas parfaitement au phénotype clinico-radiologique classique de la NMO optico-spinale LME (+).

Environ 10% des patients de chaque groupe LME (-) étaient séropositifs. Parmi eux se trouvent certains patients entrant dans le cadre du spectre NMO (syndrome à haut risque optique de NMO), et certains patients présentant une NMO mais n'ayant pas le phénotype clinico-radiologique classique.

Pour une proportion importante de patients ayant une NMO, le diagnostic de la maladie peut être fait uniquement sur les données cliniques et IRM^(60, 124, 140). En revanche, la séropositivité pour l'IgG-NMO est obligatoire pour le diagnostic de spectre NMO qui inclut des patients présentant des signes cliniques ou radiologiques extra-optico-spinaux.

Afin d'affiner notre classification et d'épurer nos phénotypes intermédiaires, nous avons donc appliqué à nos quatre groupes les critères de Wingerchuk 2006, critères en vigueur pour la NMO, et isolé les patients ayant un syndrome à haut risque de NMO.

1.5.2 Analyse après isolement du spectre NMO

Cet ajustement a modifié les effectifs des quatre catégories, les critères de Wingerchuk étant tout de même moins restrictifs que le simple critère clinico-radiologique.

Parallèlement à la classification précédente, le groupe 1 était assimilé au phénotype classique de SEP, et les groupes 2 et 3 représentaient les phénotypes intermédiaires.

En soustrayant au groupe extra-OS LME (+) les patients du spectre NMO pour former le groupe 2, certaines différences entre les groupes 2 et 4 apparaissent. Il persiste toujours une prédominance féminine dans le groupe spectre NMO, probablement en rapport avec la prédominance de phénotypes optico-spinaux dans ce groupe. Même si la différence n'est pas significative, l'âge de début a tendance à être plus jeune dans le groupe 2, se rapprochant des résultats de l'étude japonaise⁽¹³⁹⁾. Le nombre de poussées, et notamment de poussées sévères reste plus important dans le groupe spectre NMO, mais le délai P1-P2 devient plus court. Les données biologiques se modifient, avec une proportion de LCR inflammatoire plus importante et une prédominance de l'allèle HLA DRB1*15 dans le groupe 2. Aucun des patients du groupe 2 n'est séropositif pour l'IgG-NMO. La charge lésionnelle cérébrale reste plus importante, et seulement 6.2% des patients du spectre NMO remplissent les critères de Barkhof dans notre population.

Les patients du groupe 2 ont donc des caractéristiques bien distinctes de celles du groupe spectre NMO. Toutefois, le délai P1-traitement, la proportion de traitement immunosuppresseur, et l'EDSS restent comparables entre les deux groupes, traduisant bien la sévérité évolutive des patients du

groupe 2. Celle-ci est également bien illustrée par les différences observées entre les patients du groupe 2 et ceux du groupe 1, porteurs d'une SEP classique. La proportion de poussées sévères, y compris de névrite optique, d'IRM médullaire pathologique, de patients traités par immunosuppresseur, et le score EDSS global sont bien supérieurs dans ce groupe 2.

A l'inverse, les points communs observés avec les patients du groupe 1 sont similaires à ceux retrouvés précédemment: sexe-ratio, proportion de migrants, âge de début, nombre de poussées et délai P1-P2, proportion de LCR inflammatoire, prédominance de l'allèle HLA DRB1*15, charge lésionnelle cérébrale à l'IRM.

Le groupe 2 occupe donc une position intermédiaire entre SEP classique et spectre NMO. A notre connaissance, ce phénotype n'a pas été décrit dans la littérature, en dehors de la population japonaise. Nos résultats confirment donc l'existence de ce phénotype chevauchant entre SEP et NMO dans la population antillaise.

En soustrayant les patients du spectre NMO au groupe OS LME (-) pour former le groupe 3, peu de nouvelles différences avec le groupe SEP classique apparaissent. Leur comparaison souligne la proximité des deux phénotypes, mais aussi le caractère bénin de l'évolution des patients du groupe 3. Ils ne présentent pas plus de poussée sévère que ceux du groupe 1 à l'exception des poussées optiques sévères. Leur LCR et leur IRM cérébrale sont toutefois moins pathologiques. On note malgré tout que 50% des patients ont une IRM cérébrale remplissant les critères de Barkhof après 10 ans d'évolution en moyenne, malgré la systématisation clinique optico-spinale des symptômes. La proportion de patients jamais traités tend à être plus importante par rapport au groupe 1, et la proportion de ceux traités par immunomodulateurs est inférieure. Enfin, l'EDSS est plus faible, en rapport notamment avec l'épargne du cervelet, du tronc cérébral et des fonctions cognitives chez ces patients.

La comparaison de ces patients avec ceux présentant un spectre NMO ne laisse pas de doutes sur la réalité de la frontière entre ces deux phénotypes. Les deux groupes sont comparables uniquement d'un point de vue démographique avec une même prédominance féminine et un âge de début semblable. Le nombre de poussées apparaît comparable mais la durée d'évolution du groupe spectre NMO est plus courte. Les patients du groupe 3 ont d'avantage un LCR inflammatoire, une prédominance de l'allèle HLA DRB1*15, et même une charge lésionnelle cérébrale plus élevée. Aucun des patients n'est séropositif pour l'IgG-NMO.

Le groupe 3 se place donc en position intermédiaire entre les patients porteurs d'une SEP classique et ceux entrant dans le cadre du spectre NMO. Dans la littérature, ce type de phénotype a peu été décrit chez les patients caucasiens. Au Japon, plusieurs auteurs ont identifié un phénotype d'OSMS LME (-) IgG-NMO (-) ne remplissant pas les critères de NMO. Parallèlement à

nos résultats, ce phénotype s'apparente à une forme bénigne de SEP classique. Il représente près d'un tiers des phénotypes OS de la cohorte de Nakashima et coll., avec une proportion en augmentation^(163, 210, 211).

Les durées d'évolution restent comparables entre les groupes sauf entre les groupes 3 et 4.

Une même durée d'évolution entre les groupes 1 et 2, 2 et 4, et 1 et 3 rend peu probable que les différences observées soient liées à un délai d'observation trop court de ces phénotypes intermédiaires. Le recul est plus long pour le groupe 3 que pour le groupe 4, ce qui n'a donc pas d'influence sur l'interprétation des différences observées.

Au sein de la population antillaise, près de 45% des patients souffrant d'une pathologie neuro-inflammatoire démyélinisante à rechute ne présentent pas un phénotype de SEP classique. Parallèlement, les études japonaises ont retrouvé une proportion de 37% de phénotypes non classiques, incluant comme dans notre étude les patients atteints de NMO⁽¹³⁹⁾. Notre travail confirme donc l'existence de ces phénotypes chevauchants au sein de la population antillaise. Ce résultat est d'autant plus significatif que notre étude a été réalisée en population générale. A l'inverse, les études japonaises sont toutes issues de données multicentriques provenant des centres experts. Notre étude a également incorporé la sérologie IgG-NMO, réalisée avec la méthode de détection la plus sensible, et les données pronostiques, donnant plus de corps à l'authenticité de ces phénotypes chevauchants.

La mise en évidence de cas de patients intermédiaires, atypiques ou "inclassables", met en relief la complexité et l'instabilité de la classification des maladies neuro-inflammatoires rémittentes.

La distinction entre la SEP et la NMO reste problématique, et peut dans certains cas être qualifiée d'arbitraire ou d'ambigüe puisque la part des critères cliniques reste importante.

Les résultats des examens paracliniques censés être facilitateurs se révèlent parfois confondants.

Enfin, l'application des critères diagnostiques de Wingerchuk 2006 met également en lumière l'existence de phénotypes chevauchants pour lesquels ni le diagnostic de NMO ni le diagnostic de SEP classique ne semble satisfaisant.

La **Figure 34** synthétise les principales caractéristiques des quatre phénotypes, et modélise les différents gradients que nous avons retrouvés concernant les données démographiques, cliniques, paracliniques et évolutives les plus importantes.

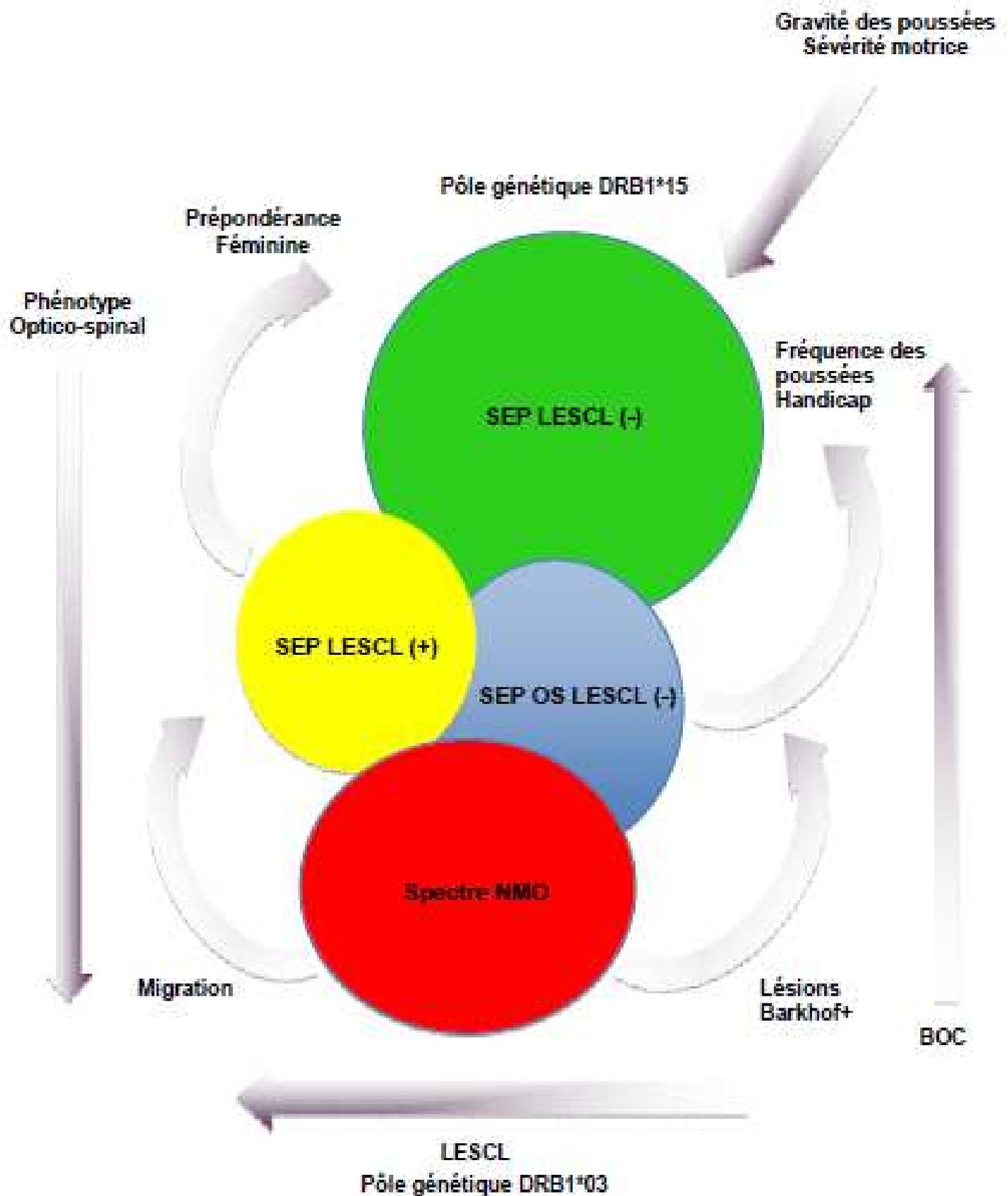


Figure 34 : synthèse des différents phénotypes retrouvés dans la population antillaise

2. Limites de notre étude

Notre étude comporte bien évidemment plusieurs limites. Premièrement, la classification des patients selon la systématisation clinique des symptômes peut se révéler arbitraire et certaines situations cliniques ambiguës. Les différentes études japonaises portant sur la même problématique ont toutes utilisées ce même mode de répartition, qui se base sur une donnée essentielle de l'histoire clinique des patients. Pour réduire ce biais, les classifications cliniques ont toutes été réalisées par les deux mêmes examinateurs. Les évaluations cliniques et les scores EDSS ont en revanche été réalisés par plusieurs médecins différents, mais tous formés à la neurologie et utilisant un outil reproductible.

Concernant les IRM médullaires, nous avons collecté des données provenant d'examens réalisés à divers moments de l'évolution pour chaque patient, per-poussée ou per-rémission. La proportion de LME a donc pu être sous-estimée. De même, certains patients ont été inclus avant 1997, date à laquelle l'IRM a été implantée aux Antilles françaises. Auparavant, les données radiologiques étaient limitées et les poussées moins fréquemment explorées.

Par ailleurs, il serait intéressant de recueillir les données radiologiques axiales et sagittales chez un nombre plus important de patients porteurs de LME, pour pouvoir les comparer aux données japonaises.

Notre étude a été réalisée en population générale, contrairement aux différentes études japonaises sus-citées. Elle porte sur tous les cas recensés de maladie neuro-inflammatoire à rechute aux Antilles françaises depuis 1992, suivis en ambulatoire ou ayant été hospitalisés. La taille de l'échantillon est par conséquent relativement limitée, et nous avons inclus certains patients pour lesquels les données n'étaient pas complètes, réduisant la taille de certains sous-groupes et la puissance statistique des comparaisons. En revanche, nous avons inclus le statut IgG-NMO lorsqu'il était disponible, les données pronostiques et thérapeutiques qui ne sont pas toujours disponibles dans les études japonaises. Malgré la petite taille de notre échantillon en comparaison des études japonaises, nos résultats confirment ceux de ces auteurs, dans des proportions équivalentes.

3. Hypothèses et perspectives

Ces phénotypes chevauchants que nous avons observés ont également été décrits au Japon.

Le Japon partage avec les Antilles françaises plusieurs points communs: ce sont deux isolats géographiques, insulaires, avec une population relativement homogène sur le plan génétique, mais soumis à des modifications environnementales récentes et profondes liées à "l'industrialisation" de ces deux territoires. Le rôle de l'environnement dans le façonnement de ces phénotypes est donc probable. Une donnée essentielle est celle du glissement du phénotype clinique de la forme optico-spinale vers la forme disséminée, en parallèle de ces changements environnementaux intervenus dans les années 1960. Cette inversion du ratio SEPc/SEPos a été constatée par les Japonais dès 1999⁽²¹⁸⁾, et confirmée par nos résultats. Au Japon, ce ratio est même dépendant d'un gradient nord-sud, et les phénotypes chevauchants sont plus fréquents dans le nord du pays et chez la jeune génération de patients⁽¹³⁹⁾.

Le phénotype est donc influencé par la latitude, alimentant les hypothèses sur le rôle de l'exposition solaire et de la vitamine D. En raison de leur petite taille, les Antilles françaises représentent une unité géographique. Néanmoins le rôle de l'exposition solaire apparaît important à travers le cas des patients migrants. L'ensoleillement est possiblement un facteur protecteur disparaissant avec la migration en zone tempérée, pouvant expliquer la proportion plus importante de SEP chez ces patients migrants-retour. Ces migrants présentent d'avantage une SEP classique ou un phénotype chevauchant qu'une NMO, et se rapprochent ainsi des patients japonais vivant dans le nord de l'archipel.

Parmi les hypothèses environnementales proposées pour expliquer l'émergence de la SEP aux Antilles, il y a l'hypothèse hygiénique et notamment la quasi-disparition des parasitoses intestinales, due à l'amélioration des conditions sanitaires et aux campagnes de prévention. En 1978, 70% des jeunes antillais entre 5 et 15 ans étaient infestés par au moins un parasite, contre 8.7% de la population globale en 1994^(219, 220). Or, le rôle modulateur des helminthes (*Schistosoma mansoni*) sur le système immunitaire a été démontré, notamment leur capacité à polariser la réponse immune vers le type Th2^(221, 222). Si l'on admet que la NMO est médiée par l'immunité Th2 et la SEP par l'immunité Th1, la disparition de ces parasitoses pourrait expliquer l'émergence progressive de la SEP aux dépens de la NMO, mais également l'émergence des phénotypes intermédiaires ou transitionnels entre la SEP et la NMO.

A ce jour, l'existence de ces phénotypes chevauchants a été décrite uniquement au Japon. Il est largement reconnu dans la littérature que les non caucasiens ont une susceptibilité génétique accrue pour la NMO. La SEP est associée à l'allèle HLA DR15 dans la quasi-totalité des

populations, y compris japonaise et caribéenne. En revanche, la NMO est associée aux Antilles à l'allèle DR3 et au Japon à l'allèle DR8, suggérant un héritage immunogénétique différent entre les patients porteur de SEP et de NMO. De façon intéressante, le typage HLA de nos patients porteurs d'un phénotype chevauchant s'apparente d'avantage à celui retrouvé chez les patients porteurs d'une SEP classique.

Certains auteurs proposent une théorie de l'évolution, suggérant que la NMO représente le prototype initial des maladies neuro-inflammatoires démyélinisantes ("paléo-SEP"). Les caractéristiques cliniques et immunopathologiques distinctes entre la SEP et la NMO seraient alors le reflet de l'évolution d'un mécanisme pathologique commun^(223, 224). La susceptibilité génétique au phénotype optico-spinal de la NMO a été façonnée au fil du temps par la pression de sélection imposée par les vagues successives d'épidémies infectieuses. Puis, d'autres changements environnementaux auraient permis l'émergence d'un profil de susceptibilité différent et auraient également induit la bascule de la réponse immune Th2 vers le type Th1, modifiant alors le phénotype clinique et immunopathogénique de la maladie neurologique inflammatoire.

Les facteurs socio-économiques, comme la migration ou l'urbanisation, exposent la vulnérabilité intrinsèque de chaque individu à un nouvel environnement microbien, agissant sur l'équilibre entre immunité protectrice et auto-immunité. L'exemple d'une infection symptomatique à l'EBV uniquement dans les régions tempérées à haut développement d'hygiène en est une illustration.

Pour ces auteurs, les études épidémiologiques des patients migrants dans la SEP donnent une vision accélérée de la collision entre les facteurs de risque génétiques et sociaux-environnementaux s'affrontant depuis très longtemps pour créer le modèle épidémique actuel de la SEP à travers le monde.

L'existence de ces phénotypes chevauchants au sein de populations n'ayant pas encore achevé leur transition NMO-SEP, comme les populations japonaise et caribéenne, pourrait être considérée comme la preuve d'un lien évolutif entre la NMO et la SEP⁽²²⁵⁾.

Cependant, la place des autres pathologies neuro-inflammatoires démyélinisantes, telles que la SEP primaire progressive ou l'EAD, au sein de cette théorie du spectre évolutif reste à définir.

Pour progresser sur la connaissance et la compréhension des maladies inflammatoires neurologiques, et comprendre les liens étroits existant entre elles, les données anatomopathologiques apparaissent primordiales. Si les caractéristiques cliniques et radiologiques de la NMO et de la SEP se chevauchent, les lésions anatomopathologiques pourraient elles aussi coexister ou au contraire établir une frontière entre les deux pathologies. Les lésions anatomopathologiques sont le reflet du processus immunopathogénique, et dans la NMO du rôle

de l'immunité humorale. L'étendue des dépôts de complément activé et d'immunoglobulines et leur topographie périvasculaire, les infiltrats de polynucléaires éosinophiles, et la fibrose des vaisseaux capillaires sont observés de façon spécifique dans la NMO⁽⁸⁰⁾.

Il semble peu probable que ces lésions soient retrouvées chez des patients du groupe 2 ou 3, tous séronégatifs pour l'IgG-NMO, et partageant de nombreuses caractéristiques avec le phénotype classique de SEP. Mais la question du mécanisme pathologique des LME chez les patients du groupe 2 et de la restriction optico-spinale de la maladie chez les patients du groupe 3 reste entière. L'analyse de matériel anatomopathologique issu de ces patients présentant un phénotype intermédiaire s'avérerait probablement informative.

L'analyse radiologique fine des LME chez les patients du groupe 2 serait également pertinente. Matsuoka et coll. ont décrit la coexistence de lésions extensives et de lésions courtes à l'IRM médullaire de patients, sans influence du phénotype clinique, suggérant la coexistence de mécanismes pathologiques distincts chez un même patient⁽²¹⁰⁾. Ils ont aussi décrit deux *patterns* de LME différents, en fonction du phénotype clinique : centromédullaire ou holomédullaire et moelle dorsale haute chez les patients ayant une forme OS; substance blanche périphérique et moelle cervicale chez les patients présentant une forme extra-OS. Les caractéristiques de ces LME chez les patients au phénotype extra-OS étaient donc semblables à celles des lésions médullaires courtes retrouvées chez les SEP classiques⁽⁵⁾, suggérant que ces LME soient en réalité un conglomérat de courtes lésions médullaires chez des patients ayant une SEP très active. Toutefois, la dichotomisation n'était pas parfaite, puisque 30% des patients ayant un phénotype extra-OS avaient des LME centro- ou holomédullaires et s'étendant sur plus de 10 segments vertébraux. Ces patients avaient tous une IRM cérébrale remplissant les critères de Barkhof. Le statut IgG-NMO des patients de cette étude, en particulier des patients porteurs d'un phénotype extra-OS, n'était pas connu. Il est envisageable que l'hétérogénéité de ce groupe soit expliquée par la présence ou non d'anticorps anti-aquaporine 4, et donc qu'il s'agisse de cas de NMO.

Mais dans une autre étude analysant cette fois le *pattern* radiologique des LME en fonction du statut IgG-NMO, les auteurs ont décrit l'existence de mêmes patients présentant un phénotype extra-OS LME (+) ayant des lésions centromédullaires très étendues, et séronégatifs pour l'IgG-NMO, formant bien une entité distincte de la NMO⁽⁹⁴⁾. De façon intéressante, ils ont également mis en évidence des différences concernant la distribution axiale et sagittale des LME entre les patients séropositifs et séronégatifs, suggérant deux mécanismes pathologiques distincts, AQP4-dépendant et AQP4-indépendant, à l'origine de ces lésions médullaires extensives.

Ces résultats engendrent l'hypothèse d'un spectre d'aquarinoopathie auto-immune du SNC⁽²²⁵⁾, regroupant sous un même mécanisme physiopathologique toutes les formes séropositives pour

IgG-NMO, et retranchant les formes OS LME (+) séronégatives au rang de SEP.

Mais à l'heure actuelle, les critères diagnostiques en vigueur considèrent les formes OS LME (+) séronégatives comme des NMO, au même titre que les OS LME (+) séropositives.

La place des phénotypes chevauchants extra-OS LME (+) séronégatifs reste indéterminée.

D'autre part, quel support physiopathologique explique la systématisation optico-spinale des patients du groupe OS LME (-) tous séronégatifs pour l'IgG-NMO? L'auto-immunité dirigée contre l'aquaporine 4 ne peut plus expliquer à elle seule l'atteinte préférentielle optico-spinale dans la NMO. Il faut souligner que la moitié des patients de ce groupe remplissent les critères de Barkhof après 10 ans d'évolution en moyenne mais ces lésions cérébrales sont toutes asymptomatiques. La charge lésionnelle cérébrale à l'IRM est plus faible que celle des patients porteurs d'une SEP classique mais plus marquée que les patients du spectre NMO. Cette atteinte encéphalique des patients ayant un phénotype optico-spinal de SEP se rapproche peut être de celle des patients ayant une NMO, mise en évidence récemment et source de confusion diagnostique. Une équipe anglaise a récemment proposé un ensemble de critères radiologiques visant à distinguer la SEP de la NMO sur le plan de l'IRM cérébrale lorsque celle-ci est pathologique⁽²²⁶⁾. La présence d'au moins une lésion périventriculaire adjacente au corps d'un ventricule latéral et d'au moins une lésion temporale inférieure; ou d'au moins une lésion atteignant les fibres en U; ou d'au moins une lésion ovoïde perpendiculaire au ventricule latéral ("Dawson's finger") avaient une sensibilité de 92% et une spécificité de 96% pour la SEP. L'application de ces critères impliquant une analyse minutieuse des lésions, axée sur leur localisation et leur morphologie, plutôt que les critères de Barkhof devrait être une aide précieuse pour distinguer SEP et NMO. Toutefois, ces critères ont été établis en incluant des patients présentant une NMO et séropositifs pour l'IgG-NMO, et nécessitent d'être évalués chez les patients séronégatifs. L'application de ces critères aux patients du groupe OS LME (-) serait intéressante, pour déterminer si les lésions cérébrales observées se rapprochent bien de celles spécifiques de la SEP.

Devant cette problématique, et pour progresser dans la classification nosologique de ces différents phénotypes, la standardisation des techniques de détection de l'IgG-NMO, en priorisant la technique la plus sensible et la plus spécifique possible, semble une première étape indispensable pour pouvoir comparer les données observées dans les différentes populations et exclure des biais potentiels les écarts de sensibilité des différentes techniques.

Il apparaît également indispensable d'effectuer une analyse neuroradiologique soignée, tant à l'étage encéphalique que médullaire, afin d'affiner les caractéristiques propres au spectre NMO et sur lesquelles pourront reposer de futurs critères diagnostiques.

4. En pratique

Le handicap dans la NMO augmente après chaque poussée, rendant le diagnostic et le traitement urgents. La question de classification des maladies inflammatoires neurologiques prend donc tout son sens lorsqu'il s'agit de la prise en charge thérapeutique des patients. Les traitements de fond disponibles et recommandés dans la NMO sont bien distincts de ceux utilisés dans la SEP, en termes de mécanisme d'action et d'effets secondaires.

La NMO étant majoritairement médiée par les anticorps, les traitements utilisés doivent cibler l'immunité humorale. La corrélation entre séropositivité pour l'IgG-NMO et sévérité de l'évolution confirme l'indication de traitements immunosuppresseurs agressifs dans la NMO.

Par ailleurs, le développement de traitements immunosuppresseurs sélectifs élargit la gamme médicamenteuse disponible dans la SEP, essentiellement pour les formes évolutives sévères.

Le phénotype intermédiaire extra-OS LME (+) est sévère et nécessite probablement une prise en charge agressive. A l'inverse, le phénotype OS LME (-) est relativement bénin, ne doit pas être confondu avec le spectre NMO, et ne doit probablement pas être pris en charge par des thérapeutiques lourdes qui seraient inappropriées.

Toute affection démyélinisante du SNC chez un sujet antillais nécessite donc une analyse clinique très soignée, un recours large au dosage de l'IgG-NMO par la technique la plus appropriée, et un bilan neuroradiologique rigoureux voire répété afin de déterminer précocement son intégration dans le phénotype le plus hautement probable et favoriser ainsi une prise en charge thérapeutique optimale.

Voici les cas cliniques de deux patients issus de notre cohorte et présentant chacun un phénotype chevauchant.

4.1 Le cas de M. M., issu du groupe 2 extra-OS LME (+) Wingerchuk (-)

Son histoire débute en juin 2007. Le patient est alors âgé de 16 ans et n'a aucune symptomatologie neurologique. Il bénéficie d'une IRM du rachis dans le cadre d'un bilan pré-opératoire d'une scoliose. L'IRM cervicale met en évidence un hypersignal médullaire étendu de C4 à C6, sans prise de Gadolinium (**Figure 35a**). Le bilan est alors complété par une IRM cérébrale, retrouvant des hypersignaux de la substance blanche juxta-corticaux et périventriculaires, très évocateurs de lésions cérébrales de SEP (**Figure 35b**), et remplissant d'ailleurs les critères de Barkhof. Il n'y a pas de prise de contraste au niveau encéphalique. Il s'agit alors d'un syndrome radiologiquement isolé.

Le patient est opéré de sa scoliose en juillet 2007 avec des suites post-opératoires simples.

L'IRM encéphalique contrôlée en août 2007 met en évidence de nouvelles lésions dont une prenant le contraste (**Figure 35c**).

En septembre 2007, il décrit des paresthésies des deux membres inférieurs prédominant au niveau des deux pieds, régressant spontanément en deux semaines. Puis, en décembre 2007, il présente une paralysie faciale périphérique droite, régressive rapidement après un traitement par bolus intraveineux de Solumédrol. Au décours de ces deux événements cliniques, l'examen neurologique reste normal. D'un point de vue biologique, on ne note pas d'anomalies particulières. La ponction lombaire n'est pas réalisée. L'IgG-NMO est testée devant cet antécédent de LME mais la recherche est négative. Le typage HLA retrouve l'allèle DRB1*03.

Figure 35a :



Figure 35b :

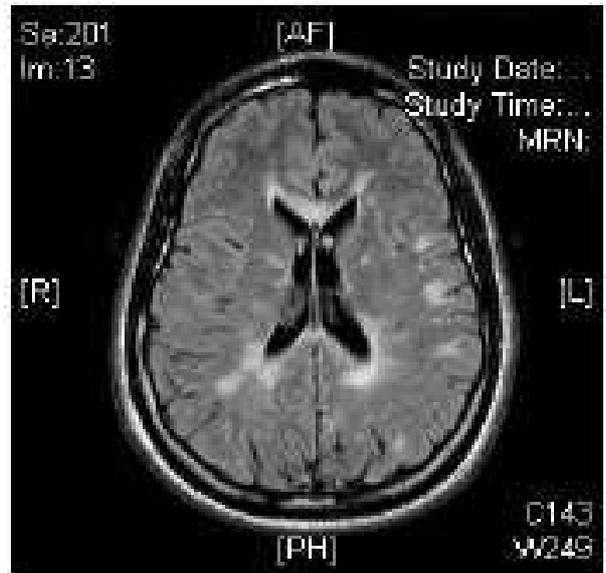
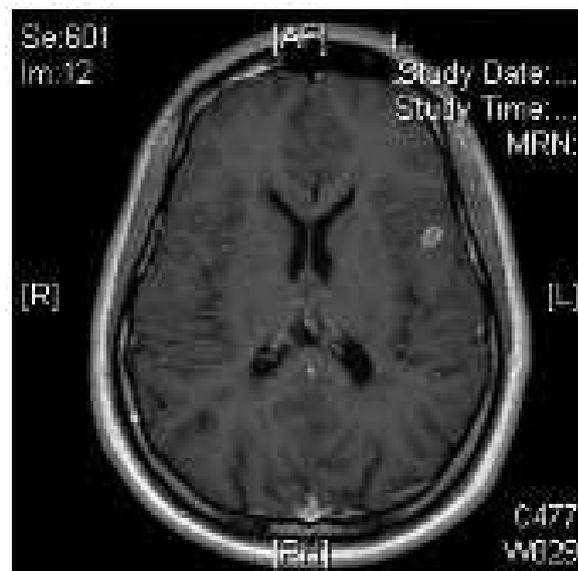


Figure 35c :



Un traitement de fond par Interféron bêta 1a est débuté en janvier 2008. Malheureusement, l'évolution est marquée par plusieurs poussées : troubles de la marche partiellement régressifs en juin 2008 puis en juin 2009, diplopie binoculaire régressive en octobre 2009, paresthésies des deux membres inférieurs en avril 2010, troubles vésico-sphinctériens avec dysfonction érectile en septembre 2010. En décembre 2010, soit trois ans après le début clinique de la maladie, l'EDSS est à 6. Le périmètre de marche est limité à 50 mètres. On retrouve une paraparésie symétrique (4/5 grade MRC), des troubles génito-sphinctériens, une anesthésie vibratoire des deux membres

inférieurs, un syndrome cérébelleux statique et cinétique des membres inférieurs, et des troubles cognitifs se répercutant sur ses études. L'IRM cérébrale retrouve une augmentation de la charge lésionnelle et de nouvelles prises de contraste (**Figure 35d**).

Devant cette évolution rapide et agressive, un traitement par Mitoxantrone est décidé. Six perfusions mensuelles sont réalisées de mars à août 2011. En novembre 2011, l'EDSS est à 4.0 avec un périmètre de marche à 400 mètres. Il n'y a plus de troubles sensitifs profonds aux membres inférieurs, ni de troubles génito-sphinctériens.

Un traitement par Fingolimod a été débuté en 2012 en relais de la Mitoxantrone.

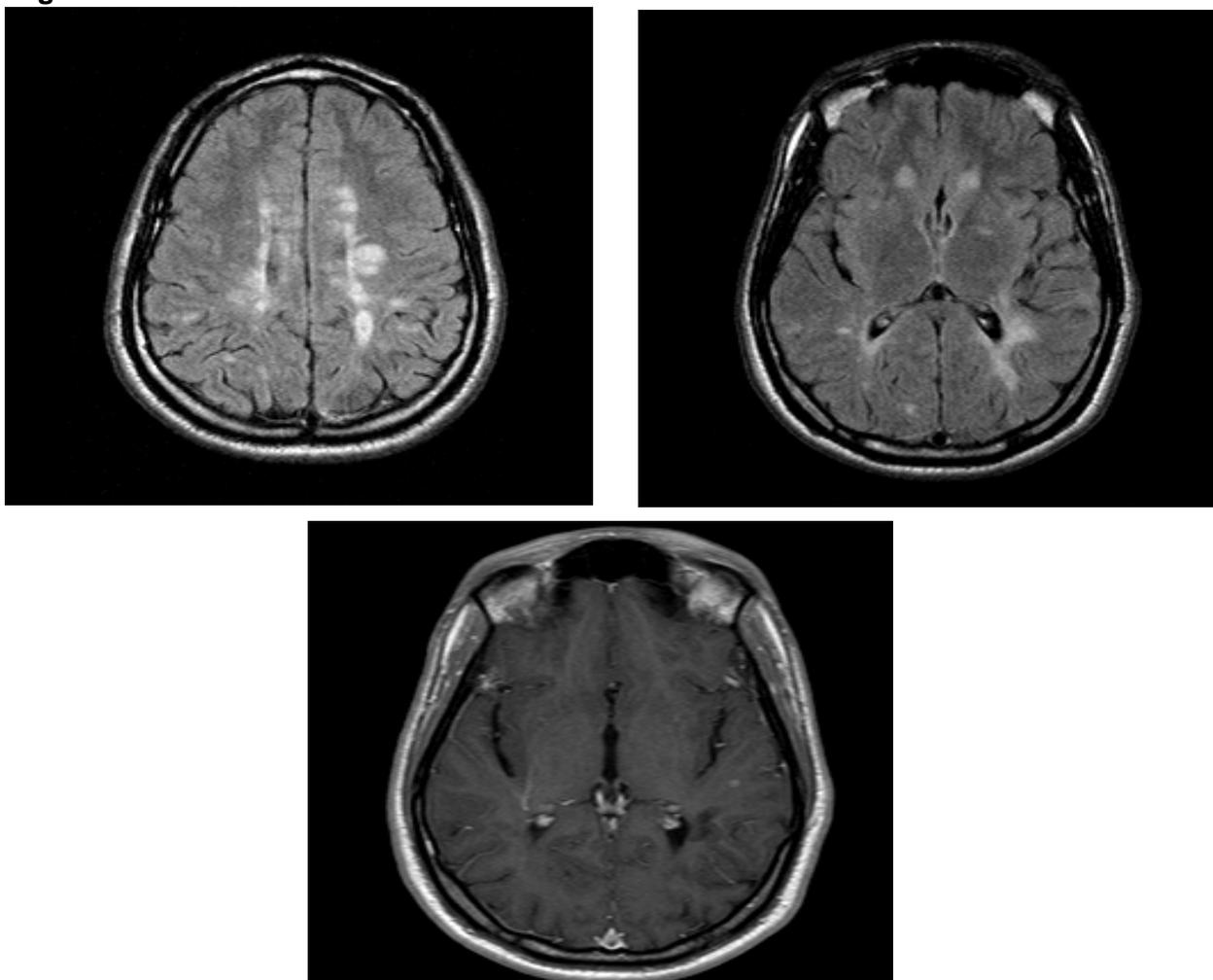
Depuis, le patient n'a pas présenté de nouvel épisode neurologique.

Lors de la dernière évaluation clinique en 2012, l'EDSS était à 5.5 avec un SF cérébelleux à 4, un SF cognitif à 2 et un SF sphinctérien à 2.

Ce cas illustre bien la gravité clinique des patients du groupe 2, avec une maladie inflammatoire diffuse et active. Une prise en charge thérapeutique agressive a permis pour le moment un meilleur contrôle de la maladie.

Le cas d'un deuxième patient du groupe 2 est illustré dans l'**Annexe 10**.

Figure 35d :



4.2 Le cas de Me H., issue du groupe 3 Extra-OS LME (-) Wingerchuk (-)

Il s'agit d'une patiente née en Martinique n'ayant jamais séjournée de façon prolongée hors des Antilles françaises. Son histoire neurologique débute en février 1996 par une baisse d'acuité visuelle de l'œil gauche évocatrice d'une NO de l'œil gauche. La symptomatologie régresse complètement en quelques semaines, la patiente ne consulte pas de médecin.

Ce n'est qu'en juin 2009, soit 13 ans plus tard, qu'elle présente un deuxième événement avec un épisode de NO droite pour lequel elle est vue en consultation d'ophtalmologie. Elle bénéficie d'une corticothérapie et un bilan paraclinique est réalisé. Le bilan biologique est sans particularités, l'analyse du LCR retrouve des BOC et une augmentation de l'index IgG. A l'IRM cérébrale, on note quelques lésions sus-tentorielles ne remplissant pas les critères de Barkhof, il n'y a pas de lésions sous-tentorielles, ni de prise de contraste. L'IRM médullaire ne retrouve pas de lésion (**Figure 36**). L'EDSS est alors à 3.5 du fait d'un SF optique à 5, les autres SF sont à 0.

Lorsqu'elle est revue deux mois plus tard, la symptomatologie a régressé presque entièrement, l'EDSS n'est plus qu'à 1.

Elle présente par la suite deux autres poussées, se caractérisant par des troubles sensitifs des deux membres inférieurs et du bassin remontant jusqu'à un niveau T10, associés à des impériosités mictionnelles en septembre 2009, puis par un nouvel épisode de NO gauche en décembre 2009. Chaque poussée est traitée par corticothérapie, et les symptômes régressent en quelques semaines.

L'IRM cérébrale de contrôle réalisée ne retrouve pas d'augmentation de la charge lésionnelle, mais une lésion prenant le contraste après injection de Gadolinium.

Devant la systématisation optico-spinale des symptômes, une sérologie IgG-NMO est réalisée mais se révèle négative. L'EDSS reste à 1 avec un SF pyramidal à 1 (syndrome pyramidal isolé).

Même si ces poussées sont peu invalidantes, les signes d'activité clinique et radiologique de la maladie nous incitent à introduire un traitement de fond par Natalizumab, en accord avec la patiente. Le traitement débute en février 2010. Sous traitement, elle est indemne de poussée à l'exception d'une poussée sensitive de systématisation thoraco-abdominale un mois après le début des perfusions.

En janvier 2012, le traitement est arrêté à la demande de la patiente pour un désir de grossesse.

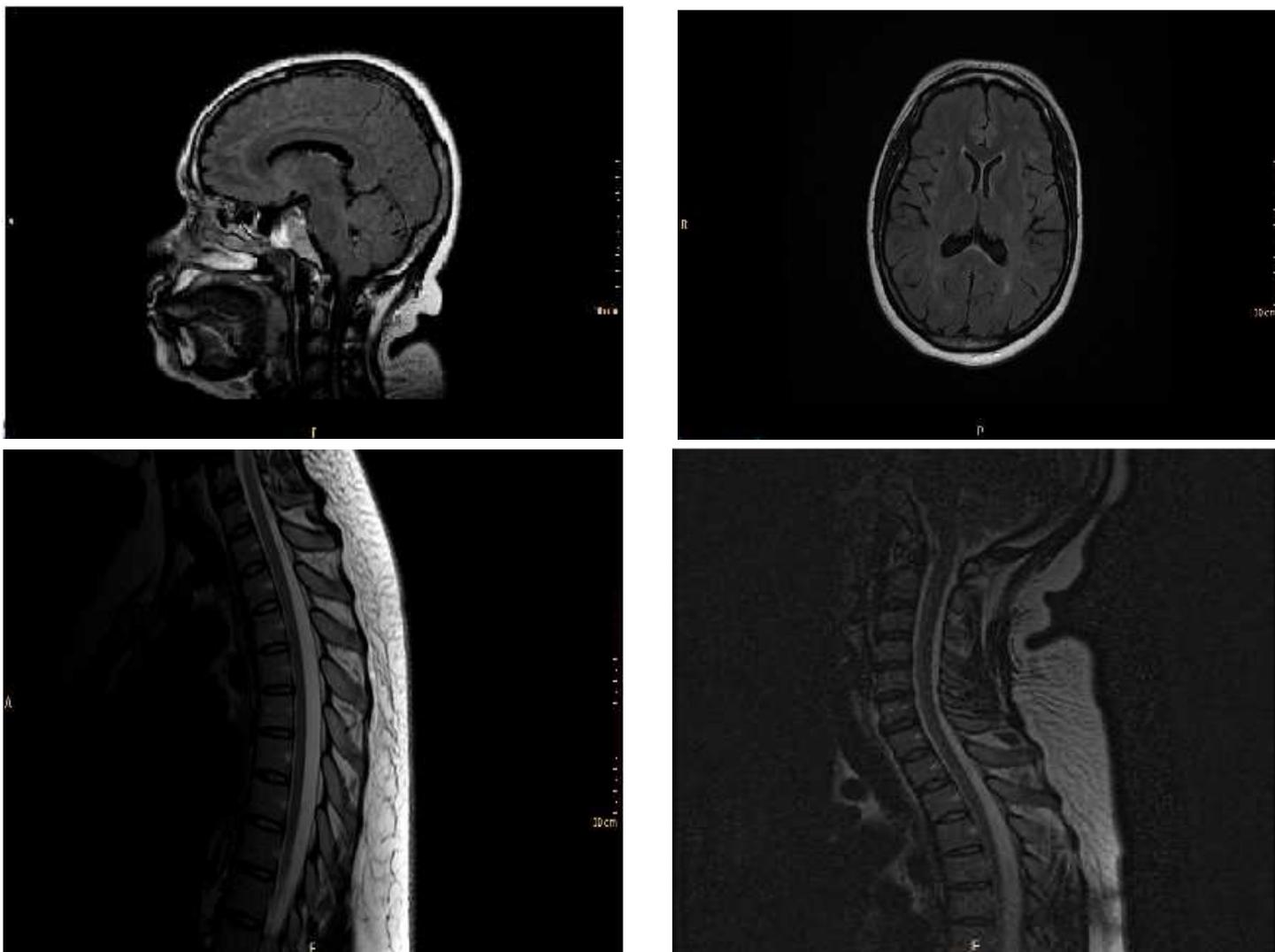
L'EDSS est alors à 1. Suite à l'arrêt du traitement, la patiente présente de nouveau deux poussées sensitives de systématisation médullaire, bénignes, en mai et septembre 2012. Chacune des poussées est traitée par corticothérapie.

L'EDSS est à 1.5 lors de la dernière évaluation clinique en décembre 2012 avec un SF pyramidal à 1 (syndrome pyramidal isolé) et un score fonctionnel sphinctérien à 1 (impériosités mictionnelles occasionnelles). Aucun traitement de fond n'a pour le moment été repris en relais du Natalizumab, la patiente étant toujours désireuse d'une grossesse.

Tout au long de son évolution, aucun symptôme subjectif ou objectif ne permet d'évoquer une atteinte de la sphère cognitive, cérébelleuse ou du tronc cérébral chez cette patiente.

Le cas de Me H. témoigne de l'évolution relativement bénigne des patients du groupe 3, dont la systématisation optico-spinale persiste à long terme de même qu'une charge lésionnelle cérébrale relativement pauvre. L'EDSS est faible malgré une évolution de 16 ans, et les poussées, bien que fréquentes sans traitement, sont rarement invalidantes. Dans ce cas, les critères de mise sous Natalizumab étaient remplis mais le choix du traitement de fond par immunosuppresseur sélectif en première intention est peut-être même discutable compte tenu des risques liés au traitement.

Figure 36 :



VI. CONCLUSION

De nombreux auteurs partagent l'opinion que SEP et NMO sont deux pathologies distinctes, s'appuyant notamment sur la découverte récente de l'IgG-NMO. D'autres auteurs, majoritairement asiatiques, supportent l'idée d'un continuum entre ces deux maladies, s'illustrant notamment par les cas de patients ayant une SEP classique associée à une séropositivité pour l'IgG-NMO ou à une atteinte inflammatoire médullaire extensive, ou à une restriction optico-spinale des symptômes cliniques, ne satisfaisant pas les critères les plus consensuels du spectre NMO.

Nos résultats s'inscrivent dans la lignée des auteurs japonais. Tous les critères considérés historiquement comme propres à la NMO, la systématisation clinique optico-spinale, la lésion médullaire extensive, l'IgG-NMO, peuvent être retrouvés chez des patients ayant une SEP par ailleurs classique. Chacun de ces trois critères influence dans tous les cas le mode évolutif et le pronostic de la maladie.

La mise en évidence de phénotypes chevauchants chez les patients antillais confirme les données japonaises, et soutient l'hypothèse d'un spectre de maladies neuro-inflammatoires démyélinisantes.

L'identification des mêmes phénotypes chevauchants dans les populations asiatique et antillaise, partageant une histoire socio-économique récente proche, suggère le rôle essentiel de l'environnement dans le façonnement de ce spectre.

De même, l'inversion du ratio OS/Extra-OS observée dans ces deux populations et contemporaine de ces modifications environnementales majeures renforce cette idée.

44.1% des patients de la cohorte antillaise ayant une maladie neuro-inflammatoire à rechute ont un phénotype distinct de celui de SEP classique. Certains d'entre eux ont une maladie disséminée, active, avec une atteinte médullaire sévère liée à la survenue de lésion médullaire extensive. A l'inverse, d'autres ont une maladie relativement bénigne malgré la restriction optico-spinale de leurs symptômes. L'identification de ces patients est indispensable car l'adaptation de la prise en charge thérapeutique est nécessaire.

La réalité de ces phénotypes chevauchants entre SEP et NMO s'ancre dans la problématique de démembrement des maladies neuro-inflammatoires. Jusqu'à présent, le diagnostic de NMO se fondait essentiellement sur une atteinte clinique bifocale. Mais l'augmentation de la proportion de patients séropositifs pour l'IgG-NMO grâce à l'amélioration de la sensibilité de la technique utilisée, élargit l'éventail clinique de la maladie qui ne se limite plus à ce phénotype purement optico-spinal. De même, le statut des patients NMO séronégatifs reste en suspens, ceux-ci pouvant être intégrés dans la notion de spectre NMO, à condition de satisfaire aux autres critères clinico-radiologiques.

La standardisation des outils diagnostiques tels que la sérologie IgG-NMO par la technique cellulaire utilisant HEK-293, et le développement de critères neuroradiologiques plus spécifiques semblent essentiel pour mettre en commun les données issues des différentes populations et uniformiser les classifications.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : score EDSS

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal 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 minimale 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 minimale, 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 (cane, 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.

Annexe 2 : critères diagnostiques de SEP

Poser, 1983⁽²⁴⁾	
<u>SEP cliniquement définie (CDMS)</u>	1. ≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique 2. ≥ 2 poussées avec dissémination spatiale prouvée cliniquement pour une lésion et avec des arguments paracliniques pour une autre (PEV, scanner ou IRM)
<u>SEP cliniquement probable</u>	1. 2 poussées avec preuve clinique d'une seule lésion 2. 1 poussée mais preuves cliniques de l'existence d'au moins deux lésions séparées 3. 1 poussée, une preuve clinique pour une lésion, une preuve paraclinique pour une 2 ^{ème} lésion distincte
Mc Donald 2001 (Mc Donald, 2001)⁽²⁵⁾	
<u>DIT</u>	≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique OU ≥ 1 poussée + DIS +DIT
<u>DIS</u> ≥ 3 critères (critères de Barkhof)	1. IRM ≥ 3 mois après le début des symptômes: ≥ 1 nouvelle lésion prenant le contraste 2. IRM ≥ 3 mois : une nouvelle lésion T2 1. ≥ 1 lésion prenant le contraste ou ≥ 9 lésions en hypersignal T2 2. ≥ 1 lésion infratentorielle 3. ≥ 1 lésion juxtacorticale 4. ≥ 3 lésions périventriculaires Toutes les lésions médullaires peuvent être incluses dans le nombre total de lésions OU Présence ≥ 2 lésions T2 et BOC/augmentation de l'index IgG dans le LCR
Mc Donald 2005 (Polman, 2005)⁽²⁷⁾	
<u>DIT</u>	≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique OU ≥ 1 poussée + DIS +DIT
<u>DIS</u> ≥ 3 critères (critères de Barkhof)	1. IRM ≥ 3 mois : une nouvelle lésion prenant le contraste 2. IRM ≥ 30 jours : une nouvelle lésion T2 1. ≥ 1 lésion prenant le contraste ou ≥ 9 lésions en hypersignal T2 2. ≥ 1 lésion infratentorielle 3. ≥ 1 lésion juxtacorticale 4. ≥ 3 lésions périventriculaires Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale infratentorielle OU Présence ≥ 2 lésions T2 et BOC/augmentation de l'index IgG dans le LCR
Mc Donald, 2010 (Polman, 2011)⁽²⁹⁾	
<u>DIT</u>	≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique OU ≥ 1 poussée + DIS +DIT
<u>DIS:</u> 1 lésion T2 dans ≥ 2 sites (critères de Swanton)	1. IRM de suivi (sans délai minimum): ≥ une nouvelle lésion T2 et/ou prise de contraste OU 2. Présence simultanée sur la même IRM de lésions prenant le contraste et ne prenant pas le contraste 1. Périventriculaire 2. Juxtacorticale 3. Infratentorielle 4. Moelle épinière

Annexe 3 : critères radiologiques de SEP

Paty, 1988⁽³⁾	
Critères radiologiques fortement évocateurs de SEP (présentation initiale)	<p>≥ 4 lésions cérébrales</p> <p>ou</p> <p>≥ 3 lésions, dont ≥ 1 périventriculaire</p>
Fazekas, 1988⁽¹⁵⁴⁾	
Critères radiologiques évocateurs d'une SEP (maladie établie)	<p>≥ 3 lésions avec ≥ 2 des critères suivants:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 lésion infratentorielle 2. ≥ 1 lésion périventriculaire 3. ≥ 1 lésion mesurant ≥ 6mm
Barkhof, 1997⁽⁴⁾	
Critères radiologiques de SEP ≥ 3 critères (présentation initiale)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 lésion prenant le contraste ou ≥ 9 lésions en hypersignal T2 2. ≥ 1 lésion infratentorielle 3. ≥ 1 lésion juxtacorticale 4. ≥ 3 lésions périventriculaires

Annexe 4 : lésions encéphaliques « atypiques » localisées au niveau des bandelettes optiques (A) et de l'hypothalamus (B) chez une patiente ayant une NMO. IRM cérébrale réalisée per-poussée (NO cécitante bilatérale associée à un hoquet incoercible).

IRM en coupes axiales, séquence T2.

A



B



Annexe 5 : lésion médullaire cervicale étendue de C2 à C6 avec lésion bulbaire contigüe chez une jeune patiente de 15 ans lors d'une première poussée de NMO.

IRM en coupe sagittale, séquence T2.



Annexe 6 : atrophie médullaire après 14 ans d'évolution chez une patiente NMO.

IRM en coupes sagittales, séquence T2.



Annexe 7 : critères diagnostiques de SEPos japonaise et de NMO

SEPos (Kira et al, 1996)⁽¹⁶⁰⁾	
Tous les critères	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lésions confinées aux nerfs optiques et à la moelle épinière 2. Absence d'atteinte cérébrale ou cérébelleuse 3. Possible atteinte mineure du tronc cérébral 4. ≥ 2 poussées
NMO (Wingerchuk et al, 1999)⁽⁵³⁾	
<p>Tous les critères absolus et ≥ 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs</p>	<p><u>Critères absolus</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique 2. Myélite aiguë 3. Absence de symptômes extra-optico-spinaux <p><u>Critères majeurs</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IRM cérébrale initiale normale ou ne remplissant pas les critères de Paty 2. IRM médullaire retrouvant des anomalies de signal s'étendant sur ≥ 3 segments vertébraux 3. LCR ≥ 50 GB/mm³ ou ≥ 5 PNE/mm³ <p><u>Critères mineurs</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique bilatérale 2. Séquelle visuelle sévère sur au moins un œil (acuité visuelle $\leq 20/200$) 3. Déficit moteur sévère séquellaire sur au moins un membre (MRC ≤ 2)
NMO (Wingerchuk et al, 2006)⁽¹²³⁾	
<p>Tous les critères absolus et ≥ 2 critères complémentaires</p>	<p><u>Critères absolus</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique 2. Myélite aiguë <p><u>Critères complémentaires</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lésion médullaire étendue sur ≥ 3 segments vertébraux 2. IRM cérébrale ne remplissant pas les critères de SEP 3. IgG-NMO positif

Annexe 8 : logiciel EDMUS

Dossier patient

EDMUS v5.2

Identifiant local: Nom: Prénom: Sexe:
 Résumé: SEP cliniquement certaine (Poser) - Récurrente rémittente - Handicap irréversible (Inkour) 4 (10 AVR 2012)
 ? Âge:
 Âge de début:

Navigateur

- Données personnelles
- Adresses
 - Données socio-économiques
- Antécédents & Famille
- Diagnostic
- Épisodes neurologiques
- Handicap irréversible
- Évaluations cliniques
- Évaluations paracliniques
 - IRM
 - Potentils évoqués
 - LCR
 - Anticorps anti-NMO
 - Autres examens
- Traitements
 - Traitements de fond
 - De la poussée
 - Symptomatiques
 - D'autres maladies
 - Vaccinations
 - Événements indésirables
- Réhabilitation
- Études
- Divers
- Synopsis
- Graphiques

Identité du patient

Identifiant local	Autre identifiant	Identifiant EDMUS
<input type="text" value="254"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="FDPI-299"/>
Identifiant international unique (UI2)		<input type="text" value="0499KE-DUMIH0-06172P-0MKLVC"/>

Homme Femme

Nom: Prénom: Nom de naissance:
 Date de naissance: Code postal:
 Commune de naissance:
 Pays de naissance: ?

Droitier Gaucher Ambidextre ? Walk and See ?

Forme clinique

NMO (maladie de Devic) ?

Date du premier examen dans le service:
 Date du dernier suivi clinique:
 Date de l'information la plus récente:
 Discrédité Date:

Le patient a signé le formulaire de consentement: ? Oui Non
 Date:

Le patient connaît le diagnostic: ? Oui Non

Validé par:
 le:

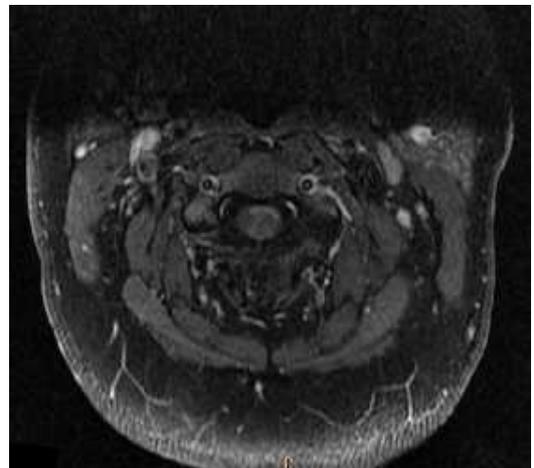
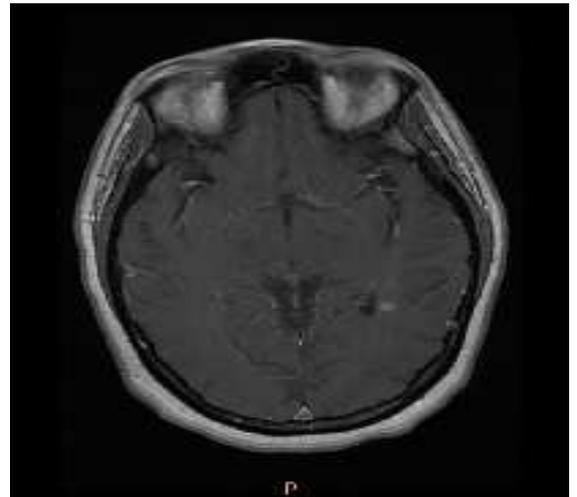
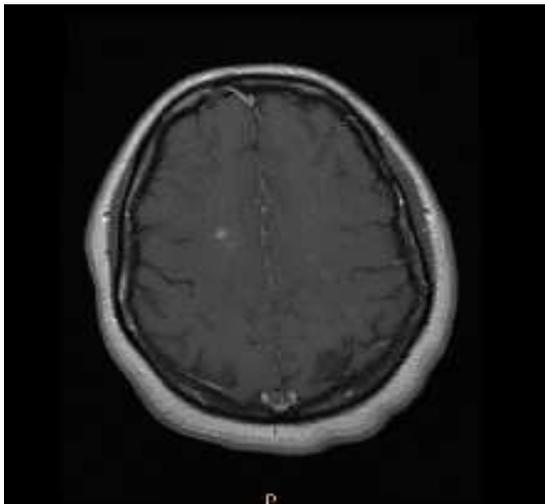
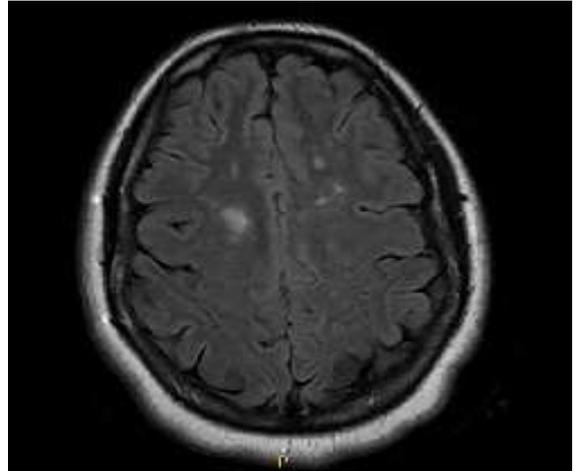
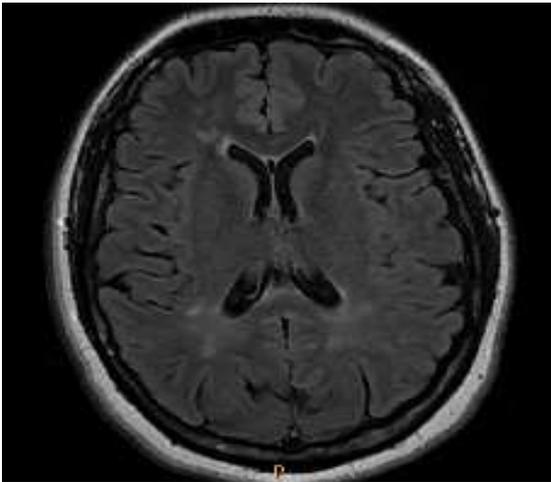
PREMIUM LIGHT

Annexe 9 : classification des lésions médullaires d'après Bonnan et coll., 2006⁽⁷³⁾

Lésions étendues de type A avec sous types parfois associés:
A1: lésion ≥ 3 segments vertébraux en séquence pondérée T2 sagittale avec œdème médullaire
A2: lésions ≥ 3 segments vertébraux en séquence pondérée T2 sagittale sans œdème médullaire
A3: cavitation médullaire en séquence pondérée T1
A4: atrophie médullaire diffuse en séquence pondérée T1 sagittale, définie visuellement
Lésions limitées avec sous-types
B: lésions multifocales en séquence pondérée T2 sagittale toutes < 3 segments vertébraux
C: lésion unifocale en séquence pondérée T2 sagittale
Absence de lésion médullaire: sous-type D

Annexe 10 : bilan radiologique initial de Mlle B, issue du groupe 2, ayant présenté une myélite cervicale extensive inaugurale. L'IRM cérébrale initiale remplissait les critères de Barkhof pour la SEP, l'IgG-NMO était négative.

IRM cérébrale en coupes axiales, séquences T2 et T1 Gado ; IRM médullaire en coupe sagittale et axiale, séquence T2.



Annexe 11 : serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1221–31.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502–17.
3. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988 Feb;38(2):180–5.
4. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1997 Nov;120 (Pt 11):2059–69.
5. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology*. 1995 Jun;195(3):725–32.
6. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1-2):17–28.
7. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707–17.
8. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2007 Apr;17(2):210–8.
9. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133–46.
10. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430–8.
11. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1686–91.
12. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):158–64.
13. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain J Neurol*. 1989 Dec;112 (Pt 6):1419–28.
14. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J Neurol*. 2003 Apr;126(Pt 4):770–82.
15. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1-2):29–33.
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status

scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.

17. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655–61.
18. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268–76.
19. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899–910.
20. Kappos L, Radue E-W, 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*. 2010 Feb 4;362(5):387–401.
21. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001331.
22. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Jan;1(1):9–14.
23. Schumacher G, Beebe G, Kibler R, Kurland I, Kurtzke J, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann Ny Acad Sci*. 1965 Mar 31;122:552–68.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227–31.
25. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121–7.
26. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis Application in first demyelinating episode. *Neurology*. 2003;60(1):27–30.
27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.
28. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):677–86.
29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.

30. Sandberg-Wollheim M, Olsson T. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald criteria 2010: Yes. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2013 May;19(6):714–6.
31. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):520–32.
32. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Lepore V, et al. Geographical Variations in Sex Ratio Trends over Time in Multiple Sclerosis. Paul F, editor. *PLoS ONE.* 2012 Oct 25;7(10):e48078.
33. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* 1975 Feb;51(2):110–36.
34. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci.* 2011 Dec 15;311(1-2):58–63.
35. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain.* 2010 Jun 15;133(7):1889–99.
36. Orton S-M, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology.* 2011 Feb 1;76(5):425–31.
37. Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987 Mar;50(3):327–32.
38. Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(5):565–8.
39. Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain J Neurol.* 2000 May;123 (Pt 5):968–74.
40. Cabre P. Migration and multiple sclerosis: The French West Indies experience. *J Neurol Sci.* 2007 Nov;262(1-2):117–21.
41. Sanchez JL, Palacio LG, Uribe CS, Londono AC, Villa A, Jimenez M, et al. Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population. *Mult Scler.* 2001 Aug 1;7(4):227–9.
42. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007 Apr;61(4):288–99.
43. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007 Jun;61(6):504–13.
44. Compston A. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Jun;62(6):553–61.
45. Patsopoulos N. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol.* 2011;70(6):897-912.

46. Cabre P. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain*. 2005 Dec 1;128(12):2899–910.
47. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM, et al. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol*. 1987 Feb;21(2):123–30.
48. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):58–64.
49. Poser CM, Vernant JC. [Multiple sclerosis in the black population]. *Bull Société Pathol Exot* 1990. 1993;86(5 Pt 2):428–32.
50. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):507–14.
51. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci*. 2009 Nov 15;286(1-2):58–61.
52. Dalmay F, Bhalla D, Nicoletti A, Cabrera-Gomez JA, Cabre P, Ruiz F, et al. Multiple sclerosis and solar exposure before the age of 15 years: case-control study in Cuba, Martinique and Sicily. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010 Aug;16(8):899–908.
53. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1107–14.
54. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):848–53.
55. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007 Feb 20;68(8):603–5.
56. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004 Jan;251(1):47–52.
57. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008 Feb 19;255(5):710–5.
58. Bichuetti D, Oliveira E, Souza N, Rivero R, Gabbai A. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler*. 2009 Mar 19;15(5):613–9.
59. Cabre P, González-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1162–4.
60. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Ritzler C, et al. Neuromyelitis optica in France A multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010;74(9):736–42.
61. Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, Hariya T, Omodaka K, Misu T, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2010 Dec;248(12):1777–85.

62. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1479–82.
63. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Sep;79(9):1075–8.
64. Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005 Oct 1;11(5):617–21.
65. Viegas S, Weir A, Esiri M, Kuker W, Waters P, Leite MI, et al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jun;80(6):679–82.
66. Carlander B, Vincent T, Le Floch A, Pageot N, Camu W, Dauvilliers Y. Hypocretinergic dysfunction in neuromyelitis optica with coma-like episodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Mar;79(3):333–4.
67. Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Konno M, Takahashi T, Fujihara K, et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol*. 2009 Feb;256(2):287–8.
68. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology*. 2012 Apr 10;78(15):1179–85.
69. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):652–8.
70. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63(3):390.
71. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964.
72. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):93–100.
73. Bonnan M, Olindo S, Signate A, Khaddam S, Caparros-Lefebvre D, Smadja D, et al. La neuromyéélite optique rémittente: données neuroradiologiques. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(5):595–602.
74. Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Sep;36:159–71.
75. Li Y, Xie P, Lv F, Mu J, Li Q, Yang Q, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand*. 2008 Oct;118(4):218–25.
76. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993 Aug;34(2):162–8.
77. Filippi M, Rocca MA, Momiola L, Martinelli V, Ghezzi A, Capra R, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis

optica. *Neurology*. 1999 Nov 1;53(8):1705–1705.

78. Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2009 Oct;36(4):199–205.
79. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, et al. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2535–43.
80. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain J Neurol*. 2002 Jul;125(Pt 7):1450–61.
81. Misu T, Höftberger R, Fujihara K, Wimmer I, Takai Y, Nishiyama S, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2013 Jun;125(6):815–27.
82. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004;364(9451):2106–12.
83. Lennon VA. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473–7.
84. 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*. 2007 Apr 2;130(5):1224–34.
85. 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 J Neurol*. 2007 May;130(Pt 5):1194–205.
86. Sinclair C, Kirk J, Herron B, Fitzgerald U, McQuaid S. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007 Feb;113(2):187–94.
87. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Apr;4(4):202–14.
88. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010 Jul 20;75(3):208–16.
89. Saikali P, Cayrol R, Vincent T. Anti-aquaporin-4 auto-antibodies orchestrate the pathogenesis in neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev*. 2009 Dec;9(2):132–5.
90. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain J Neurol*. 2008 Nov;131(Pt 11):3072–80.
91. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):1076–7.

92. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2009 Oct;15(10):1153–63.
93. Nakashima I. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May 18;77(9):1073–5.
94. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain J Neurol*. 2007 May;130(Pt 5):1206–23.
95. Cabrera-Gomez J, Bonnan M, Gonzalez-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler*. 2009 Jun 4;15(7):828–33.
96. Jiao Y, Fryer J P, Lennon VA, Jenkins SM, Quek A ML, Smith C Y, Mc Keon A, Costanzi C, Iorio R, Weinshenker B G, Wingerchuk D M, Shuster E A, Lucchinetti C F, Pittock S J. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013;81(14):1197-2004.
97. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler*. 2004 Feb 1;10(1):2–4.
98. Luppe S, Robertson N. Csf analysis and the diagnosis of neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):e2.
99. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):78–83.
100. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 2009 Jan;39(1):87–90.
101. Collongues N, Cabre P, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Audoin B, et al. A benign form of neuromyelitis optica: does it exist? *Arch Neurol*. 2011 Jul;68(7):918–24.
102. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998;51(4):1219–20.
103. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1128.
104. Kim S-H. Efficacy and Safety of Mitoxantrone in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2011 Apr 11;68(4):473.
105. Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, Smadja D, et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Nov 8;84(5):511–6.
106. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the

effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270–2.

107. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1443.
108. Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler J*. 2011 May 26;17(10):1225–30.
109. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. 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*. 2011 Jul 11;68(11):1412–20.
110. Papeix C, Vidal J-S, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007 Jan 29;13(2):256–9.
111. Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikuchi S, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol*. 2007 Nov 21;255(2):305–7.
112. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):1016–7.
113. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):672–6.
114. Jacob A, Hutchinson M, Elson L, Kelly S, Ali R, Saukans I, et al. Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology*. 2012 Sep 4;79(10):1065–6.
115. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung H-P, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012 Feb;69(2):239–45.
116. Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME, Parratt JDE, Pollard JD. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012 Jan;18(1):108–12.
117. Min J-H, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012 Jan;18(1):113–5.
118. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Apr;15(4):487–92.
119. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007 Jan;13(1):128–32.
120. Jarius S, Wildemann B. “Noteomielite” accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2012 Feb 15;313(1-2):182–4.

121. Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)*. 1894;8:1033-1034.
122. Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse n°891, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon. 1894.
123. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Apr;60(4):382–7.
124. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 22;66(10):1485–9.
125. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805–15.
126. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):566–9.
127. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008 Jun 3;70(23):2197–200.
128. De Seze J, Arndt C, Jeanjean L, Zephir H, Blanc F, Labauge P, et al. Relapsing inflammatory optic neuritis: is it neuromyelitis optica? *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2075–6.
129. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Blanc F, Vukusic S, Outteryck O, et al. High-risk syndrome for neuromyelitis optica: a descriptive and comparative study. *Mult Scler J*. 2011 Jan 14;17(6):720–4.
130. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):117–27.
131. Cree BAC, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(11):2039–45.
132. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. [Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Sep;165(8-9):676–83.
133. Phillips PH, Newman NJ, Lynn MJ. Optic neuritis in African Americans. *Arch Neurol*. 1998 Feb;55(2):186–92.
134. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AMV, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct;73(4):429–35.
135. Lau KK, Wong LKS, Li LSW, Chan YW, Li HL, Wong V. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med*. 2002 Apr;8(2):77–80.
136. Das A, Puvanendran K. A retrospective review of patients with clinically definite multiple sclerosis. *Ann Acad Med Singapore*. 1998 Mar;27(2):204–9.

137. Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 2011 Aug 30;77(9):827–34.
138. Gangopadhyay G, Das SK, Sarda P, Saha SP, Gangopadhyay PK, Roy TN, et al. Clinical profile of multiple sclerosis in Bengal. *Neurol India*. 1999 Mar;47(1):18–21.
139. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Feb;15(2):159–73.
140. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1589–95.
141. Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010 Jul 27;75(4):310–5.
142. Matiello M, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, Kingsbury DJ, Atkinson EJ, Weinshenker BG, et al. Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1149–55.
143. Zephir H, Fajardy I, Outteryck O, Blanc F, Roger N, Fleury M, et al. Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler*. 2009 Mar 19;15(5):571–9.
144. Guimaraes Brum D, Barreira AA, dos Santos AC, Kaimen-Maciel DR, Matiello M, Costa RM, et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 Dec 7;16(1):21–9.
145. Deschamps R, Paturel L, Jeannin S, Chausson N, Olindo S, Béra O, et al. Different HLA class II (DRB1 and DQB1) alleles determine either susceptibility or resistance to NMO and multiple sclerosis among the French Afro-Caribbean population. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011 Jan;17(1):24–31.
146. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, et al. HLA-DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain J Neurol*. 1999 Sep;122 (Pt 9):1689–96.
147. Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, Kawano Y, Minohara M, Shi N, et al. Association of the *HLA-DPB1*0501* allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens*. 2009 Feb;73(2):171–6.
148. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009 Jan;256(1):35–44.
149. 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 J Neurol*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834–49.
150. De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2003 Oct;9(5):521–5.

151. Weinschenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet*. 2003 Mar 15;361(9361):889–90.
152. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci*. 1971 Apr;12(4):417–42.
153. Kaufman MD, Johnson SK, Moyer D, Bivens J, Norton HJ. Multiple sclerosis: severity and progression rate in African Americans compared with whites. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr*. 2003 Aug;82(8):582–90.
154. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1988 Dec;38(12):1822–5.
155. Cabre P, Jeannin S, Olindo S, Merle H, Chausson N, Lannuzel A, Al-Shakkif A, Avendano S, Landais A, Smadja D. Migration modifies disability progression in Afro-Caribbean with multiple sclerosis. Article soumis.
156. Chausson N, Olindo S, Signaté A, Smadja D, Cabre P. Evaluation of the 2005 McDonald MRI criteria for dissemination in space in Afro-Caribbean patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol*. 2009 Nov;16(11):1191–6.
157. Jeannin S, Deschamps R, Chausson N, Cabre P. Response to interferon-Beta treatment in afro-caribbeans with multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011;2011:950126.
158. Jeannin S, Medjoubi M, Cabre P. Response to natalizumab treatment in Afro-Caribbean with multiple sclerosis. Article soumis.
159. Cree BAC, Al-Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1681–3.
160. Cree BAC, Stuart WH, Tornatore CS, Jeffery DR, Pace AL, Cha CH. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. *Arch Neurol*. 2011 Apr;68(4):464–8.
161. Kira J, Kanai T, Nishimura Y, Yamasaki K, Matsushita S, Kawano Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol*. 1996 Oct;40(4):569–74.
162. Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan SV, Kawano Y, Nishimura Y, et al. Influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Japanese patients with respect to anti-aquaporin 4 antibody status. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010 Feb;16(2):147–55.
163. Kira J. Genetic and environmental backgrounds responsible for the changes in the phenotype of MS in Japanese subjects. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 Oct;1(4):188–95.
164. Misu T, Fujihara K, Nakamura M, Murakami K, Endo M, Konno H, et al. Loss of aquaporin-4 in active perivascular lesions in neuromyelitis optica: a case report. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Jul;209(3):269–75.
165. Kira J. Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis. *Pathophysiology*. 2011 Feb;18(1):69–79.

166. Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):621–30.
167. Okinaka S, Tsubaki T, Kuroiwa Y, Toyokura Y, Imamura Y. Multiple sclerosis and allied diseases in Japan; clinical characteristics. *Neurology*. 1958 Oct;8(10):756–63.
168. Shibasaki H, Kuroiwa Y. Clinical studies of multiple sclerosis in Japan. II. Are its clinical characteristics changing? *Neurology*. 1973 Jun;23(6):618–22.
169. Shibasaki H, Kuroda Y, Kuroiwa Y. Clinical studies of multiple sclerosis in Japan: classical multiple sclerosis and Devic's disease. *J Neurol Sci*. 1974 Oct;23(2):215–22.
170. Tanaka K, Tani T, Tanaka M, Saida T, Idezuka J, Yamazaki M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler J*. 2007 Apr 27;13(7):850–5.
171. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):110–1.
172. Magana SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan BM, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol*. 2009;66(8):964.
173. Akman-Demir G, Tüzün E, Waters P, İçöz S, Kürtüncü M, Jarius S, et al. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol*. 2010 Oct 17;258(3):464–70.
174. Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H, Vermersch P, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008 May;14(4):440–5.
175. Chang K-H, Lyu R-K, Chen C-M, Wu Y-R, Chang H-S, Huang C-C, et al. Distinct features between longitudinally extensive transverse myelitis presenting with and without anti-aquaporin 4 antibodies. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2013 Mar;19(3):299–307.
176. Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1398.
177. Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Saida T. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry*. 2007 Sep 1;78(9):990–2.
178. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009 Nov;66(5):617–29.
179. Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol*. 2009 Nov;66(5):630–43.
180. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Mar 26;394(1):205–10.

181. Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain J Neurol.* 2010 Feb;133(Pt 2):349–61.
182. Asgari N, Khorrooshi R, Lillevang ST, Owens T. Complement-dependent pathogenicity of brain-specific antibodies in cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol.* 2013 Jan 15;254(1-2):76–82.
183. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2221–31.
184. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain J Neurol.* 2007 May;130(Pt 5):1235–43.
185. Moreh E, Gartsman I, Karussis D, Rund D, Hiller N, Meiner Z. Seronegative neuromyelitis optica: improvement following lymphocytapheresis treatment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2008 Jul;14(6):860–1.
186. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology.* 2012 Sep 18;79(12):1273–7.
187. Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci.* 2010 Apr 15;291(1-2):52–6.
188. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012 Feb 28;78(9):665–671; discussion 669.
189. Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology.* 2009 Mar 24;72(12):1101–3.
190. Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, et al. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci.* 2010 Apr;291(1-2):37–43.
191. Rocca MA, Agosta F, Mezzapesa DM, Martinelli V, Salvi F, Ghezzi A, et al. Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2004 Feb 10;62(3):476–8.
192. Yu CS, Lin FC, Li KC, Jiang TZ, Zhu CZ, Qin W, et al. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 May;27(5):1009–15.
193. Liu Y, Duan Y, He Y, Yu C, Wang J, Huang J, et al. A tract-based diffusion study of cerebral white matter in neuromyelitis optica reveals widespread pathological alterations. *Mult Scler J.* 2011 Dec 19;18(7):1013–21.
194. De Seze J, Blanc F, Kremer S, Collongues N, Fleury M, Marcel C, et al. Magnetic resonance

- spectroscopy evaluation in patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):409–11.
195. Blanc F, Zéphir H, Lebrun C, Labauge P, Castelnovo G, Fleury M, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2008;65(1):84.
 196. Blanc F, Noblet V, Jung B, Rousseau F, Renard F, Bourre B, et al. White Matter Atrophy and Cognitive Dysfunctions in Neuromyelitis Optica. Villoslada P, editor. *PLoS ONE*. 2012 Apr 3;7(4):e33878.
 197. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):65–76.
 198. Duan Y, Liu Y, Liang P, Jia X, Yu C, Qin W, et al. Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol*. 2012 Feb;81(2):e110–e114.
 199. Chanson J-B, Lamy J, Rousseau F, Blanc F, Collongues N, Fleury M, et al. White matter volume is decreased in the brain of patients with neuromyelitis optica. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2013 Feb;20(2):361–7.
 200. Popescu BFG, Parisi JE, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, et al. Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010 Dec 7;75(23):2103–9.
 201. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2188–97.
 202. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 24;109(4):1245–50.
 203. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):499–505.
 204. Scott TF. Nosology of idiopathic transverse myelitis syndromes. *Acta Neurol Scand*. 2007 Jun;115(6):371–6.
 205. Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology*. 1992 Jan;42(1):250–2.
 206. Bakshi, Kinkel, Mechtler, Bates, Lindsay, Esposito, et al. Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 1998 Jan;5(1):35–48.
 207. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Dec 13;77(24):2128–34.
 208. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral

- magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2005 Aug;11(4):373–7.
209. Chan KH, Tsang KL, Fong GCY, Ho SL, Cheung RTF, Mak W. Idiopathic inflammatory demyelinating disorders after acute transverse myelitis. *Eur J Neurol.* 2006 Aug;13(8):862–8.
210. Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, Ochi H, Kawano Y, Mihara F, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis in Japanese according to magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci.* 2008 Mar;266(1-2):115–25.
211. Nakashima I, Fukazawa T, Ota K, Nohara C, Warabi Y, Ohashi T, et al. Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan: clinical and laboratory features. *J Neurol.* 2007 Mar 31;254(4):488–92.
212. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009 May;280(1-2):22–8.
213. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2013 Oct 7;
214. Losseff NA, Kingsley DP, McDonald WI, Miller DH, Thompson AJ. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disability in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1996 Feb;1(4):218–22.
215. Asgari N, Skejoe HPB, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013;13:33.
216. Zhong X-N, Wang H-H, Bao J, Li R, Long Y-M, Lu Z-Q, et al. Relationship between neuromyelitis optica-IgG status and spinal cord magnetic resonance imaging in patients with neuromyelitis optica. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jan;125(2):270–4.
217. 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.* 2012;9:14.
218. Kira J, Yamasaki K, Horiuchi I, Ohyagi Y, Taniwaki T, Kawano Y. Changes in the clinical phenotypes of multiple sclerosis during the past 50 years in Japan. *J Neurol Sci.* 1999 Jun 15;166(1):53–7.
219. Villon A, Foulon G, Ancelle R, Nguyen NQ, Martin-Bouyer G. [Incident of intestinal parasitosis in Martinique]. *Bull Société Pathol Exot Ses Fil.* 1983 Oct;76(4):406–16.
220. Gardien E, Schlegel L, Desbois N, Chout R. [Prevalence of intestinal parasitism in the public laboratories of Martinique: development from 1988 to 1995]. *Bull Société Pathol Exot* 1990. 1997;90(3):169–71.
221. Sewell D, Qing Z, Reinke E, Elliot D, Weinstock J, Sandor M, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by helminth ova immunization. *Int Immunol.* 2003 Jan;15(1):59–69.
222. McKee AS, Pearce EJ. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth

infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2004 Jul 15;173(2):1224–31.

223. Compston A. “The marvellous harmony of the nervous parts”: the origins of multiple sclerosis. *Clin Med Lond Engl*. 2004 Aug;4(4):346–54.
224. Cox A, Coles A, Antoun N, Malik O, Lucchinetti C, Compston A. Recurrent myelitis and optic neuritis in a 29-year-old woman. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):510–6.
225. Compston A. Complexity and heterogeneity in demyelinating disease. *Brain J Neurol*. 2007 May;130(Pt 5):1178–80.
226. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Küker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*. 2013 Apr 2;80(14):1330–7.

RESUME

Existe-t-il des phénotypes chevauchants entre la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique aux Antilles françaises?

Contexte : la sclérose en plaques (SEP) est la pathologie inflammatoire récurrente du système nerveux central (SNC) la plus fréquente à travers le monde. Elle est d'apparition récente aux Antilles françaises mais son incidence est en constante augmentation. La frontière entre SEP et neuromyéélite optique (NMO), longtemps considérée comme un variant rare et grave de la SEP, reste un sujet débattu.

Objectifs : description de la cohorte antillaise française de maladies inflammatoires récurrentes du SNC, d'un point de vue démographique, clinique, radiologique, biologique et pronostique.

Méthodes : nous avons inclus l'ensemble des patients recensés dans le registre des pathologies inflammatoires récurrentes du SNC tenu aux Antilles françaises, et remplissant les critères de Poser pour la SEP cliniquement définie.

Résultats : 312 patients ont été inclus : 55.9% présentaient un phénotype de SEP classique, 20.8% répondaient aux critères du spectre NMO. Le ratio phénotype clinique disséminé/optico-spinal (OS) pur a augmenté de 0.84 avant 1965 à 1.19 pour la génération née après 1965. 26.6% des patients présentaient un phénotype OS pur, mais 11.4% étaient séronégatifs pour l'IgG-NMO, n'avaient pas de lésion médullaire extensive (LME) et présentaient une évolution relativement bénigne. 28.9% des patients présentaient une LME, mais 9.6% étaient également séronégatifs, avaient un phénotype clinique disséminé et un pronostic sévère.

Conclusion : on retrouve dans la population antillaise deux types de phénotypes chevauchants entre la SEP et la NMO, déjà décrits dans la population japonaise : phénotype OS LME(-) et phénotype extra-OS LME (+).

Are there overlapping phenotypes between multiple sclerosis and neuromyelitis optica in the French West Indies?

Background: multiple sclerosis (MS) is the most frequent Central Nervous System (CNS) recurrent inflammatory disease. It emerged recently in the French West Indies (FWI) with a steadily increasing incidence. Boundary between MS and neuromyelitis optica (NMO), long time considered as a rare and severe variant of MS still remains uncertain.

Objectives: description of demographic, clinical, radiological, biological and prognostic features in the French Caribbean cohort of recurrent inflammatory diseases of the CNS.

Methods: we included all patients recorded in the register of recurrent inflammatory diseases of the CNS in Caribbean of FWI fulfilling the Poser criteria for clinically defined MS.

Results: 312 patients were included. We observed a conventional MS phenotype in 55.9% of the patients while 20.8 % met the current diagnosing criteria for NMO spectrum. Ratio "disseminated / pure optico-spinal (OS)" phenotype has increased from 0.84 to 1.19 in generations born before and after 1965 respectively. Among patients with a pure OS phenotype (26.6%), 11.4 % of the whole cohort were seronegative for NMO-IgG, had no longitudinally extensive spinal cord lesion (LESCL), and exhibited a relatively benign course. Percentage of patients showing LESCL was 28.9%, but 9.6% were also seronegative, had disseminated clinical phenotype and severe prognosis.

Conclusion: in Caribbean, we distinguished two types of overlapping phenotypes between MS and NMO, that have been described in the Japanese population already OS LESCL (-) phenotype and extra-OS LESCL (+) phenotype.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE SPECIALITE : NEUROLOGIE

Mots clés : Antilles françaises, sclérose en plaques, neuromyéélite optique, phénotype optico-spinal, lésion médullaire extensive, phénotypes chevauchants.

Keywords: French West Indies, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, optico-spinal phenotype, longitudinally extensive spinal cord lesion, overlapping phenotypes.

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux 2
146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cédex