



HAL
open science

Évaluation de l'impact des nouveaux critères du spectre de la neuromyélie optique au CHU de Rouen

Laura Fechtenbaum

► **To cite this version:**

Laura Fechtenbaum. Évaluation de l'impact des nouveaux critères du spectre de la neuromyélie optique au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01338363

HAL Id: dumas-01338363

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01338363>

Submitted on 28 Jun 2016

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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

FECHTENBAUM Laura

NEE LE 03/10/1988

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 JUIN 2016

**EVALUATION DE L'IMPACT DES
NOUVEAUX CRITERES DU SPECTRE
DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE AU CHU
DE ROUEN**

PRESIDENT DE JURY : Pr Didier HANNEQUIN

MEMBRES DU JURY: Pr David MALTETE

Pr Hervé LEVESQUE

Dr Julie GUEUDRY

DIRECTEUR DE THESE : Dr Bertrand BOURRE

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

Pharmacie :

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Soulevmane ABDOUL-AZIZ	Biochimie

Mme Maïté **NIEPCERON**

Microbiologie

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

Chef des services administratifs : Mme Véronique Delafontaine

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	14
1. Epidémiologie.....	14
2. Physiopathologie.....	14
2.1 Introduction.....	14
2.2 Rôle du complément dans la NMOSD.....	16
2.3 Rôle des lymphocytes T dans la NMOSD.....	18
2.4 Rôle des cytokines dans la NMOSD.....	19
2.5 Rôle des neutrophiles et des éosinophiles.....	21
2.6. Rôle des facteurs environnementaux.....	21
2.7 Différences physiopathologiques entre la NMOSD séropositive et séronégative.....	21
2.8 Différences physiopathologiques entre la SEP et la NMOSD.....	22
3. Données cliniques.....	24
4. Données paracliniques.....	24
5. Lésions cérébrales évocatrices de NMOSD.....	25
6. Critères diagnostiques 2006 et 2014.....	26
7. Description de la population séronégative.....	28
8. Approche thérapeutique.....	28
II. OBJECTIFS.....	30
III. MATERIEL ET METHODES.....	30
1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	30
2. Données recueillies.....	30
3. Technique de détection des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG.....	31
4. Tests statistiques.....	31
IV. RESULTATS.....	32
1. Description de la population.....	32
1.1 Caractéristiques démographiques.....	32
1.2 Symptômes initiaux.....	33
1.3 Diagnostic final.....	35
2. Comparaison des critères 2006 et 2014 (tableau 5).....	38
3. Indications des anticorps anti-AQP4.....	38
4. Rentabilité des anticorps anti-AQP4.....	43
5. Description de la population séronégative.....	44

6. Les AC anti-MOG.....	47
V. DISCUSSION.....	52
VI. CONCLUSION.....	63
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	64
RESUME:.....	69

I. Introduction

La neuromyélie optique (NMO) est une maladie inflammatoire démyélinisante sévère du système nerveux central atteignant principalement les nerfs optiques et la moelle épinière.(1)

En 1894, Eugène Devic et son étudiant Fernand Gault ont publié la première série de patients présentant une myélite et une névrite optique concomitantes comme seules localisations d'une maladie inflammatoire.(2,3)

1. Epidémiologie.

Les données épidémiologiques de la NMO sont hétérogènes. En effet, les différences types de tests de détection utilisés au cours du temps, les différences de définition de la maladie et d'utilisation des critères diagnostiques entre les pays rendent difficile de préciser la prévalence et l'incidence d'une maladie peu fréquente comme la NMO. (4) Néanmoins, l'incidence semble varier de 0,05 à 0,4 pour 100 000 selon le pays dans lequel l'étude a été réalisée et la prévalence entre **0,52 et 4,4 pour 100 000**.

Les formes pédiatriques représentent moins de 5 % des patients NMO. Les formes tardives définies par un début à l'âge de 50 ans ou plus représentent 25% des cas.(4)

Elle touche préférentiellement la femme (**sexe ratio de 4:1**) (5), âgée en moyenne de **39 ans**.(6)

2. Physiopathologie.

2.1 Introduction.

La protéine aquaporine 4 (AQP4) est le canal qui régit l'homéostasie de l'eau (7,8). Elle se situe principalement au niveau du système nerveux central et des nerfs optiques, au pied des astrocytes de la barrière hémato-encéphalique (7). On la retrouve en abondance surtout dans la substance grise de la moelle épinière, les zones périventriculaires et l'aire périaqueducale(9). Elle est aussi située dans l'estomac, le rein et le muscle squelettique(2,6). Cependant, il n'a pas été rapporté à ce jour de lésions ressemblant à celles de la NMO dans ces tissus. Plusieurs explications ont été avancées : le rôle de l'AQP4 dans l'homéostasie de l'eau serait moins prédominant dans le rein que dans le système nerveux central (6), l'acide gastrique de l'estomac réduirait la fixation de

l'anticorps et l'isoforme M23 n'étant pas exprimée dans le système nerveux périphérique, les AC anti-AQP4 n'auraient pas le même effet délétère.(2)

La fixation de l'AC anti-AQP4 entraîne l'activation du complément responsable d'une destruction des astrocytes suivie d'une démyélinisation (9). Les études anatomopathologiques ont retrouvé la présence d'immunoglobulines, de complément, d'éosinophiles et de plynucéaires neutrophiles dans les lésions de NMO (6).

Les lésions du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) présentent certaines caractéristiques:

- ✓ la perte de l'AQP4,
- ✓ l'immunoréactivité de la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) présente sur les astrocytes, d'abord préservée puis diminuée,
- ✓ la démyélinisation,
- ✓ un dépôt périvasculaire de complément et d'immunoglobulines,
- ✓ et l'infiltration des cellules inflammatoires.

Les AC anti-AQP4 passent d'abord la barrière hémato encéphalique soit au niveau de zones de perméabilité comme l'area postrema(10), soit au niveau d'une brèche de ladite barrière, lors d'une infection par exemple (15-35% précédant la poussée(1,3,11)), soit par endocytose. Puis la cascade des événements est la suivante(2,11,12)(illustrée dans la **figure 1**) :

1) Activation du complément qui entraîne la destruction des astrocytes. Les marqueurs de cette destruction sont la diminution en AQP4 et en protéine GFAP qui se situe sur la cellule astrocytaire (9).

2) Infiltration des granulocytes: l'activation du complément augmente la perméabilité de la barrière hémato encéphalique, et donc l'afflux de neutrophiles, de macrophages et d'éosinophiles dans le LCR.

3) Mort des oligodendrocytes: dont un des mécanismes serait l'augmentation de la concentration du glutamate extracellulaire.

4) Démyélinisation.

5) Mort neuronale. Cette nécrose cellulaire de la plupart des lésions explique en partie le handicap sévère et la faible récupération.(2)

Cette séquence est déduite des observations histopathologiques où les astrocytes sont détruits avant les oligodendrocytes. En effet, les lésions de NMOSD présentent une perte d'AQP4 et de GFAP avec une relative préservation, dans un premier temps, de la myéline (donc des oligodendrocytes).

La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) est probablement le mécanisme initiateur majeur dans la NMOSD.

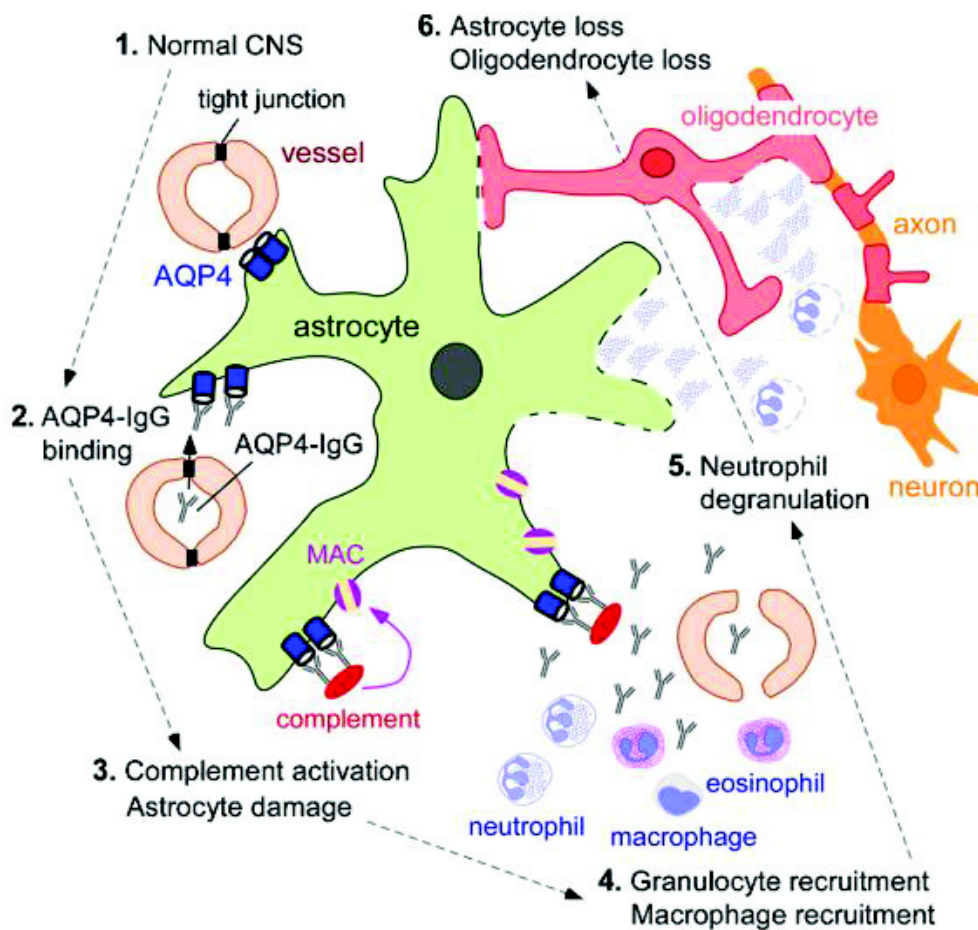


Figure 1 : mécanisme physiopathologique de la NMOSD d'après Ratelade (13)

2.2 Rôle du complément dans la NMOSD.

L'injection de complément associée à l'injection des AC anti-AQP4 est nécessaire pour induire des lésions de NMOSD dans les modèles animaux.(3)

La fixation de l'IgG anti-AQP4 sur l'AQP4 est favorisée par l'affinité de la région Fc de l'IgG pour le complément C1q et pour le récepteur des cellules effectrices FcR. Le sous type IgG1 est prédominant dans la NMOSD, il est particulièrement activateur du complément et fixe toutes les classes de récepteurs Fc.(14) Ceci est illustré dans la **figure 2**.

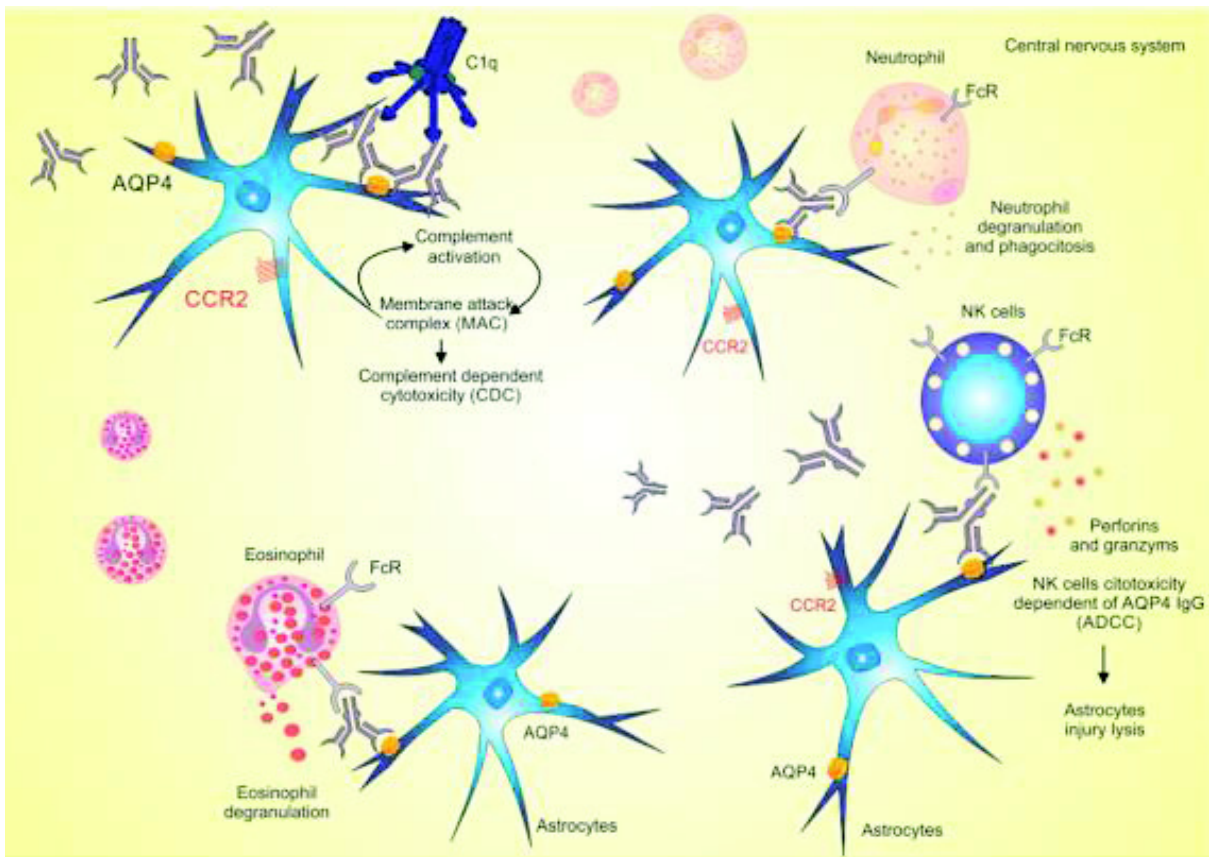


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques de la NMOSD médiés par le complément d'après Pereira et al.(14)

La formation en *Orthogonal Array Particles (OAP)* de l'AQP4 augmente la cytotoxicité dépendante du complément à deux niveaux: l'affinité de l'AC anti-AQP4 pour l'AQP4 est plus importante quand celui-ci est assemblé en OAP et le complément C1q fixe davantage les AC anti-AQP4 lorsqu'ils sont assemblés en OAP.(13)

La perturbation des OAP d'AQP4 pourrait réduire la cytotoxicité dépendante du complément et donc les lésions de NMOSD.(15)

Les mécanismes cytotoxiques médiés par le complément et par les AC anti-AQP4 sont responsables des lésions astrocytaires. Les lymphocytes T, une fois activés, et les autres cellules de la réponse inflammatoire comme les neutrophiles, les éosinophiles, les macrophages et les Natural Killers traversent la barrière hématoencéphalique qui a été rompue par l'inflammation et gagnent le SNC.

2.3 Rôle des lymphocytes T dans la NMOSD.

Les étapes de l'activation des lymphocytes T sont illustrées sur la **figure 3** (16) :

1 : les cellules présentatrices d'antigène résidant dans le SNC capturent l'antigène myélinique et migrent vers les organes lymphoïdes périphériques.

Les lymphocytes T doivent d'abord être activés en périphérie avant de passer dans le SNC.

2 : les lymphocytes T CD4+ **pénètrent dans l'espace sous arachnoïdien** en traversant la barrière hématoencéphalique soit au niveau du plexus choroïde soit au niveau des veinules des méninges.

3 : les lymphocytes T sont **réactivés dans l'espace sous arachnoïdien par le complexe d'histocompatibilité de type II** présenté par les macrophages ou les cellules dendritiques.

4 : les lymphocytes T, ainsi réactivés, activent à leur tour les cellules de la microglie, les autres lymphocytes T dans l'espace périvasculaire et les autres cellules endothéliales.

Les effets de cette activation se propage donc en distalité sur les autres cellules de la microglie et sur les molécules d'adhésion de l'endothélium éloignées du site initial d'infiltration des lymphocytes T dans l'espace sous arachnoïdien.

5 : les autres lymphocytes T activés adhèrent et **traversent la barrière hématoencéphalique**, entrent dans l'espace sous arachnoïdien et sont **réactivés par les macrophages et les cellules dendritiques** péri vasculaires.

6 : les lymphocytes T entrent dans le parenchyme. Les lymphocytes T, les macrophages et les cellules de la microglie activés **sécrètent des médiateurs solubles (cytokines)** qui provoquent la **démyélinisation**.

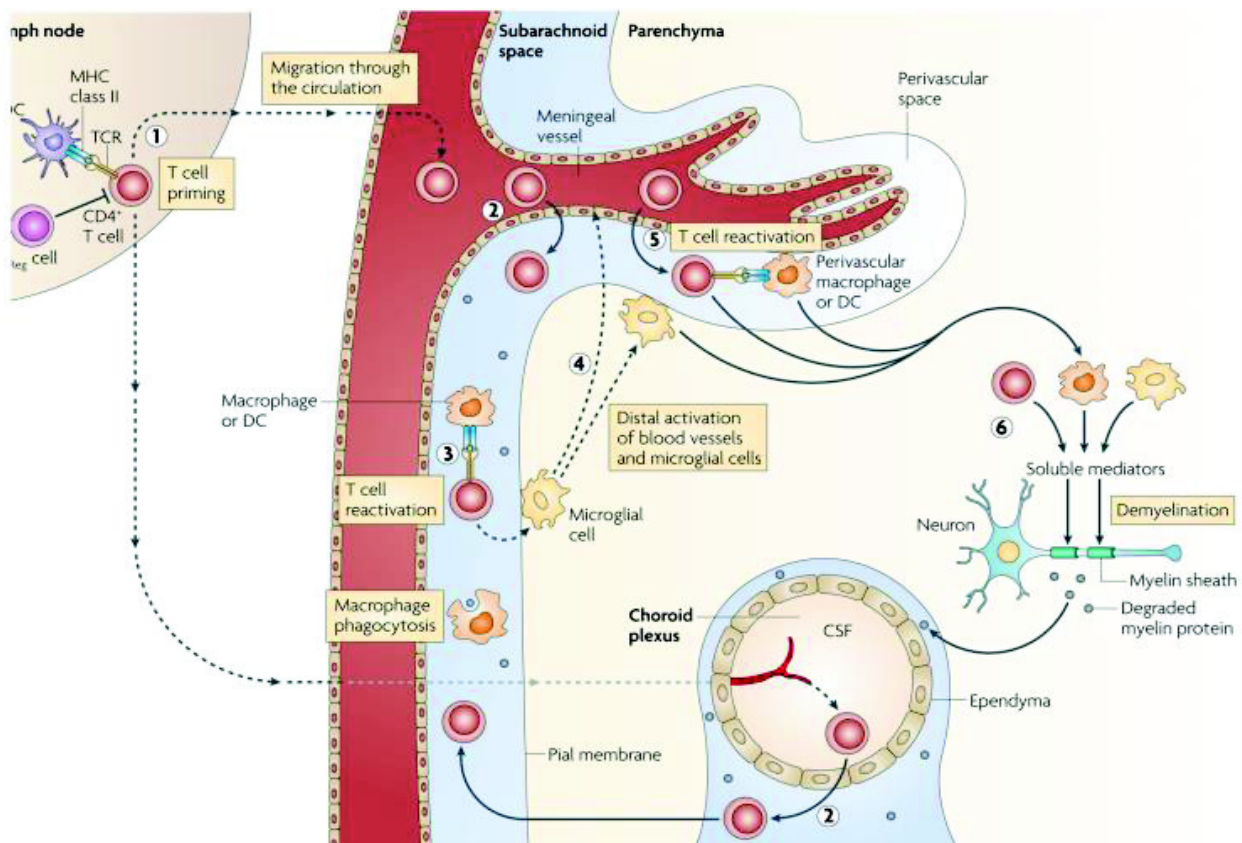


Figure 3 : Activation périphérique et centrale des lymphocytes T CD4+ spécifiques de la myéline d'après Goverman et al.(16)

DC : cellules dendritiques

2.4 Rôle des cytokines dans la NMOSD.

Les lymphocytes Th1 et Th17 sécrètent des cytokines inflammatoires qui activent les autres cellules de l'inflammation et amplifient la réponse immunitaire. Les lymphocytes **Th1** sécrètent l'interféron gamma, IL2, IL3 et TNF; les lymphocytes **Th17**, l'IL17, IL21 et IL23 et les lymphocytes **Th2**, l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire qui module la réponse des lymphocytes Th1 et Th17(16) (mais aussi IL3, IL4, IL5 et IL13). Ce mécanisme est illustré dans la **figure 4**.

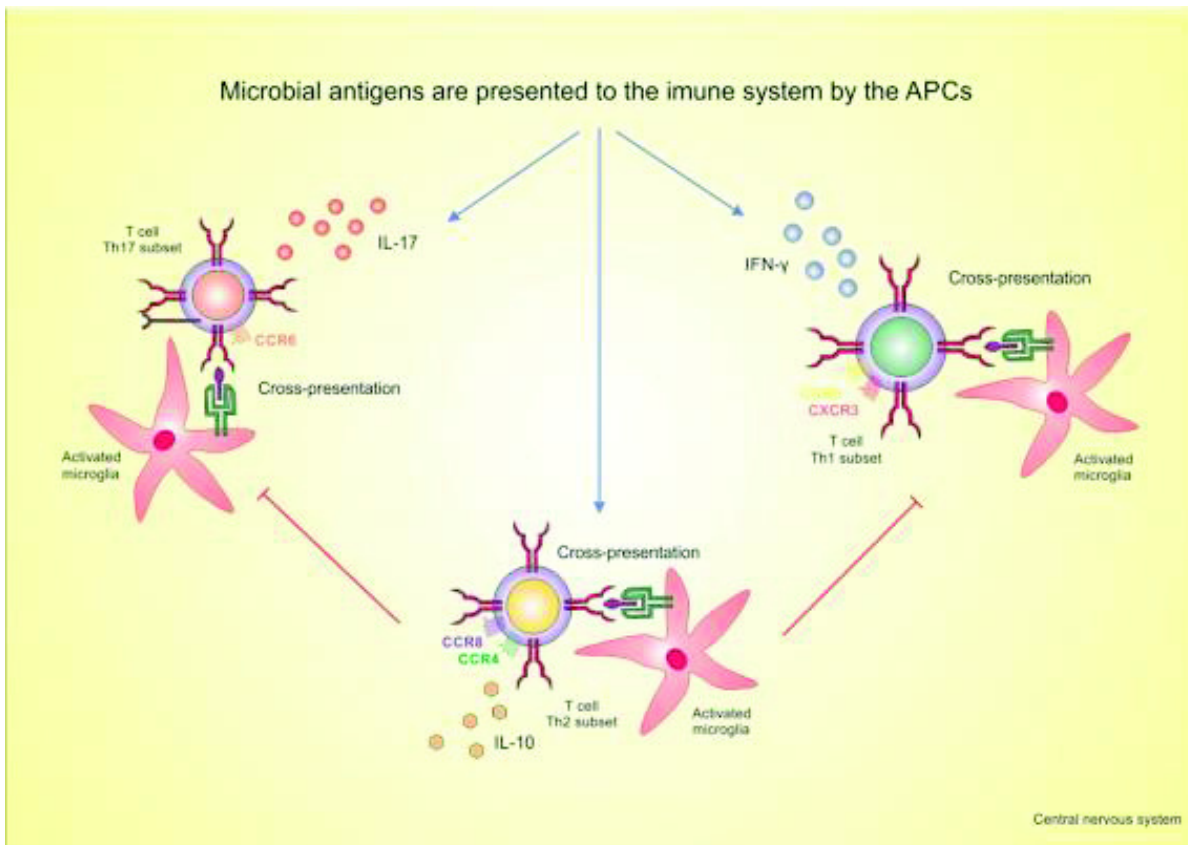


Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques de la NMOSD médiés par les cytokines d’après Pereira et al. (14)

Dans le sang, seule l’élévation d’IL6 dans la NMOSD est significative (17), elle serait un facteur de stimulation des lymphocytes B. L’IL6 provoque la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. (14) Lorsqu’elle est injectée dans l’espace sous arachnoïdien des souris, elle provoque des lésions inflammatoires, une perte de myéline et une destruction des dendrites dans le SNC.

La chémokine TNF α semble avoir un rôle important dans la migration des lymphocytes T CD4⁺ de l’espace péri vasculaire au parenchyme.(16)

Plusieurs études ont retrouvé un taux élevé d’IL-6, IL-17, IL-21 et IL-1 β dans le sang et le LCR de patients NMOSD.

Dans une étude de 2016, les taux d’IL27 et d’IL35 sont diminués dans la NMOSD suggérant un rôle anti-inflammatoire. Le rôle anti-inflammatoire d’IL27 a déjà été démontré dans d’autres maladies auto-immunes.(18)

IL8 (CXCL8) est sécrétée par les macrophages et recrute les neutrophiles sur le lieu des lésions inflammatoires et pourrait donc participer à la physiopathologie de la NMOSD. (19)

2.5 Rôle des neutrophiles et des éosinophiles.

Le rôle des neutrophiles dans la NMOSD est mis en évidence dans les modèles de souris par l'amélioration des lésions de NMOSD lorsqu'un inhibiteur « neutrophil elastase » est présent et par l'exacerbation des lésions de NMOSD lors de la présence du facteur de croissance des granulocytes.(3)

Des éosinophiles sont aussi présents dans les lésions de NMOSD.(3)

L'IL6, relarguée par les éosinophiles, est retrouvée à un taux élevé dans le LCR des patients NMOSD. On retrouve aussi une élévation des protéines cationiques éosinophiliques, eotaxine-2 et eotaxine-3 (protéines relarguées par les éosinophiles) par rapport aux sujets contrôles et aux patients SEP.(20)

Un contexte d'inflammation est nécessaire pour que les neutrophiles et les éosinophiles traversent la barrière hématoencéphalique et que les AC anti-AQP4 induisent la NMOSD. Ce contexte inflammatoire pourrait être induit par des infections.

2.6. Rôle des facteurs environnementaux.

En effet, des infections virales précèdent dans 15-35% des cas la NMOSD.(21)

Les infections systémiques augmentent la sécrétion des cytokines pro inflammatoires.

Les mycobactéries et les mycoplasmes peuvent exprimer des protéines avec une structure homologue à l'aquaporine.(22) Par mimétisme moléculaire, il y aurait une perte de tolérance du soi et une production d'AC anti-AQP4.

Néanmoins, ces AC anti-AQP4 sont absents dans 5 à 40% des patients NMOSD. Cette population séronégative présente certaines caractéristiques.

2.7 Différences physiopathologiques entre la NMOSD séropositive et séronégative.

Les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients NMOSD séronégatifs et séropositifs semblent différentes.

Il semblerait que leur profil HLA le soit aussi. En effet, les patients NMOSD séronégatifs ont un profil HLA plus proche de celui de la SEP que celui des patients NMOSD séropositifs. L'allèle HLA-DRB1*03 est associé à une augmentation de risque de NMO notamment si les patients sont séropositifs.(23–25) L'allèle HLA DPB1 0501 est plus fréquente en Asie (44.9–73.1%) que dans la population caucasienne (2.6–5.3%)(26,27). L'allèle HLA-DPB1*0501 est associé à la

NMO dans la population asiatique où la prévalence de cet allèle est plus importante que dans la population caucasienne. (28)

Le transfert passif d'immunoglobulines provenant des patients NMOSD séronégatifs pour les AC anti-AQP4 n'induit pas de perte d'astrocytes dans les modèles animaux contrairement au transfert d'immunoglobulines en provenance de patients séropositifs. (29) Dans l'expérience de Marignier et al.(30), l'injection d'immunoglobuline IgG sans complément de sérum de patients NMOSD séronégatifs et de sujets contrôles ne provoquait, ni perte d'AQP4, ni diminution du transporteur du glutamate, contrairement au sérum des patients séropositifs.

Enfin, des anticorps IgG1 induisant une cytotoxicité dépendante du complément contre la myélin oligodendrocyte protein (MOG) ont été détectés chez des patients séronégatifs pour les AC anti-AQP4 et chez des patients avec des névrites optiques récurrentes, des myélites transverses extensives.(2,23) Cette sous-population de patients, encore en cours de description, ne sera pas abordée ici.

S'il existe des différences physiopathologiques parfois subtiles entre patients NMO séropositifs et séronégatifs, elles sont nettement mieux décrites entre les patients NMO et SEP.

2.8 Différences physiopathologiques entre la SEP et la NMOSD.

Dans la SEP (**figure 5** schéma A),

→L'adhésion des lymphocytes T à l'endothélium se fait grâce à la fixation des **intégrines $\alpha 4$**

→permettant l'**entrée des lymphocytes T dans le parenchyme cérébral.**

→La sécrétion de cytokines provoque l'attraction d'autres leucocytes circulants, incluant les lymphocytes B, les monocytes et les lymphocytes T.

→La cascade proinflammatoire conduit à la **démyélinisation** et à la destruction axonale.

→La **prolifération clonale des lymphocytes B** aboutit à la production locale d'AC qui activent le complément et augmentent la destruction axonale.

Le LCR des patients atteints de SEP est caractérisé par un faible nombre de lymphocytes et la présence d'IgG oligoclonales.

Dans la NMOSD (**figure 5** schéma B), le sang contient des AC anti-AQP4.

→Ces AC ont un accès limité au parenchyme cérébral. Ils peuvent y accéder soit par transcytose endothéliale soit à travers la barrière hématoencéphalique là où elle est perméable ou endommagée.

→ L'augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique provoquée par **l'activation du complément** explique l'infiltration massive de leucocytes, incluant les éosinophiles et les neutrophiles, détectés en grand nombre dans le LCR en période de poussée de NMOSD.

→ La formation d'un complexe d'attaque membranaire par le complément sur les cellules explique l'épaisseur irrégulière et la hyalinisation et participe à l'inflammation.

L'expansion clonale de lymphocytes B dans le SNC est rare comme le montre la faible prévalence des bandes oligoclonales dans le LCR.(6)

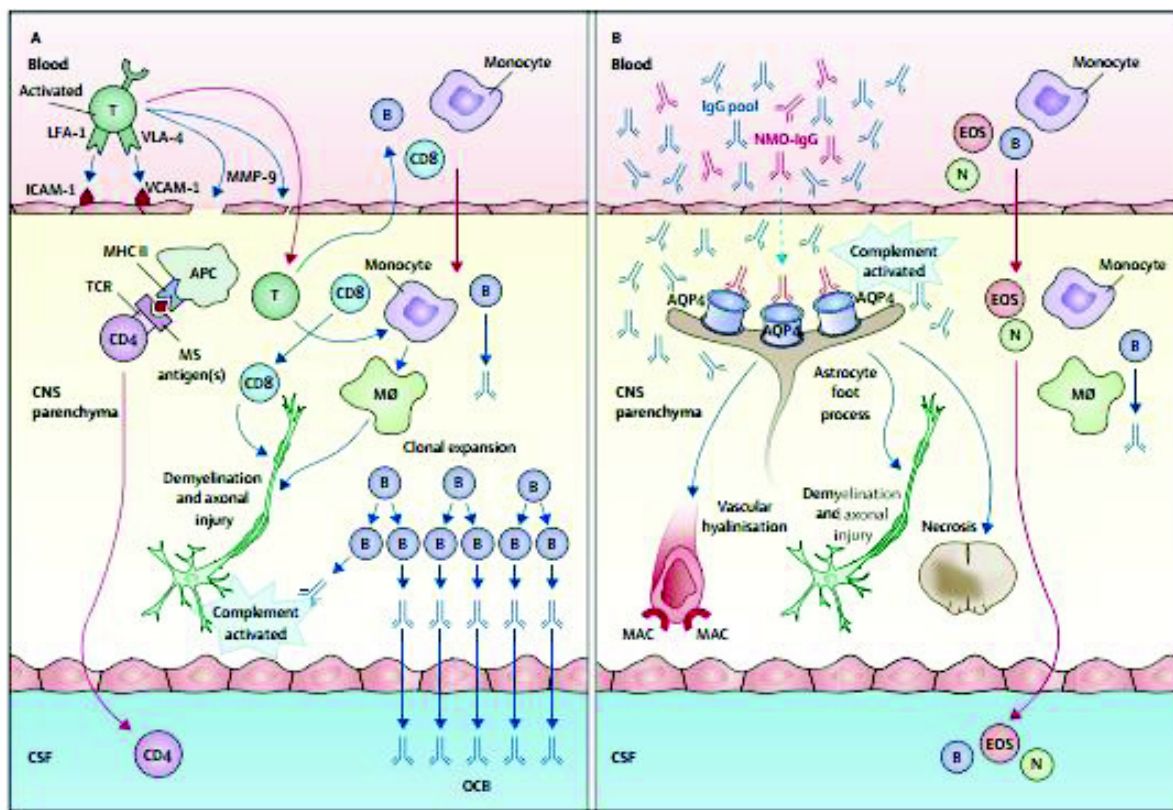


Figure 5 : Comparaison des hypothèses immunopathologiques de la SEP et de la NMO.

D'après Wingerchuk(6)

LFA-1=lymphocyte function-associated antigen 1; VLA-4=very late activation antigen4;
 VCAM-1=vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1=intercellular adhesion molecule 1; MMP-9=matrix metalloproteinase 9; TCR=T-cell receptor; AQP4=aquaporine 4.

Ainsi les mécanismes physiopathologiques en cause sont très différents entre SEP et NMOSD.

(31) Ces derniers résultent en des présentations cliniques, elles aussi, différentes.

3. Données cliniques.

L'évolution est **rémittente** dans plus de 90 % des cas (6,11). Si des formes monophasiques semblent exister, il s'agit essentiellement de patients ayant présenté une première poussée à type de myélite simultanée à une névrite optique. Dans les formes rémittentes, une deuxième poussée survient au cours de la première année dans 60% des cas et au cours de la 3^{ème} année dans 90% des cas.(2,3,6) Ainsi la durée moyenne entre la 1^{ère} et la 2^{ème} poussée est inférieure à 1 an (8-12 mois)(11). L'existence des formes secondairement progressives est encore discutée par certains auteurs (7) mais la majorité semble d'accord sur le fait que ces dernières n'existent pas: l'aggravation progressive n'étant due qu'à l'apparition de séquelles d'anciennes poussées médullaires.

Les poussées, plus sévères que dans la SEP, sont responsables d'un **handicap non négligeable** : 60% des patients ont un EDSS (Expanded Disability Scale Score, échelle de cotation du handicap dans la SEP, utilisée chez les patients NMOSD) ≥ 6 ou une cécité d'au moins un œil après 8 ans d'évolution.(3) La mortalité varie de 2,9 à 25% et est dans la majorité des cas due à la NMO.(4) L'atteinte des centres respiratoires est responsable du décès des patients dans 13% à 25% des cas (1–3,5).

La neuromyérite optique peut être associée à **d'autres maladies auto-immunes** (32) telles que la myasthénie (33), la thyroïdite, le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus érythémateux systémique(3). Lorsque la NMO et la myasthénie coexistent, cette dernière précède généralement la NMO, souvent de plus d'une dizaine d'années.(21)

4. Données paracliniques.

Le liquide céphalorachidien (LCR) est volontiers inflammatoire avec parfois une pléiocytose retrouvant dans un certain nombre de cas des éosinophiles, réaction absente dans la sclérose en plaques (SEP)(3,6). Les Bandes Oligoclonales (BOC) sont moins souvent retrouvées que dans la SEP (18% dans la NMO versus 90% dans la SEP). L'index gamma n'est élevé que dans 8 % des patients atteints de NMO et uniquement pendant les poussées.(3)

Auparavant, identifiée comme une forme sévère de SEP à tropisme optico-médullaire, la découverte, en 2004, d'un anticorps spécifique a permis de distinguer la NMO de la SEP(9,34).

En 2005, la cible de cet anticorps a été identifiée (7): il s'agit de l'**AQP4**.

Le test de détection des AC anti-AQP4 est devenu primordial lorsque la sensibilité du test est passée de 50-60% (*ImmunoFluorescence Indirecte: IFI*) à 60-91% (*Cell Based Assay isoform M23*) (12,35,36).

Les premiers tests s'appuyaient sur une technique d'IFI consistant à déposer le sang du patient sur des coupes de cervelet de souris, lui-même imprégné d'anticorps fluorescents.(34)

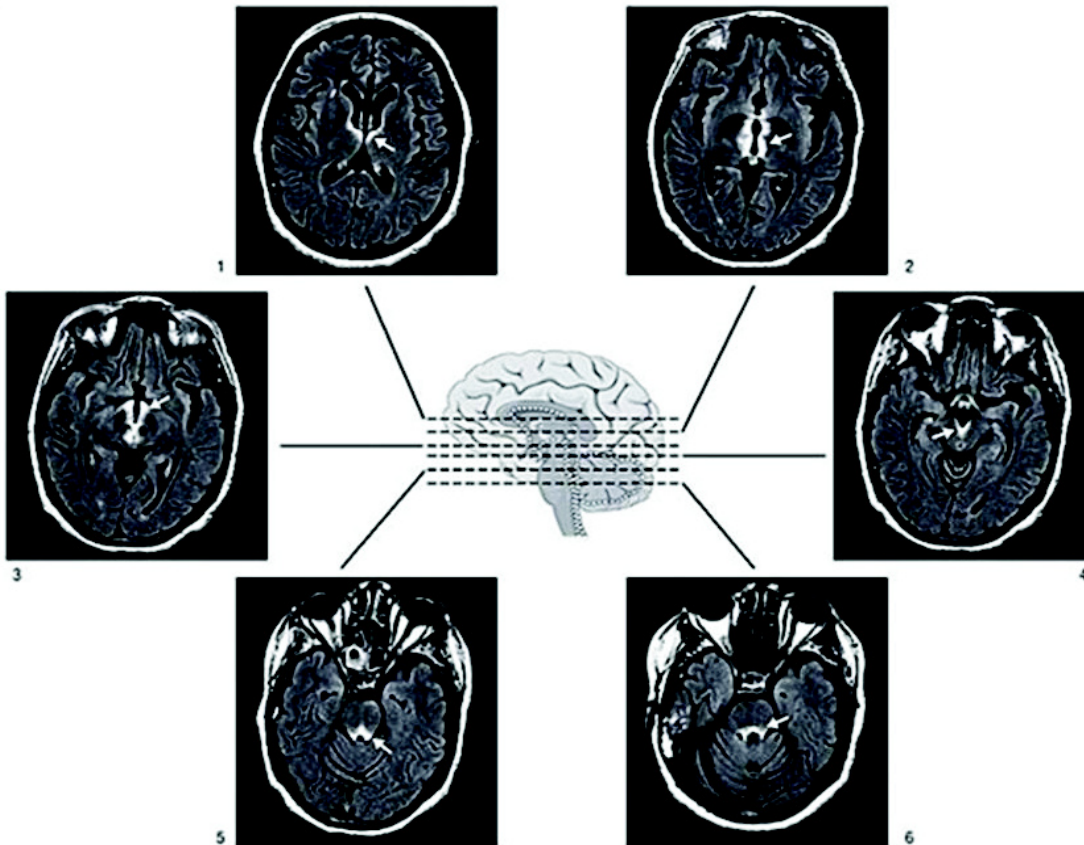
La seconde génération de tests a été développée sur des cellules *Human Embryonic Kidney-293* transfectées par un plasmide GFP-AQP4. Ce test, utilisant l'isoforme M1 puis M23, est reconnu comme "gold standard". (37)

L'AQP4 est présent au niveau des pieds astrocytaires principalement dans les régions périépendymaires, avec en particulier l'area postrema, dans le diencephale, le nerf optique, la moelle épinière. Ceci explique, en partie, les lésions caractéristiques de la NMOSD.

5. Lésions cérébrales évocatrices de NMOSD.

Différents types de lésions à l'IRM cérébrale ont été décrites dans le spectre NMO (38–41).

Ainsi, environ 60% des patients NMO ont une lésion cérébrale (38,40). Les lésions caractéristiques de la NMO sont localisées au niveau du tronc cérébral, péri-aqueducal, diencephalique (hypothalamus, thalamus), ou hémisphérique (lésions multiples de la substance blanche y compris sous corticales, atteinte du corps calleux, lésions des noyaux gris centraux, atteinte du faisceau pyramidal). En revanche, il n'y a pas de lésion corticale dans la NMOSD.(3)



Lésions évocatrices : sites exprimant fortement l'aquaporine 4

Figure 6: Lésions évocatrices: sites exprimant fortement l'aquaporine 4 d'après Pittock(40)

Les premiers critères diagnostiques de 1999 réclamaient la présence d'une névrite optique, d'une myélite étendue et d'une atteinte du tronc cérébral combinées à une IRM cérébrale sans lésion encéphalique et une pléiocytose dans le LCR.(1) La révision de ces critères en 2006 (puis 2014) a permis de les rendre plus spécifiques et plus sensibles.

6. Critères diagnostiques 2006 et 2014.

Dans ces critères de 2006 (42), l'atteinte bifocale (névrite optique et myélite) était nécessaire pour établir le diagnostic. Deux des trois critères mineurs suivants étaient également nécessaires: la présence des AC anti-AQP4, une myélite étendue à ≥ 3 segments vertébraux et une IRM cérébrale ne répondant pas aux critères de dissémination spatiale pour la SEP.

Entre 2004 et 2014, de nombreux cas ont été rapportés associant les AC anti-AQP4 avec des localisations atypiques permettant ainsi d'élargir le spectre de la NMO (43):

- ✓ syndrome de l'area postrema responsable de nausées, vomissements et hoquets incoercibles(10),
- ✓ endocrinopathies en rapport avec des lésions diencephaliques, avec des syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, ou des narcolepsies symptomatiques,
- ✓ épilepsies, encéphalopathies réversibles postérieures (43) ou méningo-encéphalites (3),
- ✓ syndromes encéphaliques avec lésions à l'IRM cérébrale.

Fort de ces descriptions, de nouveaux critères ont été établis permettant de les rassembler sous le terme de maladies du "spectre de la neuromyéélite optique" (NMOSD).(44) Ces nouveaux critères (cf: tableau 1) pourraient permettre, dans un certain nombre de cas, de poser le diagnostic plus tôt et de proposer un traitement de fond adapté.

Il faut désormais :

Tableau 1: Critères diagnostiques 2014 des maladies appartenant au spectre de la neuromyéélite optique	
D'après Wingerchuk (44)	
NMOSD avec AC anti-AQP4	NMOSD séronégatifs ou sérologie anti-AQP4 inconnue
1. Au moins une manifestation clinique de NMOSD*	1. Au moins deux manifestations cliniques*différentes de NMOSD
	2. Au moins une névrite optique, une myélite aiguë transverse longitudinale étendue ou un syndrome de l'area postrema
	3. Lésion(s) IRM en rapport avec les manifestations cliniques
*manifestations cliniques de NMOSD : <ul style="list-style-type: none"> • névrite optique • myélite aiguë • syndrome de l'area postrema • Atteinte du tronc cérébral • Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique aigu avec lésion(s) IRM • Syndrome encéphalique symptomatique avec lésion(s) IRM 	
Ces critères sont appliqués en l'absence d'autre explication pour le syndrome clinique.	

Les lésions IRM en rapport avec les manifestations cliniques sont plus spécifiquement :

- ✓ une myélite **transverse extensive** longitudinalement,
- ✓ un syndrome de l'area postrema associé à une lésion de l'area postrema ou à la partie dorsale du bulbe,
- ✓ une névrite optique associée :
 - soit à une IRM cérébrale **normale** ou seulement avec des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche,
 - soit à un hypersignal T2 ou T1 avec rehaussement au gadolinium du nerf optique s'étendant en longueur **sur plus de la moitié du nerf optique**,
 - soit à une **atteinte du chiasma optique**,
- ✓ des lésions du tronc cérébral **périépendymaires**

Ainsi l'atteinte bifocale n'est plus nécessaire. La mise au premier plan des AC anti-AQP4 a été rendue possible par l'amélioration de la sensibilité du test de dépistage (l'Immunofluorescence indirecte a été remplacée par le Cell Based Assay: CBA) qui atteint désormais 91%(12).

Le nombre de patients NMOSD présentant des AC dirigés contre l'AQP4 varie selon les études : 78,3% de patients dans l'étude de Jarius (11) , 54% dans l'étude de Collongues (5). Il reste une proportion de patients séronégatifs (10-50% des patients NMOSD), remplissant tout de même les critères (45).

7. Description de la population séronégative.

La population séronégative décrite dans les études (11,12,45) semble avoir certaines caractéristiques: une prédominance féminine moins importante (2 :1 versus 10:1), moins d'association avec des maladies auto-immunes, des poussées moins sévères, des lésions médullaires moins étendues. En revanche les deux groupes ne diffèrent pas sur l'âge, le taux annualisé de poussées, le score EDSS et sur le type de lésion à l'IRM cérébrale.

Les patients NMOSD séronégatifs présentent plus souvent des formes monophasiques.(44)

8. Approche thérapeutique.

Même s'il n'y a pas de recommandations concernant le traitement de fond, il est généralement proposé des immunosuppresseurs tels que le Mycophénolate Mofétil (Cellcept®),

l'Azathioprine (Imurel®) ou le Rituximab (Mabthera®) dont l'efficacité a été démontrée dans différentes publications (46–48). Le Mycophénolate Mofétil et l'Aziatropine diminuent respectivement le taux annualisé de poussée de 87,4% et de 72,1%. Dans une étude rétrospective de 2014, le Rituximab diminue le taux annualisé de poussée de 88,2% et permet une rémission complète dans 66% des cas. Le Rituximab et le Mycophénolate Mofétil semblent plus efficaces que l'Aziathioiprine. (48)

L'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique impliquant les éosinophiles explique l'efficacité d'un traitement par antihistaminique.(49)

Un inhibiteur de la neutrophil elastase, le Sivelestat, a aussi prouvé son efficacité sur la diminution de la sévérité des lésions chez la souris.(3)

En 2013, Pittock et al. ont réalisé un essai ouvert étudiant l'efficacité et la tolérance du traitement par eculizumab chez 14 patients NMOSD de forme rémittente, séropositifs. L'eculizumab est un anticorps monoclonal IgG neutralisant le complément C5, empêchant son clivage en C5a et C5b et la cascade inflammatoire qui s'en suit. Il permet la réduction du taux annualisé de poussées, stabilise voire améliore le score EDSS. Il a été bien toléré sauf pour un cas.(50) Un essai randomisé est en cours. (25)

L' IL6 participe à l'activation des lymphocytes B et T, à la différenciation des lymphocytes Th17 et à la survie des plasmocytes (51). Le tocilizumab, AC dirigé contre le récepteur de l'IL6, déjà utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, diminue le taux annualisé de poussées et l'EDSS des patients NMOSD. Cette amélioration du handicap est retrouvée dans deux études non randomisées. Il diminue aussi les douleurs chroniques liées aux séquelles. Des essais randomisés sont en cours. (51)

Les cellules souches hématopoïétiques autologues pourraient restaurer la tolérance immunitaire de l'AQP4.(14)

En revanche l'Interféron bêta, le Natalizumab et le Fingolimod aggravent la NMOSD(51).

La découverte de nouvelles manifestations cliniques et radiologiques rentrant dans le cadre de la NMOSD en ont considérablement élargi le spectre. La mise en évidence des AC anti-AQP4 par des tests plus sensibles et plus spécifiques a permis de remanier les critères diagnostiques qui s'appuient désormais sur cette pierre angulaire de la maladie. Nous nous sommes donc intéressés à l'impact de ces nouveaux critères sur le diagnostic de NMOSD et à la place des AC anti-AQP4 dans la pratique clinique.

II. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact des nouveaux critères sur le diagnostic du spectre NMO et le délai nécessaire pour l'établir.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les indications et la rentabilité des AC anti-AQP4 ainsi que de décrire la population des patients NMOSD séronégatifs.

III. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective.

1. Critères d'inclusion et d'exclusion.

Nous avons analysé les dossiers de tous les patients du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen pour qui a été demandée, entre le 17 janvier 2011 et le 20 juin 2014, une recherche d'AC anti-AQP4 adressée à Lyon. Parmi ces patients, certains ont eu une recherche d'AC anti-MOG adressée à Lyon.

Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

2. Données recueillies.

Le recueil de données comprenait :

- ✓ l'**indication** de la réalisation des AC anti-AQP4 et les **résultats** de cette recherche,
- ✓ la **description des poussées** notamment la présence de névrite optique uni ou bilatérale, d'une myélite extensive (≥ 3 segments vertébraux) ou non, l'**EDSS** maximum au moment de la poussée et le nombre de poussées,
- ✓ la **biologie** et la présence ou non d'une maladie auto-immune associée,
- ✓ l'**indication** de la réalisation des AC anti-MOG et les **résultats** de cette recherche,

- ✓ les résultats de la **ponction lombaire**,
- ✓ la description des IRM cérébrales et médullaires avec le **nombre et la localisation des lésions**,
- ✓ le **diagnostic final retenu** par le clinicien et le **délai** pour l'établir.

La névrite optique était considérée comme sévère si l'acuité visuelle était $\leq 5/10^{\text{ème}}$ sur au moins un œil.

La myélite et la névrite optique étaient dites « isolées » s'il n'y avait pas d'autre symptôme durant tout le suivi.

3. Technique de détection des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG.

La technique utilisée jusqu'en mars 2012 était le *Cell-Based Assay M1*. Depuis mars 2012, la technique de détection de référence est le *Cell-Based Assay M23*.

Certains patients ont eu 2 recherches d'AC anti-AQP4 soit parce que la première recherche, effectuée avec le CBA M1, était négative soit parce que le clinicien voulait s'assurer de l'absence de positivité de ces AC au cours de l'évolution de la maladie.

La technique de détection des AC anti-MOG est aussi un Cell-Based Assay sur cellules HEK surexprimant la protéine myelin oligodendrocyte (MOG).

4. Tests statistiques.

Le test de Wilcoxon a été appliqué sur les données quantitatives appariées pour comparer les critères 2006 et 2014 et les délais au diagnostic.

Les deux groupes de patients séropositifs et séronégatifs ont été comparés par un test de Mann et Whitney pour les valeurs quantitatives et par un test de Fisher pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

IV. Résultats

1. Description de la population.

1.1 Caractéristiques démographiques.

Au total, 101 demandes d'AC anti-AQP4 ont été relevées dont 89 émanant de la neurologie, 1 de médecine interne, 1 d'ophtalmologie et 10 de pédiatrie. La population est décrite dans le **tableau 2**.

Tableau 2: Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Population totale N=101	Population NMOSD N=19(%)
Âge lors des premiers symptômes (ans)	37 ± 16 [1-76]	40± 16 [7-76]
Sex ratio (femme: homme)	1.8 : 1	2.2 : 1
Femmes / Hommes	65 / 36	13 / 6
Durée de suivi (mois)	32 ± 49 [0-257]	58 ± 62 [1.3 -257]
Nombre de névrites optiques	53	10(53)
Nombre de myélites	63	19(100)
Délai [symptômes-diagnostic] (mois)	39 ± 90 [0-751]	47 ± 57 [0.1 -224]
Délai [1 ^{ère} consultation-diagnostic] (mois)	18 ± 41 [0-220]	39 ± 60 [0-220]
Taux annualisé de poussées	0.5 ± 0.4 [0-2.1]	0.7 ± 0.4 [0.18-1.7]
Acuité visuelle*(moyenne)	3 ± 4 [0-10]	3 ± 3.4 [0-8]
AC anti-AQP4 positifs	10	10(53)
Segments vertébraux (nb)	4 ± 5 [0-18]	7 ± 4 [1-17]

* Acuité visuelle de l'œil le plus atteint (moyenne)

L'âge moyen lors des premiers symptômes dans la cohorte totale était de 37 ± 16 ans, celui des patients répondant aux critères NMOSD, de 40 ± 16 ans.

Le sex ratio était de 1.8 (femme : homme) et de 2.2 pour les NMOSD.

La moyenne de durée de suivi dans la population totale était de 32 ± 49 mois (58 ± 62 mois pour les NMOSD).

Le délai moyen pour poser le diagnostic était de 39 ± 90 mois à partir des premiers symptômes et de $18 \text{ mois} \pm 41$ à partir de la première consultation dans la population totale. Pour les patients NMOSD ces délais étaient respectivement de 47 ± 57 mois et de 39 ± 60 mois.

Dans la population générale, 53 patients (53%) ont eu au moins une névrite optique et 63 (63%) une myélite aiguë au cours du suivi.

L'acuité visuelle n'était disponible que pour 60 patients sur 101 et en conséquence que pour 15 patients NMOSD sur 19.

Le nombre de patients dans la population totale présentant des AC anti-AQP4 positifs était de 10 (10%). Tous ces patients remplissaient les critères de NMOSD mais ne représentaient que 53% des patients de la population NMOSD.

Le nombre moyen de segments vertébraux touchés dans la population totale était de 4 ± 5 (75 IRM médullaires disponibles) versus 7 ± 4 pour les patients du groupe NMOSD.

Un patient ayant présenté une névrite optique et une myélite en 1949 et consultant en novembre 2011 n'a pas été inclus dans la population des NMOSD devant l'incertitude diagnostique (potentiels évoqués visuels et moteurs normaux, absence de traitement de fond, IRM médullaire non disponible, absence de récurrence de poussée de 1949 à 2011).

1.2 Symptômes initiaux.

Les symptômes initiaux de la cohorte sont présentés dans le **tableau 3**.

- ✓ 94 patients (94%) ont présenté une atteinte monofocale ou un symptôme pouvant correspondre à une atteinte de NMOSD:
 - ✓ 42 (42%) névrites optiques dont 27 (27%) unilatérales et 14 (14%) bilatérales (1 de latéralité inconnue)
 - ✓ 50 (50%) myélites aiguës dont 29 (29%) myélites transverses et 21 (21%) myélites partielles.

- ✓ 2 (2%) manifestations évocatrices de NMOSD: atteintes de la fosse postérieure (syndrome de l'area postrema et syndrome cérébelleux avec diplopie).
- ✓ Trois patients sur 101 (3%) ont présenté initialement une présentation bifocale:
 - ✓ une myélite transverse extensive simultanée à une névrite optique
 - ✓ deux myélites transverses extensives associées à une atteinte de la fosse postérieure.
- ✓ les 4 autres patients ont présenté comme symptômes initiaux :
 - ✓ des troubles de déglutition dans un contexte de myélopathie cervicarthrosique
 - ✓ une encéphalopathie avec cécité bilatérale et tétraparésie pyramidale
 - ✓ une encéphalite
 - ✓ une panuvéite bilatérale sévère

Tableau 3: symptômes initiaux :

Symptômes initiaux	Nombre (N=%)
<u>Atteinte monofocale:</u>	<u>94(94)</u>
Névrite optique :	42
- unilatérale	27
- bilatérale	14
- latéralité inconnue	1
Myélite aiguë :	50
- transverse	29
- partielle	21
Atteinte fosse postérieure :	2
<u>Atteinte bifocale:</u>	<u>3</u>
- Myélite transverse extensive et névrite optique simultanée	1
- Atteinte fosse postérieure et myélite transverse extensive	2
Autres*	4

*Autres: troubles de déglutition, panuvéite bilatérale sévère, encéphalite, encéphalopathie avec cécité bilatérale.

1.3 Diagnostic final.

Les diagnostics finaux sont décrits dans le **tableau 4**.

Ils se répartissent en:

- ✓ maladie du **spectre NMO** pour **17 (17%)** demandes d'AC anti-AQP4.
- ✓ **22 (22%) SEP**
- ✓ 2(2%) maladies de Leber,
- ✓ 2 (2%) neurosarcoïdoses
- ✓ 1(1%) cécité due à une toxoplasmose
- ✓ 1 sarcoïdose ayant présenté un hoquet associé à des vomissements dont le bilan a été négatif sans atteinte neurologique objectivée
- ✓ 1 neurolyme (s'étant présenté par une myélite transverse extensive)
- ✓ 1 méningomyélite tuberculeuse,
- ✓ 1 syringomyélie sur malformation d'Arnold Chiari,
- ✓ 1 lésion protubérantielle d'origine hypertensive
- ✓ 1 myélite partielle non extensive d'origine auto-immune dans un contexte de syndrome des antiphospholipides,
- ✓ 1 multinévrite tronculaire d'origine compressive (tableau de myélite avec steppage bilatéral)
- ✓ 1 panuvéite bilatérale sévère et une papillite bilatérale d'origine indéterminée
- ✓ A noter que les 10 patients de notre population pédiatrique étaient atteints:
 - ✓ D'une encéphalomyélite aiguë disséminée post infection à mycoplasme (avec myélite transverse extensive et atteinte du tronc cérébral et diencéphalique répondant aux critères NMOSD)
 - ✓ 1 neurolypus avec une myélite transverse extensive
 - ✓ 1 maladie de Leber,
 - ✓ 1 encéphalite post-infectieuse,
 - ✓ 1 encéphalopathie convulsivante avec cécité corticale et tétraparésie d'origine inflammatoire,
 - ✓ 1 plainte d'origine fonctionnelle,
 - ✓ 3 névrites optiques indéterminées
 - ✓ 1 myélite transverse extensive

Par ailleurs, on a relevé **15 (15%) myélites indéterminées isolées** et **17 (17 %) névrites optiques indéterminées**, 6 (6%) myélites associées à des névrites optiques indéterminées.

Cinq patients séronégatifs pour les AC anti-AQP4 pour qui le diagnostic de NMOSD était fortement suspecté ne remplissaient pas les critères diagnostics de NMO ni de 2006 ni de 2014. Voici les symptômes de chacun de ces patients :

- ✓ une myélite partielle associée à une névrite optique unilatérale,
- ✓ des névrites optiques récidivantes avec atteinte du nerf optique préchiasmatique et une lésion périventriculaire se réhaussant après le produit de contraste (et IRM médullaire normale)
- ✓ une névrite optique bilatérale et unilatérale sévère récidivante
- ✓ une myélite partielle non extensive et une névrite optique bilatérale sévère (avec comme arguments pour une NMOSD : absence de BOC, IRM cérébrale non spécifique de SEP, lésion médullaire antérieure)
- ✓ une myélite partielle non extensive et une névrite optique unilatérale (IRM cérébrale normale)

Enfin **2 patients séronégatifs pour les AC anti-AQP4, présentant une autre pathologie, remplissaient finalement les critères de NMOSD 2014.** Ils ont donc été classés comme répondant aux critères NMOSD mais avec un diagnostic établi par le clinicien différent. Il s'agissait d'un patient diagnostiqué SEP avec une atteinte de la fosse postérieure (lésions multiples autour du 4^{ème} ventricule) et une névrite optique et d'un patient de 7 ans dont le diagnostic final a été une encéphalomyélite aigue disséminée (ADEM) post mycoplasme, qui a présenté une myélite aigüe transverse extensive associée à une atteinte clinico-radiologique du tronc cérébral (ainsi qu'une atteinte hypothalamique sur l'IRM cérébrale sans signe clinique).

Tableau 4: Diagnostic final (selon le clinicien) :

Diagnostic final	N (%=N)
Spectre NMO	17
SEP	22
- SEP RR	15
- SEP SP	1
- SEP PP	5
- SEP "secondaire" à l'adalimumab	1
Syndrome cliniquement isolé(CIS)	5
Myélite aiguë isolée indéterminée :	15
- récidivantes	1
- non récidivantes	14
Névrite optique isolée :	17
- optiques non récidivantes	13
- optiques récidivantes	4
Myélites + névrites optiques indéterminées	6
Maladie de Leber	2
Neurosarcoïdose	2
ADEM	1
Autres*	14

*autres (1 patient à chaque fois): papillite inflammatoire, Neurolyme, méningomyélite tuberculeuse, neurolyme, encéphalite post-infectieuse, encéphalopathie convulsivante, troubles fonctionnels, panuvéite bilatérale indéterminée, lésion cérébrale hypertensive, multinévrite, myélite et syndrome des antiphospholipides, malformation d'Arnold Chiari, toxoplasmose cérébrale, sarcoïdose sans atteinte cérébrale objectivée.

2. Comparaison des critères 2006 et 2014 (tableau 5).

Le nombre de patients ayant rempli les critères NMO 2006 était de 11(11%) et ceux ayant rempli les critères NMOSD 2014 a été de 19 (19%).

Ainsi, **8 (42%) patients supplémentaires** ont pu être diagnostiqués grâce aux critères de 2014.

Avec ces nouveaux critères, le délai pour poser le diagnostic à partir de la 1^{ère} consultation était de 18.7 ± 30 [0-88] mois versus 39.3 ± 60 [0-220] mois avec les anciens ($p=0.02$): le délai était ainsi significativement diminué **de 21 mois** en moyenne. Le délai au diagnostic à partir du début des symptômes avec les nouveaux critères était de 26.4 ± 32 [0-101] mois versus 47 ± 57 [0-224] mois avec les anciens critères ($p=0.14$).

Tableau 5: Application des critères diagnostiques 2014

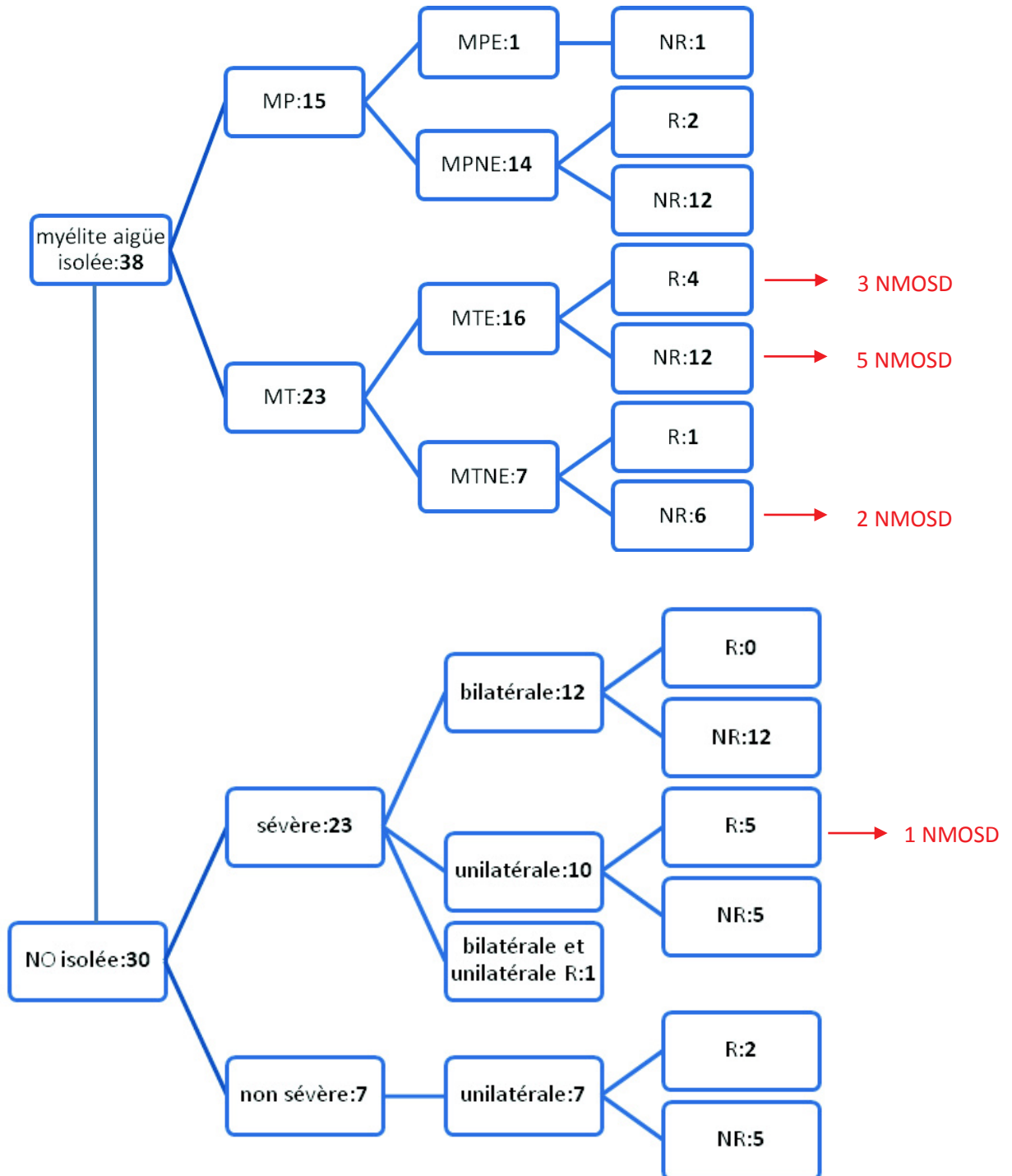
n=101	Critères 2006	Critères 2014	P
Nombre de patients NMO/NMOSD	11	19	NA
Délai [1 ^{ère} consultation- diagnostic] mois, IC 95%	$39,3 \pm 60$ [0-220]	$18,7 \pm 30$ [0-88]	$p=0.02$

3. Indications des anticorps anti-AQP4.

3.1 Dans les 72 (72%) présentations monofocales, les indications pour la première demande d'AC anti-AQP4 sont décrites dans la **figure 7a**. Elles étaient par ordre de fréquence:

- ✓ **une myélite aiguë isolée avec 38 demandes (38%) dont:**
 - 23(23%) myélites transverses
 - 15(15%) myélites partielles
- ✓ **une névrite optique isolée avec 32 demandes (32%) dont:**
 - 23(23%) névrites optiques sévères
 - 7(7%) névrites optiques non sévères
 - 2 (2%) névrites optiques dont la latéralité ou la sévérité n'ont pas été spécifiées.
- ✓ **Deux atteintes de la fosse postérieure (2%) dont:**
 - un syndrome de l'area postrema (1%)
 - un syndrome cérébelleux et diplopie (1%).

Figure 7a: Indications des 1^{ères} demandes d'anticorps anti-AQP4 (atteinte monofocale)



NO: névrite optique; R: récidivante; NR: non récidivante;
 MP: myélite partielle dans le plan axial, MT: myélite transverse dans le plan axial,
 E: extensive dans le plan longitudinal

NB : cette figure ne comprend pas :

- une névrite optique unilatérale récidivante dont la sévérité n'est pas connue

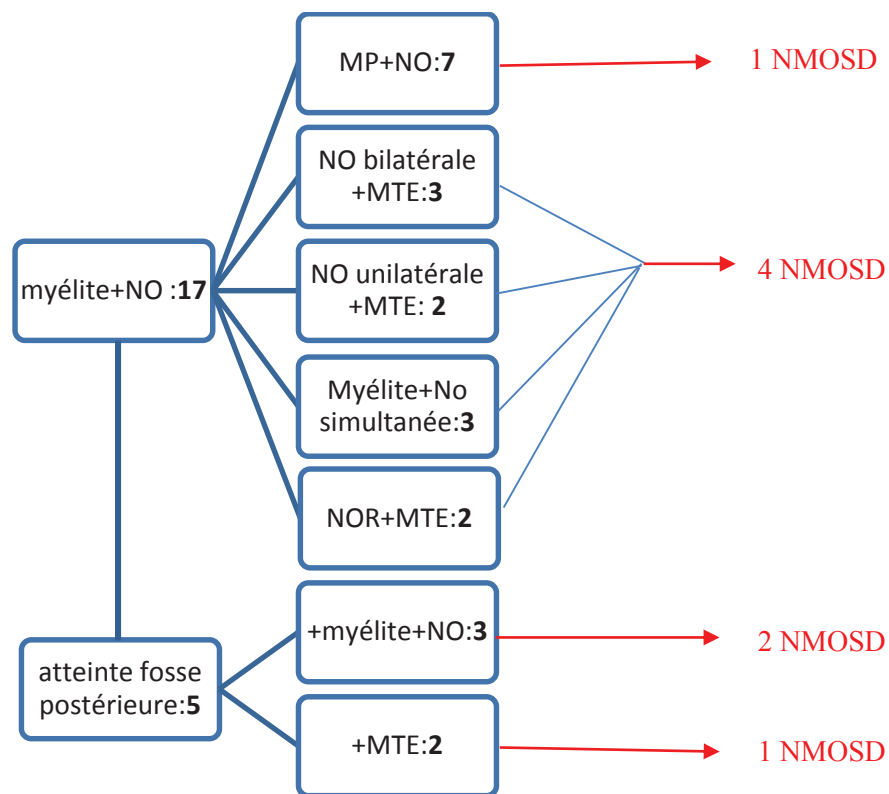
- *une névrite optique de latéralité inconnue suivie d'une deuxième névrite optique bilatérale récidivante sévère isolée.*
- *les deux atteintes de la fosse postérieure*

3.2 Dans les 22(22%) présentations multifocales, les indications pour la demande d'AC anti-AQP4 sont décrites dans la **figure 7b**. Elles étaient réparties par ordre de fréquence en:

- ✓ 7(7%) myélites partielles associées à une névrite optique
- ✓ 3(3%) névrites optiques bilatérales associées à une myélite transverse
- ✓ 2(2%) névrites optiques unilatérales associées à une myélite transverse
- ✓ 3(3%) myélites simultanées à une névrite optique
- ✓ 2(2%) névrites optiques récidivantes associées à une myélite transverse
- ✓ 3(3%) myélites associées à une névrite optique associée à une atteinte de la fosse postérieure
- ✓ 2(2%) myélites transverses associées à une atteinte de la fosse postérieure

Les autres demandes d'anticorps anti-AQP4 ont été envoyées pour le bilan d'une panuvéite bilatérale sévère, d'une multinévrite tronculaire d'origine compressive, d'une encéphalopathie convulsivante avec cécité corticale, d'une encéphalite, d'une encéphalomyélite aiguë disséminée, de troubles de déglutition dans un contexte de myélopathie cervicarthrosique et d'une syringomyélie étendue sur malformation d'Arnold Chiari.

Figure 7b: Indications des 1^{ères} demandes d'anticorps anti-AQP4 (atteinte multifocale)



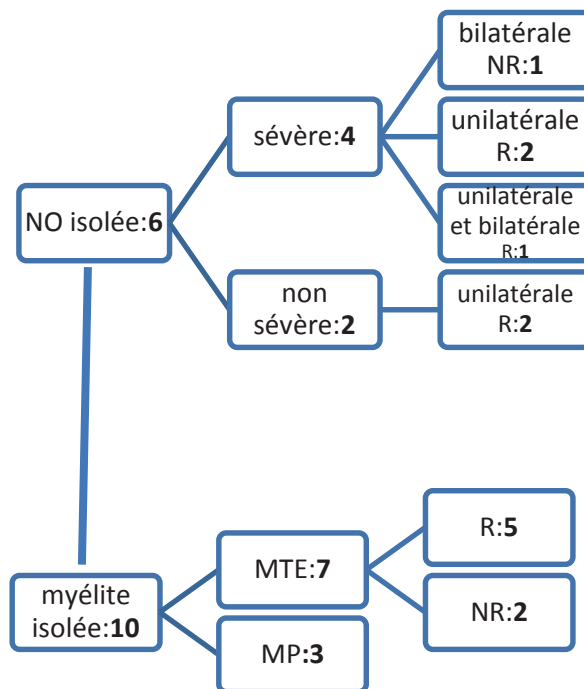
NO: névrite optique; R: récidivante; NR: non récidivante; MP: myélite partielle dans le plan axial; MT: myélite transverse dans le plan axial, E: extensive dans le plan longitudinal

Pour 31 patients une deuxième recherche d'AC anti-AQP4 était demandée. Il s'agissait de 16 patients avec une atteinte monofocale et 15 avec une atteinte bifocale.

3.3 Dans les 16 (16%) atteintes monofocales, les indications pour la deuxième demande d'AC anti-AQP4 sont résumées, par ordre de fréquence, dans la **figure 7c** :

- ✓ 6 (6%) névrites optiques isolées
- ✓ 10 (10%) myélites isolées

Figure 7c: Indications des 2^{èmes} demandes d'AC anti-AQP4 (atteinte monofocale).

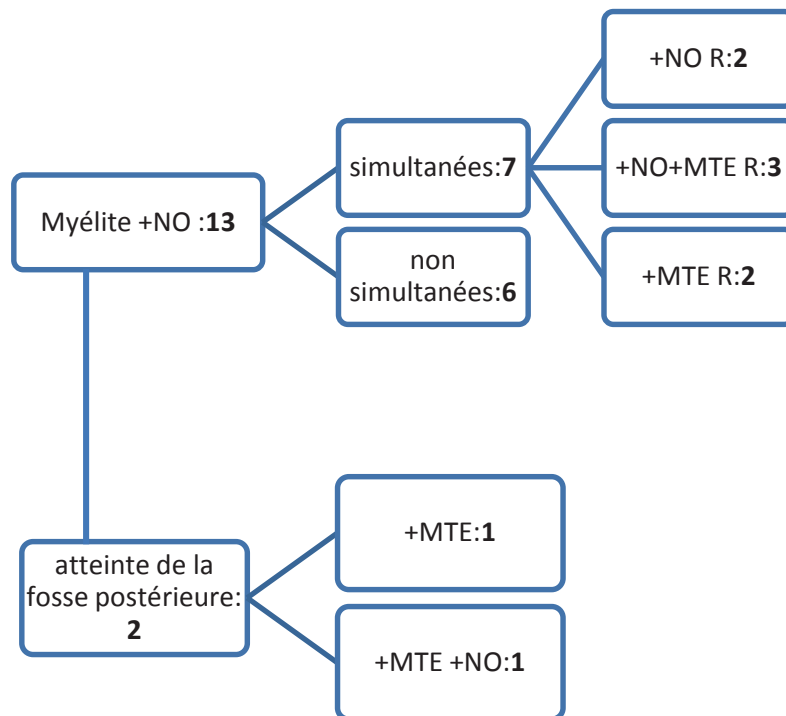


NO: névrite optique; R: récidivante; NR: non récidivante; MP: myélite partielle; MT: myélite transverse, E: extensive.

3.4 Dans les 15 (15%) atteintes multifocales, les indications pour la demande d'anticorps anti-AQP4 sont résumées, par ordre de fréquence, dans la **figure 7d** :

- ✓ 13 (13%) myélites associées à une névrite optique
- ✓ 2(2%) atteintes de la fosse postérieure dont 1 associée à une myélite transverse et 1 associée à une myélite transverse et une névrite optique

Figure 7d: Indications des 2^{èmes} demandes d'anticorps anti-AQP4 (atteinte multifocale).



NO:névrite optique;R :récidivante; NR :non récidivante; MP :myélite partielle; MT :myélite transverse, E :extensive.

4. Rentabilité des anticorps anti-AQP4.

Des 8 patients supplémentaires diagnostiqués NMOSD par les critères 2014, le diagnostic a pu être établi grâce:

- ✓ aux AC anti-AQP4 pour les 5 patients séropositifs : 4 avec une atteinte monofocale et 1 avec une myélite partielle associée à une névrite optique,
- ✓ à l'atteinte clinicoradiologique de la fosse postérieure pour les 3 patients séronégatifs.

Pour les patients NMOSD avec AC anti-AQP4 positifs (séropositifs), en moyenne 61 ± 68 mois étaient nécessaire pour faire le diagnostic depuis le début des symptômes versus 32 ± 39 mois pour les patients sans AC anti-AQP4 (séronégatifs) (ns) ; 51 ± 69 mois étaient nécessaire pour faire le diagnostic depuis la 1^{ère} consultation pour les patients séropositifs contre 26 ± 48 mois pour les patients séronégatifs (ns).

5. Description de la population séronégative.

Les caractéristiques des populations séronégatives et séropositives sont décrites dans le **tableau 6**. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les caractéristiques de ces deux populations.

Les patients avec AC anti-AQP4 négatifs avaient un âge moyen de 35 ± 14 ans versus de 44 ± 18 ans pour les patients avec AC anti-AQP4 positifs (ns).

La répartition de femmes et d'hommes était presque similaire dans la population séronégative alors qu'elle était de 4 pour 1 dans la population séropositive. (ns).

Il y avait autant de myélites transverses dans les deux populations.

Dans le groupe séronégatif, il y avait 4 névrites optiques dont 2 bilatérales et dans le groupe séropositif, il y avait 6 névrites optiques dont 2 bilatérales.

On retrouvait 4 atteintes de la fosse postérieure dans le groupe séronégatif, 2 dans le groupe séropositif (ns).

Il y avait 2 myélites + névrites optiques simultanées dans le groupe séronégatif et 3 dans le groupe séropositif.

Une baisse d'acuité visuelle (BAV) sévère était retrouvée pour 4/6 patients séronégatifs et pour 6/8 patients (60%) séropositifs (ns).

Le taux annualisé de poussées était de 0.6 ± 0.5 pour les séronégatifs et de 0.7 ± 0.3 pour les séropositifs (ns).

Le score EDSS moyen était de 5.4 ± 1.8 chez les patients séronégatifs versus 6.3 ± 2.3 pour les patients séropositifs (ns).

La présence d'AC antithyroïdiens ainsi que la présence d'AC anti-nucléaires n'ont pas été retrouvées chez les patients séronégatifs mais chez 2 patients séropositifs (20%) (ns).

Trois patients séronégatifs sur 5 ont présenté des BOC dans le LCR versus 2/4 séropositifs.

Le nombre de segments vertébraux moyen atteint était identique dans les 2 populations.

Sept patients séropositifs (70%) avaient des lésions à l'IRM cérébrale dont quatre avec atteintes du tronc cérébral (40%) :

- 1 avec extension cervicale médullaire et névrite optique avec atteinte du chiasma optique,
- 1 avec extension médullaire cervicale isolée,
- 1 avec extension médullaire cervicale, atteinte du cervelet et lésions périventriculaires se réhaussant après injection de gadolinium,
- 1 atteinte du faisceau pyramidal, extension médullaire cervicale, atteinte du corps calleux et des nerfs optiques.

Les autres atteintes étaient:

- un hypersignal préchiasmatique du nerf optique gauche et des hypersignaux périventriculaires prenant le contraste au gadolinium,
- un hypersignal FLAIR du nerf optique droit isolé,
- un hypersignal périventriculaire prenant le contraste.

Sept patients séronégatifs (77 %) avaient des lésions cérébrales. Parmi eux, un patient présentait une atteinte des 2 nerfs optiques, 4 une atteinte du tronc cérébral, 1 une atteinte des noyaux gris centraux (thalamus et putamen) et 2 patients des hypersignaux de la substance blanche aspécifiques.

Tableau 6: Caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques selon le statut sérologique :

Caractéristiques	NMO séronégative (N=9)	NMO séropositive (N=10)	P valeur
Âge moyen (ans)	35 ± 14 [7-55]	44 ± 18 [21-76]	p= 0,41
Sex ratio (f:h)	1.25 : 1	4 : 1	p=0,35
Myélite transverse	9	9	
Névrite optique:	4	6	
- bilatérale	2	2	
- unilatérale	2	4	
Atteinte fosse postérieure	4	2	
Myélite + névrite optique simultanée	2	3	
BAV* sévère (moyenne)	4	6	p=1
Taux annualisé de poussée	0,6 ± 0,5 [0,2-1,7]	0,7 ± 0,3 [0,2-1,4]	p= 0,45
EDSS maximum (moyenne)	5,4 ± 1,8 [2-7,5]	6,3 ± 2,3 [1-9]	p=0,27
Anticorps antithyroïdiens +	0	2	p=0,47
Anticorps anti-nucléaires +	0	2	p=0,47
Nombre de BOC +	3 sur 5	2 sur 4	
Nombre de segments vertébraux (moyenne)	7 ± 4,2 [1-16]	7 ± 4,8 [1-17]	p=0,93
Lésions cérébrales:	7(77%)	7(70%)	
- atteinte tronc cérébral	4	4	
- Extension cervicale	2	4	
- Atteinte du chiasma optique	0	1	
- Atteinte corps calleux	1	1	
- Atteinte faisceau pyramidal	1	1	
- Lésions diencephaliques	1	0	
- Atteinte du cervelet	1	1	

*BAV: Baisse d'acuité visuelle

6. Les AC anti-MOG.

La recherche des AC anti-MOG était réalisée pour 4 des patients de cette étude. Les 4 tests étaient négatifs.

Les indications de cette recherche étaient :

- l'absence d'AC anti-AQP4 pour les 4 patients,
- une névrite optique unilatérale sévère associée à une myélite transverse extensive et une atteinte de la fosse postérieure pour 1 patient NMOSD séronégatif pour les AC anti-AQP4,
- une névrite optique sévère récidivante pour les 3 autres patients.

7. Exemples d'imageries.

Voici l'IRM cérébrale et médullaire d'une patiente NMOSD séropositive de 55 ans ayant présenté 1 myélite transverse étendue jusqu'au bulbe avec tétraparésie, hypophonie, troubles de déglutition et défaillance respiratoire:

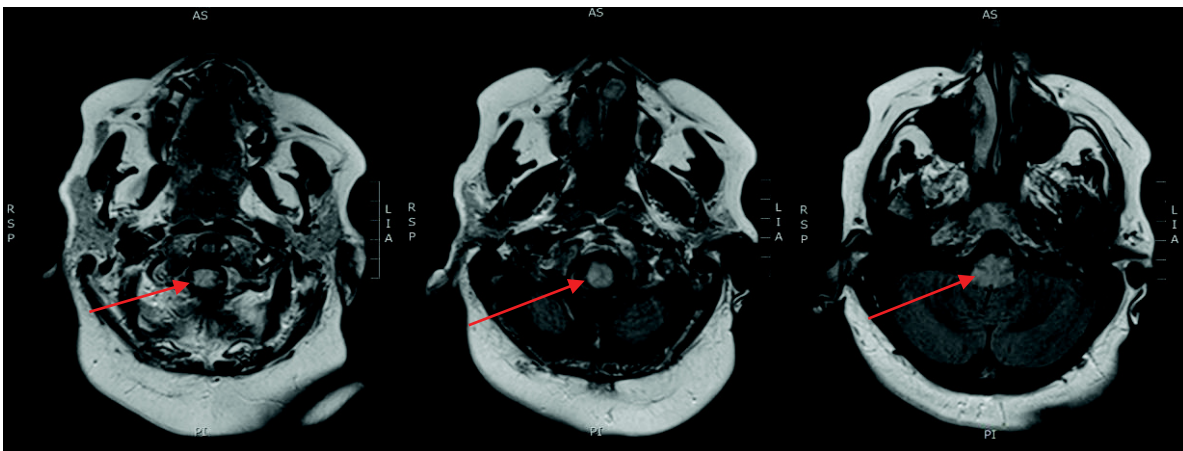


Figure 8a : IRM cérébrale séquence FLAIR, coupe axiale, illustrant l'atteinte bulbaire.

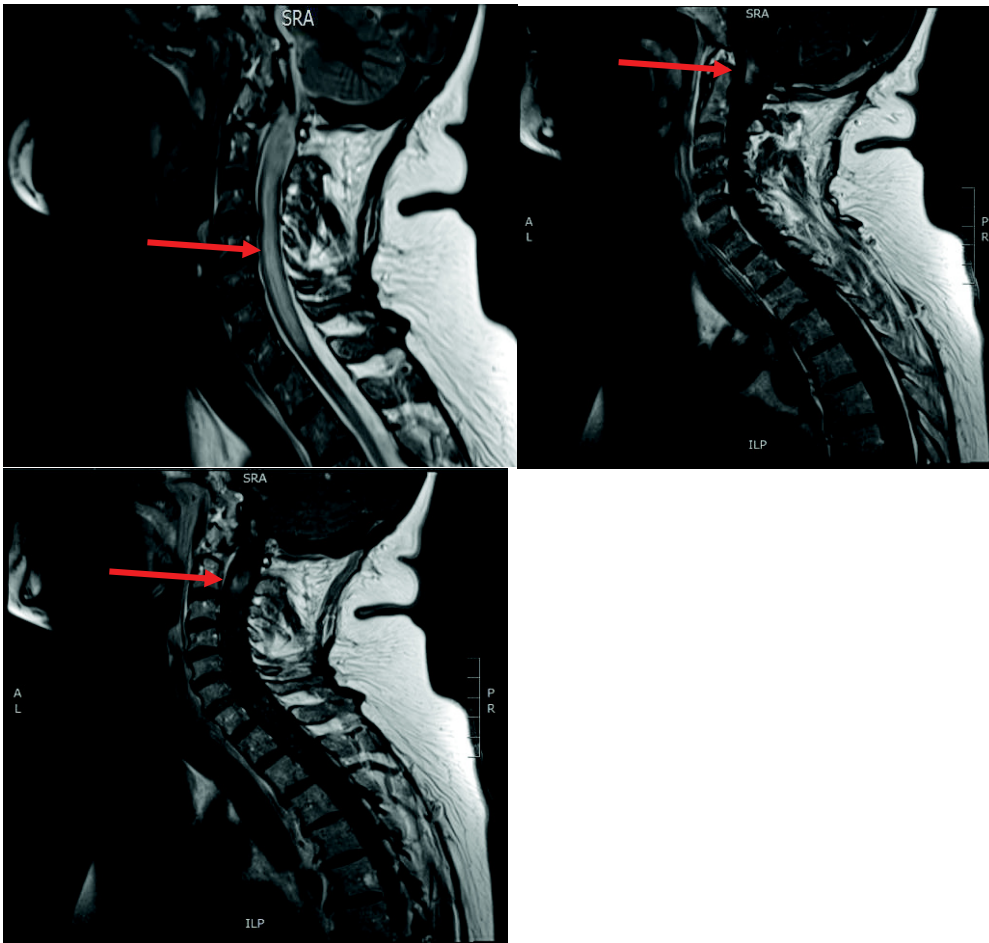


Figure 8b : IRM médullaire séquence T1 avec injection de gadolinium et séquence T2,
illustrant l'aspect de grosse moelle de la myélite transverse étendue avec prise de contraste après injection de gadolinium.

Voici une IRM cérébrale et médullaire d'un patient de 21 ans atteint de NMOSD séropositive dans le LCR, tétraplégique, trachéotomisé:

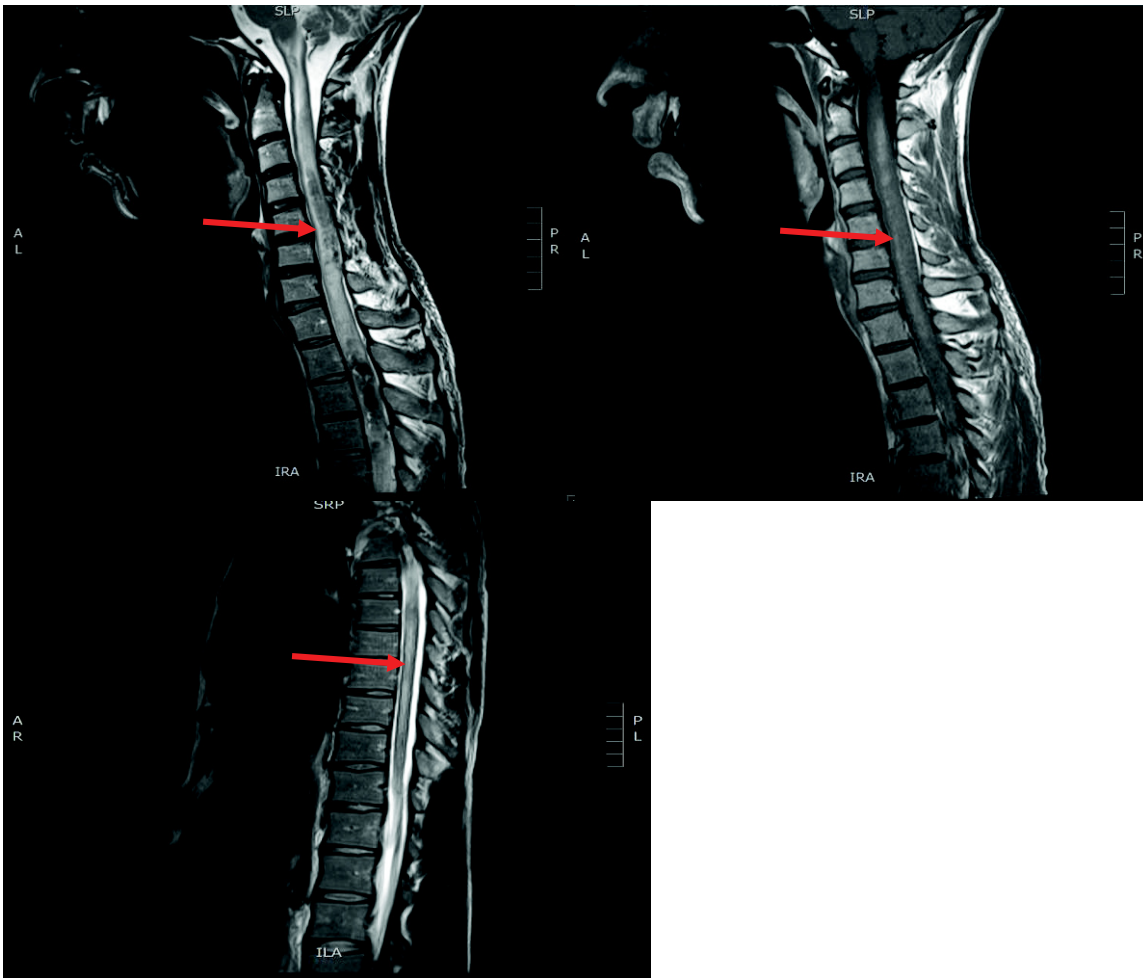


Figure 9a: IRM médullaire T1 avec gadolinium et T2 illustrant la myélite transverse étendue

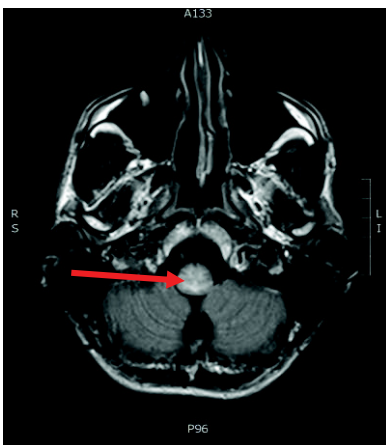


Figure 9b: IRM cérébrale FLAIR illustrant l'atteinte bulbaire.

Voici l'IRM cérébrale et médullaire d'un patient de 7 ans atteint d'une ADEM remplissant les critères NMOSD:

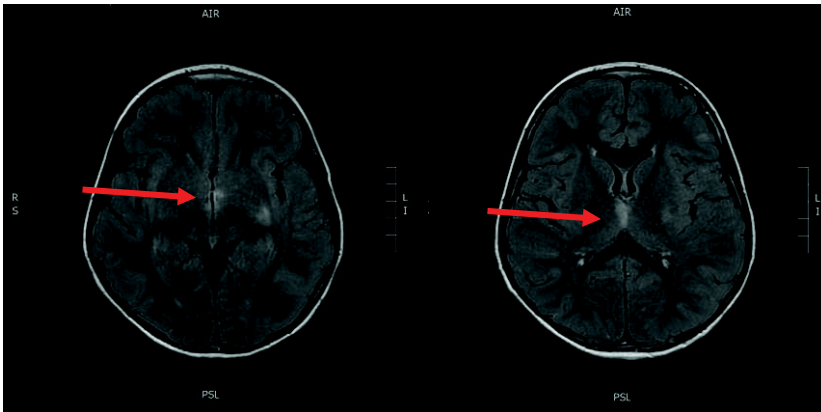
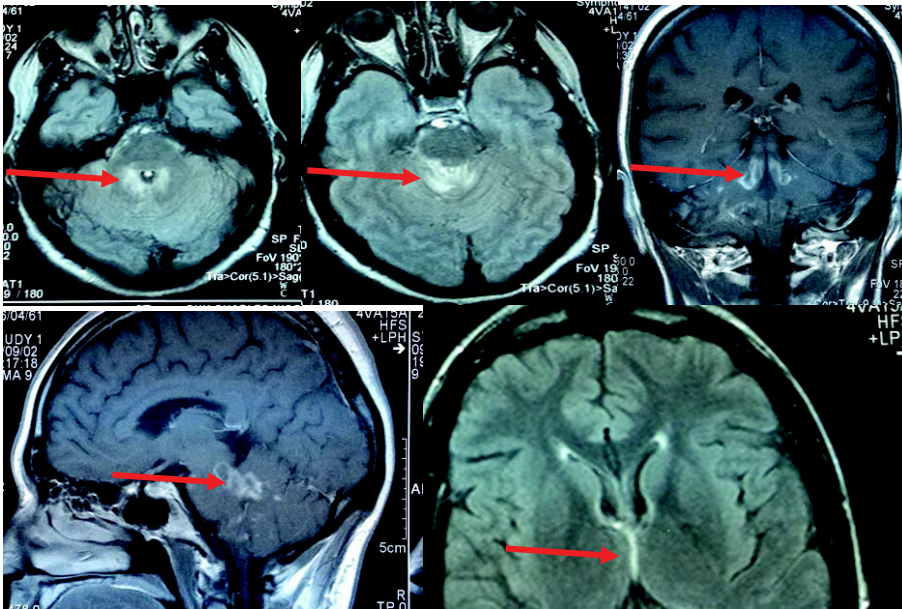


Figure 10a: IRM cérébrale séquence FLAIR illustrant l'atteinte périépendymaire



Figure 10b : IRM médullaire séquence T2 illustrant la myélite transverse étendue.

Voici l'IRM cérébrale d'une patiente de 41 ans ayant présenté une atteinte clinique de la fosse postérieure et une névrite optique unilatérale sévère en 2002 puis une myélite transverse extensive en 2012 avec atteinte bulbaire et ainsi ayant rempli les critères NMOSD:



Figures 11 : IRM cérébrale séquence FLAIR coupes sagittales et axiales, illustrant l'atteinte périépendymaire.

V. Discussion

Nous avons étudié l'apport des nouveaux critères diagnostiques de NMOSD de 2014 sur une cohorte de 101 patients chez qui une recherche d'AC anti-AQP4 a été demandée entre le 17 janvier 2011 et le 20 juin 2014.

Les critères de NMOSD 2014 ont permis d'établir le diagnostic pour 8 patients supplémentaires (42 %) par rapport aux anciens critères. Le délai pour poser le diagnostic à partir de la 1^{ère} consultation a été significativement plus court de 21 mois avec les critères 2014 alors qu'il ne l'a pas été si on considère les 1^{ers} symptômes.

Au sein de la cohorte, ces 8 patients diagnostiqués grâce aux nouveaux critères étaient répartis de la façon suivante: 5 séropositifs dont 4 avec une atteinte monofocale (21 % des NMOSD) et 1 avec une myélite partielle non extensive et une névrite optique récidivante. Pour les 3 patients séronégatifs, la présence d'une atteinte de la fosse postérieure clinico-radiologique a permis de poser le diagnostic de NMOSD. Cette atteinte était associée pour 2 patients à une myélite transverse extensive et pour le dernier patient à une myélite partielle non extensive et une névrite optique.

Ces patients ont ainsi pu bénéficier précocement d'un traitement immunosuppresseur. Malheureusement, nous n'avons pas pu retrouver les différences de caractéristiques entre les populations séronégative et séropositive décrites dans la littérature.

Ce travail est un des premiers à rapporter la pertinence, en pratique courante, de l'application des nouveaux critères NMOSD. S'il s'agit d'une analyse rétrospective, il est important de noter que nous avons pu récupérer et analyser l'ensemble des dossiers des patients du CHU de Rouen pour lesquels une recherche d'AC anti-AQP4 était demandée au cours de cette période.

Une autre force de ce travail était la centralisation des demandes sur un seul laboratoire de référence (Hôpital P. Wertheimer, Lyon) permettant d'exclure tout biais lié à des tests de natures différentes (IFI ou CBA) ainsi qu'à la lecture de ces derniers (un seul médecin valide tous les résultats: Dr R. Marignier). Enfin, l'analyse de tous les dossiers pour lesquels une demande était faite a permis de faire ce travail sans a priori sur le diagnostic final.

Malheureusement, le caractère rétrospectif a limité la portée de nos résultats et le faible nombre de patients NMOSD pourrait expliquer l'absence de différences significatives entre nos populations séropositives et séronégatives.

Les nouveaux critères s'appuient avant tout sur le résultat sérologique des AC anti-AQP4. Ainsi aurait-on pu penser que le délai pour établir le diagnostic serait raccourci en cas de positivité. Dans notre population, cela n'a pas été retrouvé. Pour les patients NMOSD séropositifs, 61 ± 68 mois étaient nécessaires pour faire le diagnostic depuis le début des symptômes versus 32 ± 39 mois pour les patients NMOSD séronégatifs (ns) ; 51 ± 69 mois pour faire le diagnostic depuis la 1^{ère} consultation si le patient est séropositif contre 26 ± 48 mois si le patient est séronégatif (ns)). Dix-neuf patients (19%) remplissaient les critères NMOSD 2014, onze d'entre eux (11%) remplissaient les critères NMO de 2006. Dans une étude publiée en 2010 incluant 125 patients atteints de NMO (5), les auteurs ont rapporté que la recherche d'anticorps anti-AQP4 était positive pour 54 % des NMO et nécessaire pour confirmer le diagnostic chez seulement 10% des patients selon les critères 2006.

La présence des anticorps anti-AQP4 est devenue un critère majeur pour le diagnostic de NMOSD depuis 2014. En effet, sa spécificité est de 91% et son association avec une manifestation de NMO incluant une atteinte, même monofocale, permet de poser le diagnostic de NMOSD. De plus, certaines études ont souligné son intérêt dans les myélites transverses récidivantes.(47,52)

Aucune manifestation clinique ou radiologique n'est pathognomonique de la NMOSD. C'est un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques ou la présence des AC anti-AQP4 qui permettent de faire le diagnostic.

Dans notre étude, 26% des myélites ayant motivé une recherche des AC anti-AQP4 se sont révélées être des NMOSD et 100% des NMOSD ont eu une myélite. Aucune myélite partielle isolée ayant motivé la demande d'AC anti-AQP4 n'était finalement une NMOSD.

En revanche, une patiente NMOSD séropositive a présenté une myélite partielle (non isolée) et deux autres patients NMOSD séropositifs, une myélite transverse non extensive. Au cours du suivi, un de ces deux derniers patients a présenté plusieurs poussées de myélites transverses extensives. La patiente atteinte d'une myélite partielle a présenté 4 névrites optiques unilatérales à bascule, sévères, ayant motivé la recherche d'AC anti-AQP4. Dans l'étude de Flanagan et al.(53), 25 patients étaient séropositifs. Une myélite transverse non extensive était le symptôme

initial pour 40% des patients NMOSD séropositifs d'autant plus si elle était associée à un terrain auto-immun, des spasmes toniques, l'absence de BOC, l'extension au tronc cérébral et une localisation centrale de la lésion à l'IRM médullaire. Pour ces patients séropositifs ayant présenté une myélite transverse non extensive, 92% présentaient dans le suivi des épisodes de myélites transverses extensives. Parfois, des lésions de moins de 3 segments vertébraux étaient détectées chez des patients NMOSD parce que l'IRM médullaire était réalisée trop tôt par rapport à l'évolution de la myélite aiguë ou lors d'une rémission clinique au cours de laquelle une lésion de type transverse extensive pouvait s'être fragmentée en lésions discontinues.(44)

Dans notre étude, nous avons également retrouvé la possibilité qu'une myélite partielle ou transverse non extensive soit effectivement une NMOSD. Le diagnostic a été évoqué soit par l'apparition d'épisodes de myélites transverses extensives soit devant la présence d'autres manifestations cliniques typiques de NMOSD telles que des névrites optiques récidivantes.

Ainsi, les AC anti-AQP4 sont indiqués devant toute myélite d'autant plus qu'elle est transverse, étendue de plus de 3 segments vertébraux, associée à des spasmes toniques, à un terrain auto-immun, à une localisation centrale. Ils sont aussi justifiés devant les myélites mêmes partielles et non extensives si d'autres arguments sont en faveur d'une NMOSD.

Dans notre étude, sur les 30 névrites optiques isolées ayant motivé une recherche d'AC anti-AQP4, une seule (3%) était finalement classée NMOSD. Ce faible nombre contraste avec les résultats de l'étude de Collongues et al.(5) dans laquelle, le symptôme initial était une névrite optique pour 36.8% des NMO. Cette différence peut être expliquée par plusieurs hypothèses. Tout d'abord, notre population était sélectionnée à partir de la demande des AC anti AQP4 alors que Collongues et al. se basaient sur une population de patients NMO dont le diagnostic était déjà établi (selon les critères 2006, c'est-à-dire nécessitant absolument une NO et une myélite extensive) et s'intéressait aux symptômes initiaux. Ensuite, la durée de suivi des névrites optiques dans notre étude était courte (27 mois) alors qu'elle était de 10 ans dans l'étude de Collongues. Dans notre étude, sur les 30 névrites optiques isolées, 17 névrites optiques (soit 57 % des névrites optiques isolées) sont restées indéterminées. Dans l'étude de Pirko et al.(54), les taux de conversion en NMO après la première névrite optique étaient de 5,6%, 12,5% et 12,5% respectivement à 1, 5 et 10 ans. Ceci confirme la nécessité de prolonger la durée de suivi de nos patients ayant eu une névrite optique. D'autre part, 3 patients classés dans le groupe NMOSD présentaient une névrite optique comme symptôme initial, mais la demande d'AC anti-AQP4 était faite que lors d'une deuxième poussée (classés dans notre étude dans le groupe " indication motivée par une atteinte multifocale" et non monofocale). La demande d'anticorps anti-AQP4

était effectuée pour 2 patients ayant présenté une névrite optique, finalement diagnostiqués maladie de Leber (l'hypothèse d'une maladie de Leber était déjà évoquée devant l'hérédité familiale). Dans l'étude de Wingerchuk et al. en 2014, les névrites optiques de la NMOSD étaient principalement bilatérales, sévères, avec une atteinte du chiasma optique et un déficit altitudinal du champ visuel. Elles étaient souvent associées à un hypersignal T2 et T1 avec injection de gadolinium du nerf optique, à une atteinte du chiasma optique et à une atteinte de plus de la moitié de la distance nerf optique-chiasma optique sur l'IRM cérébrale centrée sur les nerfs optiques. (44) Ces caractéristiques radiologiques de la névrite optique dans la NMOSD expliquent l'intérêt de l'IRM en coupe fine centrée sur les nerfs optiques. Cette dernière n'était pas encore réalisée au CHU de Rouen pour toutes les névrites optiques entre 2011 et 2014. Un patient NMOSD présentait cependant une névrite optique avec l'atteinte caractéristique postérieure du nerf optique jusqu'au chiasma optique. Fort de ces constatations, Ramanathan et al. ont proposé un arbre diagnostique (figure 12) devant une 1^{ère} névrite optique pour différencier les patients atteints d'un CIS, ceux d'une NMOSD avec AC anti-AQP4 positifs et ceux présentant des AC anti-MOG.

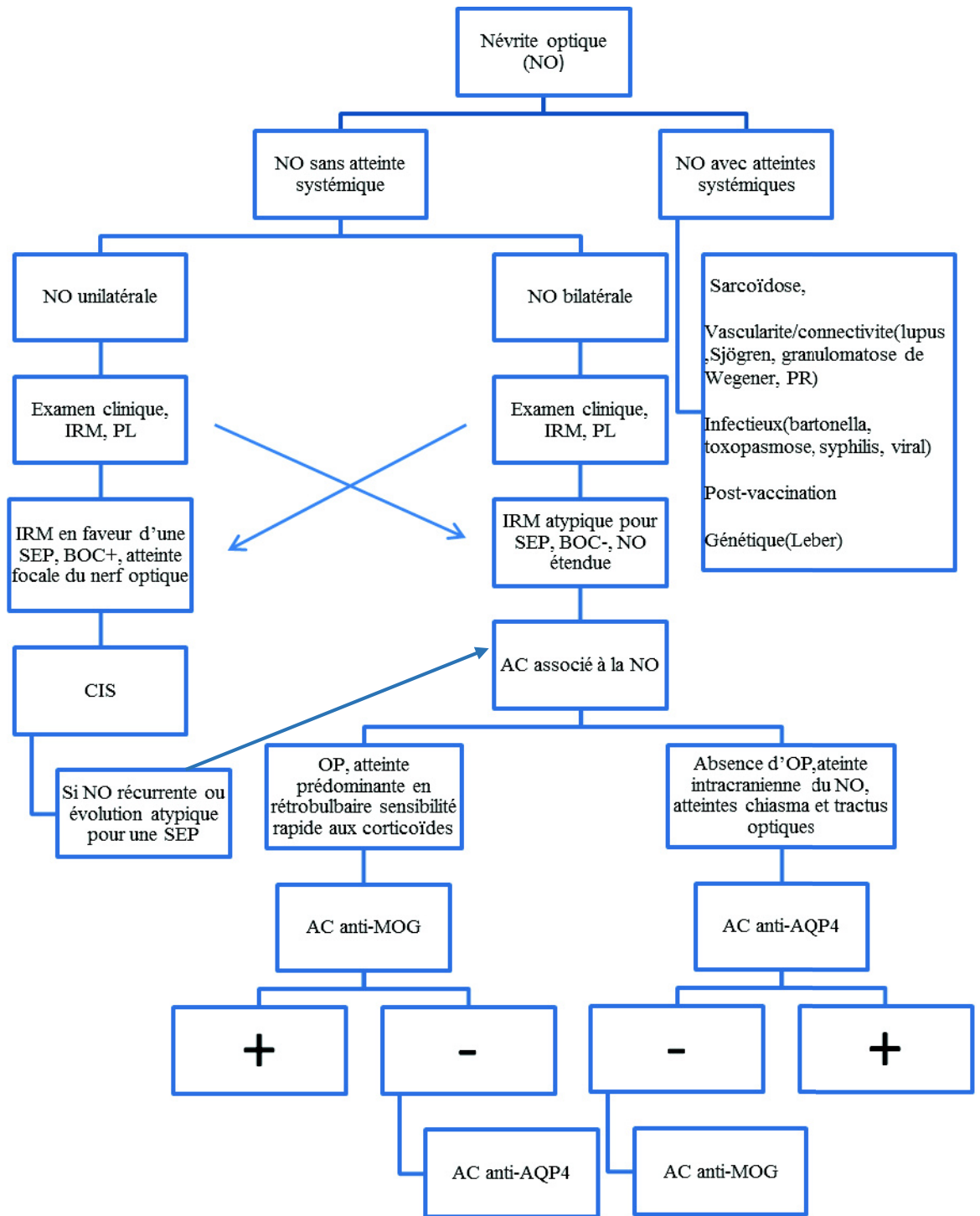


Figure 12: Arbre diagnostique devant une 1^{ère} névrile optique d'après Ramanathan et al. (55)

NO : névrile optique ; OP : œdème papillaire ; AC anti-MOG : anticorps anti-myéline oligodendrocyte glycoprotein ; PR : polyarthrite rhumatoïde

La rentabilité de la recherche des AC anti-AQP4 était la plus importante pour les patients ayant présenté une NO sévère, récurrente et isolée. Parmi les 19 patients NMOSD, 3 patients présentaient une névrite optique comme symptôme initial, avec pour particularités d'être sévère et de moins bonne récupération.

Au final, les demandes d'AC anti-AQP4 sont justifiées devant des névrites optiques même non récidivantes si aucune autre étiologie n'est retrouvée et si des arguments tels que l'absence de récupération clinique (11) ou une atteinte du chiasma optique sont présentes.(41)

Dans notre étude, seulement deux atteintes de la fosse postérieure isolée ont motivé une demande de recherche d'AC anti-AQP4. Aucun de ces patients n'avait finalement une NMOSD.

Dans le groupe des 19 NMOSD, 5 patients (26%) présentaient au cours du suivi une atteinte de la fosse postérieure. Deux de ces patients présentaient une première poussée à type de myélite transverse extensive puis une seconde poussée à type d'atteinte de la fosse postérieure. Les 3 autres patients présentaient une atteinte de la fosse postérieure initialement mais associée à d'autres manifestations cliniques typiques de NMOSD. Ces atteintes n'étaient pas isolées et elles étaient remarquables par l'atteinte périaqueducale réhaussée après injection de gadolinium ou bien par l'étendue de l'atteinte bulbair sur le plan axial. Jarius (11) et al ont retrouvé une proportion similaire d'atteintes de la fosse postérieure (46 sur 175 patients: 26.3%). Kim et al.(41) ont noté que 7 à 46 % des patients NMOSD présentaient une atteinte spécifique du tronc cérébral autour du 4^{ème} ventricule au cours du suivi. Enfin, selon Popescu et al.(10) cette atteinte était retrouvée chez 40% des NMOSD. Dans notre étude, 4 patients NMOSD séropositifs et 4 patients NMOSD séronégatifs (42% des 19 NMOSD) avaient une atteinte radiologique de la fosse postérieure.

La rentabilité de la recherche des AC anti AQP4 semble faible en cas de présentation initiale avec atteinte élective du tronc cérébral. Néanmoins, la rentabilité est plus importante si les atteintes de la fosse postérieure sont caractéristiques de la NMOSD et associées à d'autres manifestations typiques de NMOSD.

Les caractéristiques radiologiques de nos patients NMOSD correspondaient à celles décrites dans la littérature à savoir : l'extension de la myélite cervicale au tronc cérébral, l'atteinte du chiasma optique pour un patient, les lésions du tronc cérébral localisées préférentiellement autour du 4^{ème} ventricule, l'atteinte diencephalique. Certains patients NMOSD présentaient des hypersignaux de la substance blanche sous corticaux, « aspécifiques ».

Dans l'étude de Wingerchuk, 60 % des patients NMOSD présentaient des lésions de la substance blanche asymptomatiques.(44) Enfin, l'équipe de Cortese, à Londres, a récemment démontré que 80% des lésions de la SB étaient veino-centrées (chez les 16 patients SEP RR étudiés) par rapport à 38% seulement chez les 18 NMOSD. L'Odd Ratio était ainsi donc de 6,49 [3,69-11,39], $p < 0,001$ d'être face à des lésions de SEP si celles-ci étaient veino-centrées. (Cortese et al. P4.147: The central vein sign on SWI at 3T differentiates MS from NMO, AAN 2016 Vancouver). Ces caractéristiques semblent donc intéressantes à prendre en compte pour faire la distinction entre SEP et NMOSD.

Ainsi, si certaines caractéristiques IRM font fortement évoquer le diagnostic de NMOSD (atteinte chiasmatique extensive, lésions de l'area postrema...), d'autres éléments, certes moins spécifiques, doivent alerter le clinicien et faire demander des AC anti AQP4.

Du fait des associations avec les maladies auto-immunes, des recherches d'anticorps anti-AQP4 ont été faites, dans notre population, pour une myélite associée à un SAPL et une à un lupus systémique (ces deux patients n'ayant pas répondu aux critères de NMOSD).

Deux autres patients ayant rempli les critères NMOSD ont eu des anticorps anti-nucléaires positifs dont une patiente qui avait un lupus cutané associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren et une thyroïdite d'Hashimoto. Nous avons donc relevé 10,5 % de patients NMOSD avec des pathologies auto-immunes associées ce qui est concordant avec les données de la littérature (10,4% des patients NMO dans l'étude de Collongues et al.).(5)(33,56)

Une patiente NMOSD a présenté un épisode de vomissements incoercibles et une sérologie HHV6 positive avant de débiter des poussées typiques de NMOSD. Dans notre étude, seule cette patiente (5% des patients NMOSD) avait eu une infection précessive, ce qui est discordant avec la littérature qui a retrouvé 20% des NMOSD précédées d'une infection.(12) Cette différence pourrait être expliquée par les difficultés du recueil rétrospectif.

Dans 17 % des demandes d'AC anti AQP4, le diagnostic final porté par le clinicien était celui de NMOSD. Cinq patients suspectés de NMOSD ne remplissaient pas les critères NMOSD. A l'inverse, un patient atteint d'une sclérose en plaque traité par Copaxone® présentait une atteinte de la fosse postérieure avec lésions multiples du tronc cérébral et une névrite optique (anticorps anti-AQP4 négatif) remplissant ainsi les nouveaux critères de 2014. Dans l'étude de Jarius et al. (12),42,5% de patients NMO ont été diagnostiqués à tort SEP et 16% des patients NMOSD ont rempli les critères de Barkhof.(44) Dans notre étude, une seule patiente remplissait les critères de

Barkhof soit 5% des NMOSD. Chez cette patiente, la recherche des AC anti-AQP4 était réalisée devant une deuxième poussée à type de myélite transverse avec atteinte bulbaire sachant que 10 ans auparavant, elle a présenté des lésions multiples du tronc cérébral et une névrite optique unilatérale sévère. Aucun autre patient ne présentait une IRM cérébrale remplissant les critères de Barkhof.

Un patient de 7 ans atteint d'une ADEM remplissait les critères de NMOSD. Cette donnée va dans le sens des recommandations de Wingerchuk et al. proposant, en plus du suivi clinique, de renouveler la recherche des AC anti-AQP4 chez ces patients pour confirmer ou redresser le diagnostic d'ADEM.(44)

Dans notre étude, les populations séronégatives et séropositives ne présentaient pas de différences statistiquement significatives. On notait simplement une tendance importante à une prédominance féminine (4 femmes pour 1 homme) pour les séropositifs. Dans les études de Jarius et al.(11) et de Jiao et al.(57), la population séronégative se distinguait significativement par des poussées moins sévères, un sex ratio à 1, un début par une myélite et névrite optique simultanées plus fréquent (31,6% vs 3,6%). Cette différence s'explique par le faible effectif de NMOSD de notre étude (19%) par rapport à celui de l'étude de Jarius et al.(11) (n=175 patients) et de Jiao et al.(57) (n=159).

La myelin oligodendrocyte protein (MOG) est exprimée exclusivement dans le SNC. Elle représente moins de 0,05 % des protéines composant la myéline. Elle se situe à la surface des oligodendrocytes et correspond à un marqueur de maturation des oligodendrocytes du fait de son apparition tardive dans le développement neuronal. Elle a un rôle dans l'intégrité de la myéline, l'adhésion cellulaire et l'intégrité cellulaire. La présence des AC anti-MOG lors d'épisodes inflammatoires du SNC été démontré depuis plusieurs décennies. (55)

Ramanathan et al., en 2015, ont étudié les caractéristiques radiologiques de 50 patients présentant un premier événement démyélinisant à type de névrite optique. Ils ont comparé 4 groupes selon si les patients étaient séropositifs pour les AC anti-AQP4 (11 patients) ou pour les AC anti-MOG (19 patients) ou s'ils étaient atteints d'une SEP (13 patients) ou inclassés (7 patients). Les névrites optiques de patients séropositifs pour les AC anti-AQP4 et celles de patients séropositifs pour les AC anti-MOG étaient fréquemment bilatérales et plus étendues. Les névrites optiques de patients séropositifs pour les AC anti-MOG atteignaient plus fréquemment la partie antérieure du nerf optique alors que celles des patients séropositifs pour les AC anti-AQP4 étaient plus postérieures.(58)

Plusieurs études ont montré que les patients avec des **AC anti-MOG** étaient **plus fréquemment des hommes**, avaient un phénotype plus restreint comprenant **plus fréquemment des névrites optiques** que des myélites, ils présentaient plus fréquemment des névrites optiques simultanées à des myélites et bilatérales. La baisse d'acuité visuelle était moins sévère (18,8% du groupe AC anti-MOG avaient une acuité visuelle inférieure à 20/200 soit 1/10^{ème} versus 72,9% dans le groupe AC anti-AQP4 positifs et 46,7% dans le groupe séronégatif avec un $p = 0,001$). Les patients avec AC anti-MOG positifs avaient une forme monophasique plus fréquemment (50% pour le groupe AC anti-MOG positifs versus 16,6% dans le groupe AC anti-AQP4 positifs et 30% dans le groupe séronégatif $p= 0,0031$). Les anticorps antinucléaires étaient moins souvent positifs chez les patients séropositifs pour les AC anti-MOG. Ils présentaient des myélites plus fréquemment localisées au niveau lombaire et une atteinte plutôt du cône terminal et des noyaux gris centraux. Ils présentaient aussi une meilleure récupération fonctionnelle après une poussée.(59)(16)

Zamvil et al pensent qu'il est prématuré de classer les patients positifs pour les AC anti-MOG comme des patients NMOSD. Les atteintes optico-spinales séropositives pour les AC anti-MOG ont des caractéristiques cliniques, immunologiques, physiopathologique (cible : oligodendrocytes versus cible de la NMOSD : astrocytes) et génétique (absence de gènes spécifiques du MHC II associé) différentes de la NMOSD. Leur similitude est le faible taux de BOC retrouvé dans le LCR. Les atteintes optico-spinales séropositives pour les AC anti-MOG pourraient être des pathologies à part entière.(60,61)

Dans notre étude, les indications de la recherche des AC anti-MOG étaient principalement le fait d'être séronégatif pour les AC anti-AQP4 et le fait d'avoir des névrites optiques sévères et récidivantes (pour 3 patients sur 4). Les demandes d'AC anti-MOG n'ont été réalisées que depuis fin 2013 au CHU de Rouen expliquant le faible nombre de patients. Ces indications concordent avec la littérature qui rapporte une prédominance des névrites optiques chez les patients séropositifs pour les AC anti-MOG. Pour 2 de ces patients les névrites optiques étaient isolées sans autre localisation. Ceci correspond aux 83,3% de patients séropositifs pour les AC anti-MOG ayant présenté une névrite optique isolée (61).

Les AC anti-MOG ne sont pas spécifiques des NMOSD et sont également retrouvés chez les patients atteints d'ADEM, de névrites optiques bilatérales et récurrentes et de myélites transverses récidivantes.(58)

Un patient de médecine interne, âgé de 16 ans, atteint d'un lupus présentait une myélite transverse extensive avec des AC anti-AQP4 positifs puis négatifs. Cette négativation peut être expliquée de deux façons: soit une négativation par l'immunothérapie (le patient ayant reçu du cyclophosphamide) (57), soit un faux positif (le diagnostic final étant un neurolupus). En effet dans la littérature, le rituximab entraînerait après 1 mois de traitement, une diminution significative du taux d'AC anti-AQP4.(62) De plus, dans l'étude de Jiao et al. de 2013, 17% des patients étaient devenus séronégatifs après traitement immunosuppresseur (aziathroprine, corticoïdes IV et mycophénolate mofétil).(57) Enfin, il a été rapporté dans une cohorte de SEP, un taux de faux positif de l'ordre de 0,1% des AC anti-AQP4.(44)

A l'inverse, la positivation du test chez un patient peut être due, soit au changement du test de détection (test CBA M23 plus sensible que les précédents), soit parce que le test a été réalisé lors d'une poussée par exemple.

Notons que chez un de nos patients NMOSD, la recherche d'AC anti AQP4 était négative dans le sérum mais positive dans le LCR. Ceci est étonnant puisqu'une étude a montré que le test de détection était plus sensible dans le sérum que dans le LCR, la recherche des AC anti-AQP4 dans le LCR étant d'autant plus positive que le titre des AC dans le sérum est important. Ceci suggère un passage passif des AC du sérum au LCR. Aucun des patients séronégatifs (dans le sérum) de cette étude, n'avait d'AC dans le LCR (63). Chez notre patient, la recherche des AC dans le sérum a été faite après le début des bolus de corticoïdes à forte dose alors que celle dans le LCR a été demandée sur un prélèvement plus précoce. La corticothérapie a peut-être fait disparaître les AC du sérum.

Plusieurs questions restent à élucider : les mécanismes physiopathologiques des lésions de NMOSD séronégative (autres cibles astrocytaires ? Réelle NMOSD ? Rensibilité du test de détection en cause ? Pathologie non médiée par les AC ?), l'origine du passage des AC anti-AQP4 du sang vers le SNC (rupture de la barrière hématoencéphalique par des infections ? Zones où la barrière hématoencéphalique n'est pas étanche ?), l'action des AC anti-AQP4 sur les autres organes exprimant l'AQP4 (atteinte musculaire ? Rôle minime de l'AQP4 dans ces organes ? Expression plus importante de l'isoforme M1 ? Présence de protéines régulatrices du complément ?), origine de la dégradation de la myéline (destruction des oligodendrocytes par l'augmentation du glutamate extracellulaire ? Signal de destruction des astrocytes transmis aux oligodendrocytes ?) et le rôle exact des lymphocytes T (rupture de la tolérance du soi ? Contribution à la production des AC ?).(2)

Enfin, on peut se demander pourquoi certains patients NMOSD peuvent présenter des lésions situées dans des sites différents de ceux exprimant fortement l'AQP4 comme le faisceau pyramidal: existence d'autres mécanismes physiopathologiques et/ou coexistence d'autres pathologies du SNC?(41)

Notre étude confirme que la présence des AC anti-AQP4 est devenue un critère majeur du diagnostic de NMOSD puisqu'une seule manifestation monofocale permet dorénavant d'établir le diagnostic. Lorsqu'ils sont absents, l'association avec une atteinte de la fosse postérieure clinico-radiologique permet le plus souvent de poser le diagnostic.

VI. Conclusion

Dans notre cohorte, les critères diagnostiques de 2014 ont permis de diagnostiquer 8 patients supplémentaires NMOSD et ce significativement plus tôt (21 mois de différence).

Ils ont permis de poser le diagnostic en cas d'atteinte monofocale dans 4 cas soit 21% des NMOSD.

Les anticorps anti-AQP4 sont indiqués devant tout type de myélite si certains arguments sont en faveur d'une NMOSD tels que l'association à un terrain auto-immun, des spasmes toniques, l'absence de BOC, l'extension au tronc cérébral et une localisation centrale de la lésion à l'IRM médullaire et devant toute névrite optique si elle est récidivante et/ou sévère.

On doit évoquer le diagnostic de NMOSD en présence d'une atteinte de la fosse postérieure :

- si elle est associée à une manifestation clinique telle qu'une névrite optique ou une myélite
- ou si la lésion est périépendymaire,

La comparaison des populations séronégative et séropositive n'a pas montré de différence significative du fait d'un petit effectif.

Le suivi prospectif des patients NMOSD français et la collection des données clinico-radiologiques au sein du groupe NOMADMUS sera primordial pour affiner nos connaissances sur les maladies du spectre NMO.

VII. Bibliographie

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 22 sept 1999;53(5):1107-14.
2. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. juin 2012;11(6):535-44.
3. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*. mai 2014;176(2):149-64.
4. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2015;21(7):845-53.
5. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2 mars 2010;74(9):736-42.
6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. sept 2007;6(9):805-15.
7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 15 août 2005;202(4):473-7.
8. 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*. mai 2007;130(Pt 5):1235-43.
9. 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 J Neurol*. mai 2007;130(Pt 5):1224-34.
10. Popescu BFG, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 5 avr 2011;76(14):1229-37.
11. 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.
12. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*. juill 2010;6(7):383-92.
13. Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. sept 2012;44(9):1519-30.
14. Pereira WL de CJ, Reiche EMV, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR. Epidemiological, clinical, and immunological characteristics of neuromyelitis optica: A review. *J Neurol Sci*. 15 août 2015;355(1-2):7-17.

15. Phuan P-W, Ratelade J, Rossi A, Tradtrantip L, Verkman AS. Complement-dependent cytotoxicity in neuromyelitis optica requires aquaporin-4 protein assembly in orthogonal arrays. *J Biol Chem*. 20 avr 2012;287(17):13829-39.
16. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. juin 2009;9(6):393-407.
17. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2010;16(12):1443-52.
18. Zhang D-Q, Jia K, Wang R, Li T, Zhao N, Yang L-N, et al. Decreased serum IL-27 and IL-35 levels are associated with disease severity in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol*. 15 avr 2016;293:100-4.
19. Lin J, Li X, Xia J. Th17 Cells in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A review. *Int J Neurosci*. 8 mars 2016;1-18.
20. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol Zurich Switz*. janv 2014;24(1):83-97.
21. González C, González-Buitrago JM, Izquierdo G. Aquaporins, anti-aquaporin-4 autoantibodies and neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 16 janv 2013;415:350-60.
22. Sellner J, Hemmer B, Mühlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun*. juin 2010;34(4):371-9.
23. Zéphir H, Fajardy I, Outteryck O, Blanc F, Roger N, Fleury M, et al. Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. mai 2009;15(5):571-9.
24. Blanco Y, Ercilla-González G, Llufríu S, Casanova-Estruch B, Magraner MJ, Ramió-Torrentá L, et al. [HLA-DRB1 typing in Caucasians patients with neuromyelitis optica]. *Rev Neurol*. 1 août 2011;53(3):146-52.
25. 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*. janv 2011;17(1):24-31.
26. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 3 juin 2008;70(23):2197-200.
27. 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*. mars 2006;59(3):566-9.
28. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. févr 2003;2(2):117-27.

29. Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol.* nov 2009;66(5):630-43.
30. Marignier R, Nicolle A, Watrin C, Touret M, Cavagna S, Varrin-Doyer M, et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain J Neurol.* sept 2010;133(9):2578-91.
31. Mitsdoerffer M, Kuchroo V, Korn T. Immunology of neuromyelitis optica: a T cell-B cell collaboration. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2013;1283:57-66.
32. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Nakashima I, Fujihara K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum--the challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuropsiquiatr.* juin 2014;72(6):445-50.
33. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* janv 2008;65(1):78-83.
34. 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. *Lancet Lond Engl.* 11 déc 2004;364(9451):2106-12.
35. 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.* 28 févr 2012;78(9):665-671; discussion 669.
36. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology.* 11 juin 2013;80(24):2194-200.
37. Fryer JP, Lennon VA, Pittock SJ, Jenkins SM, Fallier-Becker P, Clardy SL, et al. AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* juin 2014;1(1):e11.
38. Chan KH, Tse CT, Chung CP, Lee RLC, Kwan JSC, Ho PWL, et al. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol.* nov 2011;68(11):1432-9.
39. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* mars 2006;63(3):390-6.
40. 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.* juill 2006;63(7):964-8.
41. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology.* 17 mars 2015;84(11):1165-73.
42. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 23 mai 2006;66(10):1485-9.

43. Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 24 févr 2009;72(8):712-7.
44. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 14 juill 2015;85(2):177-89.
45. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Nakashima I, Fujihara K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum--the challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuropsiquiatr*. juin 2014;72(6):445-50.
46. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. janv 2014;261(1):1-16.
47. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, McKeon A, Jenkins SM, Smith CY, et al. Aquaporin 4 IgG serostatus and outcome in recurrent longitudinally extensive transverse myelitis. *JAMA Neurol*. janv 2014;71(1):48-54.
48. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. mars 2014;71(3):324-30.
49. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. mai 2013;123(5):2306-16.
50. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. juin 2013;12(6):554-62.
51. Kleiter I, Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. janv 2016;13(1):70-83.
52. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. NMO-IgG: a specific biomarker for neuromyelitis optica. *Dis Markers*. 2006;22(4):197-206.
53. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol*. janv 2015;72(1):81-7.
54. Pirko I, Blauwet LA, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinshenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol*. sept 2004;61(9):1401-5.
55. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev*. 17 déc 2015;
56. 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*. janv 2009;39(1):87-90.

57. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AML, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 1 oct 2013;81(14):1197-204.
58. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 10 juill 2015;
59. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 11 févr 2014;82(6):474-81.
60. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. févr 2015;2(1):e62.
61. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent A, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. déc 2015;2(6):e163.
62. Nakashima I, Takahashi T, Cree BAC, Kim HJ, Suzuki C, Genain CP, et al. Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. juill 2011;18(7):997-8.
63. Majed M, Fryer JP, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. juin 2016;3(3):e231.

Résumé:

Objectif: évaluer l'application des nouveaux critères pour établir le diagnostic de spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) et le délai nécessaire pour le diagnostic.

Evaluer les indications et la rentabilité des Anticorps anti-Aquaporine 4 (AC anti-AQP4) et décrire la population séronégative.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant les patients du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen pour qui a été demandée, entre le 17 janvier 2011 et le 20 juin 2014, une recherche d'AC anti-AQP4 adressée à Lyon. Le diagnostic final au terme du suivi et le délai pour l'établir, ainsi que les données cliniques, paracliniques, radiologiques ont été relevées.

Résultats: 101 patients ont été inclus. Les critères de NMOSD 2014 ont permis de diagnostiquer 8 patients supplémentaires (42%) dont 4 patients séropositifs avec atteinte monofocale (21%). Le délai pour poser le diagnostic à partir de la première consultation est significativement plus court avec les critères de 2014 (18,7 mois) qu'avec les critères 2006 (39,3 mois) ($p=0,02$). Nous n'avons pas trouvé de différence clinique, paraclinique et radiologique significative entre les populations séronégative et séropositive.

Conclusion: Les nouveaux critères diagnostiques permettent de diagnostiquer plus de patients NMOSD et plus précocement. Les anticorps anti-AQP4 permettent d'établir le diagnostic de NMOSD devant des atteintes monofocales.

Mots clés: spectre de la neuromyéélite optique- AC anti-AQP4 - délai diagnostic - atteintes monofocales - indications - population séronégative