



HAL
open science

Facteurs pronostiques de la première attaque dans des maladies du spectre de la neuromyéélite optique et associées à l'anticorps anti-MOG

Maxime Guillaume

► **To cite this version:**

Maxime Guillaume. Facteurs pronostiques de la première attaque dans des maladies du spectre de la neuromyéélite optique et associées à l'anticorps anti-MOG. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02947894

HAL Id: dumas-02947894

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02947894>

Submitted on 24 Sep 2020

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

GUILLAUME Maxime

NE LE 07 JANVIER 1990

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 JUIN 2020

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA PREMIERE
ATTAQUE DANS LES MALADIES DU SPECTRE
DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE ET
ASSOCIEES A L'ANTICORPS ANTI-MOG**

PRESIDENT DU JURY

Pr David MALTETE

CO-DIRECTEURS DE THESE

Dr Bertrand BOURRE

Dr Nicolas COLLONGUES

MEMBRES DU JURY

Pr Marie-Laure WELTER

Dr Steven GRANGE

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.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	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 Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	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	HCN	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
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
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 Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES reproduction	HCN	Biologie du développement et de la
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN Réadaptation	Les Herbiers	Médecine Physique et de
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
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
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

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

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
--------------------------	---------------

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Tableaux	1
Figures	2
Remerciements	4
Introduction	7
I. Historique (1)	9
II. Les cibles antigéniques	11
A. Les aquaporines	11
B. La glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline	14
III. Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)	15
A. Épidémiologie des NMOSD	15
B. Physiopathologie des NMOSD	17
C. Critères diagnostiques des NMOSD	25
IV. Les maladies associées à la MOG-IgG (MOGAD)	29
A. Épidémiologie des MOGAD (52–55)	29
B. Physiopathologie des MOGAD	33
C. Critères diagnostiques des MOGAD	35
V. Les attaques	39
A. Caractéristiques cliniques	39
B. Caractéristiques IRM (90)	43
VI. Moyens thérapeutiques	50
A. Traitements de phase aiguë	50
B. Traitements de fond	53
VII. NOMADMUS	64
VIII. État de la littérature	65
Objectif	69
Matériel et méthodes	71
A. Collecte des données	72
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	74
C. Les 2 définitions de l'évolution clinique	76
La 1 ^{ère} définition	76
La 2 ^{ème} définition	77
D. Analyses statistiques	78
Résultats	79
A. Caractéristiques de la population des sujets NMOSD et MOGAD.	80
Spécificités liées au sérotype : AQP4-IgG contre MOG-IgG	80
Distribution des attaques	80
Sévérité clinique des attaques	83
Caractéristiques des myélites aiguës (MY)	86
Caractéristiques des névrites optiques (NO)	92
B. Caractéristiques thérapeutiques	95
C. Facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois	96
Population globale NMOSD et MOGAD	96
Les sous-groupes sérologiques	102

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Les sous-groupes d'attaques _____	102
<i>Discussion</i> _____	107
Bibliographie _____	112
Annexes _____	125

Tableaux

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques différentielles entre NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (NMOSD AQP4pos), MOGAD et SEP _____	38
Caractéristiques paracliniques différentielles des atteintes lésionnelles optiques, médullaires et encéphaliques dans les MOGAD, les NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (NMOSD AQP4-IgG ^{pos}) et les SEP. _____	49
Principaux traitements de fond étudiés, ou en étude, dans les NMOSD et les MOGAD ____	63
Tableau comparatif des méthodes des principales études ayant étudié les facteurs prédictifs de l'évolution des attaques de NMO et NMOSD par rapport à ce travail. _____	75
Caractéristiques initiales des patients et des attaques. _____	85
Caractéristiques des MY isolées _____	91
Caractéristiques des NO isolées _____	94
Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans la population entière _____	97
Analyse des facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois selon la 1ère définition en régression multinominale. _____	100
Analyse des facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois selon la 2ème définition en régression multinominale _____	101
Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le gpAQP4 _____	103
Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le gpMOG _____	104
Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le groupe MY _____	105
Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le groupe NO _____	106

Figures

Figure 1 Distribution des AQP1 et AQP4 dans l'encéphale. _____	12
Figure 2 Prévalences des NMO et NMOSD à travers le Monde. _____	16
Figure 3 Schéma de la chaîne réactionnelle de l'activité pathogène liée à l'AQP4-IgG. ____	21
Figure 4 Les MOG-IgG et les AQP4-IgG ciblent 2 populations cellulaires différentes ____	22
Figure 5 Représentation schématique des voies de la pathogénicité des NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (NMOSD AQP4-IgG^{pos}), doubles séronégatives (NMOSD AQP4-IgG^{neg} / MOG-IgG^{neg}) et séropositives pour la MOG-IgG (NMOSD MOG-IgG^{pos}). _____	24
Figure 6 Les différentes méthodes disponibles de détection des auto-anticorps circulants et leurs performances en termes de sensibilité et de spécificité. _____	26
Figure 7 Évolution des critères diagnostique et des grands concepts autour de la neuromyéélite optique (NMO). _____	28
Figure 8 Présentation clinique des MOGAD chez l'adulte. _____	30
Figure 9 Algorithme de prise en charge thérapeutique des MOGAD _____	32
Figure 10 Les organes circum-ventriculaires en IRM. _____	41
Figure 11 : Exemples de lésions IRM de NMOSD. _____	46
Figure 12 Exemples de lésions IRM de MOGAD. _____	47
Figure 13 Topographies lésionnelles différentielles entre NMOSD séropositive pour l'AQP4-IgG, sujets séropositifs pour la MOG-IgG (MOGAD) et SEP. _____	48
Figure 14 : Représentation schématique du principe d'un échange plasmatique. _____	52
Figure 15 Évolution clinique précoce de 105 sujets pour un total de 207 attaques en fonction du délai d'initiation des EP. . _____	68
Figure 16 Évolution clinique de 60 sujets présentant une attaque sévère définie par une EDSS ≥ 4 en fonction du délai d'instauration des EP. . _____	68
Figure 17 Echelle EDSS simplifiée (Expanded Disability Severity Scale). _____	73
Figure 18 Classification des 3 groupes d'évolution clinique à 6 mois dans la 1ère définition, issue de l'étude de Kleiter et al, _____	76
Figure 19 Classification des 3 groupes d'évolution clinique à 6 mois dans la 2ème définition, originale de notre étude _____	77
Figure 20 Distribution des attaques au sein de la population. _____	82
Figure 21 Δ EDSS dans la population globale et les principaux sous-groupes. _____	84
Figure 22 Topographie des MY dans la cohorte entière. _____	87
Figure 23 Topographie des MY dans le gpAQP4. _____	88

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Figure 24 Topographie des MY dans le gpMOG. _____	89
Figure 25 Topographie des MY dans le gpDSN. _____	90
Figure 26 Données IRM et de fond d'œil des NO en fonction du groupe sérologique. _____	93
Figure 27 Évolution clinique à 6 mois selon chacune des 2 définitions. _____	99

Remerciements

Au Professeur David Maltête,

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, et plus largement pour l'ensemble de vos enseignements, mais également de ma profonde admiration et de mon respect pour votre érudition dans le domaine de la Neurologie que vous avez plaisir à partager, et qui est un modèle pour vos élèves parmi lesquels j'ai l'honneur de compter.

A mes directeurs de thèse Bertrand Bourre et Nicolas Collongues, pour m'avoir confié ce travail passionnant, de longue haleine, qui m'a fait pas mal voyager et donné mes premiers cheveux blancs, et surtout pour m'avoir fait confiance. Je tiens à vous remercier d'avoir cru en moi.

Aux membres de mon jury,

Au Professeur Marie Laure Welter, de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse et pour m'avoir accueilli en neurophysiologie durant un semestre qui m'a beaucoup appris, où j'ai eu plaisir à me familiariser aux rudiments des explorations fonctionnelles, qui me paraissent désormais un peu moins abstraites.

Au Docteur Steven Grange, pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de ce jury de thèse.

Je dédie cette thèse à ma famille, et plus spécialement à ma mère Dominique, mon père Gilbert, Claude et Micheline pour m'avoir donné le goût d'apprendre, pour m'avoir montré l'importance de l'effort, du travail bien fait (j'espère), de la persévérance, et, au-delà, pour m'avoir offert un milieu sans pression, sans impératif de réussite. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir toujours soutenu, et toujours aidé sans condition, lorsque j'en ai eu besoin. Sans vous et votre amour je ne serais pas probablement pas arrivé jusque-là.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Je la dédie également à mon petit frère Alexis, qui poursuit avec succès une brillante route dans un domaine bien éloigné de celui-ci.

A mes amis de longue date qui se comptent sur les doigts d'une main, Manu, Etienne, Karak, Romain, Anton. Même si les années passent et peuvent nous éloigner, elles disparaissent dès qu'on se retrouve, et je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

A mes co-internes passés et présents qui au fil du temps et au hasard des situations deviennent des ami(e)s : Benoit, Anna, Alice, Laura, Liane, Pierre, Nicolas, Clément C., Bachir, Guillaume, Salimata, Clément R., Jasmine, Clémence, Aude, Gulden, Julie, Morgane, Laura F., Octavian, Jeremy, Adèle, Elise, Clara, Anaïs, Margaux, Mathilde Baril, Mélina, PAF, Linda, Simon, Florian, Jean Bouchart, Matthieu, Anaïs, le jeune Jean Loup, Gégé, Antoine, Lucie, Camille, Laura, Flora, Coline, Daphnée, Léa, Raphaël, Agathe, Benjamin, Lou.

A toute l'équipe de Neurologie du CHU, Floriane, Bertrand, Evelyne, Nicolas, Damien, Aude, Ozlem, Patrick, David W., Romain, Aline, Marie-Laure, Lucie, Alexandre, Nathalie, Axel, à toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH et aux techniciennes de neurophysio d'accepter mes demandes d'EEG même à 16h40.

A Audrey, pour m'avoir pris sous ton aile lorsque j'ai débarqué insouciant au premier jour d'internat à l'UNV en ne sachant pas faire une visite, ni même prescrire un anti-hypertenseur, merci !

A l'équipe de neuro du Havre, Omar, le grand maitre zen JP Cochin, Dr Vaschalde, Sophie, Alexis, qui m'ont montré, après l'UNV, que la neurologie pouvait se pratiquer sur un autre rythme.

Aux neurologues libéraux, Jacques, Jérôme, Laurent, Sophie, Thibault, Jean-Paul et Olivier de m'avoir ouvert les portes de vos cabinets pendant quelques mois, et fait goûter aux attraits du libéral, faire de la neurologie variée, intéressante, efficace et avoir le temps à côté de faire autre chose, d'avoir la belle vie.

Au Docteur Rigault et à l'équipe de réanimation de Dieppe, François, Jean-Pierre, Stéphanie, Marion, Antoine, Pierre-Louis, d'avoir accueilli un neurologue qui voulait se croire

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

réanimateur, de m'avoir permis d'entrevoir l'exigence de votre pratique, les compétences nécessaires à ce que vous faites presque facilement tous les jours, et de m'avoir appris l'importance du travail d'équipe. Dieppe, définitivement une terre d'exception.

Au neurochirurgiens, Stéphane Derrey, Olivier Langlois, Vianney, Alexis, Damien, Anne-Claire. Pour l'avoir connu quelques mois, je n'envie pas votre métier que je n'aurais jamais su faire, ni votre emploi du temps que je n'aurais jamais pu tenir, mais j'admire votre art.

A Benedetta Bodini, Bruno Stankoff et toute l'équipe de l'ICM pour m'avoir accueilli pour un an de Master 2.

Aux membres de la SOMENOCAM, Ghislain, Jacques, Dominique, Thibault, Thierry, Alexandre M., Alexandre V., Gilles, Patrick, Françoise, Linda, Louis, pour cette aventure humaine hors des sentiers battus dans les dispensaires et hôpitaux sans moyen de la région du Mbam, après ça on relativise la situation de l'hôpital public français.

Et pour finir, car j'ai voulu garder le meilleur pour la fin, je dédie cette thèse à Mathilde, calimero au caractère trempé, contre qui s'est produite la collision des scènes de nos deux vies il y a bientôt 6 ans, avec qui depuis je déambule dans l'existence, en étant chaque jour ravi. C'est passé vite ce temps, on a fait beaucoup de choses mais encore si peu. Je voulais inscrire ici l'importance de tes mots, de ton regard, de tes pensées, de tes goûts et tes dégouts, dire que sans ta poésie je n'imagine plus la vie. Je te remercie évidemment infiniment pour toute ton aide, tout le temps que tu m'as accordé au long de l'écriture de cette thèse, elle ne sera pas la même sans ton œil attentif, tes remarques et tes corrections précises, mais là n'est pas le plus important. En revanche, ce qui l'est c'est que ce travail maintenant déposé qui nous a coûté un paquet de journées et de nuits, ouvre les portes de nombreuses nouvelles péripéties, d'évènements que je ne connais pas, que j'espère inattendus, surprenants et que je veux connaître avec toi, les yeux grands ouverts. Alors continuons à partager, chanter, jouer, danser, s'aimer, l'histoire ne fait que commencer !



Introduction

Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) et les maladies associées à l'anticorps anti-MOG (MOG-antibody associated diseases, MOGAD) sont des pathologies acquises du système nerveux central (SNC) entraînant une démyélinisation.

Depuis la découverte d'un auto-anticorps dirigé contre l'Aquaporine-4 (AQP4) en 2004, la neuromyéélite optique (NMO) est la première pathologie inflammatoire du SNC à bénéficier d'un biomarqueur sérique permettant sa distinction nosologique de la sclérose en plaques (SEP).

Cependant, lorsqu'il existe une dissémination spatiale de lésions présentant une localisation et des caractéristiques IRM spécifiques, la séropositivité n'est pas indispensable pour retenir le diagnostic, définissant les NMOSD séronégatives pour l'anticorps anti-AQP4.

Au sein de ce groupe des NMOSD séronégatives pour l'anticorps anti-AQP4, le spectre immunologique s'est enrichi et complexifié depuis l'identification d'un auto-anticorps dirigé contre la glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline (MOG) chez un nombre important de sujets, donnant naissance à l'entité des MOGAD.

Bien que ces formes sérologiques semblent avoir des mécanismes physiopathologiques différents, leur distinction lors de la 1^{ère} attaque est difficile car ces dernières partagent des caractéristiques clinico-radiologiques très proches.

I. Historique (1)

Le terme français de « Neuro-Myélite Optique aiguë », a été utilisé pour la première fois par Eugène Devic (1858-1930) dans un article publié en 1894.

« Ces seize cas de myélite aiguë accompagnés de névrite optique sont suffisants pour légitimer la création [...] d'un syndrome auquel on pourrait donner le nom de neuro-myélite optique »

La même année, Fernand Gault (1873-1936), étudiant de E. Devic, publie sa thèse de doctorat, intitulée « De la neuro-myélite optique aiguë », dans laquelle est produite une revue de la littérature et une analyse clinico-pathologique du syndrome décrit par E. Devic. Puis en 1907, un médecin de Constantinople, P. Acchioté (1870-1916), propose dans un article co-publié avec J. Babinski (1857-1932) de faire de Devic l'éponyme de NMO.

« L'association d'une névrite optique avec une myélite diffuse constitue l'affection dénommée par M. Devic [...] « neuromyélite optique aiguë » et qu'il serait juste [...] de désigner sous le nom de maladie de Devic. »

En choisissant la terminologie de « maladie », P. Acchioté introduit une divergence par rapport à la définition initiale de la NMO comme un « syndrome ». Cette ambiguïté existait toutefois depuis les premiers temps car Gault écrivait dans l'introduction de sa thèse :

« Le syndrome [...] constitue cependant une entité morbide bien distincte et ayant droit de cité dans le cadre nosologique ».

Les 120 dernières années ont vu de nombreux critères se succéder pour le diagnostic des NMO, et, par conséquent, la signification exacte du terme a progressivement changé. Si E. Devic et F. Gault pensaient en la spécificité de l'entité, pour d'autres, la NMO n'était qu'une forme particulière de la SEP, variant par la chronologie et l'intensité des manifestations. Ce n'est que depuis la découverte du rôle des anticorps anti-AQP4 (AQP4-IgG) que la distinction entre les deux est devenue indiscutable, entraînant un changement de paradigme. Cela a permis pour la

première fois d'apprécier les chevauchements entre NMO et SEP en terme de présentation clinico-radiologique.

La découverte des AQP4-IgG a questionné la pertinence du terme « NMO ». En effet, l'absence de séropositivité AQP4-IgG dans un sous-groupe de patients, susceptibles d'avoir d'autres pathologies associées (connectivites, pathologies infectieuses ou paranéoplasiques) pouvant donner des tableaux identiques par d'autres voies biologiques, a fourni des éléments en faveur de l'hétérogénéité des NMO sur le plan physiopathologique. Les méthodes de test actuelles sont capables de détecter les AQP4-IgG même en période de rémission et sous traitement immunosuppresseur, ce qui exclut pratiquement toute possibilité de faux négatif. Cette hétérogénéité est dernièrement renforcée par l'identification de différences cliniques et paracliniques significatives entre les patients séropositifs et séronégatifs pour l'AQP4-IgG, et la découverte d'anticorps dirigés contre la MOG chez une partie des patients séronégatifs pour l'AQP4-IgG.

L'utilisation de critères et d'une désignation commune pour les NMO séropositives et séronégatives est utile afin de distinguer la NMO de la SEP. Mais cela peut être problématique quand il s'agit de traiter les patients. Bien que la démonstration d'un effet pathogène des AQP4-IgG justifie des traitements ciblant les lymphocytes B chez les sujets séropositifs, il y a moins de preuves de leur rôle et de celui d'un auto-anticorps chez les séronégatifs.

A la lumière des connaissances actuelles, le terme « NMO » ne devrait pas être synonyme de maladie en tant qu'entité recouvrant des mécanismes causaux constants, mais plus comme la désignation d'un phénotype clinique ou d'un syndrome (caractérisé par une névrite optique et une myélite). C'est dans ce contexte qu'a émergé le concept de « maladies du spectre de la NMO », ou NMOSD, résultant de l'identification d'un éventail de manifestations cliniques plus large qu'on ne le pensait antérieurement, et de formes plus restreintes telles que la myélite transversale étendue longitudinalement isolée ou la névrite optique isolée, qui, chez les patients séropositifs pour l'AQP4-IgG, évoluent souvent en NMO.

II. Les cibles antigéniques

A. Les aquaporines

Les aquaporines (AQP) constituent une famille de canaux membranaires apparentés (plus de 10 membres) dont la plupart sont sélectifs pour le transport de l'eau. Les échanges hydriques sont constants à travers les tissus. Dans le corps humain, le volume hydrique échangé a été estimé à environ 100 litres par jour. Il existe plusieurs sous-types d'AQP chez les mammifères, subdivisés en trois groupes fonctionnels, selon leurs caractéristiques de perméabilité : les Aquaporines, dont fait partie l'AQP4, perméables à l'eau ; les Aquaglycéroporines, perméables à l'eau, au glycérol et à l'urée ; et les Neutral Solute Channels qui sont perméables à l'eau, au glycérol, à l'urée, aux purines, aux pyrimidines et aux monocarboxylates (2).

L'AQP4 présente deux isoformes majeures dans toutes les cellules exprimant l'AQP4 : une isoforme longue (M1) et une isoforme courte (M23). Les monomères AQP4 s'assemblent sous forme de tétramères, qui s'associent dans la membrane plasmique de la cellule au sein de grands agrégats supra-moléculaires, appelés réseaux orthogonaux de particules (OAP) (3).

La moelle épinière et les nerfs optiques, sites lésionnels préférentiels des NMOSD, expriment fortement l'AQP4. Dans le SNC, où elle est majoritaire, l'AQP4 est majoritairement exprimée par les astrocytes, particulièrement dans leurs prolongements podaux situés au contact des cellules endothéliales micro-capillaires, et formant la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'interface sang-LCR (glie limitante externe) (Figure 1) (4). L'expression d'AQP4 prédomine dans la substance grise, où la densité en micro-capillaires est plus importante que dans la substance blanche. D'autres types cellulaires expriment l'AQP4, comme les cellules épendymaires à l'interface parenchyme cérébral-LCR (glie limitante interne) (Figure 1). L'AQP4 est également exprimée dans le cervelet, l'hippocampe, l'hypothalamus, le néocortex, la stria terminalis et dans le noyau habenular médial, en faisant une molécule assez largement distribuée dans le SNC. Toutefois, son expression est absente dans les cellules neuronales.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

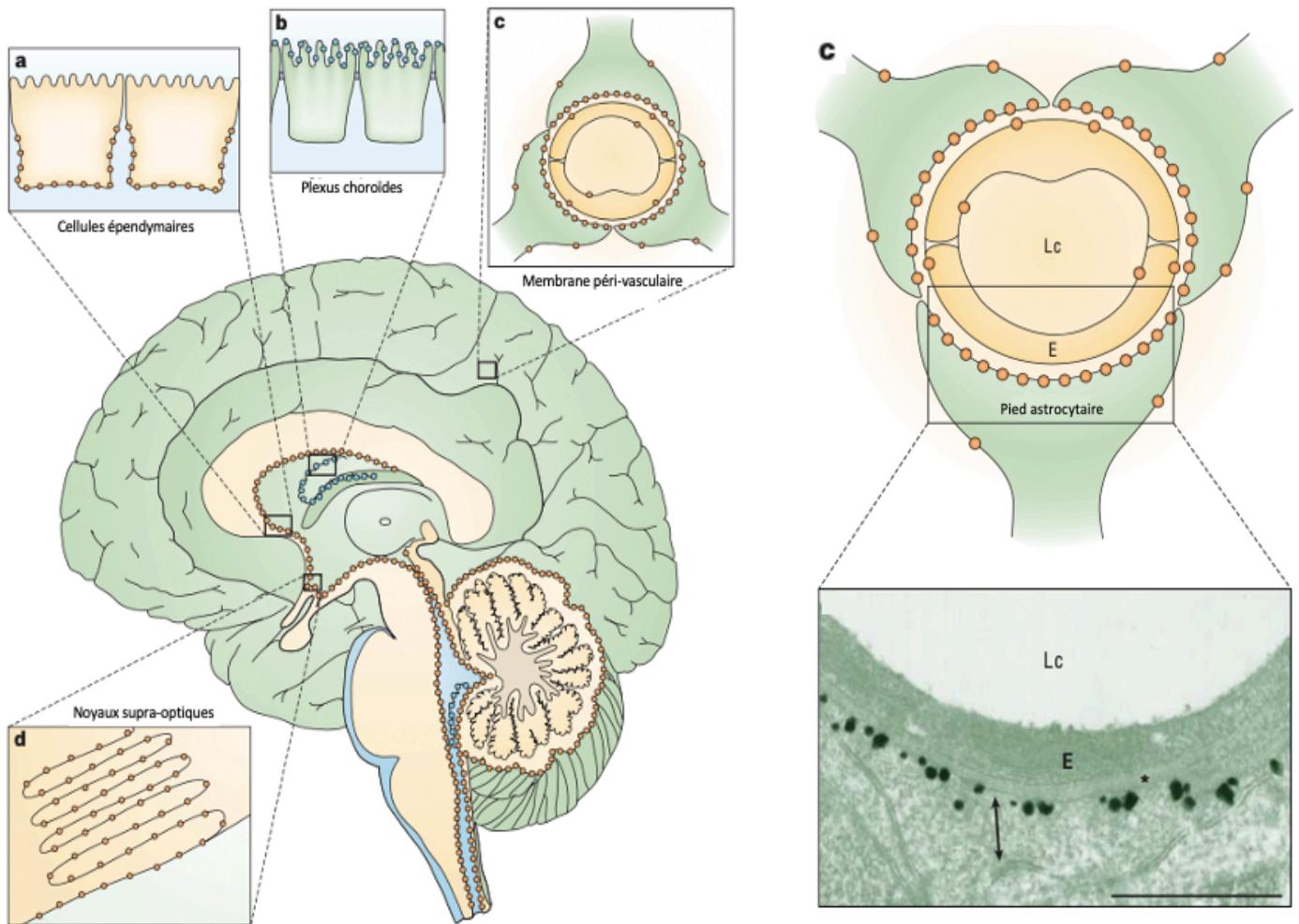


Figure 1 Distribution des AQP1 (en bleu) et AQP4 (en orange) dans l'encéphale. On distingue 4 topographies d'expression privilégiées : a. AQP4 sur le pôle basal des épendymocytes ; b. AQP1 sur la membrane apicale des plexus choroïdes ; c. AQP4 sur les pieds des astrocytes et sur la membrane piale ; d. AQP4 dans le noyau supraoptique de l'hypothalamus et dans d'autres régions osmo-sensibles. Dans le néo cortex, le gradient d'expression augmente des feuillettes les plus profonds aux plus superficiels. Dans le cervelet, un gradient inverse, de la couche des cellules granulaires à la couche moléculaire, est observé.

En encart : vue des canaux AQP4 en microscopie électronique : Lc = capillaire ; E = pieds astrocytaires.

Issue de Amiry-Moghaddam, et al. 2003

Le rôle fonctionnel des AQP4 est multiple et encore imparfaitement connu (5) :

- 1- Facilitation des mouvements d'eau entre le sang, le parenchyme cérébral et le LCR. La régulation des transferts d'eau est une fonction cruciale car l'œdème cérébral représente une cause majeure de morbidité, commune à de nombreuses affections. On distingue 2 types d'œdèmes cérébraux. L'œdème cytotoxique, qui résulte d'un mouvement excessif de l'eau intra cérébrale à travers une BHE intacte, et l'œdème vasogénique, conséquence d'une fuite de liquide à travers une BHE perturbée. Les modèles animaux ont montré que les AQP4 allaient permettre de mobiliser les molécules d'eau à travers la BHE selon un mécanisme de guidage en cas d'œdème cytotoxique, et de réabsorption en cas d'œdème vasogénique (6,7).
- 2- Facilitation de la migration astrocytaire. Il a été montré que les modèles animaux n'exprimant pas l'AQP4 avaient une migration astrocytaire diminuée, ainsi qu'une capacité de cicatrisation gliale altérée (8).
- 3- Régulation de la neuro-transmission. Un déficit d'expression en AQP4 entraîne une dépolarisation neuronale augmentée en termes de durée et de propagation. Des travaux suggèrent que les AQP4 interviennent dans l'équilibre du potassium, favorisant sa clairance (9).
- 4- Rôle pro-inflammatoire. En réponse en une agression antigénique, les modèles animaux n'exprimant pas l'AQP4 vont présenter une réaction inflammatoire atténuée et une sécrétion réduite de médiateurs cytokiniques (TNF α et IL6) (10).

La fonction de l'AQP4 dans la régulation des interfaces apparaît centrale. Dans l'espace péri-vasculaire, l'expression des AQP4 sur les pieds astrocytaires participe au contrôle du volume de ce milieu, afin d'assurer la perfusion sanguine cérébrale. Leur présence permet de maintenir l'intégrité des jonctions intercellulaires, en éliminant rapidement l'excès d'eau résultant des modifications dans l'espace extracellulaire. Dans la substance blanche, les AQP4 exprimés par les astrocytes péri-nodaux contribuent également au maintien des jonctions intercellulaires et des nœuds de Ranvier. De même, dans l'espace péri-ventriculaire, l'expression des AQP4 sur le pôle basal des cellules épendymaire, plaide pour leur rôle dans le contrôle des interfaces (11).

Les AQP4-IgG reconnaissent sélectivement l'isoforme M23 de l'AQP4, seule capable de former des OAP, qui sont des sites préférentiels de liaison de la protéine du complément C1q (12,13). De plus, l'expression des protéines membranaires CD59, CD46 et CD55, qui assurent une fonction d'inhibition du complément, est absente au niveau des pieds des astrocytes (14).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Ces différents éléments, qui distinguent le tissu cérébral des autres organes exprimant l'AQP4 (rein, muscle...), apportent des clés d'explication au tropisme pathogénique cérébral des AQP4-IgG.

B. La glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline

La MOG a été identifiée pour la première fois il y a 40 ans comme une cible antigénique d'anticorps démyélinisants chez le rongeur (15). Depuis les 30 dernières années, cette protéine est utilisée comme immunogène dans des modèles d'encéphalomyélites auto-immunes expérimentales (MOG-EAE). Le caractère encéphalo-pathogène de la MOG implique la médiation des lymphocytes T et du complément.

La MOG est une glycoprotéine encodée par un gène hautement conservé chez l'humain, et son expression est spécifique des oligodendrocytes du SNC (16). Il s'agit d'une protéine minoritaire de la myéline (0,05%), située sur le feuillet externe des gaines de myéline (17).

La présence de MOG, restreinte au corps calleux à la naissance, va progressivement s'étendre à l'ensemble du SNC. Son expression est plus tardive que celle des autres protéines de la myéline, en faisant un marqueur de la maturité oligodendrocytaire et de l'état compacté de la gaine myélinique (18). On retrouve, chez les primates, plusieurs isoformes de MOG dont les domaines extracellulaires présentent un site de liaison aux immunoglobulines identique (19).

Le rôle biologique de la MOG est encore imparfaitement connu (20) :

- 1- Récepteur cellulaire
- 2- Molécule d'adhésion
- 3- Fonction de stabilisation des microtubules

On suppose que la MOG occupe une place importante dans les fonctions de maintien et de stabilisation de la myélinisation des axones dans le SNC.

III. Les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)

A. Épidémiologie des NMOSD

Les NMOSD présentent une prédominance féminine, même si le rapport femme / homme est fortement dépendant du statut sérologique : 9-10 / 1 pour les NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG, et 2 / 1 pour les NMOSD séronégatives (21). De même, une large majorité (> 90 %) des sujets avec une forme récurrente sont des femmes.

La prévalence moyenne des NMOSD varie de 0,4 à 4,4 pour 100 000 personnes, avec un pic de prévalence en Martinique (10 pour 100 000) (Figure 2) (22). En Europe, des taux de prévalence allant de 0,72 à 4,4/100 000 sont rapportés, avec une maximale retrouvée dans le Sud du Danemark (23).

Ces chiffres sont néanmoins globalement stables à travers le Monde, sans gradient lié à la latitude, questionnant l'influence de l'appartenance ethnique et du bagage génétique, et écartant le rôle de l'exposition solaire et de la vitamine D, dans le risque de développer la pathologie.

Ces dernières années, une tendance à l'augmentation de la fréquence des NMOSD est constatée, possiblement liée à l'amélioration des méthodes diagnostiques.

L'incidence des NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG est plus élevée dans les populations afro-caribéennes, de l'Ouest de l'Inde, asiatiques, et afro-américaines (24), alors qu'une prédominance caucasienne est constatée dans les NMOSD séronégatives. L'incidence géographique des NMOSD s'étire de 7,3/1 000 000 personnes/année en Martinique à 4/1 000 000 dans le sud du Danemark.

L'âge moyen de début des NMOSD est de 39 ans, s'étendant de 30 ans, en Iran, à 39,5 ans, le plus élevé, au Pays de Galles (25).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

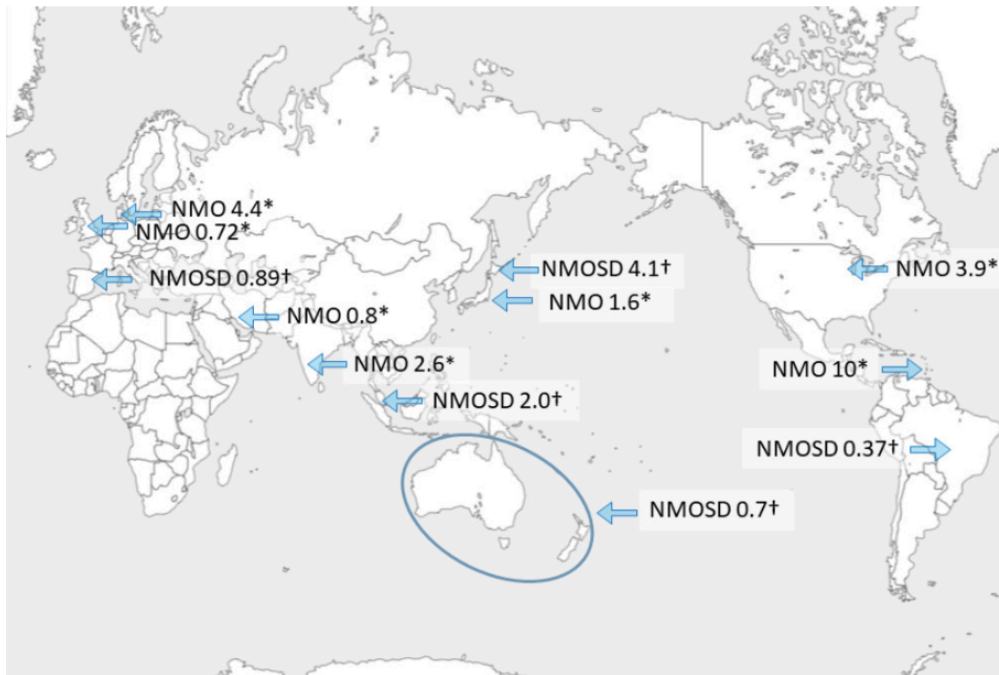


Figure 2 Prévalences des NMO (critères 2006) et NMOSD (critères 2015) à travers le Monde. (/ 100 000 personnes)

Issu de Mori et al., JNNP, 2018

B. Physiopathologie des NMOSD

Considérées initialement comme variantes de la SEP, les NMOSD s'en différencient par les cibles et les sites lésionnels, l'évolution clinique, de même que la réponse thérapeutique. La séropositivité pour l'AQP4-IgG est très spécifique de la NMO, mais n'est pas constante, et non nécessaire pour retenir le diagnostic de NMOSD.

NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG

Bien qu'initialement considérés comme marqueurs sériques des lésions astrocytaires, il est désormais prouvé que les AQP4-IgG sont les acteurs pathogènes. Les AQP4-IgG ne sont pas produits en intrathécal mais en périphérie (26). Leur persistance plasmatique chez des sujets traités par anti-CD20 suggère l'implication de plasmocytes à longue durée de vie dans leur production. Le mode initial d'accès des AQP4-IgG au SNC reste incertain et plusieurs hypothèses coexistent :

- Une inflammation initiale aspécifique, où l'activation des lymphocytes T résidents du SNC va permettre, en rendant perméable la BHE, la pénétration des AQP4-IgG sériques (mécanisme indirect)
- Une pénétration directe des AQP4-IgG à travers la micro-vascularisation cérébrale (mécanisme direct)

En faveur de cette dernière hypothèse, il a été montré, chez le rat, que les AQP4-IgG étaient capables de pénétrer le SNC à travers une BHE intacte, et d'induire par eux-mêmes les lésions astrocytaires (27). Un autre travail a identifié des anticorps dirigés contre les cellules endothéliales des micro vaisseaux dans le sérum des NMOSD (28). Par ailleurs, il est important de remarquer que les sites lésionnels préférentiels des NMOSD correspondent à des zones d'immaturité (moelle épinière, nerf optique) ou de fenestration (organes circumventriculaires) de la BHE. Néanmoins, une grande variété de facteurs, dont les épisodes infectieux, peuvent favoriser une altération transitoire de la BHE.

Depuis 2010, des travaux ont identifié des taux élevés d'interleukine-6 (IL6), un médiateur pro-inflammatoire, dans le LCR et le plasma des sujets NMOSD (29,30). Ce profil cytokinique distingue les NMOSD d'autres pathologies inflammatoires du SNC (telles que la SEP), et de pathologies non inflammatoires du SNC. En promouvant la différenciation des lymphocytes T

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

naïfs en lymphocytes T helper (Th17), qui vont eux-mêmes favoriser, d'une part, la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'AQP4-IgG, et d'autre part, l'activité sécrétrice et la survie de ces derniers, l'IL6 semble jouer un rôle central dans la pathogénèse des NMOSD et de leurs manifestations cliniques (31–33).

Les AQP4-IgG, en se complexant à leur cible membranaire, sont susceptibles d'entraîner :

- (a) Une altération de la fonction de transport hydrique de l'AQP4
- (b) Une endocytose des AQP4 et la réduction de leur expression à la surface cellulaire
- (c) Une cytotoxicité médiée par le complément (CDC) via les protéines du complément
- (d) Une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via les cellules NK (Natural Killer)
- (e) Une excitotoxicité glutamatergique.

- Des études ont montré que la CDC était le principal mécanisme impliqué dans la pathogénèse lésionnelle des NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG. Les AQP4-IgG induisent l'activation de la voie classique du complément par l'interaction de leur fragment Fc avec la protéine C1q. L'activation du complément à la membrane entraîne une cascade transcriptionnelle de médiateurs de l'immunité au sein des astrocytes (cytokines, chemokines, molécules d'adhésion, facteurs de stress oxydatif...), et conduit à la formation de complexes d'attaque membranaire, produisant les lésions astrocytaires. Ces événements initiaux sont suivis par le recrutement local, médié par certaines protéines du complément (C3a and C5a), de cellules inflammatoires, granulocytaires (neutrophiles et éosinophiles) puis macrophagiques, qui vont amplifier la réponse inflammatoire.
- En plus de la CDC, les AQP4-IgG vont entraîner l'activation de cellules immunitaires effectrices, dont les cellules NK. Ce mode de cytotoxicité à médiation cellulaire, appelée ADCC, implique la liaison des cellules granulocytaires au fragment Fc de l'AQP4-IgG, résultant en leur activation et leur dégranulation, ce qui va produire des lésions astrocytaires (34). En plus de celle des cellules NK et des leucocytes, on observe chez les NMOSD une augmentation des taux de cellules Th17 (35). L'influence du microbiote intestinal dans la différenciation des lymphocytes naïfs en Th17 a été récemment suggérée. Les NMOSD se distinguent par des concentrations intestinales élevées de *Clostridium Perfringens*, évoquant un rôle potentiel de la flore commensale dans sa pathogénèse (36).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

D'autres mécanismes ont été également proposés, toutefois leur implication reste à l'heure actuelle sujette à controverse et leur rôle apparaît donc quoi qu'il en soit subsidiaire.

- L'excitotoxicité résulte d'un déficit de recapture de neuro-médiateurs excitateurs, tels que le glutamate, ainsi que d'une internalisation de leurs récepteurs par les astrocytes lésés (37,38). Ce processus conduirait à une augmentation des concentrations glutamatergiques extracellulaires, induisant des dommages oligodendrocytaires et une perte myélinique.
- La liaison des AQP4-IgG à l'AQP4 serait susceptible d'induire son internalisation puis sa dégradation (39). Une étude a récemment proposé un nouveau mécanisme de pathogenèse dans lequel l'isoforme M1 serait rapidement internalisée par les astrocytes, contrairement à l'isoforme M23 (site de liaison des AQP4-IgG), ayant pour conséquence une augmentation de la charge membranaire en OAP et une amplification de la CDC (40).
- Constatant un œdème intra-myélinique autour des lésions, certains auteurs ont émis l'hypothèse que ce phénomène était lié à un blocage de la fonction homéostatique des canaux AQP4 (40). Cependant, du fait de leur dimension respective, n'autorisant que la liaison d'un AQP4-IgG par tétramère d'AQP4, qui contient 4 pores d'eau séparés, il est improbable que cette liaison puisse inhiber seule la perméabilité des AQP4.

L'ensemble de ces mécanismes, dont l'existence est plus ou moins établie, va conduire à la création d'un environnement local inflammatoire qui va promouvoir l'altération de la BHE, l'amplification de la réaction immunitaire et les lésions oligodendrocytaires. Cette chaîne réactionnelle débutant par la lésion astrocytaire va finalement entraîner une démyélinisation et une perte axono-neuronale (41) (Figure 3). Ces données indiquent que les astrocytes constituent la cible primitive de l'auto-immunité des NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (reflété par l'augmentation du taux de protéine acide fibrillaire gliale (GFAP)), et que les lésions démyélinisantes sont secondaires (Figure 4).

Dans les NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG, les anticorps persistent au cours de l'évolution de la maladie, y compris lors des phases de rémission. Cependant, leur titre sérique varie et une augmentation est constatée durant les périodes d'activité, soulignant l'importance du titre d'auto-anticorps dans la survenue des attaques (42).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Les voies par lesquelles les sujets NMOSD perdent la tolérance pour l'AQP4 restent encore mystérieuses. Certains auteurs suggèrent un mimétisme moléculaire de l'AQP4 avec un constituant du *Clostridium Perfringens*, et donc une implication du microbiote intestinal (36).

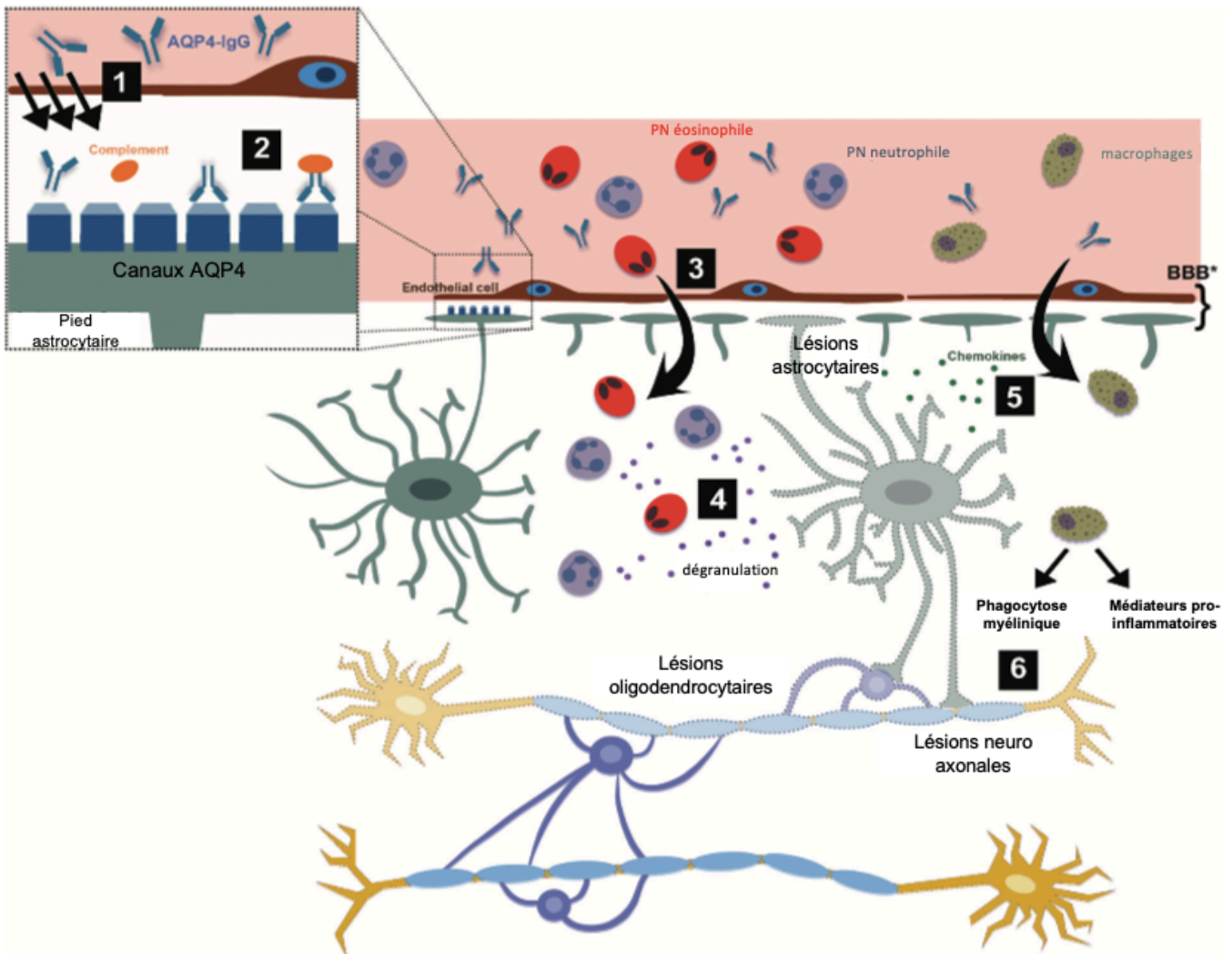


Figure 3 Schéma de la chaîne réactionnelle de l'activité pathogène liée à l'AQP4-IgG.

1. Traversée d'AQP4-IgG de l'endothélium
2. Fixation à la cible antigénique membranaire (canaux AQP4) sur les pieds des astrocytes et activation du complément (CDC)
3. Recrutement de cellules inflammatoires (polynucléaires)
4. Dégranulation des polynucléaires
5. Mort astrocytaire et recrutement des macrophages
6. Démyélinisation et lésions axonales par phagocytose de la myéline et entretien des processus inflammatoires locaux.

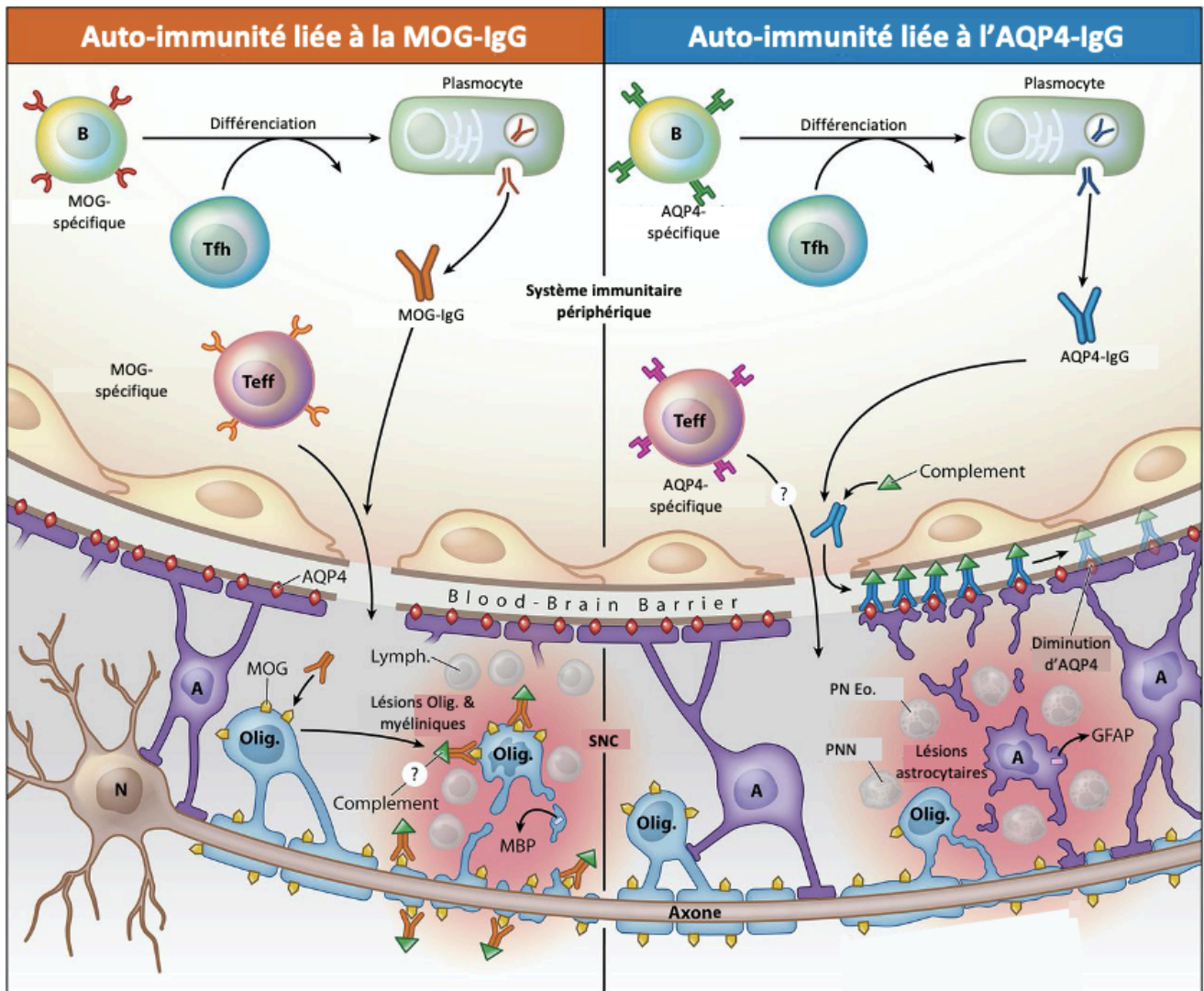


Figure 4 Les MOG-IgG et les AQP4-IgG ciblent 2 populations cellulaires gliales différentes, respectivement les oligodendrocytes (Olig.) et les astrocytes (A). La production des immunoglobulines de classe 1 (IgG-1), auxquelles appartiennent ces 2 auto-anticorps, intervient en dehors du SNC, et nécessite la participation de lymphocytes T helper (Tfh), afin de promouvoir la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Les MOG-IgG, et possiblement les AQP4-IgG, ne deviennent pathogènes qu'à la suite d'une réaction inflammatoire, possiblement initiée par des lymphocytes T effecteurs spécifiques (Teff). Cette inflammation primitive va conduire au recrutement local de cellules immunitaires : cellules granuleuses (NMOSD AQP4^{pos}) et/ou lymphocytes (MOGAD). Cela va provoquer une altération de la barrière hémato-encéphalique (Blood-brain barrier) facilitant la pénétration des anticorps dans le SNC. De plus, en se complexant à leur cible, les AQP4-IgG vont activer la voie classique du complément, amplifiant les dommages astrocytaires.

NMOSD séronégatives pour l'AQP4-IgG

Malgré l'amélioration des performances des méthodes de détection des auto-anticorps, certains sujets remplissant les critères cliniques de NMOSD demeurent séronégatifs pour l'AQP4-IgG (12 à 24 %) (43). En raison de l'absence de biomarqueur, le diagnostic est rendu difficile dans cette population, expliquant en partie le faible nombre de sujets séronégatifs pour l'AQP4-IgG collecté dans les études.

Ces patients présentent des spécificités démographiques et cliniques qui les distinguent des sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG. Les études constatent un sex ratio F/H plus équilibré (1,1 à 2,5), une prédominance caucasienne, ainsi qu'un début de la maladie plus tardif. Ayant plus fréquemment une présentation clinique optico-médullaire, proche de celle historiquement décrite par Devic, les sujets séronégatifs pour l'AQP4-IgG sont décrits comme ayant plus souvent une évolution monophasique avec un taux de rechute plus faible, un score EDSS plus faible et moins d'attaques de NO sévères (acuité visuelle < 0,1). Il n'existe pas de différence nette sur les caractéristiques de l'IRM cérébrale (44,45).

Il est important d'avoir à l'esprit que les sujets NMOSD séronégatifs pour l'AQP4-IgG ne représentent probablement pas une entité homogène. La découverte d'une séropositivité pour l'anticorps anti-MOG (MOG-IgG) dans une partie de cette population a conduit certains observateurs à envisager une dichotomie, selon laquelle les AQP4-IgG seraient associés à une maladie récurrente sévère, et les MOG-IgG à une maladie présentant une moindre activité et un meilleur pronostic, remise en cause depuis (43). Aujourd'hui, la physiopathologie de ces formes séronégatives reste inconnue, et il est probable que les prochaines années verront l'identification de nouveaux auto-anticorps et l'émergence de nouvelles pistes étiologiques, enrichissant le spectre des NMOSD (Figure 5).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

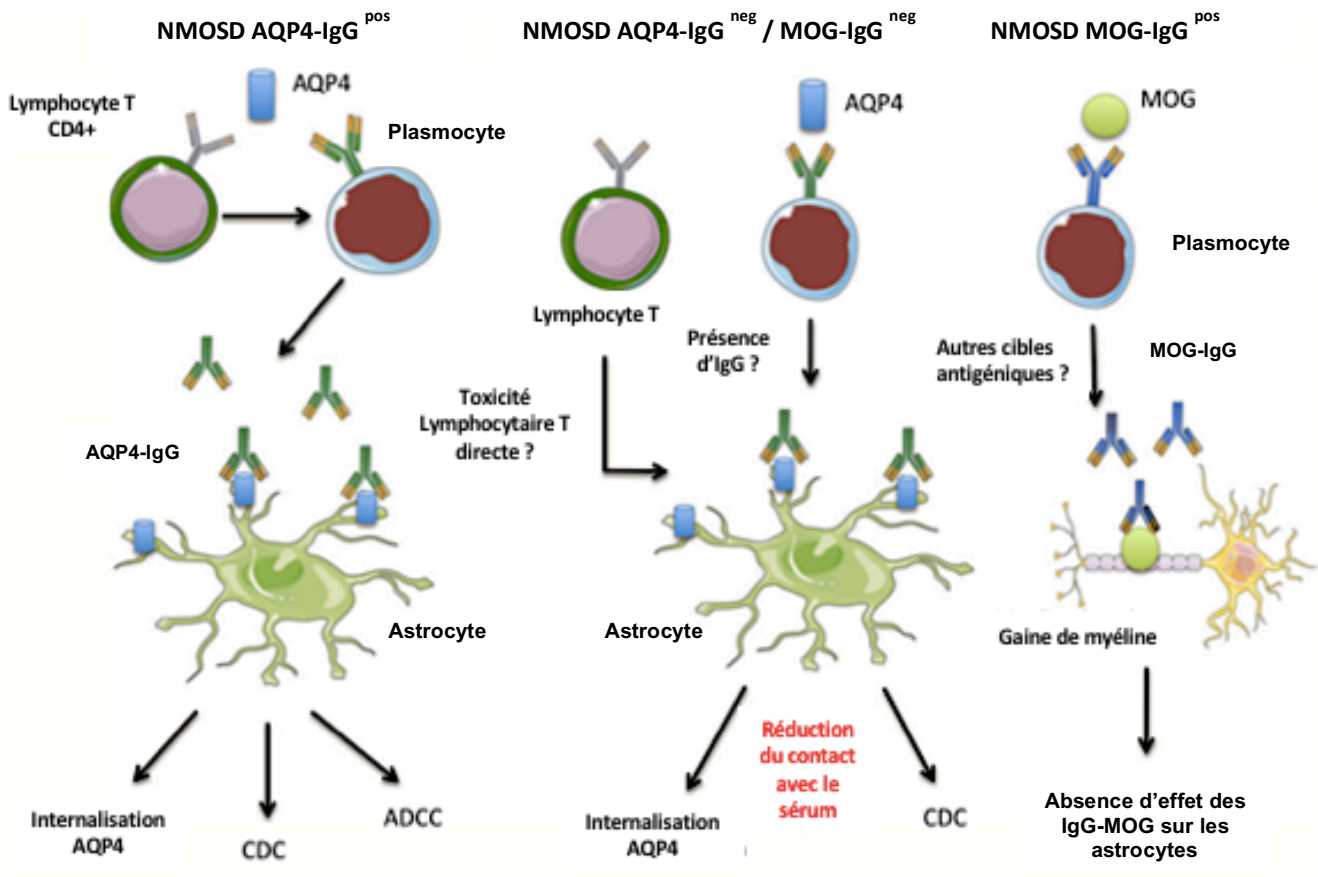


Figure 5 Représentation schématique des voies de la pathogénicité des NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (NMOSD AQP4-IgG^{pos}), doubles séronégatives (NMOSD AQP4-IgG^{neg} / MOG-IgG^{neg}) et séropositives pour la MOG-IgG (NMOSD MOG-IgG^{pos}).

Issue de Bernard-Valnet et al., 2015.

C. Critères diagnostiques des NMOSD

En 1999, Wingerchuk *et al.* ont publié la première grande revue des données démographiques, cliniques, d'imagerie et biologiques des cas de NMO monophasiques et récidivantes, permettant d'établir les premiers critères diagnostiques performants (46). Ils avaient une sensibilité de 85% et une spécificité 48% sur une évaluation de 96 patients avec NMO.

En 2004, Lennon *et al.* ont fait l'observation que la plupart des patients avec NMO exprimaient un auto-anticorps sérique dirigé contre le canal membranaire AQP4, changeant ainsi de manière profonde notre compréhension de la pathologie (47). Initialement détectés en ELISA, le développement de la technique de Cell Based Assay (CBA), consistant à transfecter des cellules humaines HEK (Human Embryonic Kidney) avec une version humanisée de l'antigène d'intérêt dans sa configuration native, a permis d'augmenter la spécificité (99,8%) et la sensibilité (76,7%) du test, en faisant la méthode de référence (48) (Figure 6).

Cette découverte a conduit à une révision nécessaire des critères en 2006 (49). Ainsi, la NMO était définie par la survenue simultanée ou séquentielle d'une névrite optique (NO) et d'une myélite aiguë (MY) transverse, associée à la présence de 2 des 3 critères mineurs :

- Lésion médullaire mesurant au moins 3 vertèbres de hauteur
- Présence d'une IRM cérébrale normale
- Séropositivité pour l'AQP4-IgG.

Basée sur une cohorte de 129 patients NMO et SEP, les critères révisés de 2006 avaient une sensibilité de 94% et une spécificité de 96% pour la NMO.

Les patients séropositifs présentant des manifestations monophasiques ou récurrentes de NO ou de MY transverses isolées ont été qualifiés de « trouble du spectre des NMO ». Ces sujets présentaient souvent des signes d'auto-immunité systémique associés et une IRM évocatrice de NMO. Bien que ne répondant pas strictement aux critères de 2006, ces présentations cliniques ont été considérées comme des formes frustes de la maladie.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

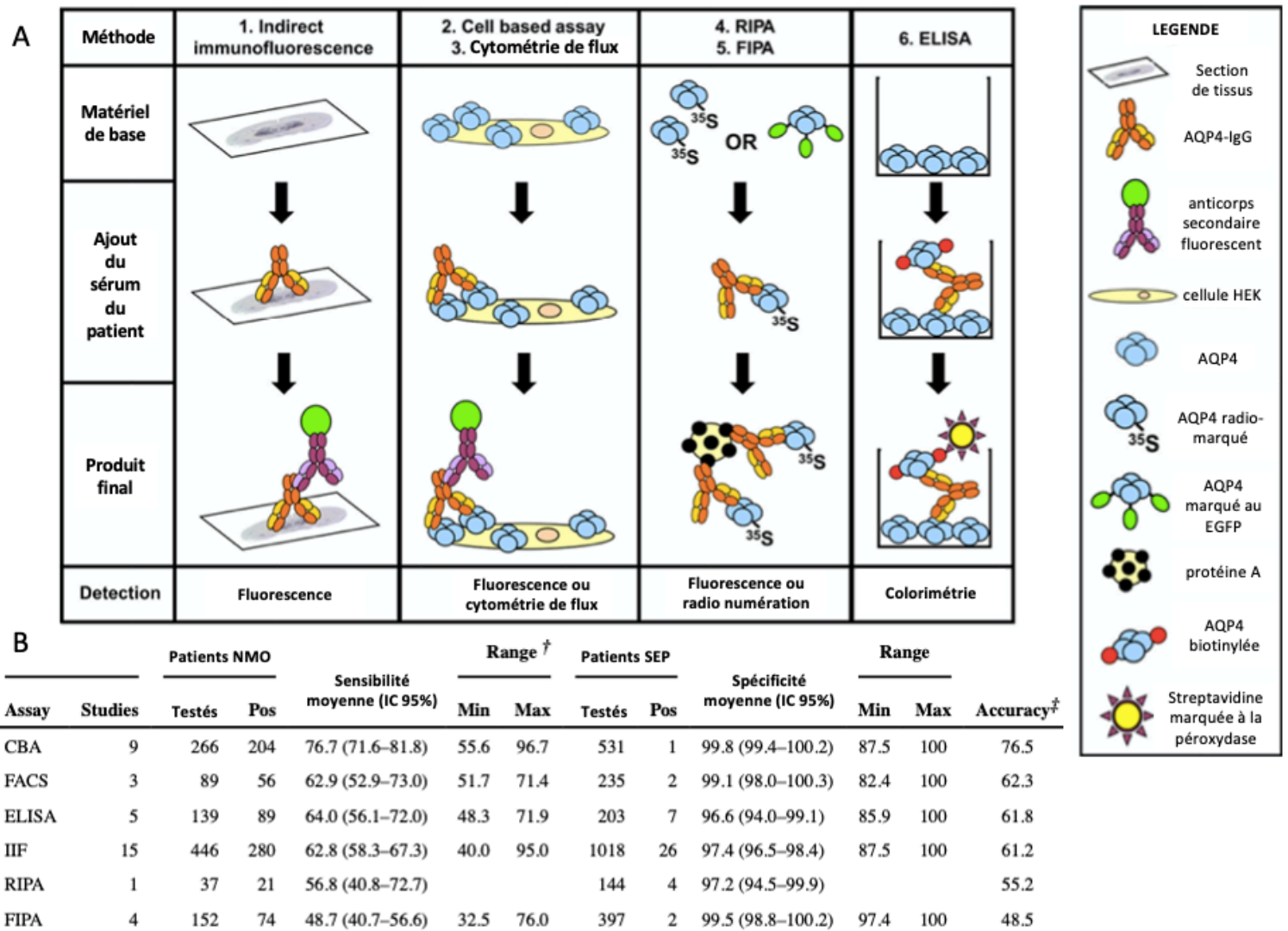


Figure 6 Les différentes méthodes disponibles de détection des auto-anticorps circulants (A) et leurs performances en termes de sensibilité et de spécificité (B). RIPA : méthode de radio-immuno-précipitation ; FIPA méthode d'immuno-précipitation en fluorescence ; ELISA : enzyme-linked immunoabsorbent assay ; FACS : cytométrie de flux ; CBA : cell-based assay ; IIF : immunofluorescence indirecte.

Issu de Waters et al., Clin Exp Neuroimmunol. 2014

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Un groupe international pour le diagnostic des NMO (IPND) a été ensuite formé en 2011 afin de développer de nouveaux critères diagnostiques basés sur les informations les plus récentes (50). Prenant en compte les données de plusieurs études montrant que l'évolution clinique, le traitement et la physiopathologie des sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG ne différaient pas de ceux des patients remplissant les critères NMO de 2006, le terme de maladies du spectre de la NMO, ou NMOSD, a été choisi. Par ailleurs, comme environ 25% des patients répondant aux critères NMO antérieurs demeuraient séronégatifs pour l'AQP4-IgG, des critères de diagnostic distincts pour les NMOSD séronégatives ont été formulés en utilisant une association de critères cliniques et radiologiques. Dans ces nouveaux critères, six présentations cliniques typiques (« clinical core manifestations ») ont été définies par leur site anatomique : nerf optique, moelle épinière, area postrema, diencéphale, tronc cérébral et cérébral (Figure 7). L'abandon des critères de 2006 au profit de ceux de 2015 a entraîné une augmentation significative du nombre de sujets remplissant les critères de NMOSD (51).

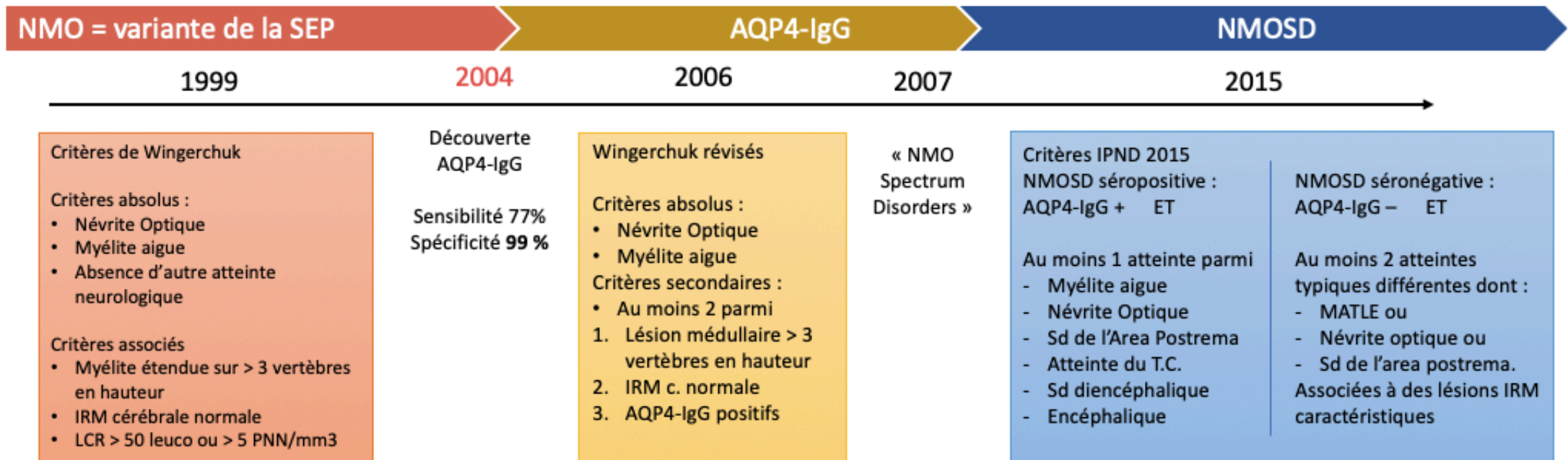


Figure 7 Évolution des critères diagnostique et des grands concepts autour de la neuromyéélite optique (NMO). MATLE : myélite aiguë transverse longitudinalement étendue.

IV. Les maladies associées à la MOG-IgG (MOGAD)

La glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline (MOG) est un composant minoritaire de la myéline, membre de la superfamille des immunoglobulines. Son expression tardive au cours du développement du SNC en fait un marqueur de la maturation oligodendrocytaire.

A. Épidémiologie des MOGAD (52–55)

En 2011, un sous-groupe de sujets séropositifs pour la MOG-IgG a été identifié au sein des NMOSD séronégatives à l'AQP4-IgG, par la technique du CBA (17). Le sex ratio y est équilibré (rapport 1/1), et l'âge médian des premières manifestations y est plus précoce que chez les NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (Tableau 1). Les sujets séropositifs pour la MOG-IgG représentent, selon les séries, de 20% à près de 50% des NMOSD séronégatives pour l'AQP4-IgG (56–58), et de 6 à 20 % du total des NMOSD. La possibilité d'une double séropositivité pour les MOG-IgG et AQP4-IgG a été suggérée dans quelques publications portant sur de petites cohortes (1,3 à 11,2% des sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG) mais cette réalité reste controversée (17,59,60). Il est cependant vrai que les MOG-IgG coexistent souvent avec d'autres auto-anticorps circulants, marqueurs du terrain dysimmunitaire sous-jacent (53).

Le spectre des manifestations cliniques de l'auto-immunité liée aux MOG-IgG englobe et déborde celui des NMOSD. Il inclut une grande variété d'atteintes démyélinisantes du SNC, parmi lesquelles : encéphalomyélites aiguës disséminées (ADEM) ; NO ; MY transverses ; MY + NO ; lésions sous-tentorielles ; et corticales focales (43,61) (Figure 8). L'âge semble influencer le tropisme lésionnel puisqu'il existe une prédominance d'ADEM dans l'enfance et d'atteinte optico-médullaire à l'âge adulte (19). Chez l'adulte, les sujets présentent souvent un phénotype clinico-radiologique évocateur de NMO, mais limité à une seule topographie lésionnelle (ex. NO ou MY) (62). Il a été estimé que les MOGAD constituaient la 2^{ème} cause de NO après la SEP au sein des populations européennes (63). L'existence d'une atteinte bilatérale ou récurrente en cas de NO, ou de MY transverse longitudinalement étendue (MATLE) est classique (56,64,59). De plus, une fréquence accrue de lésions impliquant le tronc cérébral (protubérance et pédoncules cérébelleux et cérébraux), les thalami et les noyaux gris centraux a été décrite, sans qu'un phénotype radiologique spécifique ne puisse être décrit (65).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

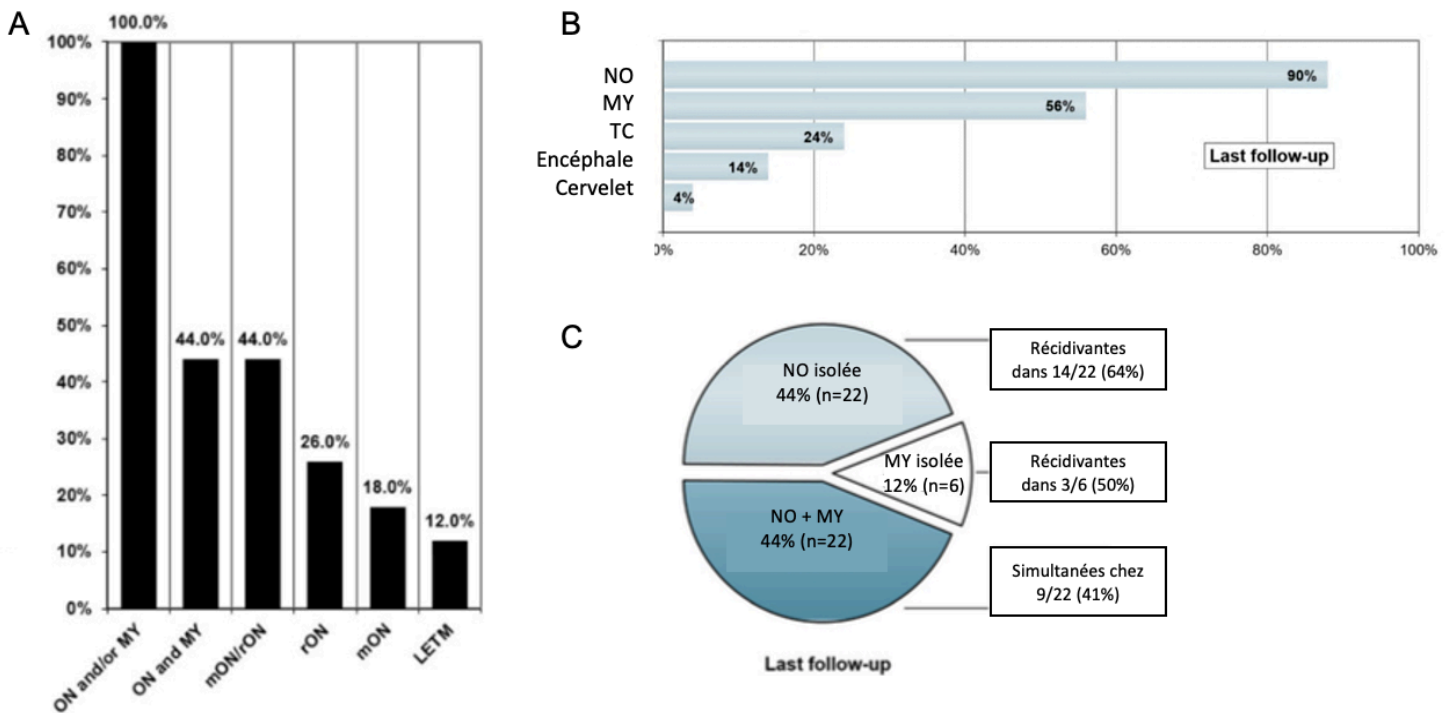


Figure 8 Présentation clinique des MOGAD chez l'adulte. A. Phénotype clinique parmi 95 sujets MOG-IgG séropositifs. B. Fréquence des manifestations cliniques au cours de la maladie parmi 50 patients MOGAD. C. Fréquence de patients MOGAD (n=50) ayant présenté une atteinte optico-spinale (MY + NO), une atteinte optique isolée (NO) ou une atteinte médullaire (MY) isolée. ON : névrite optique, mON : névrite optique monophasique, rON : névrites optiques récurrentes, MY : Myélite, LETM : Myélite aiguë transverse longitudinalement étendue, TC : Tronc cérébral.

Issu de Jarius et al. 2016. Part 1 & 2.

L'évolution des MOGAD se fait souvent par poussées, ou attaques, avec un taux annualisé estimé à 0,92. Bien que ces attaques semblent présenter une réponse thérapeutique favorable aux traitements de phase aiguë (66,67), il existe une tendance à la récurrence des symptômes au moment de l'arrêt de ces traitements (53,68). De plus, même si les études suggèrent un pronostic visuel et moteur meilleur que chez les sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG, les attaques de MOGAD sont susceptibles d'avoir un retentissement fonctionnel sévère, pouvant être responsables de para- ou tétraparésie pour les atteintes médullaires et de cécité pour les atteintes optiques, notamment en cas de retard diagnostique (65). Ces situations peuvent donc rendre nécessaire une immunosuppression de fond (53,53,69).

A la lumière des données actuelles un algorithme de prise en charge thérapeutique a été proposé, préconisant le recours à une escalade thérapeutique en phase aiguë, puis à une

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

immunosuppression de fond en cas de persistance de la séropositivité pour la MOG-IgG et/ou de séquelles fonctionnelles (70) (Figure 9).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

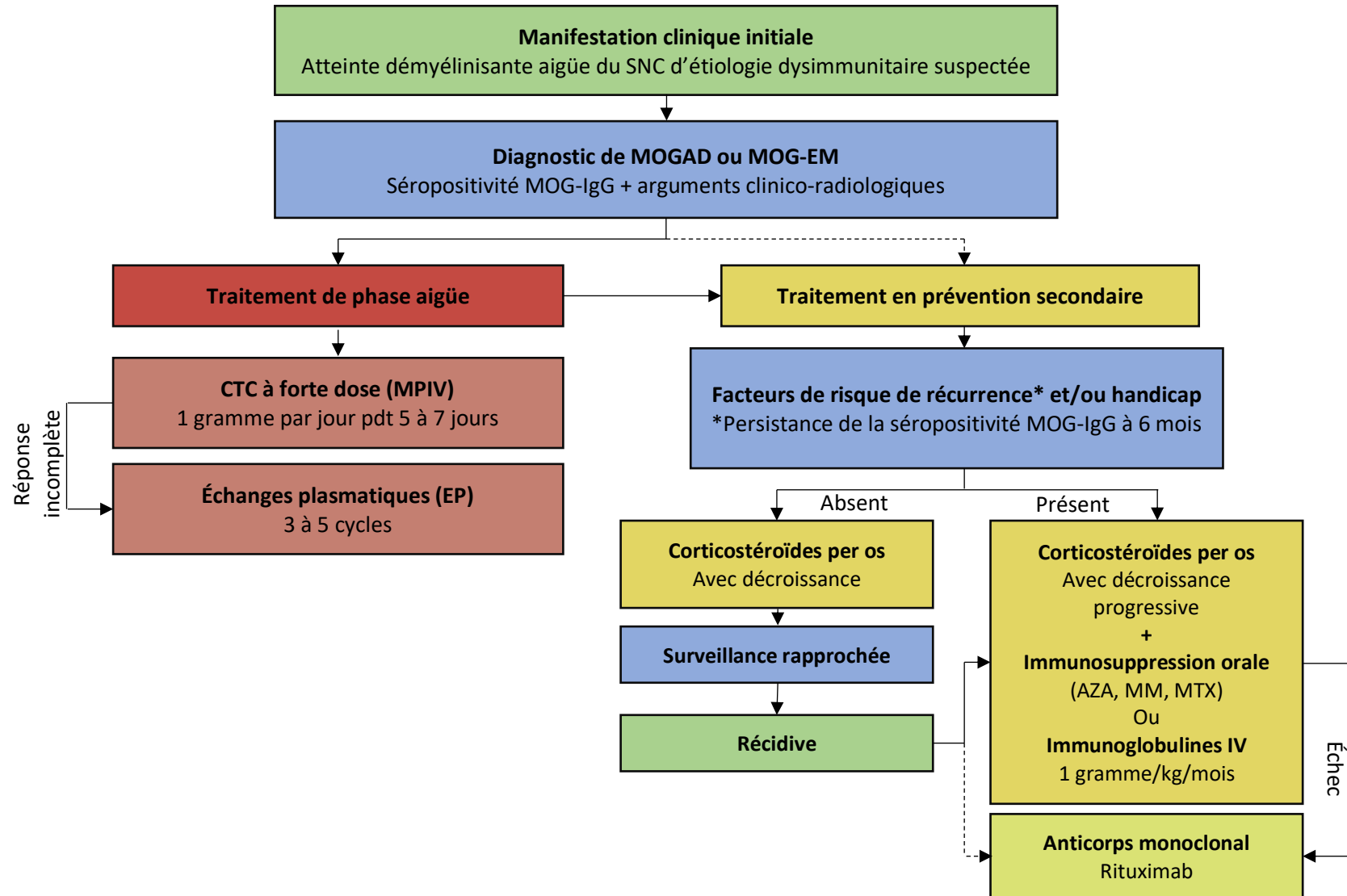


Figure 9 Algorithme de prise en charge thérapeutique des MOGAD

Issu de Wynford-Thomas et al., 2018

B. Physiopathologie des MOGAD

Le phénotype clinique des MOGAD est sous la dépendance d'une balance entre lymphocytes T et MOG-IgG, avec une prédominance d'ADEM en cas d'excès de lymphocytes T, et d'atteintes démyélinisantes confluentes en cas de prédominance de la MOG-IgG (71). Ce phénotype lésionnel est également influencé par le polymorphisme des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (72).

La séropositivité pour les MOG-IgG existe dès les premières manifestations et persiste, y compris lors des phases de rémission (52). Cependant, le titre des MOG-IgG a tendance à diminuer en période de rémission, jusqu'à parfois descendre en dessous du seuil de détection, tandis qu'il augmentent lors des attaques (73). Comme pour les AQP4-IgG, les MOG-IgG peuvent être présents dans la circulation sanguine sans donner de manifestation clinique, à moins d'accéder au SNC. Cela montre que la présence de la MOG-IgG est insuffisante pour induire une attaque, et que d'autres facteurs doivent participer (stimulation antigénique, élévation de leur titre sérique, état de la BHE, cellules lymphocytaires effectrices, etc...). La production des MOG-IgG par les cellules plasmocytaires a lieu en périphérie, puis ils vont accéder au SNC à travers une BHE altérée ou par diffusion passive (52). Contrairement aux AQP4-IgG, les MOG-IgG semblent incapables de pénétrer par eux seuls le SNC à travers une BHE intacte, ce que corrobore une atteinte plus rare des organes circumventriculaires, sites lésionnels privilégiés dans les NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG, où la BHE est plus permissive (74). Une augmentation du rapport $\frac{\text{albuminorachie}}{\text{albuminémie}}$ chez plus d'un tiers des sujets atteste d'ailleurs d'une altération de la BHE chez les MOGAD (53).

Les MOG-IgG, comme les AQP4-IgG, sont de type IgG1 et peuvent entraîner :

- (a) Une CDC, par activation de la cascade du complément (17,75)
- (b) Une ADCC.
- (c) Une altération de la fonction de la protéine cible MOG

In vivo, l'effet exact des MOG-IgG est inconnu.

- *In vitro*, la MOG est capable de se lier à la protéine C1q, initiatrice de la voie classique du complément (76). Cependant, ces résultats ne sont pas reproduits *in vivo* dans les modèles murins, où l'injection de la MOG-IgG, contrairement aux AQP4-IgG, n'induit pas de CDC

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

(75,77). Ces données histopathologiques révèlent que les IgG-MOG ne reconnaissent que la MOG humaine et que leur mécanisme lésionnel est, au moins partiellement, indépendant du complément.

- L'ADCC apparaît comme le mécanisme lésionnel principal dans l'immunité liée à la MOG-IgG. Des travaux ont montré que l'inflammation, initialement liée à l'activation des lymphocytes T par la MOG, était amplifiée en présence de MOG-IgG, qui permettent d'augmenter la capture de MOG par les cellules présentatrices d'antigènes (78). Ces données soulignent le caractère central d'une médiation cellulaire dans les MOGAD et le rôle indirect des MOG-IgG.
- En se complexant à son domaine extracellulaire, la MOG-IgG entraîne une dysfonction de la MOG, induisant une déstabilisation de la structure des gaines de myéline et, par conséquent, une altération de la capacité de conduction de l'axone (77). Des études suggèrent que les MOG-IgG peuvent affecter le cytosquelette de la myéline sans entraîner de lyse cellulaire, ainsi qu'une démyélinisation en absence de lésion astrocytaire et sans inflammation, conférant au processus un caractère plus réversible (77).

Les marqueurs histopathologiques des MOGAD sont une démyélinisation primitive, un respect des axones, une diminution de l'expression de MOG et une augmentation du nombre d'oligodendrocytes immatures n'exprimant pas la MOG (79,80). Contrairement aux lésions astrocytaires primitives des NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG, les MOGAD se caractérisent donc par une atteinte oligodendrocytaire directe et une démyélinisation primaire, reflétées par l'élévation du taux de protéine basique de la myéline (MBP) (81).

C. Critères diagnostiques des MOGAD

De 20 à 32% des sujets séropositifs à la MOG-IgG remplissent *in fine* les critères IPND 2015 des NMOSD (53). Par ailleurs, certains sujets séropositifs pour la MOG-IgG sont susceptibles de présenter des lésions typiques, et même de remplir les critères diagnostiques de SEP. Ces chevauchements, associées à l'hétérogénéité de ses manifestations cliniques, ont questionné la place des MOGAD au sein des maladies inflammatoires du SNC. La diversité des manifestations cliniques liées à la MOG-IgG a longtemps été, et reste encore, un argument allant à l'encontre de la pertinence nosologique de cet anticorps. Néanmoins, une telle variété d'atteintes est reconnue au sein d'autres pathologies bien définies et individualisées, comme les NMOSD et d'autres pathologies inflammatoires systémiques. Les critères IPND 2015 des NMOSD retiennent notamment un large éventail de manifestations cliniques comme évocatrices et compatibles. Cela a conduit les premiers observateurs à voir dans la MOG-IgG, l'anticorps responsable du champ des NMOSD séronégatives pour l'AQP4-IgG. Cependant, malgré une prédilection pour les localisations optiques et médullaires, la plupart des sujets MOG-IgG conservent une forme limitée de la maladie (65).

C'est dans ce climat que plusieurs groupes internationaux ont récemment publié des critères consensuels de diagnostic pour faire de la séropositivité pour la MOG-IgG une entité distincte, appelée encéphalomyélite à MOG-IgG (MOG-Encephalomyelitis, MOG-EM) (82), ou maladies associées à la MOG-IgG (MOG-IgG associated diseases, MOGAD) (83).

Critères diagnostiques MOG-EM proposés par Jarius *et al.* en 2018 (82) :

- 1- Survenue sur un mode monophasique ou récurrent des atteintes lésionnelles suivantes : NO, myélite aiguë, atteinte du TC ou encéphalite, isolées ou en association.
- 2- Éléments d'IRM ou électrophysiologiques (ex. PEV) compatibles avec une atteinte démyélinisante du SNC
- 3- **Séropositivité pour la MOG-IgG en CBA**

Critères diagnostiques MOGAD proposés par Juryńczyk *et al.* en 2018 (83) :

- 1- Syndromes évocateurs parmi : ADEM monophasique ou multiphasique, NO + MY, NO bilatérale et/ou avec œdème papillaire, NO récidivante, MATLE, atteinte du tronc cérébral ou encéphalite avec atteinte corticale.
Ou
- 2- Critères IPND 2015 pour NMOSD séronégative pour l'AQP4-IgG
Et
- 3- **Séropositivité pour la MOG-IgG en CBA.**

	MOGAD MOG-IgG^{pos}	NMOSD AQP4-IgG^{pos}	NMOSD AQP4-IgG^{neg} et MOG-IgG^{neg}	SEP
Age de début	31 ans	39 ans	40	25 – 29 ans
Sex ratio (F : H)	1-2 : 1	9-10 : 1	1 : 1	3 : 1
Prévalence (/100 000)	1-4	1-4	Inconnue	80-300
Marqueur sérique	MOG-IgG	AQP4-IgG	Aucun	Aucun
Ethnie	Aucune	Asiatique / afro-caribéenne	Caucasienne	Caucasienne
Mode d'entrée	NO (60%) MATLE (20%) MY + NO (10%) TC	MATLE (47%) NO (45%) Sd diencéphalique Area postrema ou TC	NO bilatérale (30-60%) MY + NO (25%) MATLE Encéphale	NO TC ou cérébelleux Myélite partielle Cérébrale
Évolution	Récurrente ou monophasique.	Récurrente	Récurrente ou monophasique (25%)	Récurrente
Forme progressive	Non	Non	Non	Oui

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Neuropathologie	Oligodendrocytopathie	Astrocytopathie	Inconnue	Démyélinisation, lésions axonales et gliose astrocytaire
LCR	Pleiocytose (20-70%) PNN BOC rares (< 10%)	Pleiocytose (50%) PNN/PNEo BOC (< 10%)	Pleiocytose PNN BOC (20%)	Faible cellularité BOC > 90%

Tableau 1 Caractéristiques épidémiologiques et cliniques différentielles entre NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (NMOSD AQP4-IgG^{pos}), NMOSD séronégatives (NMOSD AQP4-IgG^{neg} et MOG-IgG^{neg}), MOGAD et SEP.

Issues de :

Jarius *et al*, Journal of Neuroinflammation, 2012

Alves do Rego *et al*, Revue Neurologique, 2018

Jarius *et al*, Journal of Neuroinflammation, 2016

V. Les attaques

A. Caractéristiques cliniques

Certaines présentations cliniques sont particulièrement évocatrices de NMOSD (84):

- Une névrite optique bilatérale, impliquant le chiasma, associée une perte visuelle sévère
- Une myélite aiguë responsable d'un syndrome médullaire complet
- Un syndrome de l'area postrema

Au sein du spectre clinique des MOGAD chez l'adulte, les attaques sont dominées par les NO, suivies des MY, des atteintes du TC, des atteintes cérébelleuses, et des atteintes encéphaliques sus-tentorielles.

Névrite Optique

Plusieurs facteurs, tels qu'une forte expression d'AQP4 et des différences locales de perméabilité de la BHE, rendent le nerf optique plus vulnérable. De plus, sa constitution anatomique sous forme d'un long faisceau densément myélinisé, limitant la diffusion et l'élimination des anticorps et des médiateurs de l'inflammation, une activation microgliale locale accrue, ainsi que la demande métabolique intense des cellules ganglionnaires rétiniennes (nécessaire à la transmission des informations visuelles), participent à augmenter le risque de lésion et leur retentissement fonctionnel.

Dans les NMOSD, la fonction visuelle est habituellement sévèrement affectée. L'acuité visuelle (AV) au moment de l'attaque est plus dégradée chez les patients NMOSD (médiane 0,01) que chez les patients SEP ou présentant une NO isolée idiopathique (médiane 0,1). La bilatéralité de l'atteinte est fréquente et la récupération est classiquement mauvaise.

Dans les MOGAD, la NO constitue la 1^{ère} manifestation en fréquence. Il existe également un retentissement fonctionnel potentiellement important puisque près de 70% des patients auront une attaque cécitante ($AV \leq 0,1$) au cours de la maladie, et environ un tiers un handicap visuel sévère ($AV \leq 0,5$) à long terme dont la majorité avec une $AV \leq 0,1$ (53). Une atteinte bilatérale est là aussi fréquente.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

On notera également la fréquence des atteintes optiques infra-cliniques, objectivées par un allongement des latences P100 lors des potentiels évoqués visuels, chez des sujets ayant eu une autre atteinte lésionnelle (53).

Myélite aiguë

Les sujets NMOSD présentent habituellement un syndrome médullaire complet caractérisé par une paraparésie sévère ou une tétraparésie, ainsi que des troubles sensoriels et/ou sphinctériens. Les spasmes toniques et les douleurs se retrouvent plus fréquemment dans les NMOSD que dans la SEP (85). Il semble exister une plus grande sévérité des atteintes médullaires en cas de séropositivité pour l'AQP4-IgG, qu'en cas de séronégativité (86). A la suite d'une MY, de nombreux patients NMOSD vont conserver un handicap moteur permanent.

Les sujets MOGAD présentent fréquemment une atteinte motrice para- ou tétra-parétique, également sévère. Cependant, les manifestations sensibles caractérisées par des manifestations douloureuses et/ou des dysesthésies, ainsi que les manifestations vésico-génito-sphinctériennes dominent (53). D'autre part, les MY s'associent plus fréquemment à d'autres localisations lésionnelles simultanées, soulignant le rôle du titre circulant de MOG-IgG sur l'intensité des manifestations cliniques, puisqu'il a été montré que leur titre était plus élevé lors des MY que lors des NO (52,53).

Encéphale

Des troubles de vigilance et de conscience, des céphalées accompagnées d'un syndrome méningé ou une hémiparésie peuvent être observés chez les patients NMOSD ou MOGAD présentant des lésions sus-tentorielles.

Dans les NMOSD, des lésions hypothalamiques (diencephale) bilatérales peuvent provoquer une hypersomnie par diminution des taux d'hypocrétine 1 dans le LCR, reproduisant une narcolepsie, ou induire un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Tronc cérébral (TC) et cervelet

Les organes circumventriculaires (OCV) sont formés de plusieurs structures situées autour des 3^{ème} et 4^{ème} ventricules, fortement vascularisées par des capillaires fenêtrés sans BHE restrictive, en faisant des sites propices à la pénétration des anticorps dans le SNC (Figure 10) (87). Ces organes jouent un rôle central dans l'équilibre entre le SNC et l'espace intra-vasculaire. Les OCV sont impliqués dans diverses fonctions dont l'équilibre hydro-sodé, la régulation cardiovasculaire, l'homéostasie alimentaire et énergétique, l'immuno-modulation et les vomissements.

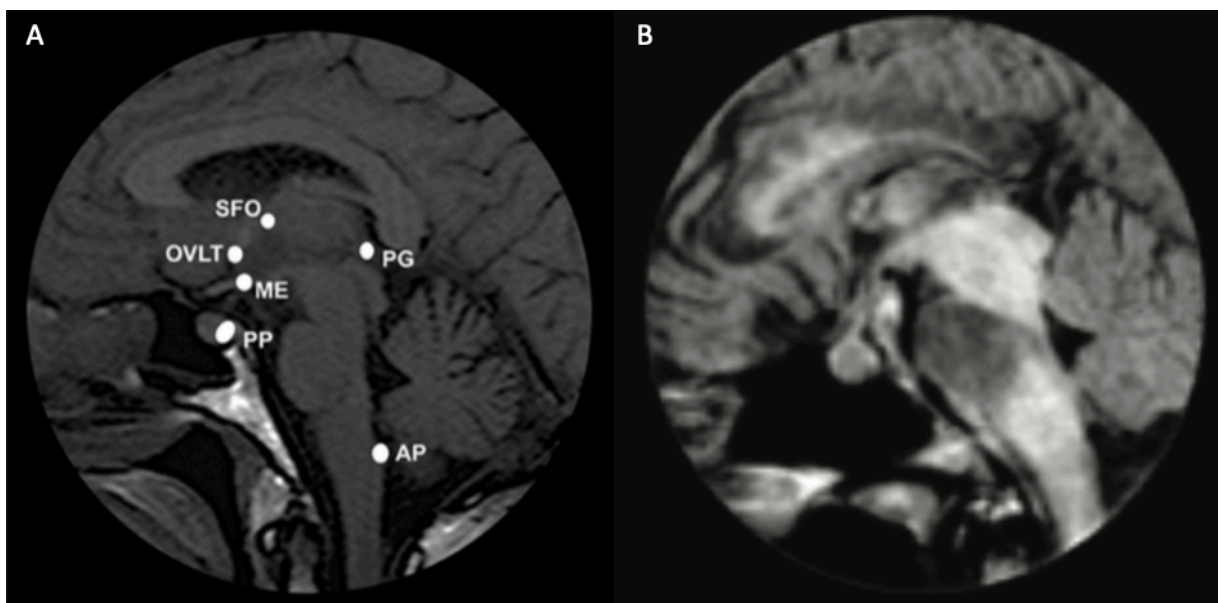


Figure 10 Les organes circumventriculaires en IRM. A : Coupe anatomique sagittale T1 des OCV (ronds blancs). Les structures sensibles sont l'organe vasculaire de la lamina terminalis (OVLT), l'organe sub-fornical (SFO) et l'area postrema (AP). Les structures sécrétrices sont l'éminence médiane (ME), la post-hypophyse (PP) et la glande pinéale (PG). B : Coupe sagittale FLAIR montrant des lésions ciblant les OCV et les zones périventriculaires dans les NMOSD.

Issu de Dutra *et al.*, RadioGraphics, 2018.

Dans les NMOSD, les atteintes du TC sont retrouvées chez environ un tiers des patients (88). Ces atteintes sont sévères puisqu'elles ont été reconnues comme la cause principale de mortalité (46). Le syndrome de l'area postrema (SAR), qui en est l'atteinte la plus fréquente, est caractérisé par un hoquet réfractaire (environ 20%), des nausées ou des vomissements persistants pendant plus de 48 heures (environ 30%) en association avec des lésions péri-

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

épendymaires à la partie postérieure du bulbe rachidien. Les atteintes oculomotrices, diplopies et oscillopsies, sont également fréquentes, rapportées dans environ 20% des cas. Le prurit est également un symptôme souvent retrouvé puisqu'il a été constaté dans 12% des cas en association avec une autre atteinte du TC dans la cohorte de Kremer *et al.*. Viennent ensuite des signes cliniques plus rares (< 5%), parmi lesquelles les atteintes de paires crâniennes (VIII, VII, V...) et les atteintes cérébelleuses (89). Aucune différence quant à la fréquence ou au type d'atteinte du TC n'a été retrouvée entre patients séropositifs et séronégatifs pour l'AQP4-IgG.

Dans les MOGAD, l'implication du TC, associée dans la plupart des cas à des lésions médullaires ou optiques, semble, de la même manière, relativement fréquente puisqu'elle est notée chez 30% des sujets dans la cohorte de Jarius *et al.* (54). Les atteintes du TC liées à la MOG-IgG sont graves puisqu'elles sont associées à une plus forte agressivité de la maladie, que ce soit en termes de handicap ou de taux d'attaques, et qu'une défaillance ventilatoire aiguë a été constatée dans plusieurs cas. La protéine MOG étant ubiquitaire dans le SNC, les attaques sont susceptibles de concerner l'ensemble des structures cérébrales sous-tentorielles. Les signes cliniques rapportés sont semblables à ceux constatés dans les NMOSD. Les OCV sont fréquemment impliquées du fait de leur propriétés, et le SAR, initialement supposé comme spécifique de la séropositivité pour l'AQP4-IgG, est retrouvé dans les MOGAD. Dernièrement, l'ophtalmoplégie inter-nucléaire, classiquement considérée comme une manifestation de SEP, est également décrite dans les MOGAD.

B. Caractéristiques IRM (90)

Nerf(s) Optique(s)

Pendant les phases aiguës et subaiguës, la NO est identifiée en IRM comme un épaississement du nerf avec un hypersignal T2, rehaussé en T1 après injection le gadolinium (Figure 11-A & B). Dans les stades chroniques, une atrophie des nerfs optiques et une hyperintensité variable sur les images pondérées en T2 sont observées.

Dans les NMOSD, la NO est typiquement caractérisée par une atteinte bilatérale étendue, affectant plus de 50% de la longueur du nerf optique. Elle implique de manière préférentielle le segment optique postérieur comprenant le segment intracrânien des nerfs optiques, jusqu'au chiasma et au tractus optique (Figure 13).

Dans les MOGAD, la NO est également souvent bilatérale et étendue. Il existe, à l'inverse, un tropisme pour les segments antérieurs, intra-orbitaires, des nerfs optiques, bien qu'une atteinte chiasmatique soit également possible (Figure 13). Une péri-névrite (réhaussement de la gaine et de l'environnement immédiat du, ou des, nerfs optiques) est fréquemment observée (Figure 12-A, B & E).

Moelle Épinière

- *Myélite aiguë transverse longitudinalement étendue (MATLE)*

Dans les NMOSD, la MATLE constitue la lésion médullaire typique, se caractérisant par une atteinte longitudinale de la moelle épinière sur au moins 3 segments vertébraux adjacents (Figure 11-C). Ces lésions sont centrales et touchent > 50% de la surface du cordon sur les coupes axiales. A la phase aiguë, il existe un œdème médullaire irrégulièrement rehaussé par le gadolinium (combinaison de zones hypointenses et de lésions rehaussées). Ce rehaussement de signal en T1 est très évocateur. Après la rémission, une atrophie médullaire et une tendance à la fragmentation de la lésion initiale peuvent être observées. Les segments rachidiens cervicaux, thoraciques ou cervico-thoraciques sont habituellement impliqués (Figure 13). Lorsque le

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

rachis cervical est impliqué, l'extension vers le tronc cérébral, généralement jusqu'à l'area postrema, est souvent constatée (Figure 11-E & F).

Dans les MOGAD, la majorité des atteintes médullaires remplissent aussi les caractéristiques de MALTE. Une caractéristique fréquente des MOGAD est l'atteinte pluri-focale de la moelle épinière, décrite dans environ 70% des cas, faisant coexister MATLE et atteintes médullaires non étendues. En phase aiguë, il existe un œdème médullaire, souvent rehaussé par le gadolinium, dont l'étendue est variable (Figure 12, H & I). Concernant leur topographie, les lésions médullaires liées à la MOG-IgG affectent majoritairement les régions cervico-thoraciques, toutefois des localisations basses, lombo-coniques, sont classiques (Figure 13) (53,91). Ces lésions peuvent être centrales ou périphériques. Plus exceptionnellement, certaines MY peuvent avoir une IRM médullaire normale (92,93).

- Myélite aiguë transverse courte (MATC)

La MATC se définit comme une lésion s'étendant sur moins de 3 segments vertébraux. Les MATC partagent les caractéristiques d'imagerie des lésions médullaires typiques, dont la localisation centrale préférentielle touchant plus de 50% de la surface de la section transversale. Les MATC ont une extension longitudinale plus importante que celle des lésions de SEP.

Chez les sujets NMOSD, les MATC représentent 14% des manifestations médullaires initiales.

Dans les MOGAD, les MATC sont plus fréquemment retrouvées (40%), et leur association simultanée avec une lésion médullaire longitudinalement étendue n'est pas rare.

Encéphale

Dans les NMOSD, la prévalence des lésions cérébrales est variable, survenant chez 24 à 89% des patients. Elles se présentent sous forme d'hypersignaux FLAIR/T2 confluents, souvent asymétriques, localisés dans les zones péri-épendymaires, suivant la surface des ventricules latéraux, des 3^{ième} et 4^{ième} ventricules, et en particulier à proximité de l'aqueduc de Sylvius (Figures 11-G & I et 13). Ces lésions sont caractéristiques mais inhabituellement retrouvées. Le corps calleux est typiquement impliqué sur sa face épendymaire et sur plus de 50% de sa

longueur. En phase aiguë, on observe habituellement un hypersignal hétérogène en FLAIR/T2, d'apparence dite « marbrée ». (Figure 11-D). Des lésions cérébrales pseudo tumorales (> 3 cm de grand axe) peuvent être présentes, en particulier chez les sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG. Des anomalies diencephaliques situées autour du 3^{ème} ventricule, comprenant les régions hypothalamiques et thalamiques sont également fréquentes.

Dans les MOGAD, des lésions sus-tentorielles sont retrouvées chez près de la moitié des sujets au cours de l'histoire de la maladie (53). Elles touchent les régions périventriculaires (25%), le corps calleux (17%) (dont l'atteinte est là aussi parfois étendue sur plus de 50% de sa longueur), les zones corticales et juxta-corticales, ainsi que les thalami et les noyaux gris centraux (Figures 12-C, D, F & G et 13). Ces lésions, souvent peu nombreuses et mal limitées, sont partiellement rehaussées par le gadolinium, témoignant de la rupture de la BHE. Les critères de dissémination spatiale utilisés dans la SEP (94) ne sont finalement remplis que dans une minorité des cas (jusqu'à 15% dans la cohorte de Jarius *et al.* (53)).

Atteintes sous tentorielles

En raison de leur charge élevée en AQP4, les zones péri-aqueduales constituent une localisation habituelle chez les sujets NMOSD. Initialement considérée comme spécifique de cette pathologie, l'atteinte de l'area postrema, observée chez 7 à 46% des patients, donne une lésion péri-épendymaire à la partie dorsale du bulbe rachidien (Figures 11-C & H). Elle s'étend généralement jusqu'à la moelle épinière cervicale, prenant une forme linéaire (Figure 13).

Dans les MOGAD, bien qu'une implication préférentielle des structures du TC soit constatée (protubérance dans 85%, bulbe dans 60%, pédoncules cérébelleux dans 30%, mésencéphale dans 15%), des lésions diencephaliques et cérébelleuses sont retrouvées (Figures 12-G et 13) (54). Et les OCV, dont l'area postrema, peuvent aussi être impliqués.

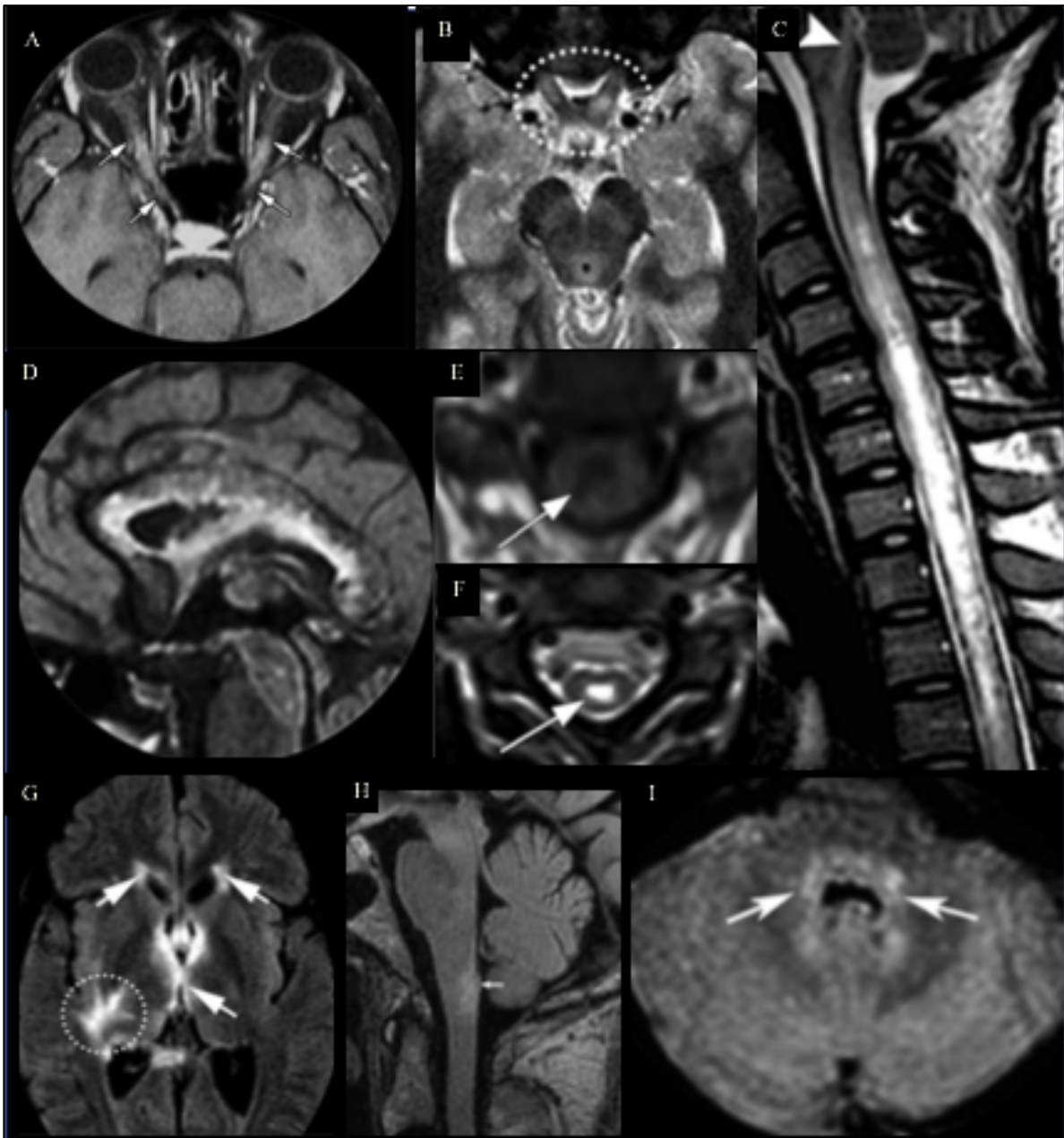


Figure 11 Exemples de lésions IRM de NMOSD. A. Hypersignaux T1 postérieurs des 2 nerfs optiques (flèches) après injection de gadolinium. B. atteinte chiasmatique en hypersignal T2 (en pointillés). C. MATLE cervico-thoracique avec extension bulbaire (T2). D. Hypersignal T2 de la face épendymaire du corps calleux. E & F : Lésion médullaire centrale en hyposignal T1 (E) et hypersignal T2, appelé « bright spotty lesion » (F). G. Hypersignaux FLAIR périventriculaires (flèches) et du faisceau cortico-spinal droit (en pointillés). H. Atteinte de l'Area Postrema (partie postérieure du bulbe rachidien). I. Hypersignal FLAIR autour du 4^{ème} ventricule.

Issues de Dutra, 2018 et Wingerchuk 2015 (H).

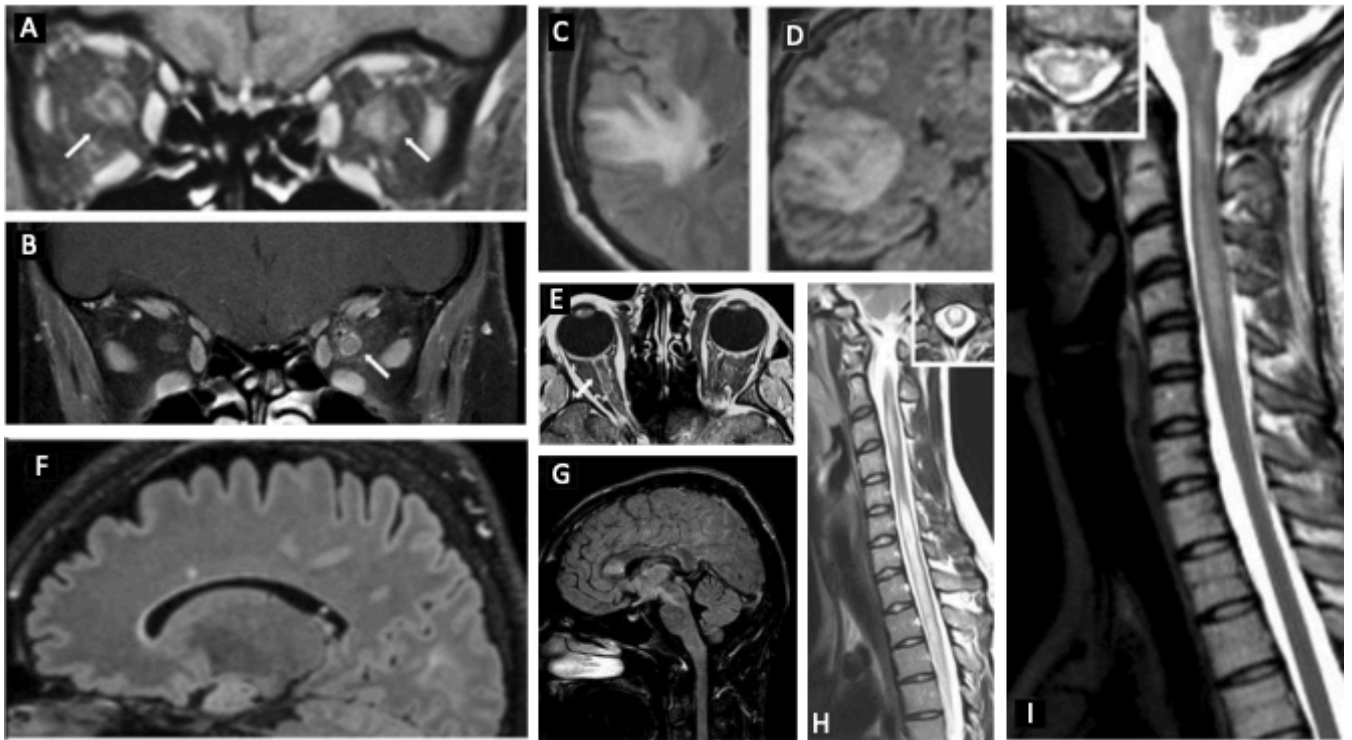


Figure 12 Exemples de lésions IRM de MOGAD. A & B. Coupes T1 coronales montrant un réhaussement de la portion intra orbitaire des nerfs optiques associé à un réhaussement de la gaine du nerf optique et de la zone péri-neurale chez un sujet avec une NO. C & D. Coupe T2 axiale (C) and FLAIR coronale (D) montrant une lésion large et confluyente dans le lobe temporal. E. Coupe T1 axiale montrant un réhaussement par le gadolinium le long de la portion intra orbitaire du nerf optique droit. F. Coupe FLAIR sagittale montrant une lésion du corps calleux. G. Coupe FLAIR sagittale montrant des lésions du corps calleux et une lésion diencéphalique s'étendant jusqu'à la protubérance. H. Coupe médullaire sagittale T2 révélant une MATLE pan-médullaire associée à un œdème du cordon médullaire. On notera la coexistence d'une MATC cervicale et d'une MATLE cervico dorsale. I. Coupe médullaire sagittale T2 montrant un hypersignal étendu de la protubérance jusqu'en C5.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

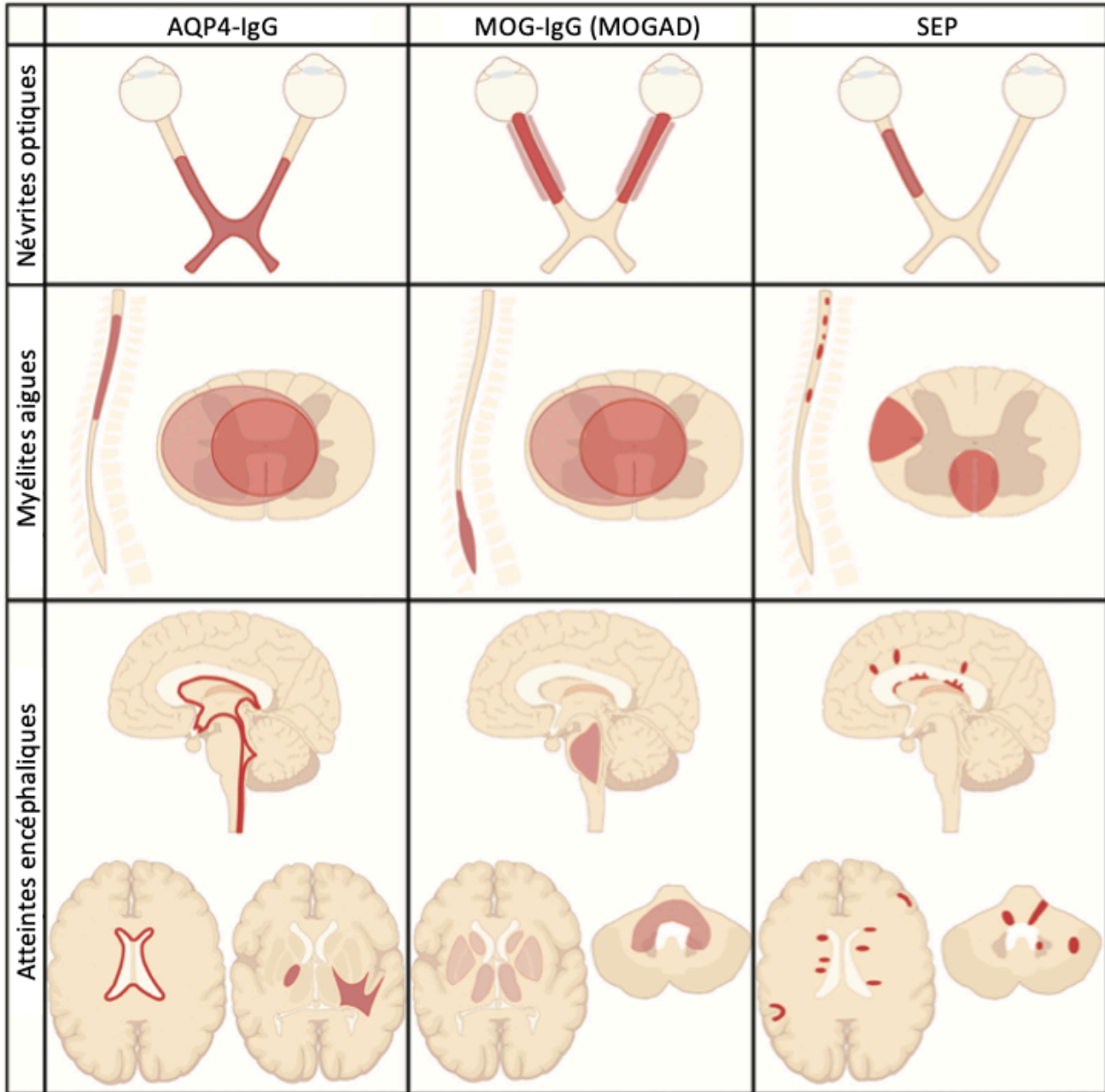


Figure 13 Topographies lésionnelles différentielles entre NMOSD séropositive pour l'AQP4-IgG, sujets séropositifs pour la MOG-IgG (MOGAD) et SEP.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

	MOGAD MOG-IgG^{pos}	NMOSD AQP4-IgG^{pos}	SEP
Atteintes optiques			
Bilatéralité	Fréquente	Fréquente	Rare
HS >50% du NO	Fréquente	Fréquente	Rare
Péri-névrite	Très fréquente	Peu fréquente	Rare
Œdème papillaire	Fréquent	Possible	Rare
Atteinte chiasmatique	Rare	Fréquente	Rare
Atteintes médullaires			
Type	MATLE	MATLE	Myélite courte
Rehaussement au gadolinium	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Topographie conique	Fréquente	Peu fréquente	Rare
Localisation	Centrale	Centrale	Périphérique
Évolution	Régression	Atrophie	Récidives
Atteintes encéphaliques			
Charge lésionnelle	Faible	Faible	Importante
Morphologie	Mal limitée	± pseudo-tumorale	Bien limité, ovoïdes
Topographie	Substance blanche, Corticale	OCV	Périventriculaire, Juxta-corticale

Tableau 2 Caractéristiques paracliniques différentielles des atteintes lésionnelles optiques, médullaires et encéphaliques dans les MOGAD (MOG-IgG^{pos}), les NMOSD séropositives pour l'AQP4-IgG (NMOSD AQP4-IgG^{pos}) et les SEP.

Issu de Shor *et al*, en pré publication, 2020.

VI. Moyens thérapeutiques

A. Traitements de phase aiguë

L'objectif du traitement des attaques est de stopper l'inflammation aiguë et de minimiser les lésions irréversibles du SNC.

Corticostéroïdes

Principes

S'appuyant sur l'expérience des corticostéroïdes dans la SEP, et d'autres maladies inflammatoires, les corticostéroïdes par voie intra veineuse, dont la méthylprednisolone à forte dose (MPIV), ont été largement adoptés comme agents anti-inflammatoires de première ligne. La dose initiale habituelle pour le traitement des attaques est de 1000 milligrammes (mg) par jour pendant 3 à 5 jours, suivie généralement d'un relais par corticothérapie orale pendant 2 à 8 semaines selon la gravité de l'attaque.

Efficacité

Chez les sujets NMOSD, le traitement de phase aiguë par MPIV est d'une efficacité médiocre puisqu'il permet une récupération complète dans seulement 17 à 35 % des attaques (95,96).

Chez les sujets MOGAD, Jarius *et al.* rapportent une bonne récupération (complète ou quasi complète) dans 50 % des attaques ayant reçues un traitement de phase aiguë par MPIV (53).

Échanges plasmatiques ou Immuno-absorption

Principes

Il a été démontré depuis plusieurs années que l'utilisation des échanges plasmatiques (EP), ou de l'immuno-absorption (IA), avait sa place dans la prise en charge des attaques de NMOSD, notamment en cas d'inefficacité des corticostéroïdes (97,98). Ces méthodes reposent sur le principe de l'aphérèse, consistant à séparer le sang total en ses différents éléments (globules rouges, globules blancs, plasma) afin d'en extraire les éléments du plasma impliqués dans le processus inflammatoire (immunoglobulines, complexes immuns circulants, médiateurs

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

solubles de l'inflammation telles que les protéines du complément...) (Figure 14). Le traitement par EP ou IA est par conséquent susceptible de diminuer les taux circulants d'auto-anticorps.

Deux techniques sont disponibles, d'efficacité similaire en l'absence d'étude comparative :

- EP : extraction du plasma par filtration (selon la taille moléculaire), ou centrifugation (selon le poids moléculaire), qui est ensuite substitué par de l'albumine humaine, restituée simultanément aux autres composants du sang (99).
- IA : extraction sélective de certains composants du plasma (anticorps et complexes immuns), ne requérant pas de substitution plasmatique.

Des essais prospectifs, comparant les 2 méthodes vont être menés dans les mois à venir (100).

Trois facteurs sont importants à prendre en compte :

1. Le volume plasmatique à échanger (de 1 à 1,5 volumes en fonction de la sévérité)
2. La fréquence des séances (quotidiennes ou tous les 2 jours)
3. Le nombre de séance (généralement de 5 à 7)

Efficacité

De récentes publications soulignent l'importance du délai d'initiation des EP/IA dans le traitement des attaques sévères de NMOSD, avec une probabilité de récupération complète passant de 50% en cas d'initiation à J0 à moins de 5% au-delà de J20 (101). Le traitement par EP/IA initié précocement semble améliorer le pronostic à court terme des attaques de NMOSD, quelque-soit le statut sérologique (102). L'académie américaine de neurologie (AAN) et la société américaine des traitements par aphérèse (AFSA) recommandent les EP et IA dans le traitement aigu des attaques (103,104).

Les effets indésirables sont rares et peu nombreux, surtout liés à l'abord vasculaire, l'anticoagulation nécessaire à la circulation extracorporelle, les troubles ioniques (risque d'hypocalcémie en cas d'utilisation de citrate) et les possible réactions anaphylactoïdes. Ce traitement nécessite cependant un plateau technique adapté, ce qui limite son accessibilité.

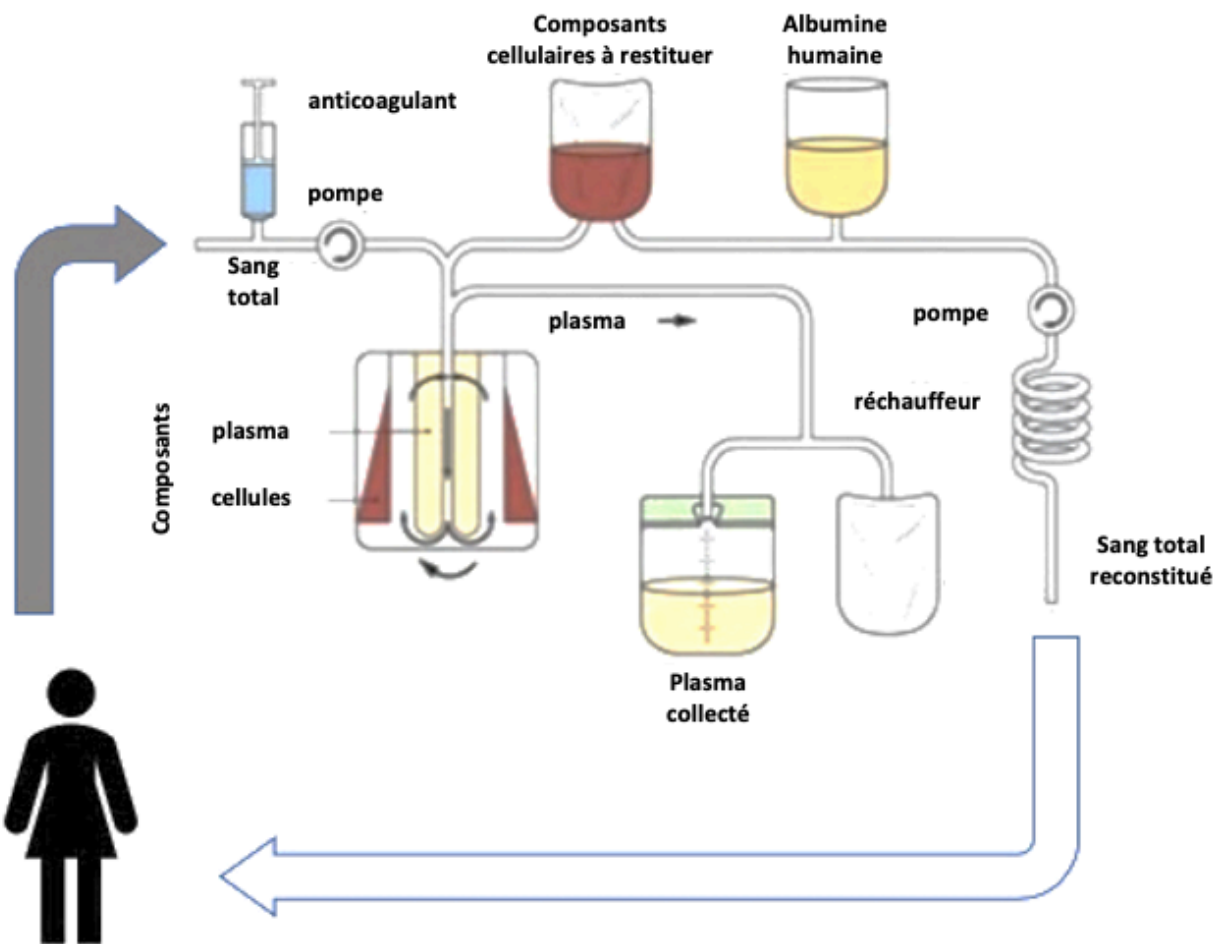


Figure 14 : Représentation schématique du principe d'un échange plasmatique. Le sang total est extrait du sujet puis séparé en composants plasmatiques et cellulaires dans deux circuits différents. Le plasma du sujet est collecté et substitué, classiquement par de l'albumine humaine qui rejoint le circuit des composants cellulaires reconstituant ainsi du sang total. Ce sang total reconstitué et débarrassé de ses médiateurs de la réponse inflammatoire, est finalement réchauffé puis réinjecté au patient.

Immunoglobulines intraveineuses

Principes

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont depuis longtemps utilisées dans le traitement de diverses pathologies dysimmunitaires du SNC, dont le syndrome de Guillain-Barré et la myasthénie auto-immune, toutefois leur efficacité dans les pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC est moins évidente.

Efficacité

Dans une série de 10 sujets avec NMOSD ne répondant pas aux MPIV ± EP, les IgIV ont montré leur efficacité dans 50% des cas (105).

Traitements à l'étude

D'autres traitements de phase aiguë plus spécifiques de la NMOSD ont été récemment étudiés. Dans une étude préliminaire, l'utilisation d'un inhibiteur de la cascade classique du complément (inhibiteur de la C1-estérase) améliorait l'évolution de 9 sujets atteints de NMOSD sur 10, permettant un retour à l'état neurologique antérieur après une attaque de NO ou MY (106).

B. Traitements de fond

Que ce soit dans les NMOSD et les MOGAD, les attaques se caractérisent par des déficits neurologiques sévères, et résultent en un handicap résiduel significatif, traduisant une récupération souvent médiocre. Un traitement de fond immunoactif est donc essentiel afin de diminuer l'activité de la pathologie et d'éviter les nouvelles attaques.

1. Données rétrospectives

Après la mise sur le marché des traitements de fond dans la SEP, ces molécules ont été utilisées par extension dans les NMOSD. Malheureusement, ces immuno-modulateurs (interféron β , natalizumab, fingolimod, diméthyl fumarate, alemtuzumab) se sont révélés inefficaces, voire potentiellement aggravants (107). Jusqu'à très récemment (2019), aucun essai contrôlé contre

placebo ne permettait de juger objectivement du bénéfice et de guider le choix du traitement à long terme dans ces pathologies. L'efficacité supposée était basée sur des travaux observationnels rétrospectifs et des opinions d'experts.

Corticothérapie

Principes

Les corticostéroïdes à faible dose constituent un traitement largement utilisé dans les pathologies inflammatoires, notamment en phase d'instauration de traitement immunosuppresseur dont l'efficacité n'est atteinte qu'après plusieurs mois. Une corticothérapie orale à faible dose (1 mg/kg/jour) et en décroissance peut donc être menée en relais du traitement de phase aigüe afin de couvrir le délai jusqu'à la pleine efficacité de certains traitements de fond. Cependant, du fait de ses effets secondaires fréquents et importants (prise de poids, diabète, dyslipidémie, ostéoporose, troubles ioniques, thromboses, hypertension artérielle, gastrite, infections, hypercorticisme), l'usage d'une corticothérapie de longue durée doit être réservée à des situations particulières et sur une durée la plus limitée possible.

Efficacité

Au sein des NMOSD, les données sur l'efficacité de la corticothérapie de longue durée sont limitées. Quelques études suggèrent une diminution du taux annualisé d'attaques (108,109).

Chez les sujets MOGAD ayant une forme récurrente, l'efficacité de la corticothérapie de longue durée sur la diminution du taux annualisé d'attaques a été montrée dans plusieurs travaux (53,110).

Les immunoglobulines intraveineuses

Efficacité

Dans une petite série rétrospective de 6 sujets NMOSD traités par cures d'IgIV mensuelles, une diminution du taux annualisé d'attaques de 0,75 à 0,15 a été constatée (111).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Dans les MOGAD, l'étude de Ramanathan *et al.* publiée en 2018, rapporte une rémission chez 4 sujets sur 7 traités par IgIV (110). Jarius *et al.* rapportent eux aussi le cas d'un sujet resté libre de nouvelle attaque pendant 23 mois, dont 12 après arrêt des cures (53).

Azathioprine

Principes

L'azathioprine (AZA) est un anti-métabolite, antagoniste de la purine, qui interfère avec la synthèse d'ADN des cellules à prolifération rapide, en particulier les lymphocytes et les granulocytes. L'AZA a un effet anti-prolifératif et immuno-suppresseur. La posologie est de 2-3 mg/kg/jour, et la période d'instauration de 6 à 12 mois. Durant cet intervalle, il est nécessaire de maintenir une couverture immuno-modulatrice grâce aux corticostéroïdes oraux. L'AZA est responsable d'effets secondaires fréquents, survenant chez 60% des patients, d'ordre gastro-intestinaux (cytolyse hépatique, nausées, vomissements), hématologiques (cytopénies, favorisées par une déficience congénitale en thiopurine méthyl-transférase) et infectieux. Les complications graves (leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), cancers cutanés) restent rares.

Efficacité

Dans les NMOSD, l'AZA permettait de prévenir les nouvelles attaques chez 37 à 57% des sujets. Le taux annualisé d'attaques dans la cohorte de la Mayo Clinic chutait de 2,20 à 0,52 chez ceux prenant plus de 2 mg/kg/jour, et passait de 2,09 à 0,82 chez ceux prenant moins de 2 mg/kg/jour, suggérant un effet dose-dépendant (112). Dans une autre étude, l'AZA permettait de diminuer le taux annualisé d'attaques de 1 à 0,51 et de diminuer l'EDSS moyen de 2,4 à 1,95. Dans ce travail, 54 % des sujets traités étaient en rémission à 1 an (113). Aucune différence d'efficacité selon le statut sérologique n'a été observée.

Dans les MOGAD, bien que les données disponibles soient issues de petites séries, l'AZA semblent offrir une efficacité médiocre, puisque sur 17 patients traités sur une durée médiane de 10 mois dans la cohorte de Jarius *et al.*, 82,4% ont eu au moins une nouvelle attaque, avec une médiane de 1,5 attaques par sujet (de 1 à 6 attaques par sujet) et un taux annualisé de 0,99 attaque (53). Bien que 40% de ces attaques soient survenues dans les 6 premiers mois, confirmant l'importance d'une corticothérapie concomitante, le taux annualisé d'attaques

demeurait élevé même au-delà de cette période. Dans une étude franco-espagnole publiée en 2019, sur 19 patients traités, l'AZA était associée à une réduction du taux annualisé d'attaques de 1,07 à 0,43 (114). De plus, 54,5 % des sujets sont restés libres de nouvelle attaque et aucun d'entre eux n'a eu de progression du handicap sous traitement. Ces données sont à nuancer par le nombre important d'arrêts de traitement en raison d'intolérance ou d'effets secondaires.

Mycophénolate Mofétil

Principes

Le Mycophénolate Mofétil (MMF), comme l'AZA, est un anti-métabolite, analogue de la purine, qui va inhiber la synthèse de guanosine par l'intermédiaire du blocage de l'inosine 5-monophosphate déshydrogénase, et interférer avec la prolifération lymphocytaire B et T. La dose initiale recommandée est de 500 mg deux fois par jour avec une augmentation de la dose toutes les 6 semaines jusqu'à une dose journalière entre 1500 et 3000 mg et l'obtention d'une numération lymphocytaire absolue cible de 1000 à 1500/ μ L (115). Une corticothérapie concomitante est généralement utilisée jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes cibles soit atteint. En ciblant davantage la guanosine que l'adénosine, les effets secondaires sont plus limités et sont essentiellement hématologiques (leucopénie), gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements) et septiques. Le risque néoplasique est faible et apparaît surtout lorsque le MMF est associé à d'autres immuno-suppresseurs.

Efficacité

Dans les NMOSD, plusieurs études suggèrent une bonne efficacité du MMF avec obtention d'une rémission chez 50 à 60% des sujets (115,116). Certains travaux, comparant le MMF à l'AZA, ont même constaté une efficacité légèrement supérieure du MMF en terme de taux annualisé d'attaques, associée à une meilleure tolérance (117,118). Dans une étude française du groupe NOMADMUS publiée en 2016, le taux annualisé d'attaques sous MMF diminuait de 0,88 en prétraitement à 0 sous traitement (119).

Chez les sujets MOGAD, l'étude de Cobo-Calvo *et al.* montrait sur 12 sujets traités, que le MMF était associé à une réduction du taux annualisé d'attaques de 1,20 à 0,23, l'absence de nouvelle attaque chez 72,7% des sujets et de progression du handicap dans 100% des cas (114). Parmi ces sujets, le motif dominant d'arrêt du traitement était le manque d'efficacité (4/12), et non l'intolérance ou les effets secondaires comme avec l'AZA.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

L'étude publiée par le groupe NOMADMUS était basée sur une population composée à la fois de NMOSD (n=65) et de MOGAD (n=5) (119). Dans ce travail rétrospectif, le MMF a permis une rémission chez 49 % des sujets et une stabilité, ou une diminution, du handicap chez 83 % d'entre eux. Le taux de rémission complète était de 46,7% parmi les sujets NMOSD séropositifs pour l'AQP4-IgG, 80% parmi les MOGAD, et 61,3% parmi les sujets NMOSD séronégatifs pour l'AQP4-IgG, soulignant l'intérêt du MMF, et cela quelque-soit le statut sérologique (120).

Rituximab

Principes

Le RTX est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, une protéine de surface des lymphocytes B matures. Le RTX entraîne une déplétion des lymphocytes B matures circulants, précurseurs des plasmocytes, et entraîne donc indirectement une diminution de la production d'anticorps. Le schéma d'instauration le plus couramment utilisé consiste en une perfusion de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines, ou alternativement en deux perfusions de 1000 mg à deux semaines d'intervalle, assurant une déplétion en lymphocytes B pendant 6 à 8 mois. En pratique, une nouvelle perfusion de 1000 mg est réalisée de manière systématique tous les 6 mois. Dans le cadre de la recherche, un monitoring du taux des lymphocytes B CD19+/CD20+, ou de celui des lymphocytes B mémoires CD27+, peut être réalisé pour adapter le rythme des perfusions à la reconstitution du pool cellulaire. Un dépistage des infections actives (tuberculose, hépatite B...), ainsi qu'une mise à jour du calendrier vaccinal, doivent être réalisés avant de débiter le RTX. L'effet indésirable le plus fréquent est la réaction anaphylactoïde à la perfusion (rash cutané, prurit, hyperthermie, céphalées) liée à la lyse des lymphocytes circulants et à la libération de cytokines. Cette réaction peut être prévenue par une prémédication. Les complications graves cardiovasculaires (arythmie, décompensation cardiaque) ou cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) sont rares. De plus, aucun cas de LEMP n'a été rapporté.

Efficacité

Dans la NMO, depuis la publication en 2005 d'une étude qui, pour la première fois, a montré une diminution du taux annualisé d'attaques chez 8 sujets traités, et compte tenu de son mécanisme d'action ciblé, le recours au RTX est fréquent (121). Des études rétrospectives comparant l'AZA, le MMF et RTX ont depuis montré la supériorité du RTX, permettant des

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

taux de rémission allant jusqu'à 83%, une diminution du taux annualisé d'attaques jusqu'à 0,1, et une réduction de l'EDSS moyen (108,113,122–124).

Chez les sujets MOGAD, au sein de la cohorte de Jarius *et al.*, le RTX a permis une rémission chez 3 des 9 sujets traités. Chez les 6 autres, des attaques sont survenues sous traitement, souvent précocement (53). Dans l'étude de Cobo-Calvo *et al.*, chez 30 sujets MOGAD, le RTX a permis une diminution du taux annualisé d'attaques de 1,08 à 0,43, et l'absence de nouvelle attaque ainsi que de progression du handicap chez 73,1 % et 88,5 % des individus (114).

Méthotrexate

Principes

Le MTX est un autre anti-métabolite, agissant comme un antagoniste des folates et entraînant une inhibition de la synthèse de l'ADN et l'ARN par l'intermédiaire du blocage de la dihydrofolate réductase. Le MTX qui présente à la fois des effets immuno-suppresseurs et anti-inflammatoires, a été étudié au sein des pathologies dysimmunitaires du SNC. Ses effets secondaires sont principalement gastro-intestinaux (cytolyse hépatique, diarrhée, vomissements) et hématologiques (cytopénies).

Efficacité

Dans les NMOSD, plusieurs études rétrospectives ont suggéré que le MTX à la dose hebdomadaire de 50 mg, en monothérapie ou en association avec les corticostéroïdes ou le cyclophosphamide, pouvait apporter une rémission dans environ 2/3 des cas, et une diminution du taux annualisé d'attaques chez 64 à 87% des sujets (125–127).

Dans les MOGAD, le MTX présente un profil d'efficacité intéressant bien que les données reposent sur de petits effectifs. Dans la cohorte de Jarius *et al.*, sur 6 patients et une période de suivi cumulé sous MTX de 22,5 années, seulement 5 attaques ont été dénombrées, faisant chuter le taux annualisé d'attaques à 0,22 (contre 0,95 dans la cohorte entière) (53).

Mitoxantrone

Principes

La Mitoxantrone (MITO) est un traitement antinéoplasique intercalant, inhibiteur de la topoisomérase II, qui va altérer les fonctions lymphocytaires B (sécrétion d'anticorps) et T (activation, sécrétion de médiateurs de l'immunité). La posologie est de 12 mg/m² de surface corporelle répétée tous les 1 à 3 mois. Les effets indésirables principaux sont la cardiotoxicité, apparaissant au-delà d'une dose cumulée de 72 mg/m², le risque de leucémie aigüe myéloïde (évalué à 0,4-0,5% à 5 ans) et les complications infectieuses.

Efficacité

Dans les NMOSD, la MITO est susceptible d'entraîner jusqu'à 70% de remission (128). Des événements indésirables graves observés dans ces petites cohortes, contrastent cependant avec ces résultats favorables.

Dans la cohorte de MOGAD de Jarius *et al.*, l'unique patient traité par MITO a présenté 5 attaques (3 MY et 2 NO) en 5 mois malgré 3 perfusions (53).

Tocilizumab

Principes

Le Tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL6, qui va induire le blocage des voies de signalisation de l'IL6, et donc de la survie des plasmocytes ainsi que de leur production d'IgG. La posologie est de 8 mg/kg en perfusion IV mensuelle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions à la perfusion, les manifestations gastro-intestinales (diarrhée, gastrite, cytolysé hépatique), les céphalées, les infections non graves (cystites récidivantes), mais sont dans la plupart des cas transitoires.

Efficacité

Deux études pilotes sur une population totale de 15 sujets NMO et NMOSD séropositifs pour l'AQP4-IgG, ont évalué l'efficacité du TCZ en adjonction à un autre traitement immuno-actif. Dans la première étude portant sur 7 sujets, le TCZ a permis une rémission chez 5 sujets, une réduction du taux annualisé d'attaques de 2,9 à 0,4, ainsi qu'une diminution du score EDSS

(129). Dans la seconde, portant sur 8 sujets, qui a étudié l'efficacité du TCZ sur une plus longue période (jusqu'à 51 mois), le TCZ a permis une rémission chez 3 patients, et une réduction majeure du taux annualisé d'attaques, passant de 4,0 à 0,4 sous traitement (130). Quatre des 8 attaques sous TCZ sont survenues au cours des 3 premiers mois et à une dose sous optimale pour la plupart (3/4). Une étude prospective comparant l'efficacité du TCZ à l'AZA est actuellement terminée et les résultats seront publiés dans les prochains mois (131).

Aucune étude n'a à ce jour étudié le rôle du TCZ dans les MOGAD.

2. Données prospectives

Inebilizumab

Principes

L'inebilizumab (INZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD19, entraînant la déplétion d'une large population cellulaire de la lignée lymphocytaire B qui exprime cette protéine membranaire, dont les plasmocytes produisant l'AQP4-IgG. Le schéma d'induction est de deux perfusions de 300 mg à 15 jours d'intervalle, sous couverture d'une courte corticothérapie orale. L'INZ s'administre par voie IV, et la posologie d'entretien est de 300 mg tous les 6 mois. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les épisodes infectieux (urinaires, oro-pharyngés), les symptômes douloureux (arthralgies, dorsalgies, céphalées) et les réactions à la perfusion. Un monitoring de la numération-formule sanguine est nécessaire afin de ne pas méconnaître l'installation de cytopénies profondes. L'apparition d'anticorps anti-INZ a été constatée dans un faible nombre de cas, et sera à rechercher en cas de perte d'efficacité.

Efficacité

Dans l'étude N-MOmentum, publiée en 2019, l'INZ en monothérapie dans les NMOSD permettait une diminution du risque de nouvelle attaque de 77% à 28 semaines comparativement au placebo (132). Dans la population entière, 12% des sujets traités ont présenté une attaque (contre 39% dans le groupe placebo), et une aggravation de l'EDSS a été moins souvent constatée dans le groupe INZ. La population était majoritairement composée de sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG (93%), limitant l'extrapolation des résultats à la population des séronégatifs. Considérant uniquement cette sous-population de sujets NMOSD séropositifs

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

pour l'AQP4-IgG, seulement 11% (18/161) des sujets sous INZ ont présenté une nouvelle attaque contre 42% (22/52) des participants dans le groupe placebo.

Parmi les sujets séronégatifs pour l'AQP4-IgG de cette étude, 7 (41%) étaient séropositifs pour la MOG-IgG, permettant quelques données préliminaires dans les MOGAD (132). Dans cette sous-population, 3 attaques sont survenues, exclusivement dans le bras INZ. Malheureusement en raison du faible effectif dans le bras placebo et de l'absence d'attaque, aucune donnée statistique sur l'efficacité de l'INZ n'a pu être obtenue.

Eculizumab

Principes

L'Eculizumab (ECZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine terminale du complément C5, bloquant son clivage en C5a, médiateur pro-inflammatoire, et C5b, qui va coordonner la formation du complexe d'attaque membranaire. L'ECZ s'administre par voie IV. L'instauration du traitement consiste en une dose hebdomadaire de 900 milligrammes pendant 4 semaines, relayée par une dose de 1200 milligrammes tous les 15 jours. Les effets indésirables les plus représentés sont les infections des voies aériennes supérieures et les céphalées. Le profil de tolérance semble globalement rassurant, toutefois un sur-risque d'infection à méningocoque rend la vaccination anti-méningococcique indispensable.

Efficacité

Dès 2013, une première étude portant sur des sujets NMOSD séropositifs pour l'AQP4-IgG avait suggéré une efficacité prometteuse de l'ECZ, mais sur un échantillon faible de 14 sujets (133). Puis en 2019, un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle et contre placebo, a confirmé l'efficacité de l'ECZ en adjonction (AZA, MMF ou corticothérapie orale) ou en monothérapie (24%), dans une population de 143 sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG (134). Dans ce travail, moins de nouvelles attaques sont survenues dans le groupe ECZ que dans le groupe placebo (3/96, 3% contre 20/47, 43%), entraînant une réduction significative du taux annualisé de nouvelle attaque (0,02 contre 0,35). Par ailleurs, dans le sous-groupe des sujets traités en monothérapie, aucune nouvelle attaque n'est survenue sous ECZ contre 7 dans le groupe placebo (0/21, 0% contre 7/13, 54%).

Il n'existe pas à ce jour de données sur l'ECZ dans les MOGAD.

Satralizumab

Principes

Le Satralizumab (STZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'IL6 sous ses formes solubles et membranaires, bloquant par sa liaison la cascade de l'IL6, voie centrale de la pathogénèse des NMOSD. Comparativement à d'autres anti-récepteurs à l'IL6, le STZ va se dissocier de sa cible d'une manière pH-dépendante, le rendant à nouveau capable de se lier sur une nouvelle cible et prolongeant ainsi sa $\frac{1}{2}$ vie plasmatique. Le STZ s'administre par voie sous cutanée. La posologie du STZ est de 120 milligrammes tous les 15 jours pendant 1 mois, puis de façon mensuelle. Ses effets secondaires rapportés sont de nature infectieuses et cutanées (réactions à la perfusion).

Efficacité

Dans les NMOSD, deux essais internationaux de phase 3 randomisés, en double aveugle et contre placebo, ont étudié le STZ, d'abord en adjonction d'une autre molécule parmi l'AZA, le MMF, ou une corticothérapie orale, puis en monothérapie (135,136). Dans ces travaux, le STZ a permis de diminuer significativement le risque de nouvelle attaque, quelque-soit le statut sérologique, en monothérapie comme en adjonction. Dans ces deux études, l'efficacité du STZ apparaissait plus importante chez les sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG que chez les sujets séronégatifs (137). En monothérapie, le STZ a permis une diminution du risque de nouvelle attaque de 55% comparativement au placebo. Au sein des 95 sujets de la cohorte, une rémission a été observée chez 72,1% des sujets traités contre 51,2% des sujets placebo au terme des 96 semaines de suivi. Aucune alerte de sécurité n'a été constatée.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Classe	Molécules
Corticostéroïdes	Prédnisone
Anti-métabolites	Azathioprine Mycophenolate mofetil Methotrexate
Agent intercalant	Mitoxantrone (anti-topoisomérase type II)
Anticorps monoclonaux	Rituximab (anti CD20) Tocilizumab (anti-récepteur à l'IL6) Satralizumab (anti-récepteur à l'IL6) Eculizumab (anti-complément C5) Inebilizumab (anti CD19)
Aphérèse	Échanges plasmatiques ou immunoadsorption
Traitements potentiels à l'étude	<u>Anti-complément</u> Inhibiteur de la C1 estérase <u>Anti-lymphocytes</u> Ublituximab (anti CD20) TanCART-19/20 (lymphocytes T anti CD19 et CD20) Bortezomib (inhibiteur de protéasome) <u>Anti-granulocytes</u> Sivelestat (anti-neutrophile) Cetirizine (anti-éosinophile) Ketolifen (anti-mastocyte) <u>Anti-AQP4</u> Aquaporumab <u>Restauration de la BHE</u> Bevacizumab (anti VEGF) <u>Diminution de la surexpression d'AQP4</u> Resverastrol (anti-oxydant) Atorvastatine Levetiracetam (anti-transport vésiculaire synaptique) Acetazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique)

Tableau 3 Principaux traitements de fond étudiés, ou en étude, dans les NMOSD et les MOGAD

Issu de Collongues et al, Drugs, 2019 (138).

VII. NOMADMUS

NOMADMUS est le nom d'un projet visant à constituer une cohorte et une base de données sur les NMOSD et les syndromes neurologiques apparentés, telles que les MOGAD. Celui-ci poursuit plusieurs objectifs épidémiologiques et biologiques :

- Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie des patients atteints de NMO aiguë de Devic (NOMAD) et de syndromes neurologiques apparentés (MOGAD...).
- Rechercher d'éventuels facteurs pronostiques (cliniques, biologiques et radiologiques voire génétiques).
- Évaluer les différentes stratégies thérapeutiques actuellement utilisées, afin de proposer des protocoles et des essais thérapeutiques structurés dans cette maladie rare.
- Améliorer les tests de détection de l'AQP4-IgG et de la MOG-IgG.
- Déterminer la valeur diagnostique des AQP4-IgG et MOG-IgG (sensibilité, spécificité, valeur prédictive) dans une cohorte représentative de l'activité clinique de routine.
- Déterminer la valeur prédictive des AQP4-IgG et MOG-IgG dans le risque de rechute et l'efficacité des traitements, dans différents sous-groupes de patients issus de la cohorte clinique.

Afin de répondre à ces objectifs, une biothèque (sang, sérum, LCR, tissus) a été créée au sein du centre de ressources biologiques Neurobiotec des Hospices Civils de Lyon.

VIII. État de la littérature

Au cours des NMOSD comme des MOGAD, une évolution vers une forme progressive est rare, et le handicap s'accumule en raison d'une mauvaise récupération des attaques. Dans les NMOSD, il a été estimé qu'au terme de 3 attaques médullaires, la majorité des sujets étaient confinés au fauteuil, et qu'une cécité survenait après 1,5 attaques de NO (139,140). Les MOGAD ne sont pas moins graves, puisque les NO sont responsables d'une cécité uni- ou bilatérale à long terme chez 25% des sujets, et les MY de déficits moteurs modérés à sévères altérant significativement la marche et l'équilibre chez 1 sujet sur 5 (53). Un traitement efficace des attaques est, par conséquent, décisif.

Si aujourd'hui, les traitements de fond ont indiscutablement montré leur capacité à réduire le taux de nouvelles attaques dans les NMOSD (107) et les MOGAD (53,110), les progrès concernant le traitement de phase aiguë des attaques sont plus restreints. Actuellement les attaques de NMOSD et MOGAD sont prises en charge comme n'importe quelle poussée inflammatoire du SNC, par corticostéroïdes à forte doses (MPIV) et échanges plasmatiques (EP), sans consensus à propos du délai de leur instauration ou des stratégies d'escalade thérapeutique.

Plusieurs travaux ont cherché à évaluer les différentes modalités de traitement en phase aiguë des attaques de NMO et NMOSD. Deux travaux publiés en 2009 et 2015, reposant sur des cohortes rétrospectives, ont comparé un traitement par MPIV seule à une association MPIV + EP sur des attaques de NMOSD séropositives et séronégatives pour l'AQP4-IgG (95,98). Ces études suggéraient qu'une intensification par EP, initiés au cours de la deuxième semaine en cas de non-réponse aux corticostéroïdes, dans les attaques les plus sévères (EDSS médian : 7,9 [2009] ; 7,75 [2015]), améliorait leur pronostic. L'évolution clinique était significativement meilleure dans le groupe MPIV + EP, quelque-soit le type d'attaque, le statut sérologique et le niveau de handicap antérieur. La diminution de l'EDSS médian était de 1,25 à 2,7 points dans le groupe MPIV + PE, contre 0,5 à 1,2 points dans le groupe MPIV seul.

En 2016, l'équipe de Kleiter *et al.* a publié une grande analyse rétrospective de 871 attaques de NMOSD (96). Les auteurs ont inclus tous les patients remplissant les critères de 2006 et les sujets AQP4-IgG positifs issus du registre allemand NEMOS. Leur critère principal de

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

jugement était la récupération clinique précoce à la suite de l'attaque. Trois groupes de récupération ont été définis : complète (RC), partielle (RP), ou nulle (RN) lorsqu'il n'y avait aucune amélioration (Figure 17). Dans ce travail, une RC a été constatée dans 19,1%, une RP dans 64,5%, et une NR dans 16,4% des cas. Bien que les stratégies thérapeutiques étaient hétérogènes (54 combinaisons identifiées), chaque étape d'escalade thérapeutique a amélioré la récupération, et en particulier diminué la proportion de NR. Les stratégies thérapeutiques les plus fréquentes étaient : MPIV seule (57,4%), MPIV puis EP (8,0%), 2 cures de MPIV (7,1%), EP seuls (6,0%), et 2 cures de MPIV suivies d'EP (2,7%). Parmi les 693 attaques ayant reçu un traitement par MPIV en première ligne, **17,0% ont montré une RC**, 65,4% une RP, et 16,2% une RN. Dans le groupe de 63 sujets ayant reçu les EP en première ligne, **30,1% ont montré une RC**, 50,8% une RP, et 17,5% une RN. Indépendamment des traitements administrés, la récupération était significativement plus favorable pour les NO isolées que pour les MY isolées ($p < 0,001$) ou l'association MY + NO ($p < 0,010$).

Les éléments suivants ont été identifiés comme prédicteurs indépendants de RC :

- L'âge (OR = 0,97, IC_{95%} = [0,95-0,99], $p = 0,011$)
- La présence d'une MY (OR = 0,38, 95% CI_{95%} = [0,21-0,70], $p = 0,002$)
- La RC d'une attaque précédente (OR = 6.85, IC_{95%} = [3,55-12,84], $p < 0,001$)
- L'usage des EP en première ligne (OR = 4,38, IC_{95%} = [1,54-12,50], $p < 0,006$).

Ni le sexe, ni le statut sérologique, ou la durée de la maladie n'étaient prédictifs de la RC.

Cependant, cette étude souffrait de plusieurs biais :

- Une inclusion basée sur les critères 2006 et la séropositivité AQP4-IgG, négligeant une grande partie des formes cliniques de NMOSD séronégatives, les sujets séropositifs pour la MOG-IgG et les doubles séronégatifs.
- Un recueil limité des caractéristiques paracliniques des attaques.
- Une définition subjective de la récupération, non basée sur l'EDSS.
- Des facteurs confusionnels (à l'évaluation de l'efficacité des traitements de phase aigüe), constitués par la possible coexistence d'un traitement de fond et par une histoire antérieure de la maladie très variable.

Désormais, plusieurs études rétrospectives suggèrent que le délai de mise en route des traitements de phase aigüe joue un rôle central dans leur efficacité, et les données soulignant

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

l'importance d'une initiation urgente et prioritaire des EP en cas d'attaque sévère s'accroissent. Plusieurs équipes ont observé que le taux de RC diminuait de manière inversement proportionnelle à l'augmentation du délai d'instauration des EP (Figures 16 et 17) (98,141,96,142,143). Néanmoins, le fait que la plupart de ces travaux ne prenaient en considération ni les NMOSD séronégatives pour l'AQP4-IgG, ni les MOGAD, ni l'existence de traitements de fond immunoactifs lors des attaques, dessine les limites de la généralisation de leurs conclusions, et rend nécessaire des études complémentaires.

Considérant ces données et prenant le parti du clinicien, nous avons décidé d'étudier uniquement les 1^{ère} attaques évocatrices de NMOSD et de MOGAD, au moment où le diagnostic est incertain, le statut sérologique encore inconnu, mais dont l'efficacité de la prise en charge est susceptible d'avoir un impact déterminant sur les capacités fonctionnelles futures du patient.

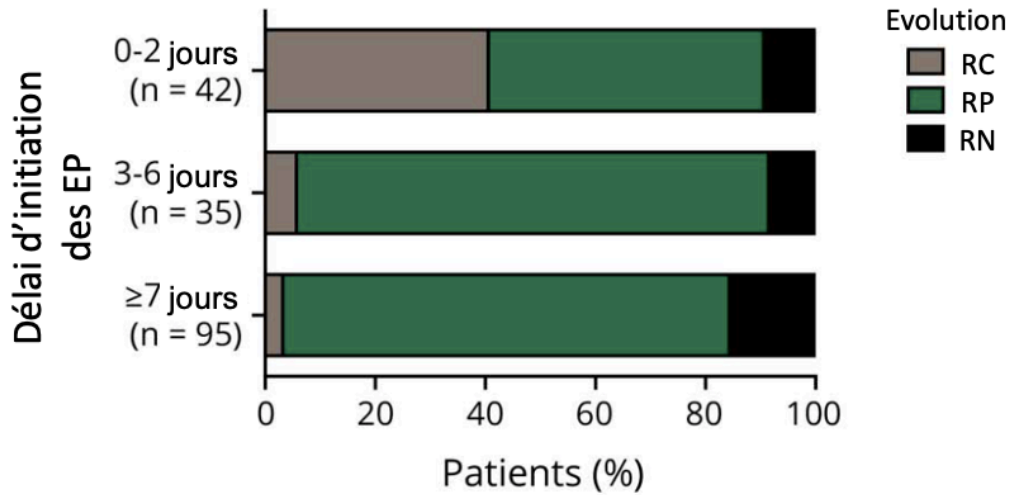


Figure 15 Évolution clinique précoce de 105 sujets pour un total de 207 attaques en fonction du délai d'initiation des EP. RC obtenue seulement lorsque les échanges plasmatiques ont été instaurés précocement. Aucune RC n'a été retrouvée lorsque le délai d'instauration des EP dépassait 20 jours. EP : échanges plasmatiques ; RC : récupération complète ; RP : récupération partielle ; RN : récupération nulle.

Issue de Kleiter et al, 2018

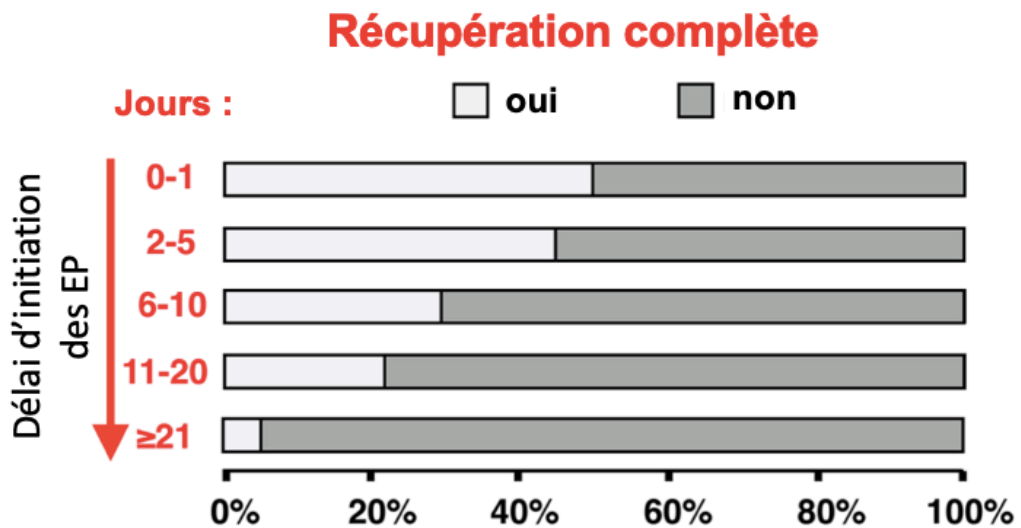


Figure 16 Évolution clinique de 60 sujets présentant une attaque sévère définie par une EDSS ≥ 4 en fonction du délai d'instauration des EP. EP : échanges plasmatiques.

Issu de Bonnan et al, 2018

Objectif

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Nous avons choisi d'analyser les premières attaques de patients NMOSD et MOGAD issus du registre français NOMADMUS afin d'identifier les facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois.

Matériel et méthodes

A. Collecte des données

Nous avons étudié rétrospectivement les sujets issus du registre français NOMADMUS où sont collectées les données des sujets NMOSD et MOGAD, obtenues grâce à la coopération de nombreux centres sur le territoire français (144).

Afin d'assurer la qualité des données, une fiche d'évaluation prédéfinie a été utilisée (cf annexes). Pour chaque sujet nous avons collecté les informations démographiques, la date et les caractéristiques des différentes attaques, les données sur le traitement de phase aiguë et le traitement de fond à long terme, ainsi que l'évolution clinique. Les données ont été collectées soit par un neurologue local pour 7 centres, soit par un neurologue se déplaçant dans les différents centres pour Toulouse, Marseille, Lille et Rouen.

L'évolution a été jugée grâce à un score, basé sur l'échelle clinique EDSS (*Figure 17*), recueilli à la phase initiale de l'attaque, avant l'instauration du traitement, puis 6 mois plus tard (6mEDSS) (145).

Une attaque était définie par un déficit neurologique de novo s'installant progressivement et durant au moins 24h, en l'absence d'hyperthermie. Deux attaques étaient considérées comme distinctes si elles étaient séparées d'au moins 30 jours.

Une ligne de traitement était définie par n'importe quelle modalité thérapeutique instaurée dans le but de promouvoir la récupération. Nous avons collecté la posologie et la chronologie d'instauration pour chaque ligne de traitement lorsque ces informations étaient disponibles. L'escalade thérapeutique était définie comme une combinaison de traitements de phase aiguë administrés de façon séquentielle dans le but d'améliorer les symptômes d'une seule et même attaque.

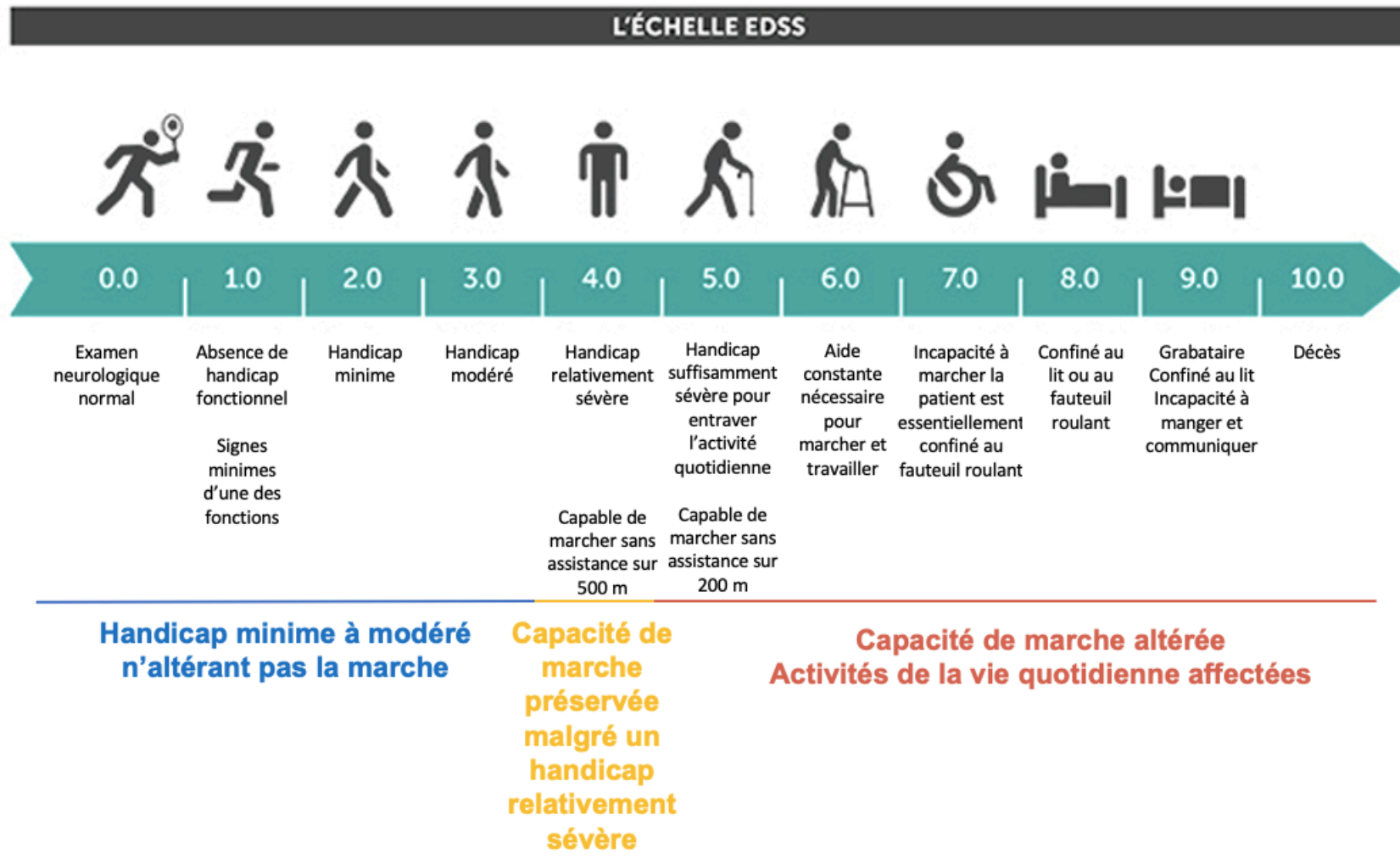


Figure 17 Echelle EDSS simplifiée (Expanded Disability Severity Scale). Le score EDSS est fondé sur l'examen de 8 systèmes fonctionnels, divisées en 4 majeurs (pyramidal, cérébelleux, sensitif et tronc cérébral) et 4 mineurs (visuel, sphinctérien, mental et autres).

Issu de Kurtzke et al, 1983.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus des sujets remplissant les critères IPND révisés de 2015 de NMOSD ou ayant une présentation clinique typique de NMOSD avec une séropositivité pour l'anticorps MOG-IgG.

Pour chaque attaque, afin d'écartier l'influence de traitements immunoactifs et de déficits neurologiques préexistants, nous avons uniquement étudié la première attaque pour une localisation, ou topographie, donnée parmi les atteintes médullaires (MY), optiques (NO), du tronc cérébral (syndrome aigu du tronc cérébral), encéphalique (syndrome encéphalique aigu), isolées ou en association. L'attaque était exclue si un traitement immunoactif avait été reçu par le sujet dans les 6 mois précédents.

Les tests sérologiques ont été réalisés grâce à la méthode de référence du CBA et devaient être effectués pour chacun des 2 auto-anticorps (AQP4-IgG et MOG-IgG) afin que nous puissions classer les sujets en 3 groupes : les sujets séropositifs pour l'anticorps AQP4-IgG (gpAQP4), les sujets séropositifs pour l'anticorps MOG-IgG (gpMOG), et les sujets séronégatifs pour les deux anticorps (doubles séronégatifs, ou gpDSN).

Toutes les IRM et les fonds d'œil ont été collectés s'ils avaient été réalisés durant les 3 mois suivant le début de l'attaque.

Le suivi devait être d'au moins 6 mois afin de recueillir notre critère de jugement principal.

Toutes les données ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers cliniques des patients. En respect de la législation française tous les patients ont donné leur consentement éclairé et la collecte des données a été approuvée par la CNIL.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

	<u>Kleiter et al. 2015 & 2018</u>	<u>Seok et al. 2016</u>	<u>Notre étude</u>
Population	Critères NMO de 2006	NMOSD séropositive pour l'AQP4-IgG	Critères NMOSD IPND de 2015 / MOGAD avec attaque typique de NMOSD
Critère de jugement	Score EDSS à court terme (absence de délai explicite)	Score EDSS à 1 an	Score EDSS à 6 mois
Caractéristiques des attaques	Toutes les attaques pour chaque sujet Informations sur la topographie	Informations sur la topographie	Uniquement la première attaque pour une localisation donnée
Traitement de fond	Non collecté	Pas d'information sur le moment de l'instauration	Pas de traitement immunoactif au cours des 6 mois précédents l'attaque

Tableau 4 Tableau comparatif des méthodes des principales études ayant étudié les facteurs prédictifs de l'évolution des attaques de NMO et NMOSD par rapport à ce travail.

C. Les 2 définitions de l'évolution clinique

En se basant sur le score EDSS recueilli 6 mois après l'attaque, nous avons utilisé deux définitions différentes afin de classer chaque attaque parmi 3 groupes évolutifs.

La 1^{ère} définition

La 1^{ère} définition repose sur les 3 groupes définis dans l'étude de Kleiter *et al.* publiée en 2015 (96). Le statut évolutif était défini comme tel (*Figure 18*) :

- Récupération complète (RC) lorsque le score EDSS à 6 mois revenait à la valeur du score EDSS avant l'attaque
- Récupération partielle (RP) lorsque la récupération était incomplète
- Absence de récupération (récupération nulle, RN) lorsqu'il n'y avait pas d'amélioration ou une détérioration clinique.

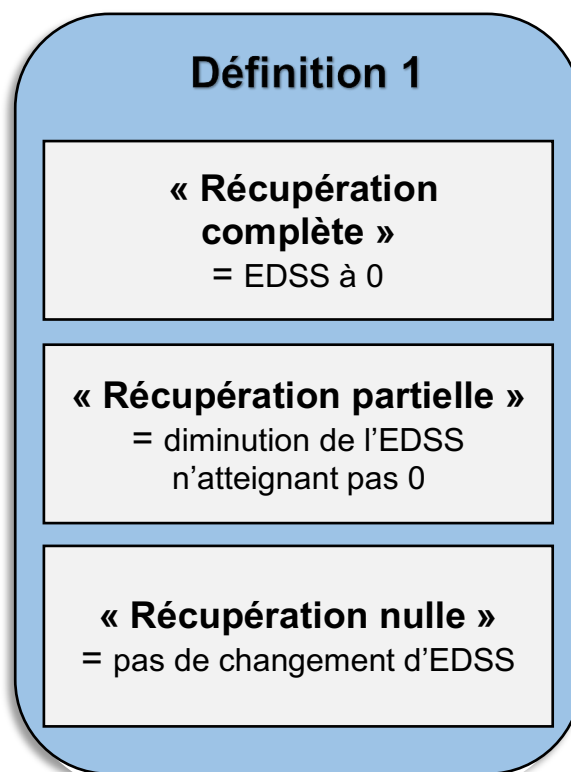


Figure 18 Classification des 3 groupes d'évolution clinique à 6 mois dans la 1^{ère} définition

Issue de l'étude de Kleiter *et al.*, 2015

La 2^{ème} définition

La 2^{ème} définition a été conçue pour évaluer plus précisément l'évolution fonctionnelle. Considérant l'hétérogénéité des situations existantes et cachées dans le groupe RP de la 1^{ère} définition, induisant une approximation importante, nous avons souhaité créer un outil d'évaluation du handicap plus pertinent et plus sensible à des modifications cliniques plus discrètes (*Figure 19*).

En se basant cette fois sur la différence du score EDSS entre le nadir de l'attaque et 6 mois (Δ EDSS), nous avons classé l'évolution des attaques là aussi selon 3 groupes :

- Bons répondeurs (BR), lorsqu'il existait une amélioration fonctionnelle significative, définie par une diminution du score EDSS à 6 mois d'au moins 2 points si le score EDSS au nadir était ≥ 3 , et d'au moins 1 point si le score EDSS au nadir était < 3 .
- Mauvais répondeurs (MR) lorsque le score EDSS à 6 mois diminuait par rapport à l'EDSS au nadir mais au-dessous des seuils définissant le groupe BR.
- Non répondeurs (réponse nulle, RN) lorsque les attaques n'avaient pas présenté d'amélioration à 6 mois, englobant stabilité et dégradation.

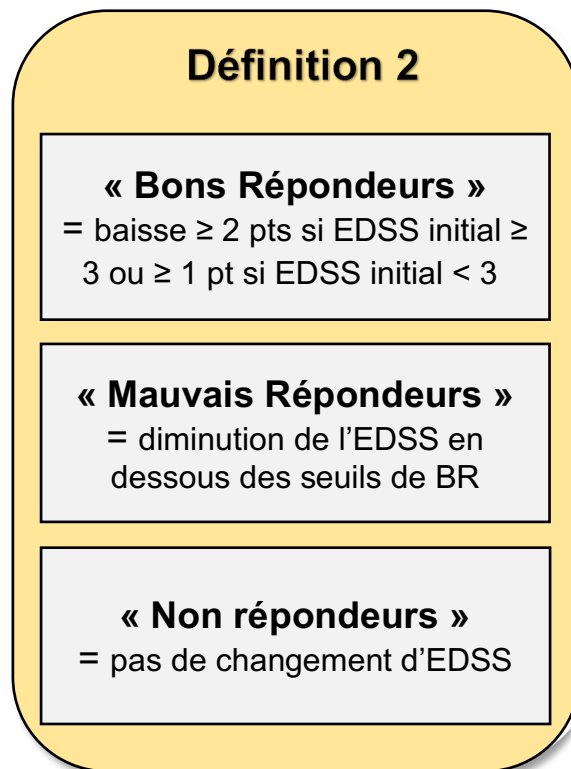


Figure 19 Classification des 3 groupes d'évolution clinique à 6 mois dans la 2^{ème} définition Originale de notre étude.

D. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (version 3. 5. 0) et Rstudio comme interface graphique.

Les variables qualitatives sont présentées comme nombre (pourcentage), et les variables quantitatives, sauf si autrement spécifié, sont présentées comme moyenne \pm écart-type (ds).

La comparaison entre les populations gpAQP4 et gpMOG ont été réalisées par :

- Test du χ^2 pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher quand les conditions de validité pour le test du χ^2 n'étaient pas remplies)
- Test de Student pour les variables quantitatives

Concernant l'ensemble de la cohorte NMOSD et MOGAD, des modèles de régression linéaire multinomiales ont été utilisés afin d'étudier l'influence des différentes variables d'intérêt, d'une part sur l'évolution clinique à 6 mois (6mEDSS) ajustée sur le score EDSS initial, et d'autre part sur l'évolution clinique à 6 mois selon nos 2 définitions.

Pour 4 sous-groupes dont l'effectif était suffisant (gpAQP4, gpMOG, groupe des myélites aiguës et groupe des névrites optiques), des modèles de régressions linéaires multinomiales ont été utilisés afin d'étudier l'influence des différentes variables d'intérêt sur l'évolution clinique à 6 mois (6mEDSS) ajustée sur le score clinique EDSS initial.

Les analyses multivariées ont été ajustées sur l'âge et le genre, et nous avons considéré dans le modèle uniquement les variables ayant une p-value inférieure à 0,20 dans l'analyse univariée.

Pour tous les tests le seuil de significativité statistique retenu était de p-value $< 0,05$.

Résultats

A. Caractéristiques de la population des sujets NMOSD et MOGAD.

Les caractéristiques démographiques de la population sont reportées dans le *Tableau 5*.

Nous avons collecté et inclus 211 attaques chez 183 sujets (1,15 attaque par sujet) issus de 11 centres. Au sein de cette population, 144 sujets (78,7%) remplissaient les critères IPND 2015 pour les NMOSD et 39 (21,3%) avaient une présentation clinique typique de NMOSD associée à une séropositivité MOG-IgG sans remplir strictement les critères IPND 2015.

Spécificités liées au sérotype : AQP4-IgG contre MOG-IgG

Plusieurs caractéristiques démographiques étaient significativement différentes entre le gpAQP4 et le gpMOG. En effet, un âge plus élevé au moment de l'attaque était observé dans le gpAQP4 ($p = 0,02$) ainsi qu'une prédominance féminine ($p < 0,001$).

Les MY isolées étaient plus fréquentes dans le gpAQP4 (54,5% vs. 25,4%) alors que les NO isolées prédominaient dans le gpMOG (52,2% vs. 28,1%) ($p = 0,002$) (*Figure 20*).

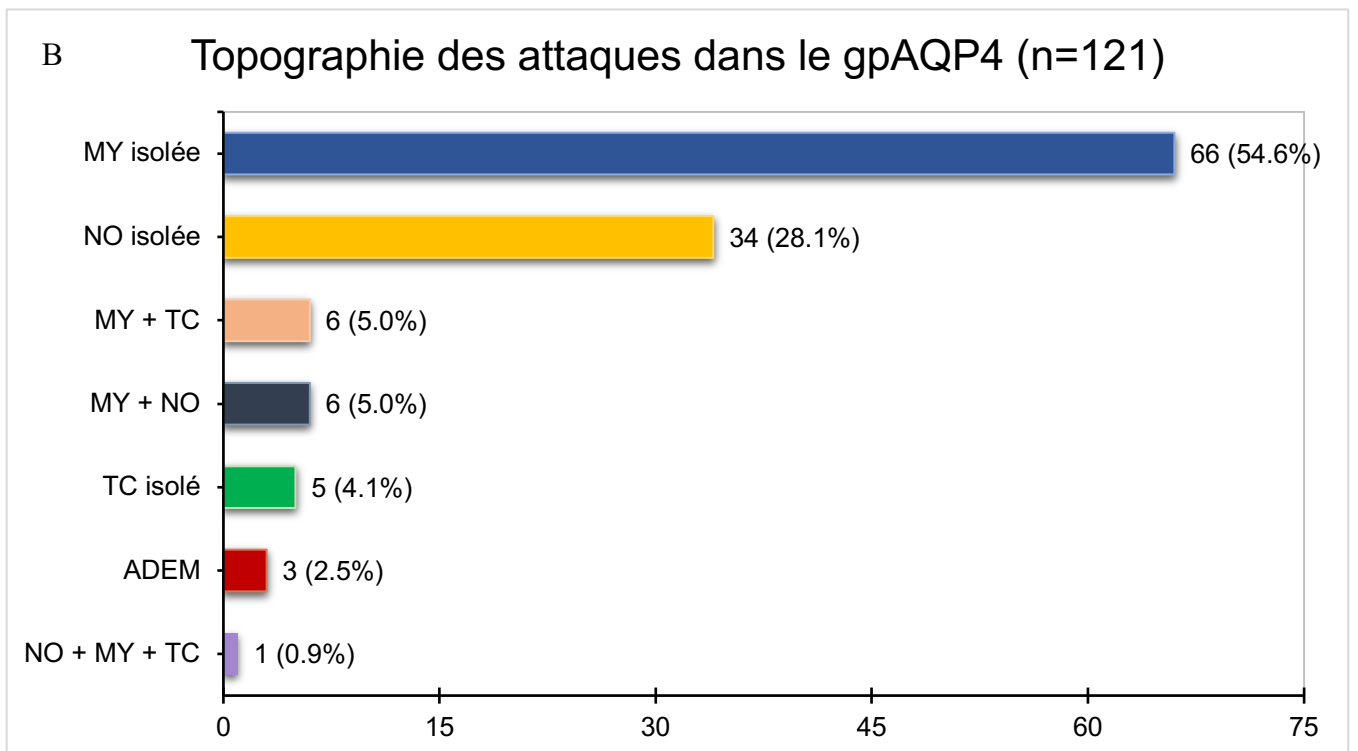
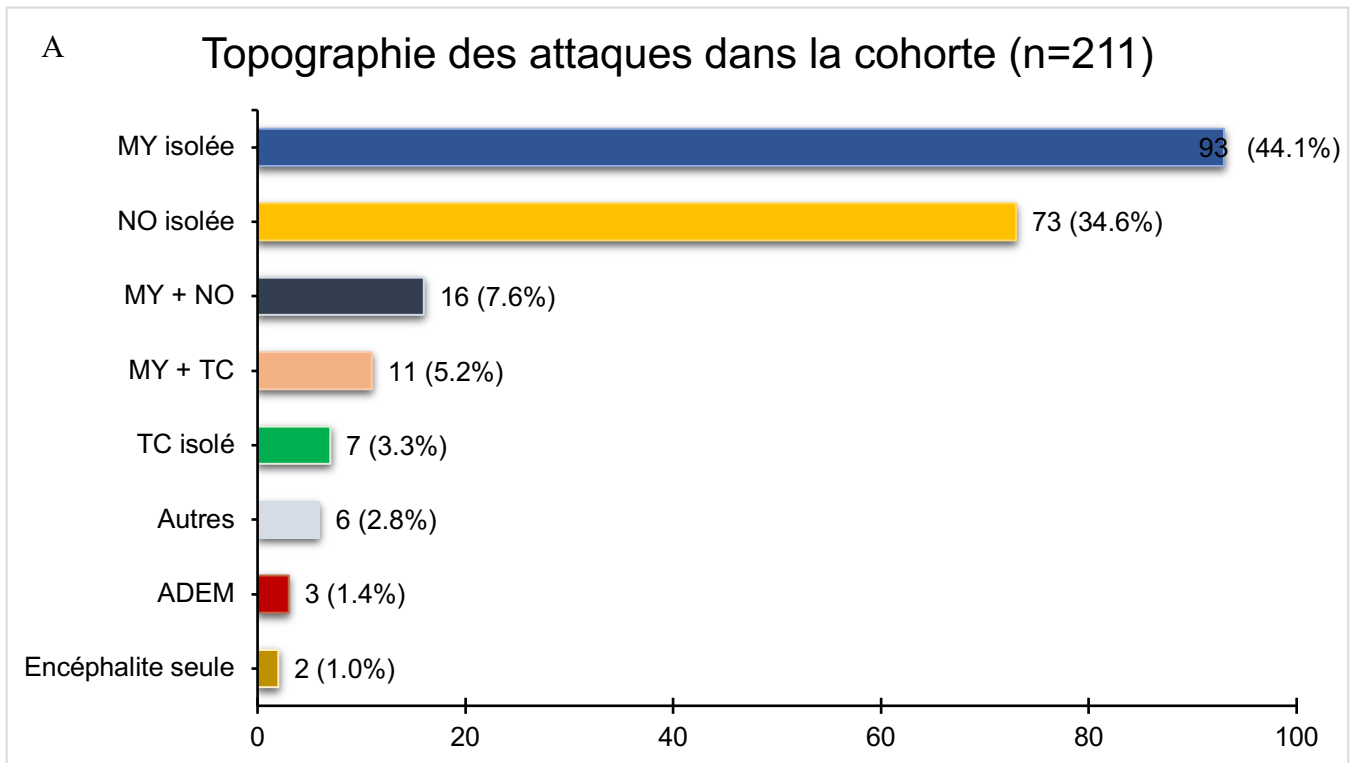
Sur le versant thérapeutique, les sujets du gpAQP4 ont plus fréquemment reçu des EP (36,7% vs. 28,8%) et des cures itératives de MPIV à forte dose (10,8% vs. 1,5%), alors que les sujets du gpMOG avaient plus souvent été traités par une seule cure de MPIV à forte dose (60,6% vs. 49,2%) ($p = 0,02$) (*Tableau 5*).

Distribution des attaques

La distribution des différentes attaques au sein de la population et de chaque sous-groupe sérologique est présentée dans la *Figure 20*.

MY et NO étaient associées à un autre site lésionnel respectivement dans 11,4% ($n = 24$) et 10,9% ($n = 23$) de l'ensemble des attaques.

L'association lésionnelle la plus fréquente était l'association MY + NO ($n = 16$, 7,6%). Le groupe « autres », regroupant les associations les moins fréquentes, était constitué par 4 NO + MY + TC (1,9%), 1 NO + TC (0,5%), 1 NO + atteinte encéphalique (0,5%). Trois cas de pseudo-ADEM ont été collectés (1,4%), toutes dans le gpAQP4.



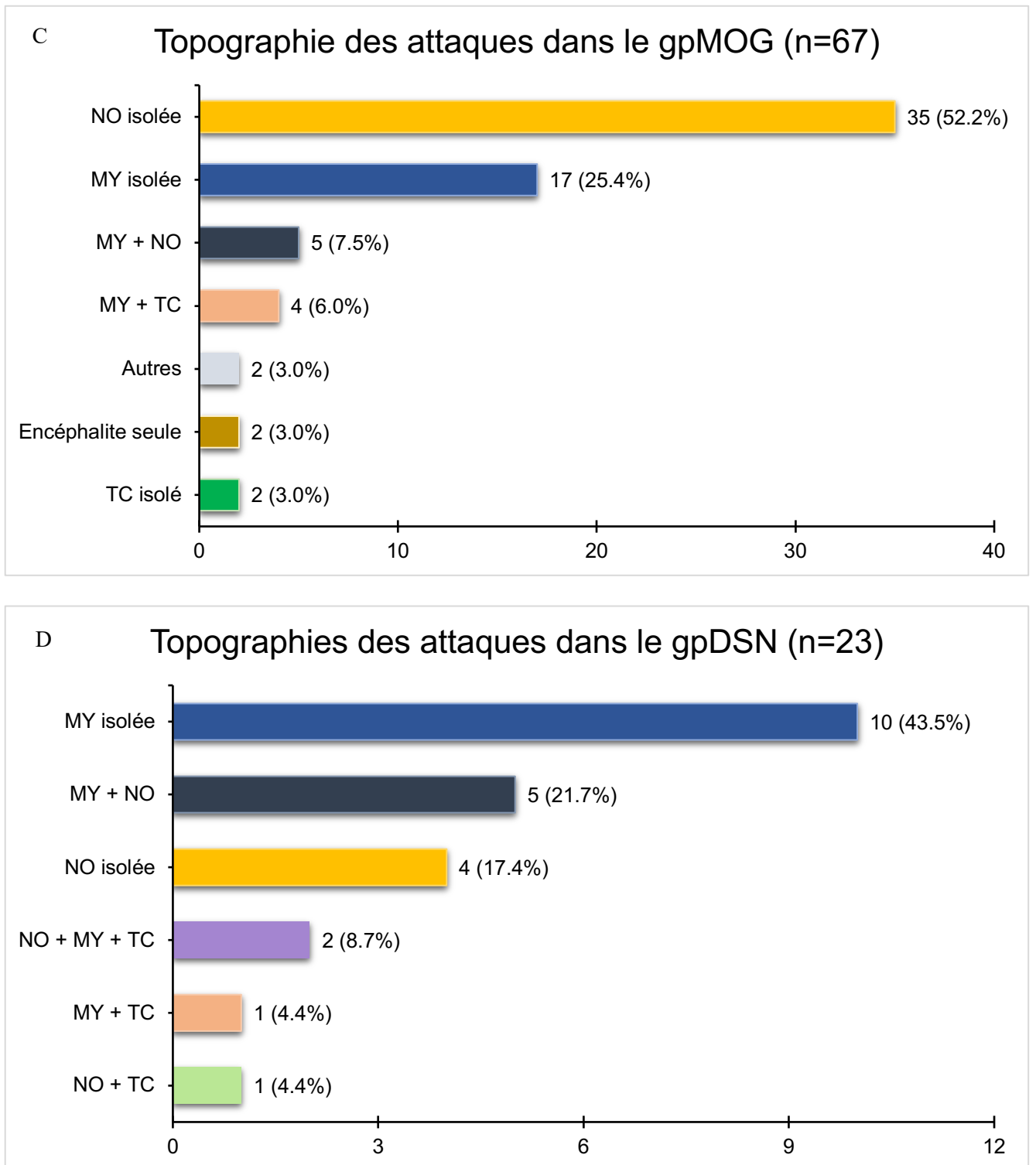


Figure 20 Distribution des attaques au sein de la population.

A : Cohorte entière ; B : gpAQP4 ; C : gpMOG ; D : gpDSN

Sévérité clinique des attaques

Le score EDSS médian au nadir de l'attaque était de 5,0 points (min-max [1,0 ; 9,5]), attestant de la sévérité globale des attaques.

L'évolution des scores EDSS entre le nadir et 6 mois pour l'ensemble des attaques comme pour celle de chaque sous-groupe sérologique est présentée dans le *Tableau 5*.

La sévérité initiale des MY isolées était plus importante dans le gpAQP4 que dans le gpMOG (respectivement 7,0 [1,0 ; 9,5] contre 4,0 [1,0 ; 9,0]), alors que l'inverse était observé pour les NO isolées (respectivement 3,5 [1,0 ; 5,0] contre 4,0 [1,0 ; 5,0]), ainsi que pour l'association MY + NO (4,5 [1,0 ; 8,0] contre 8,0 [3,0 ; 8,0]).

La *Figure 21* présente le Δ EDSS dans les 3 différents sous-groupes sérologiques, et les 2 principaux sous-groupes d'attaque (MY et NO isolées).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

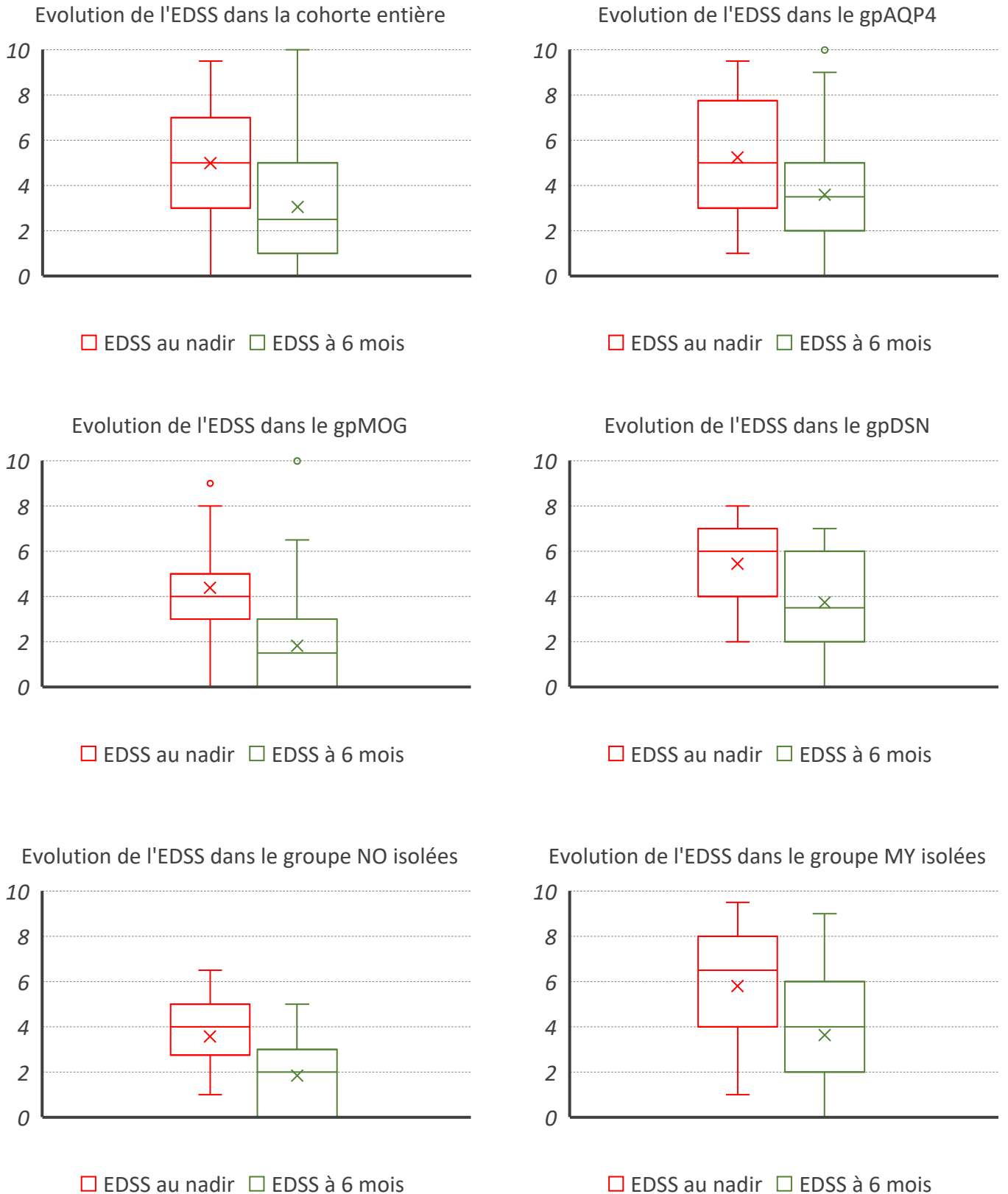


Figure 21 Δ EDSS (EDSS au nadir en rouge et EDSS à 6 mois en vert) dans la population globale et les principaux sous-groupes. A : cohorte entière ; B : gpAQP4 ; C : gpMOG ; D : gpDSN ; E : groupe des NO isolées ; F : groupe des MY isolées.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

	Cohorte	gpAQP4	gpMOG	gpDSN
a. Patients, n	183	104	60	19
Sexe, n (%)				
Femme	126 (68,9)	88 (84,6)	32 (53,3)	10 (52,3)
Homme	57 (31,1)	16 (15,4)	28 (46,7)	9 (47,4)
Rapport femme/homme	2,2	5,5	1,1	1,1
Age médian au début de la maladie, années [min-max]	38,5 [13-80]	41,1 [15-80]	35,5 [14-75]	33,6 [13-64]
b. Attaques, n	211	121	67	23
Age moyen lors des attaques, années (ds)	38,4 (15,1)	40,8 (15,5)	35,6 (14,5)	33,8 (12,8)
Modalités de traitement				
➤ Première ligne				
Attaques, n	199	116	61	22
Délai d'initiation, jours (ds)	14,3 (18,0)	15,2 (18,3)	11,9 (13,1)	16,4 (26,1)
MPIV, n	193	115	58	20
Posologie moyenne, grammes (ds)	5,1 (2,8)	5,6 (3,5)	4,7 (2,4)	4,1 (2,0)
EP, n	3	1	0	2
Nombre moyen d'EP/patient (ds)	7,5 (6,4)	5,5 (3,0)	///	7,5 (6,4)
IgIV, n	1	0	1	0
➤ Deuxième ligne				
Attaques, n	94	60	22	12
Délai depuis la 1ère ligne, jours (ds)	17,2 (20,2)	16,3 (14,8)	10,3 (8,7)	33,6 (41,0)
MPIV, n	24	16	3	5
Posologie moyenne, grammes (ds)	4,5 (2,3)	4,5 (2,6)	6,0 (1,4)	3,9 (1,3)
EP, n	66	40	19	7
Nombre moyen d'EP/patient (ds)	7,8 (4,6)	8,1 (5,4)	7,6 (3,3)	7,1 (2,3)
IgIV, n	4	4	0	0
➤ Troisième ligne				
Attaques, n	12	8	0	4
Délai depuis la 2ème ligne, jours (ds)	15,9 (22,4)	8,5 (9,1)	///	30,8 (34,7)
MPIV, n	7	5	0	2
Posologie moyenne, grammes (ds)	5,9 (2,7)	5,4 (2,4)	///	7,0 (4,2)
EP, n	4	3	0	1
Nombre moyen d'EP/patient (ds)	10,0 (4,8)	10,3 (5,8)	///	9,0 (0,0)
IgIV, n	1	0	0	1
EDSS				
EDSS au nadir, médiane [min-max]	5,0 [1,0 ; 9,5]	5,0 [1,0 ; 9,5]	4,0 [1,0 ; 9,0]	6,0 [2,0 ; 8,0]
EDSS à 6 mois, médiane [min-max]	2,5 [0 ; 10,0]	3,5 [0 ; 10,0]	1,5 [0 ; 10,0]	3,5 [0 ; 7,0]
Délai moyen d'initiation des EP, jours (ds)	26,3 (26,4)	26,6 (22,4)	19,8 (14,2)	38,3 (52,2)

Tableau 5 Caractéristiques initiales des patients (a) et des attaques (b). gpAQP4 : NMOSD séropositive pour l'AQP4-IgG, gpMOG : MOGAD, gpDSN : NMOSD séronégative pour l'AQP4-IgG et la MOG-IgG. MPIV: méthyl-prednisolone intra veineuse; EP: Echanges Plasmatique; IgIV : Immunoglobulines intra veineuses.

Caractéristiques des myélites aiguë (MY)

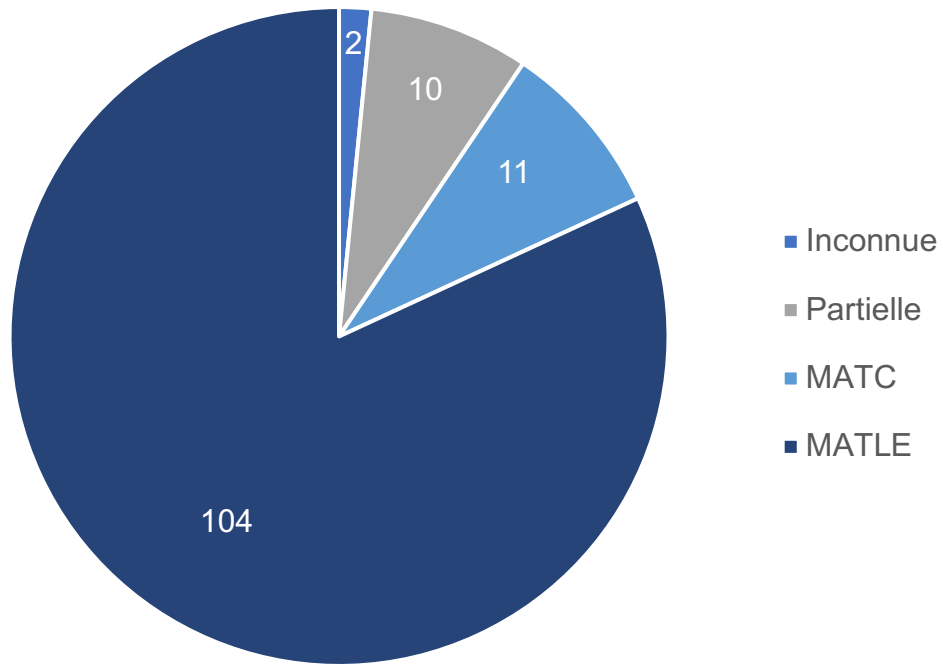
Les données cliniques concernant les MY isolées sont résumées dans le Tableau 6.

Les caractéristiques IRM des MY dans la population globale et les différents sous-groupes sérologiques sont présentées dans les *Figures 22 à 25*.

Les données d'imagerie révélait une atteinte prédominante de la région cervico-thoracique (n = 47/127, 37,0%), puis de la région thoracique seule (n = 32/127, 25,2%), de la région cervicale seule (n = 21/127, 16,5%) et de la région cervico-thoraco-lombaire (n = 14/127, 11,0%). Les autres topographies, comme les MY de topographie bifocale ou les lésions du cône médullaire, représentaient 7,1% de l'ensemble des MY.

La majorité des MY présentaient un aspect évocateur de MATLE (n = 98/127, 77,2%), et cet aspect radiologique était majoritairement présent à travers tous les groupes sérologiques : 70,4% dans le gpMOG, 78,1% dans le gpAQP4 et 83,3% dans le gpDSN.

Caractéristiques des atteintes médullaires (n=127)



Topographies des atteintes médullaires

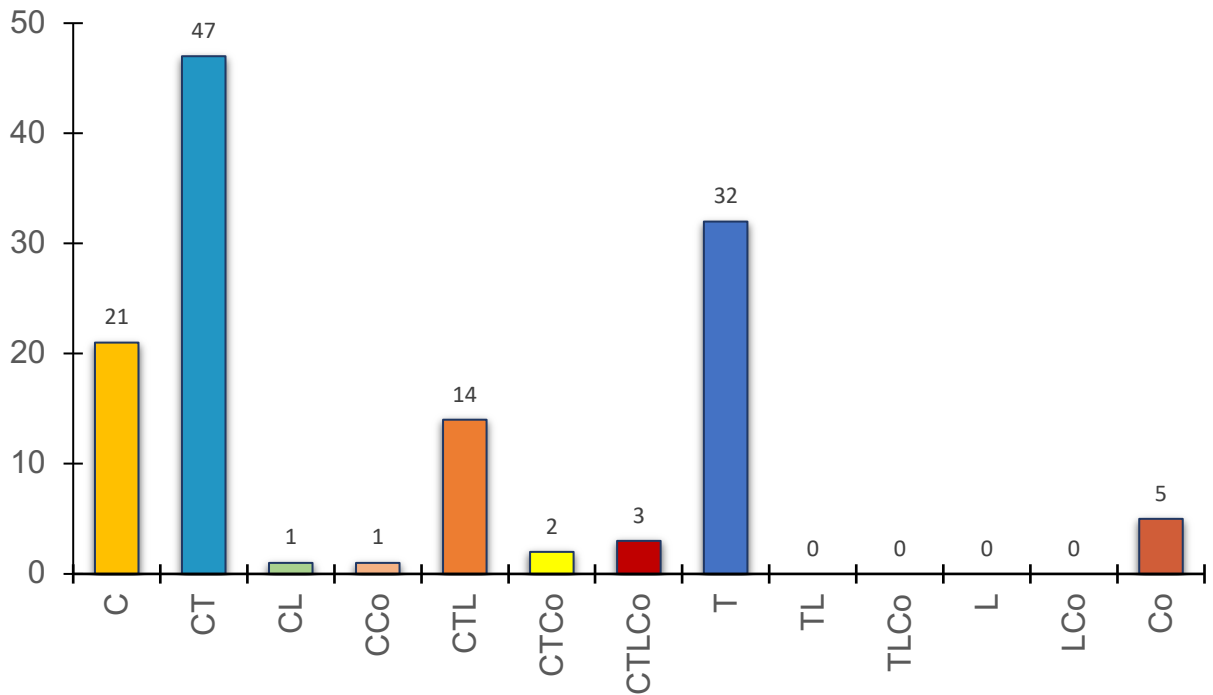
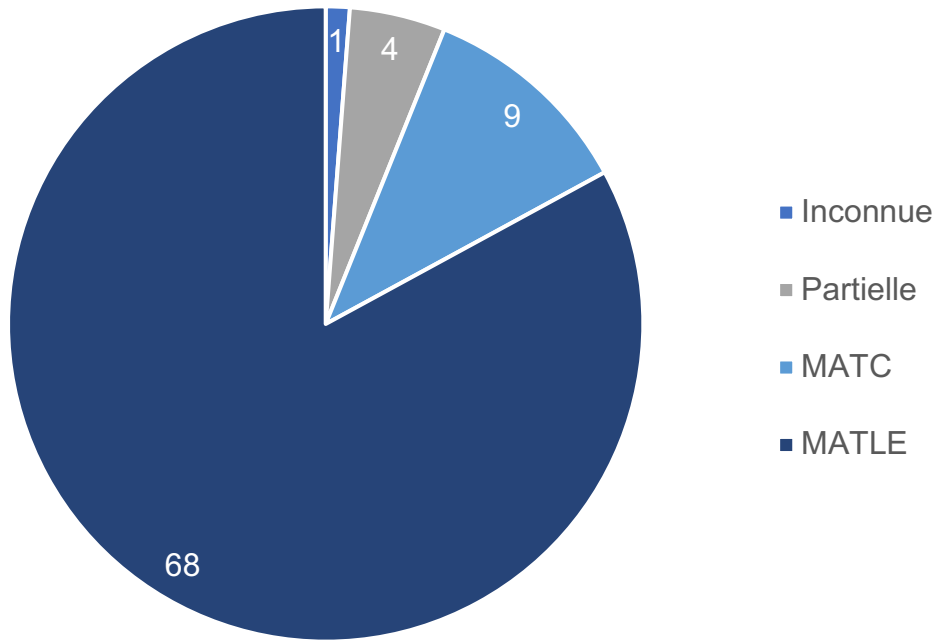


Figure 22 Topographie des MY dans la cohorte entière. C : cervicale, T : Thoracique, L : Lombarie, Co : Cône.

Myélites dans le gpAQP4 (n=82)



Topographie des myélites dans le gpAQP4

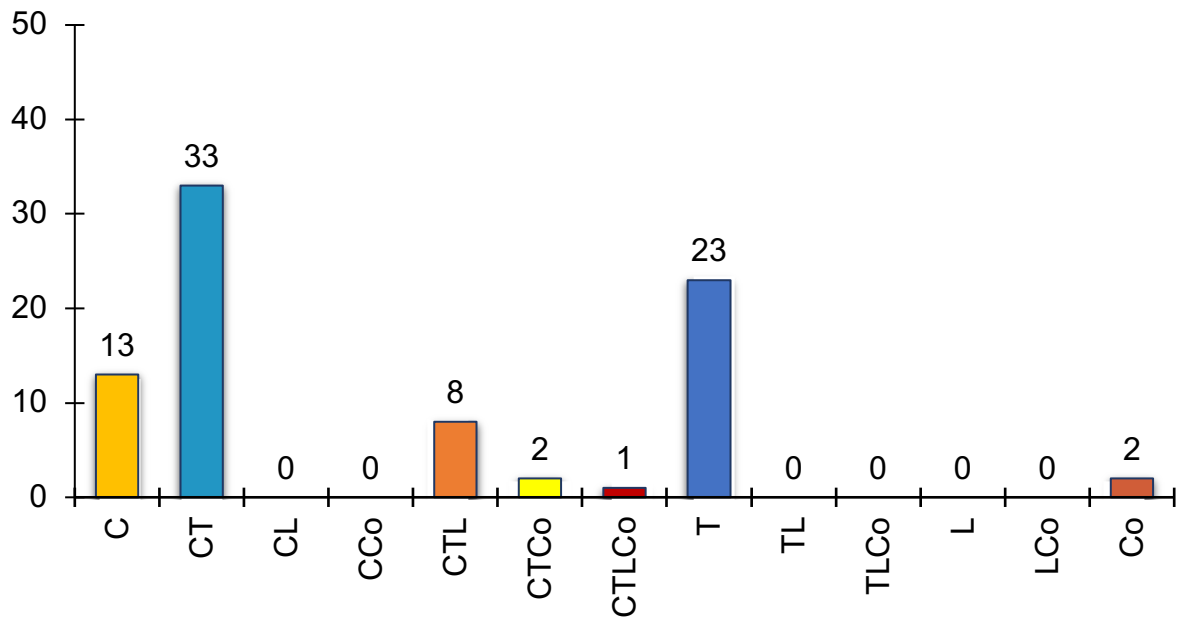
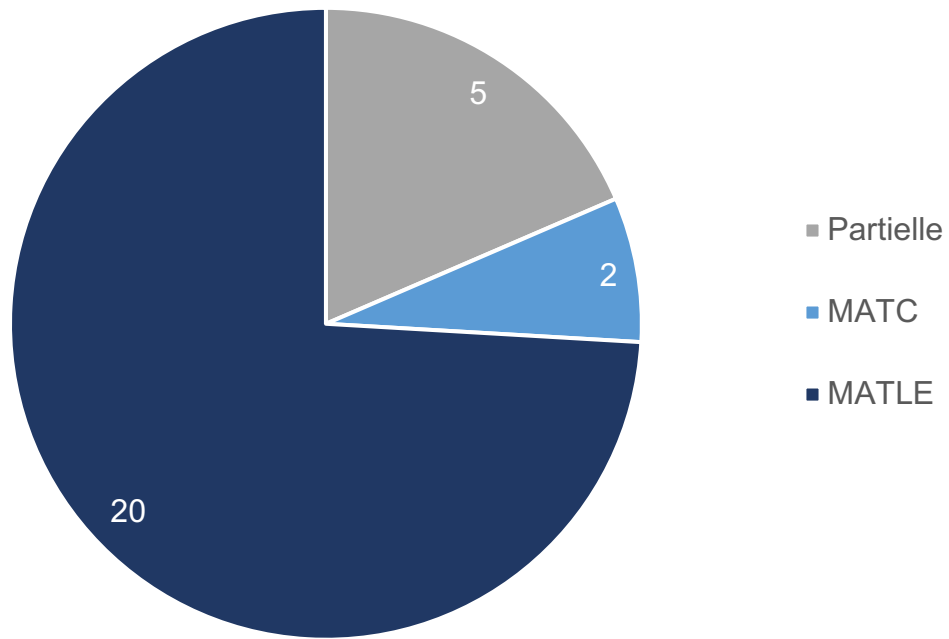


Figure 23 Topographie des MY dans le gpAQP4. C : cervicale, T : Thoracique, L : Lominaire, Co : Cône

Myélites dans le gpMOG (n=27)



Topographie des myélites dans le gpMOG

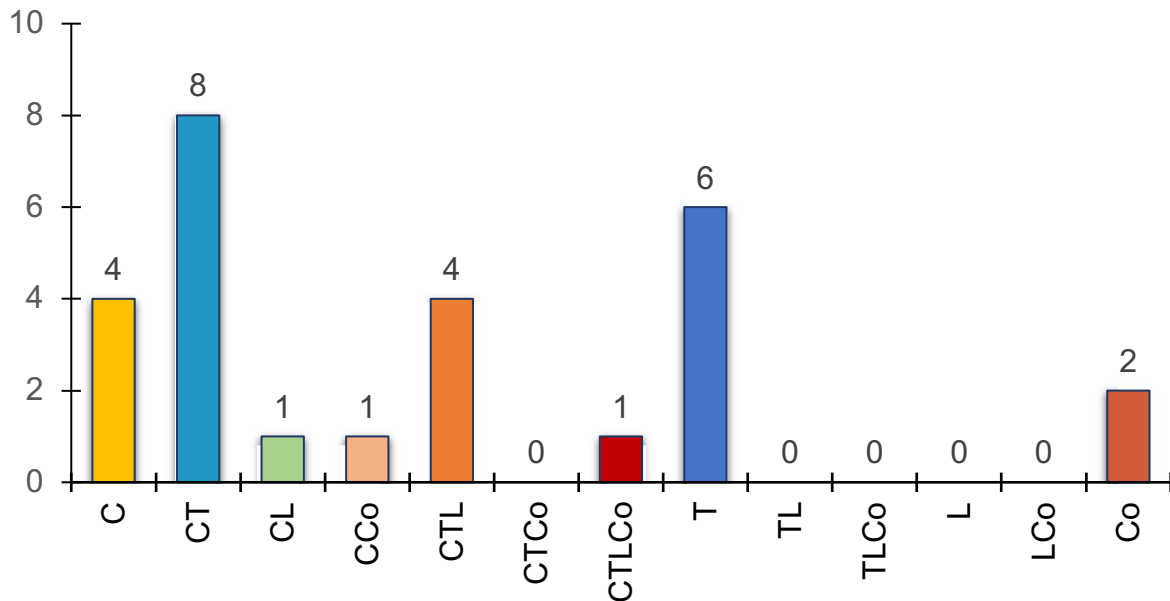
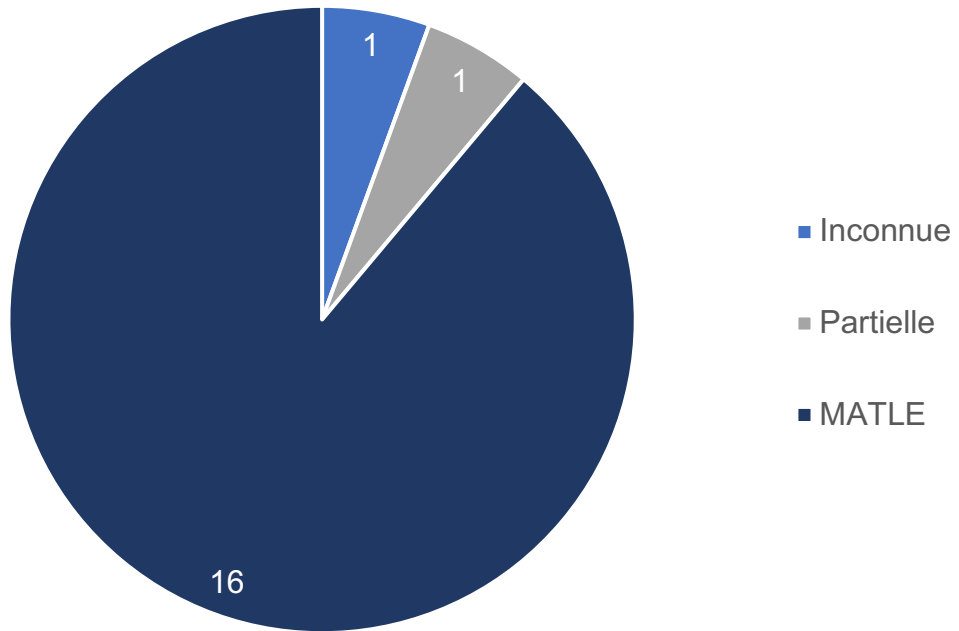


Figure 24 Topographie des MY dans le gpMOG. C : cervicale, T : Thoracique, L : Lominaire, Co : Cône

Myélites dans le gpDSN (n=18)



Topographie des myélites dans le gpDSN

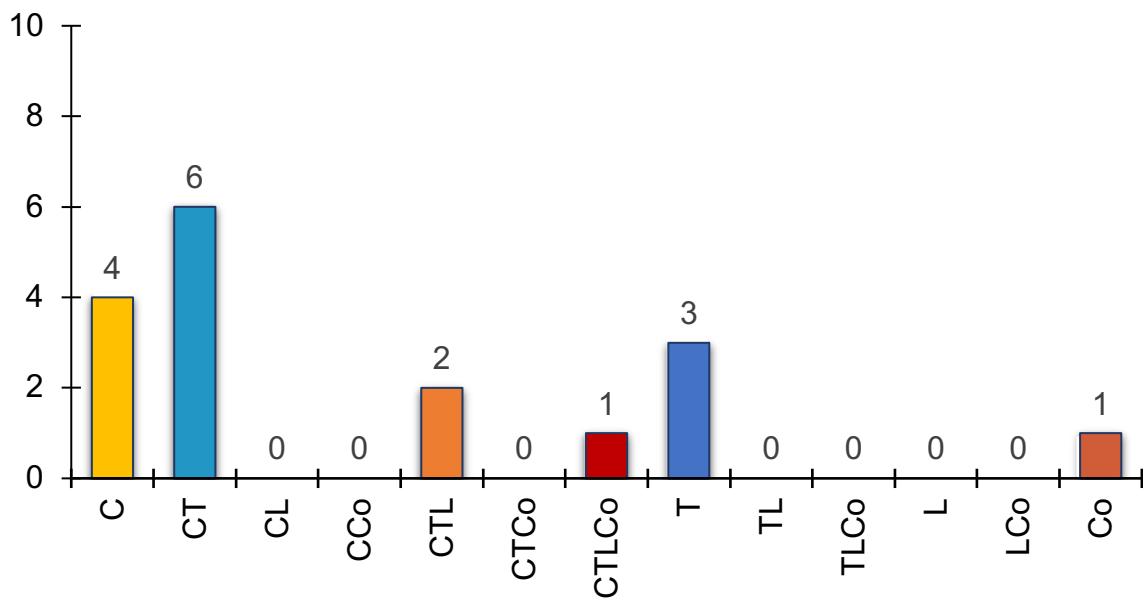


Figure 25 Topographie des MY dans le gpDSN. C : cervicale, T : Thoracique, L : Lombaire, Co : Cône

Tableau 6 Caractéristiques des MY isolées

Variables	MY isolées (n = 93)
Age au moment de l'attaque, en année (ds)	40,0 (15,82)
Sexe, n	
Femme	66
Homme	27
Groupe sérologique, n	
gpAQP4	66
gpMOG	17
gpDSN	10
Schéma thérapeutique	
1 ligne de MPIV	43
PE seuls	1
MPIV + EP	36
Plusieurs lignes de MPIV	7
Aucun	4
EDSS	
EDSS au nadir, médiane [min-max]	6,5 [1 ; 9,5]
EDSS à 6 mois, médiane [min-max]	4 [0 ; 9]
Délai moyen au traitement, jours (ds)	16,35 (20,96)
Délai moyen d'initiation des EP, jours (ds)	25,05 (28,03)
Nombre de poussée dans l'année, moyenne (ds)	0,39 (0,71)
Traitement de fond instauré dans l'année, n (%)	68 (73%)

Caractéristiques des névrites optiques (NO)

Les caractéristiques des NO isolées sont resumées dans le Tableau 7.

Considérant l'ensemble des NO, un œdème papillaire, ou papillite, au fond d'œil était retrouvé dans 50,6% des cas ($n = 43/85$, information manquante pour 11 attaques). Cette caractéristique était plus fréquemment constatée au sein des NO du gpMOG ($n = 28/40$, 70,0%) que dans celles des gpAQP4 ($n = 13/35$, 37,1%) et gpDSN ($n = 2/10$, 20,0%).

Les NO étaient unilatérales dans 58,5% des cas, bilatérales dans 41,5% des cas ($n = 39/94$, information manquante pour 2 attaques). Une atteinte bilatérale des nerfs optiques était plus fréquemment associée à la MOG-IgG ($n = 20/41$, 47,6%) et au gpDSN ($n = 6/12$, 50,0%), qu'à l'AQP4-IgG ($n = 13/41$, 31,7%).

Les données comparatives de l'ensemble des NO en fonction du groupe sérologique sont présentées dans la *Figure 26*.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

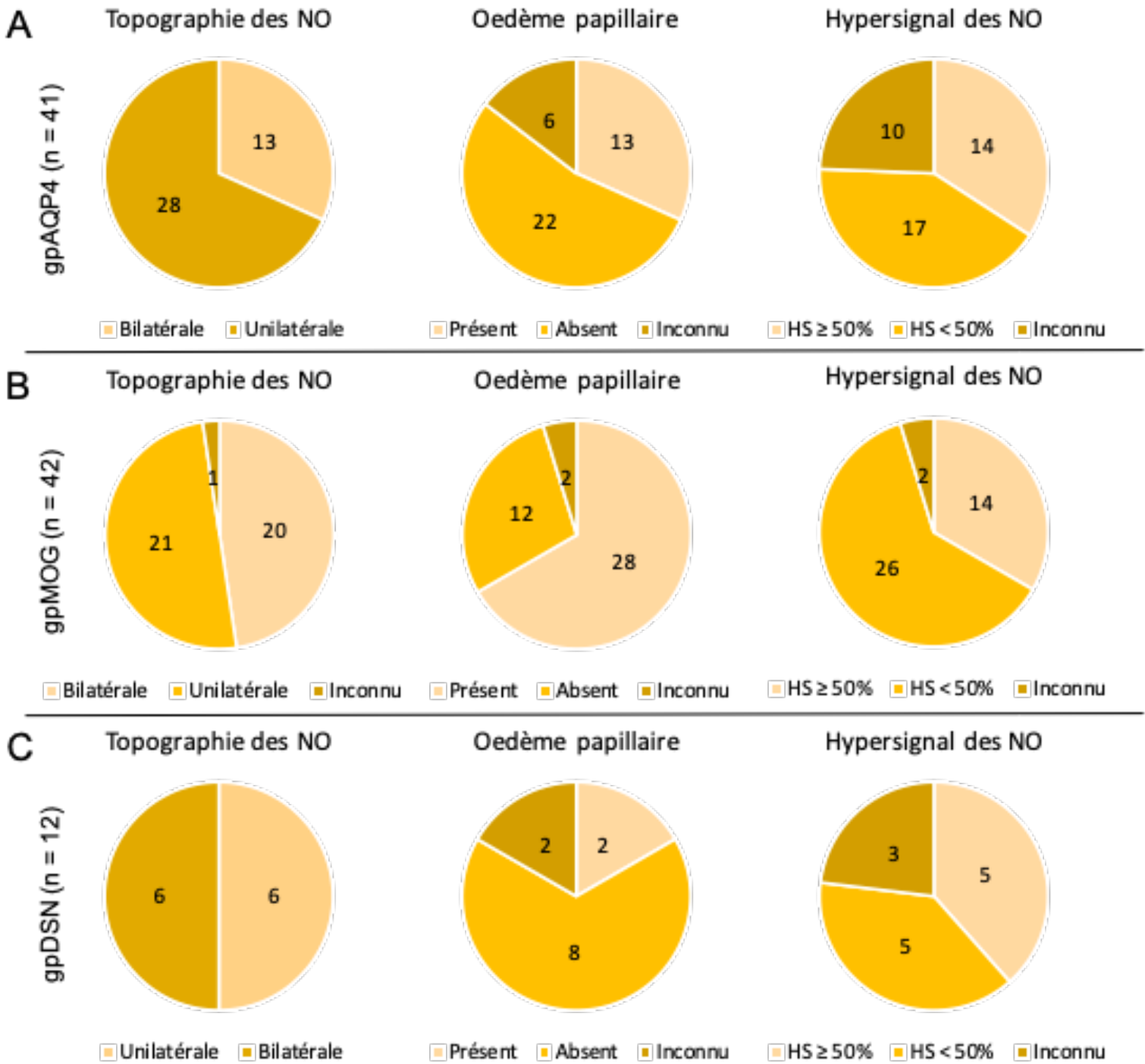


Figure 26 Données IRM et de fond d'œil des NO en fonction du groupe sérologique. A : gpAQP4 ; B : gpMOG ; C : gpDSN. HS : hypersignal T2/FLAIR

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Tableau 7 Caractéristiques des NO isolées

Variables	NO isolées (n=73)
Age au moment de l'attaque, en année (ds)	33,0 (13,56)
Sexe, n	
Femme	50
Homme	23
Groupe sérologique, n	
gpAQP4	34
gpMOG	35
gpDSN	4
Schéma thérapeutique	
1 ligne de MPIV	44
MPIV + EP	19
Plusieurs lignes de MPIV	6
Aucune	3
Délai moyen au traitement, jours (ds)	9,97 (8,89)
Délai moyen d'initiation des EP, jours (ds)	27,67 (20,49)
EDSS	
EDSS au nadir, médiane [min-max]	4 [1 ; 6,5]
EDSS à 6 mois, médiane [min-max]	2 [0 ; 5]
Nombre de poussée dans l'année, moyenne (ds)	0,46 (0,73)
Traitement de fond instauré dans l'année, n (%)	39 (53%)

B. Caractéristiques thérapeutiques

Le détail des modalités thérapeutiques est présenté dans le Tableau 5.

Une large majorité des attaques a reçu au minimum une ligne de traitement (94,8%), 44,5% des attaques ont reçu une 2^{ème} ligne thérapeutique et 5,7% des attaques une 3^{ème} ligne. Cela signifie que 47,2% des attaques ayant reçu une 1^{ère} ligne ont également reçu une 2^{ème} ligne, et que 12,8% des attaques qui ont reçu une 2^{ème} ligne ont reçu ensuite une 3^{ème} ligne.

La MPIV était l'option thérapeutique la plus fréquemment choisie en 1^{ère} ligne (97,0%), suivie, beaucoup moins fréquemment, des EP (1,5%).

De nombreuses associations thérapeutiques ont été observées, sur 94 attaques ayant reçu une escalade thérapeutique, 62,8% ont été traitées par l'association MPIV + EP (n = 59/94), 18,1% par plusieurs cures successives de MPIV (n = 17/94), 5,3% par l'association MPIV + EP + MPIV (n = 5/94), et 4,3% ont reçu le schéma MPIV + MPIV + EP (n = 4/94). D'autres associations plus rares encore ont été constatées.

Nous avons constaté que même si environ la moitié des attaques avaient reçu une escalade thérapeutique, les attaques les plus sévères étaient les plus susceptibles d'en bénéficier (respectivement 22,2% lorsque l'EDSS au nadir était ≤ 3 points contre 56,6% quand l'EDSS au nadir était > 3 points).

C. Facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois

Population globale NMOSD et MOGAD

Évolution du score EDSS à 6 mois

Les facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois dans la population de NMOSD et MOGAD sont présentés dans le Tableau 8.

Comparativement au gpAQP4, l'appartenance au gpMOG, et donc la séropositivité pour la MOG-IgG, était associée à une meilleure évolution clinique avec un effet de -1,73 points sur l'EDSS à 6 mois (IC95% [-2,91 ; -0,54], p-value = 0,005). Le gpDSN ne présentait quant à lui, aucune différence significative par rapport au gpAQP4.

Bien que le délai global d'instauration du traitement n'ait pas montré d'influence statistiquement significative sur l'évolution du score EDSS à 6 mois, le délai spécifique d'initiation des EP avait lui un effet négatif de + 0,028 points sur l'EDSS à 6 mois pour chaque jour de délai supplémentaire (IC95% [-0,01 ; 0,05], p-value = 0,002).

Aucune des différentes modalités thérapeutiques (MPIV, PE, IgIV), qu'elles soient en monothérapie ou en association, n'a montré d'influence significative sur l'évolution clinique des attaques à 6 mois. Seule une escalade thérapeutique jusqu'à une 3ème ligne a révélé, dans l'analyse univariée, un rôle statistiquement significatif, avec un effet péjoratif de + 1,15 points sur l'EDSS à 6 mois (IC95% [0,03 ; 2,28], p-value = 0,04). Cependant, du fait d'un trop petit nombre d'attaques concernées par cette situation, cette variable n'a pas pu être intégrée et traitée dans l'analyse multivariée.

Concernant les caractéristiques lésionnelles, aucune des localisations d'attaques, ou des topographies d'atteintes médullaires au sein des MY, n'a montré d'influence significative sur l'évolution de l'EDSS à 6 mois dans notre analyse statistique.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Univarié		Multivarié	
	Effet [IC 95%]	p value	Effet [IC 95%]	P value
Age à l'attaque , par année	0,03 [0,01 ; 0,04]	0,002	0,024 [-0,01 ; 0,06]	0,11
Sexe masculin	-0,23 [-0,79 ; 0,33]	0,41	///	///
Groupe sérologique				
<i>gpAQP4</i>	0		0	
<i>gpMOG</i>	-1,37 [-1,92 ; -0,83]	< 0,001	-1,73 [-2,91 ; -0,54]	0,005
<i>gpDSN</i>	0,03 [-0,77 ; 0,83]	0,94	-,28 [-1,64 ; 1,09]	0,69
Type d'attaque				
<i>MY isolée</i>	0		0	
<i>NO isolée</i>	-0,56 [-1,20 ; 0,09]	0,09	0,30 [-1,18 ; 1,79]	0,68
<i>MY + NO</i>	0,47 [-0,54 ; 1,48]	0,36	0,43 [-0,95 ; 1,80]	0,54
<i>MY + TC</i>	-0,77 [-1,96 ; 0,41]	0,2	-0,86 [-2,75 ; 1,03]	0,37
Topographie des MY				
<i>Cervicale</i>	0		///	///
<i>Cervico-thoracique</i>	0,232 [-0,86 ; 1,32]	0,67		
<i>Thoracique</i>	0,342 [-0,80 ; 1,48]	0,55		
<i>Pan médullaire</i>	0,246 [-1,11 ; 1,60]	0,72		
MATLE	0,513 [-0,52,1,54]	0,32	///	///
Schéma thérapeutique				
<i>1 ligne de MPIV</i>	0		///	///
<i>MPIV + PE</i>	0,595 [-0,05 ; 1,24]	0,07		
<i>Plusieurs cures de MPIV</i>	0,262 [-0,70 ; 1,22]	0,59		
<i>Aucun</i>	0,137 [-0,96 ; 1,24]	0,81		
Escalade thérapeutique				
<i>1 ligne</i>	0		///	///
<i>2 lignes</i>	0,472 [-0,14 ; 1,08]	0,13		
<i>3 lignes</i>	1,15 [0,03 ; 2,28]	0,04		
Délai au traitement , par jour	0,016 [0,001 ; 0,03]	0,03	-0,013 [-0,06 ; 0,03]	0,55
Délai aux PE , par jour	0,028 [0,01 ; 0,05]	0,002	0,028 [-0,01 ; 0,05]	0,002

Tableau 8 Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans la population entière

Évolution clinique selon nos deux définitions

L'évolution clinique à 6 mois des attaques selon nos deux définitions est présentée dans la *Figure 27*. Les facteurs prédictifs de l'évolution clinique à 6 mois selon la 1^{ère} définition sont reportés dans le Tableau 9, et dans le Tableau 10 pour la 2^{ème} définition.

La séropositivité pour la MOG-IgG, comparativement à la séropositivité pour l'AQP4-IgG, était associée à une plus forte probabilité d'avoir une RC qu'une RP, et d'avoir une RP qu'une absence de récupération (RN) selon la 1^{ère} définition.

Dans la 2^{ème} définition également, la séropositivité pour la MOG-IgG était associée à de plus fortes chances d'avoir une BR qu'une MR, et d'avoir une MR qu'une absence de réponse (RN), que la séropositivité pour l'IgG-AQP4.

Une initiation retardée des EP était péjorative pour l'évolution clinique. Selon la 1^{ère} définition, le retard d'initiation des EP était associé à une diminution des chances d'avoir une RC qu'une RP, et une RP qu'une absence de récupération (NR).

De la même façon, selon notre 2^{ème} définition, le retard d'initiation des EP était corrélé à de moindres chances d'être dans le groupe des BR que dans celui des MR, et des MR que dans celui des non répondeurs (NR).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

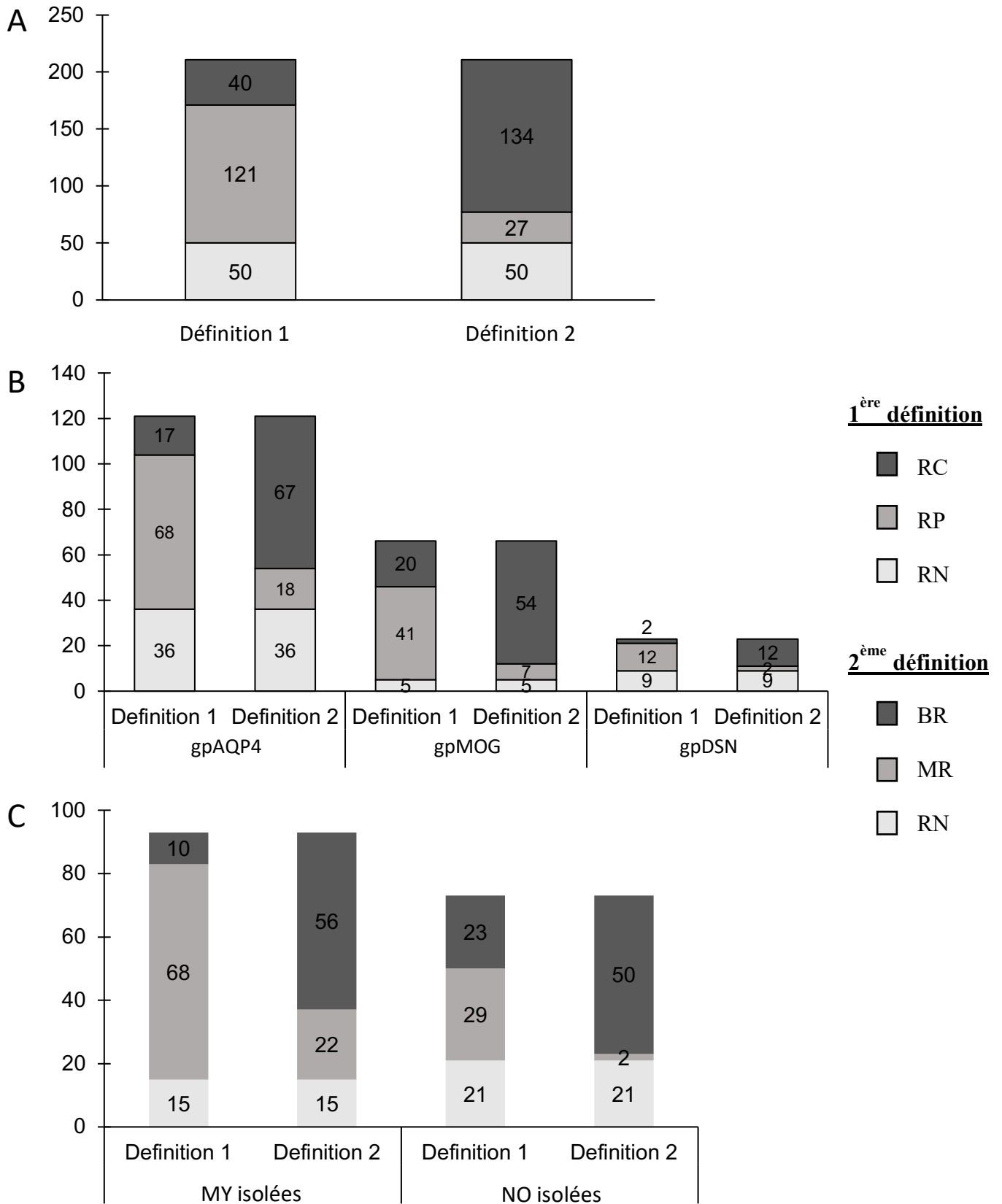


Figure 27 Évolution clinique à 6 mois selon chacune des 2 définitions. A : Évolution clinique de l'ensemble des attaques. B : Évolution clinique des 2 principales localisations d'attaques. C : Évolution clinique des attaques des 2 principaux groupes sérologiques.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Récupération Complète	Récupération Partielle	Récupération Nulle	OR [IC95%]	p value
Âge à l'attaque en années, n (ds)	34 (12)	40 (16)	39 (15)	0,99 [0,97 ; 1,01]	0,18
Sexe masculin, n (%)				1	
Non	25 (62,5)	83 (68,6)	39 (78,0)		
Oui	15 (37,5)	38 (31,4)	11 (22,0)	1,61 [0,91 ; 2,87]	0,11
Groupe sérologique, n (%)				1	
<i>gpAQP4</i>	17 (42,5)	68 (56,2)	36 (72,0)		
<i>gpMOG</i>	21 (52,5)	41 (33,9)	5 (10,0)	3,49 [1,90 ; 6,55]	< 0,001
<i>gpDSN</i>	2 (5,0)	12 (9,9)	9 (18,0)	0,63 [0,26 ; 1,51]	0,3
Type d'attaque, n (%)				1	
<i>MY isolée</i>	10 (25,0)	68 (56,2)	15 (30,0)		
<i>NO isolée</i>	23 (57,5)	29 (24,0)	21 (42,0)	1,27 [0,69 ; 2,35]	0,44
<i>MY + ON</i>	3 (7,5)	6 (5,0)	7 (14,0)	0,50 [0,17 ; 1,47]	0,21
<i>Autres localisations</i>	2 (5,0)	11 (9,0)	5 (10,0)	0,71 [0,27 ; 1,87]	0,49
Topographie des MY, n (%)				1	
<i>Cervicale</i>	6 (40,1)	9 (11,1)	7 (28,0)		
<i>Cervico-thoracique</i>	2 (13,3)	37 (45,7)	11 (44,0)	0,65 [0,21 ; 1,96]	0,45
<i>Thoracique</i>	5 (33,3)	23 (28,4)	4 (16,0)	1,38 [0,41 ; 4,65]	0,60
<i>Pan médullaire</i>	2 (13,3)	12 (14,8)	3 (12,0)	0,99 [0,25 ; 3,96]	0,98
MATLE, n (%)				1	
Non	7 (46,7)	14 (16,5)	6 (24,0)		
Oui	8 (53,3)	71 (83,5)	19 (76,0)	0,56 [0,21 ; 1,45]	0,24
Schéma thérapeutique, n (%)				1	
<i>1 ligne de MPIV</i>	27 (67,5)	56 (47,5)	25 (51,0)		
<i>MPIV + PE</i>	7 (17,5)	46 (39,0)	17 (34,7)	0,63 [0,35 ; 1,13]	0,12
<i>Plusieurs cures de MPIV</i>	2 (5,0)	11 (9,3)	5 (10,2)	0,58 [0,22 ; 1,52]	0,27
<i>Aucun</i>	4 (10,0)	5 (4,2)	2 (4,1)	1,69 [0,48 ; 5,89]	0,41
Lignes de traitements, n (%)				1	
0	4 (10,0)	6 (5,0)	2 (4,0)		
1	27 (67,5)	55 (45,5)	23 (46,0)	0,66 [0,20 ; 2,20]	0,50
2	9 (22,5)	52 (43,0)	21 (42,0)	0,38 [0,11 ; 1,29]	0,12
3	0 (0,0)	8 (6,6)	4 (8,0)	0,23 [0,05 ; 1,10]	0,07
Délai au traitement en jours, n (ds)	14 (18)	13 (15)	17 (24)	0,99 [0,98 ; 1,01]	0,27
Délai aux EP en jours, n (ds)	16 (9)	20 (14)	47 (41)	0,96 [0,93 ; 0,98]	0,002

Tableau 9 Analyse des facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois selon la 1ère définition en régression multinomiale.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Bonne réponse	Mauvaise réponse	Réponse nulle	OR [IC 95%]	p value
Âge à l'attaque en années, n (ds)	37 (15)	46 (16)	39 (15)	0,99 [0,97 ; 1,00]	0,11
Homme, n (%)					
Non	89 (66,4)	19 (70,4)	39 (78,0)	1	
Oui	45 (33,6)	8 (29,6)	11 (22,0)	1,59 [0,87 ; 2,99]	0,14
Groupe sérologique, n (%)					
<i>gpAQP4</i>	67 (50,0)	18 (66,7)	36 (72,0)	1	
<i>gpMOG</i>	55 (41,0)	7 (25,9)	5 (10,0)	3,83 [1,93 ; 8,11]	< 0,001
<i>gpDSN</i>	12 (9,0)	2 (7,4)	9 (18,0)	0,78 [0,33 ; 1,89]	0,57
Type d'attaque, n (%)					
<i>MY isolée</i>	56 (41,8)	22 (81,5)	15 (30,0)	1	
<i>NO isolée</i>	50 (37,3)	2 (7,4)	21 (42,0)	1,08 [0,58 ; 2,06]	0,80
<i>MY + ON</i>	8 (6,0)	1 (3,7)	7 (14,0)	0,48 [0,17 ; 1,39]	0,17
<i>Autres localisations</i>	12 (9,0)	1 (3,7)	5 (10,0)	1,03 [0,37 ; 3,16]	0,95
Topographie des MY, n (%)					
<i>Cervicale</i>	13 (17,6)	2 (9,1)	7 (28,0)	1	
<i>Cervico-thoracique</i>	31 (41,9)	8 (36,4)	11 (44,0)	1,29 [0,46 ; 3,54]	0,62
<i>Thoracique</i>	19 (25,7)	9 (40,9)	4 (16,0)	1,37 [0,46 ; 4,03]	0,57
<i>Pan médullaire</i>	11 (14,9)	3 (13,6)	3 (12,0)	1,51 [0,42 ; 5,68]	0,53
MATLE, n (%)					
Non	16 (21,3)	5 (20,0)	6 (24,0)	1	
Oui	59 (78,7)	20 (80,0)	19 (76,0)	1,08 [0,45 ; 2,47]	0,86
Schéma thérapeutique, n (%)					
<i>1 ligne de MPIV</i>	69 (52,7)	14 (51,9)	25 (51,0)	1	
<i>MPIV + PE</i>	43 (32,8)	10 (37,0)	17 (34,7)	0,91 [0,50 ; 1,68]	0,76
<i>Plusieurs cures de MPIV</i>	12 (9,2)	1 (3,7)	5 (10,2)	1,02 [0,37 ; 3,11]	0,97
<i>Aucun</i>	7 (5,3)	2 (7,4)	2 (4,1)	1,07 [0,32 ; 4,16]	0,92
Lignes de traitements, n (%)					
0	8 (6,0)	2 (7,4)	2 (4,0)	1	
1	68 (50,7)	14 (51,9)	23 (46,0)	0,87 [0,23 ; 2,82]	0,83
2	51 (38,1)	10 (37,0)	21 (42,0)	0,76 [0,20 ; 2,50]	0,67
3	7 (5,2)	1 (3,7)	4 (8,0)	0,60 [0,11 ; 3,04]	0,54
Délai au traitement en jours, n (ds)	13 (14)	16 (20)	17 (24)	0,99 [0,97 ; 1,00]	0,12
Délai aux EP en jours, n (ds)	20 (15)	17 (8)	47 (41)	0,97 [0,94 ; 0,99]	0,003

Tableau 10 Analyse des facteurs pronostiques de l'évolution clinique à 6 mois selon la 2ème définition en régression multinomiale

Les sous-groupes sérologiques

Dans le gpAQP4, à l'exception du fait qu'être un homme apparaissait comme un facteur ayant une influence négative sur l'évolution du score EDSS à 6 mois avec un effet de + 2,25 points (IC95% [0,79 ; 3,72], p-value = 0,003), aucun autre facteur, qu'il concerne les caractéristiques des attaques ou les modalités thérapeutiques n'avait d'influence significative sur l'évolution dans l'analyse multivariée. Il est cependant intéressant de constater que dans l'analyse univariée, le délai d'initiation des EP montrait une influence significative avec un effet de + 0,03 points sur l'EDSS à 6 mois par jour de délai supplémentaire (IC95% [0,003 ; 0,06], p-value = 0,03) (Tableau 11).

Dans le gpMOG, ni l'âge, ni le genre, ni les caractéristiques des attaques ou les modalités thérapeutiques n'avaient d'influence significative sur le score EDSS à 6 mois (Tableau 12).

Les sous-groupes d'attaques

Dans le sous-groupe des MY isolées, en analyse univariée, le délai d'initiation du traitement global et des EP (avec un effet respectif de + 0,02 points, IC95% [0,01 ; 0,04], p-value = 0,02, et de + 0,03 points, IC95% [0,01 ; 0,05], p-value = 0,02), de même qu'appartenir au gpMOG (effet : - 1,36 points, IC95% [- 2,38 ; - 0,34], p-value = 0,01) influençaient significativement l'évolution du score EDSS à 6 mois (Tableau 13).

Pour finir, dans le sous-groupe des NO isolées, en univariée, seule l'appartenance au gpMOG influençait significativement l'évolution du score EDSS à 6 mois avec un effet de - 1,22 points (IC95% [- 1,92 ; - 0,53], p-value < 0,001) (Tableau 14).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Univarié		Multivarié	
	Effet [IC 95%]	p value	Effet [IC 95%]	p value
Age à l'attaque , par an	0,02 [-0,01 ; 0,04]	0,12	0,03 [-0,01 ; 0,06]	0,15
Sexe masculin	1,10 [0,13 ; 2,06]	0,03	2,25 [0,79 ; 3,72]	0,003
Localisation d'attaque				
<i>MY isolée</i>	0		///	///
<i>NO isolée</i>	-0,20 [-1,08 ; 0,68]	0,66		
<i>MY + NO</i>	1,56 [-0,06 ; 3,17]	0,06		
<i>MY + TC</i>	-0,53 [-2,13 ; 1,07]	0,51		
NO bilatérale	1,58 [0,44 ; 2,73]	0,008	///	///
HS étendu du NO	1,40 [0,21 ; 2,59]	0,02	///	///
MATLE	0,51 [-0,78 ; 1,81]	0,43	///	///
Schéma thérapeutique				
<i>1 ligne de MPIV</i>	0		///	///
<i>MPIV + EP</i>	0,62 [-0,24 ; 1,48]	0,16		
<i>Plusieurs lignes de MPIV</i>	-0,16 [-1,33 ; 1,00]	0,78		
<i>Aucun</i>	-1,05 [-3,07 ; 0,96]	0,3		
Schéma thérapeutique				
<i>0</i>	0		///	///
<i>1 ligne</i>	0,79 [-1,01 ; 2,59]	0,38		
<i>2 lignes</i>	1,30 [-0,59 ; 3,20]	0,18		
<i>3 lignes</i>	1,40 [-0,87 ; 3,68]	0,22		
Délai au traitement , par jour	0,01 [-0,01 ; 0,03]	0,14	-0,02 [-0,07 ; 0,03]	0,44
Délai aux EP , par jour	0,03 [0,003 ; 0,06]	0,03	0,03 [-0,003 ; 0,06]	0,07

Tableau 11 Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le gpAQP4

/// : variables n'ayant pu être intégrée dans l'analyse multivariée

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Univarié		Multivarié	
	Effet [IC 95%]	p value	Effet [IC 95%]	p value
Age à l'attaque , par an	0,03 [0,00 ; 0,05]	0,05	0,02 [-0,003 ; 0,05]	0,09
Sexe masculin	-0,18 [-0,95 ; 0,58]	0,63	///	///
Localisation d'attaque				
<i>MY isolée</i>	0		///	///
<i>NO isolée</i>	-0,14 [-1,07 ; 0,82]	0,74		
<i>MY + NO</i>	-0,17 [-1,76 ; 1,43]	0,83		
<i>MY + TC</i>	-0,50 [-2,23 ; 1,22]	0,56		
NO bilatérale	-0,60 [-1,44 ; 23,0]	0,15	-0,68 [-1,40 ; 0,03]	0,06
HS étendu du NO	-0,12 [-0,97 ; 0,74]	0,78	///	///
MATLE	0,02 [-1,64 ; 1,70]	0,97	///	///
Schéma thérapeutique				
<i>1 ligne de MPIV</i>	0		///	///
<i>MPIV + EP</i>	-0,04 [-1,02 ; 0,94]	0,93		
<i>Plusieurs lignes de MPIV</i>	0,95 [-2,28 ; 4,18]	0,55		
<i>Aucun</i>	0,90 [-0,47 ; 2,26]	0,19		
Escalade thérapeutique				
<i>0</i>	0		///	///
<i>1 ligne</i>	-1,02 [-2,36 ; 0,32]	0,13		
<i>2 lignes</i>	-0,50 [-2,00 ; 1,00]	0,51		
Délai au traitement , par jour	0,01 [-0,04 ; 0,04]	0,65	///	///
Délai aux EP , par jour	-0,001 [-0,09 ; 0,09]	0,98	///	///

Tableau 12 Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le gpMOG

/// : variables n'ayant pu être intégrée dans l'analyse multivariée

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Univarié		Multivarié	
	Effet [IC 95%]	p value	Effet [IC 95%]	p value
Age à l'attaque , par an	0,03 [0,01 ; 0,06]	0,02	0,025 [-0,02 ; 0,07]	0,23
Sexe masculin	0,15 [-0,72 ; 1,02]	0,73	1,93 [0,41 ; 3,44]	0,01
Groupe sérologique				
<i>gpAQP4</i>	0		0	
<i>gpMOG</i>	-1,36 [-2,38 ; -0,34]	0,01	-0,74 [-2,96 ; 1,49]	0,5
<i>gpDSN</i>	0,14 [-1,12 ; 1,40]	0,82	0,92 [-1,43 ; 3,28]	0,43
Topographie				
<i>Cervicale</i>	0		///	///
<i>Cervico-thoracique</i>	-0,54 [-1,93 ; 0,84]	0,44		
<i>Thoracique</i>	-0,23 [-1,60 ; 1,13]	0,73		
<i>Pan médullaire</i>	-0,39 [-2,14 ; 1,35]	0,65		
MATLE	0,26 [-0,92 ; 1,43]	0,66	///	///
Schéma thérapeutique				
<i>1 ligne de MPIV</i>	0		///	///
<i>MPIV + EP</i>	0,58 [-0,47 ; 1,62]	0,28		
<i>Plusieurs lignes de MPIV</i>	-0,21 [-1,71 ; 1,29]	0,78		
<i>Aucun</i>	-0,27 [-2,30 ; 1,75]	0,79		
Escalade thérapeutique				
<i>0</i>	0		///	///
<i>1 ligne</i>	0,28 [-1,75 ; 2,31]	0,78		
<i>2 lignes</i>	0,49 [-1,67 ; 2,64]	0,65		
<i>3 lignes</i>	0,98 [-1,72 ; 3,69]	0,47		
Délai au traitement , par jour	0,02 [0,01 ; 0,04]	0,02	0,01 [-0,07 ; 0,09]	0,74
Délai aux EP , par jour	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,02	0,02 [-0,01 ; 0,04]	0,26

Tableau 13 Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le groupe MY

/// : variables n'ayant pu être intégrée dans l'analyse multivariée

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Variables	Univarié		Multivarié	
	Effet [IC 95%]	p value	Effet [IC 95%]	p value
Age à l'attaque , par an	0,02 [-0,01 ; 0,04]	0,26	0,022 [-0,01 ; 0,05]	0,13
Sexe masculin	-0,85 [-1,62 ; -0,08]	0,03	-0,62 [-1,53 ; 0,29]	0,18
Groupe sérologique				
<i>gpAQP4</i>	0			
<i>gpMOG</i>	-1,22 [-1,92 ; -0,53]	< 0,001	-0,63 [-1,65 ; 0,39]	0,22
<i>gpDSN</i>	0,51 [-1,02 ; 2,04]	0,51	1,29 [-0,34 ; 2,92]	0,12
NO bilatérale	0,06 [-0,74 ; 0,86]	0,88	///	///
HS étendu du NO	0,82 [0,02 ; 1,62]	0,04	0,78 [-0,02 ; 0,11]	0,06
MATLE	///	///	///	///
Schéma thérapeutique				
<i>1 ligne de MPIV</i>	0		0	
<i>MPIV + EP</i>	0,84 [-0,06 ; 1,74]	0,07	0,49 [-0,90 ; 1,89]	0,48
<i>Plusieurs lignes de MPIV</i>	1,06 [-0,35 ; 2,47]	0,14	0,61 [-0,28 ; 1,50]	0,17
<i>Aucun</i>	-0,40 [-2,26 ; 1,47]	0,67	-0,44 [-2,14 ; 1,26]	0,61
Escalade thérapeutique				
<i>0</i>	0		///	///
<i>1 ligne</i>	-0,01 [-1,62 ; 1,61]	0,75		
<i>2 lignes</i>	0,77 [-0,94 ; 2,48]	0,63		
<i>3 lignes</i>	1,55 [-1,13 ; 4,24]	0,28		
Délai au traitement , par jour	0,03 [-0,01 ; 0,08]	0,13	///	///
Délai aux EP , par jour	0,01 [-0,02 ; 0,06]	0,33	///	///

Tableau 14 Facteurs prédictifs de l'évolution du score EDSS à 6 mois ajusté sur le score EDSS au nadir dans le groupe NO

/// : variables n'ayant pu être intégrée dans l'analyse multivariée

Discussion

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Nous avons collecté et analysé 211 premières attaques de NMOSD et de MOGAD (121 dans le gpAQP4, 67 dans le gpMOG et 21 dans le gpDSN) issues de la base de données collaborative française NOMADMUS, dans le but d'identifier des facteurs influençant leur évolution clinique à 6 mois. Il s'agit du premier travail dédié à la prise en charge des premières attaques, ou poussées, dans les populations séropositives pour les AQP4-IgG et les MOG-IgG, ainsi que dans les NMOSD double séronégatives. La force de cette étude repose sur un recrutement et une couverture nationale des cas, et sur une analyse précise de l'évolution clinique grâce à l'apport de notre 2^{ème} définition. Nous avons ainsi pu observer que le délai d'initiation des traitements, et notamment des EP, à la phase aiguë, semble avoir une influence déterminante sur l'évolution clinique à 6 mois. Les modalités prise en charge de phase aiguë sont capables d'apporter un bénéfice significatif puisqu'une bonne réponse clinique a été constatée dans 63,5% des attaques. Notre analyse a révélé des facteurs pronostiques importants, dont certains ne peuvent être modifiés, tels que le statut sérologique, et d'autres se caractérisent par leur caractère modifiable, comme le délai d'initiation des EP, soulignant l'importance du médecin à la fois dans l'orientation diagnostique et dans la prise de décision quant à la prise en charge.

Le résultat principal de ce travail est le rôle pronostique du statut sérologique. Nos analyses ont montré que le fait d'être séropositif pour la MOG-IgG était nettement associé à une meilleure évolution clinique des attaques que la séropositivité pour l'AQP4-IgG, que ce soit dans la 1^{ère} définition, la 2^{ème} définition, ou l'évolution du score EDSS à 6 mois par rapport au score initial. L'étude MOGADOR avait précédemment montré que la séropositivité pour la MOG-IgG était associée à une évolution globalement meilleure, à un nombre de poussées moins important et à un moindre risque d'atteindre un EDSS 3, comparativement à la séropositivité pour l'AQP4-IgG (65). Nous avons pour la première fois, obtenu des données sur l'influence des modalités de prises en charge thérapeutiques en phase aiguë de la première attaque dans les MOGAD. Même si la puissance statistique des analyses en sous-groupes était affaiblie par des effectifs réduits pour chaque variable d'intérêt, des différences ont pu être observées entre le gpMOG et le gpAQP4, dans lequel le délai d'initiation des EP influençait significativement l'évolution dans le modèle univarié. Les différences entre les groupes sérologiques (caractéristiques des attaques, histoire naturelle de la maladie, réponse thérapeutique) reposent vraisemblablement en grande partie sur des particularités physiopathologiques, en terme de cible antigénique (une protéine de la gaine de myéline pour la MOG-IgG et le canal membranaire AQP4 pour les AQP4-IgG), de population cellulaire gliale impliquée (les oligodendrocytes pour la MOG-IgG et les astrocytes pour l'AQP4-IgG) et de mécanismes pathogènes. Les voies impliquées dans la

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

pathogénèse associée à la MOG-IgG, semblent conférer un caractère plus réversible aux lésions (17,77). Nos résultats soutiennent ceux de plusieurs autres publications qui ont précédemment suggéré une meilleure réponse aux traitements immunoactifs dans les MOGAD (67,91). Ces données sont susceptibles d'avoir des conséquences pratiques dans un futur proche, afin de dessiner de nouvelles stratégies de prises en charge thérapeutiques spécifiques, reposant sur le statut sérologique.

Notre travail a souligné, à nouveau, l'importance du délai à l'initiation des EP, et qu'un retard d'instauration avait une influence péjorative sur l'évolution du score EDSS à 6 mois, de même que sur les chances d'avoir une récupération complète et une bonne réponse. Publié en 2017, une étude rétrospective de Bonnan *et al.*, avait montré que la probabilité d'avoir une récupération complète avait une relation inversement proportionnelle au délai de mise en route des EP. Cela signifie que les chances de meilleure évolution diminuaient de manière continue avec l'augmentation du délai d'initiation des EP, allant de 50% lorsque l'initiation avait lieu à J0-J1, à 5% ou moins après J20 (101). Au sein de cette cohorte de 115 attaques cliniquement sévères de NMOSD séropositives et séronégatives pour l'AQP4-IgG, le délai médian d'initiation des EP était de 7,0 jours, et 63% des sujets avaient reçu les EP dans les 10 jours à partir des premières manifestations, rendant cette population très différente de la nôtre, où le délai médian était de 16 jours. De manière concordante, sur un échantillon de 207 attaques de NMOSD traitées par EP, l'équipe de Kleiter *et al.* a montré que 40% des sujets avaient une récupération complète lorsque les EP étaient débutés dans les 48 premières heures suivant le début des signes cliniques de l'attaque. Ils ont, de plus, constaté que cette proportion diminuait à 29% en cas d'initiation dans les 5 premiers jours, avec une chute importante et rapide au-delà, puisqu'aucun cas de récupération complète n'avait été constaté en cas d'initiation après J20 (142). Ces résultats ont une importance majeure compte tenu du caractère modifiable de ce facteur thérapeutique, et du fait que dans notre cohorte, l'effet favorable des EP demeurait significatif bien que les délais médians et moyens d'initiation étaient plus élevés. Le moment d'initiation des traitements apparaît donc comme une variable déterminante, et une initiation précoce des EP, en association possible avec la MPIV, semble prédictive d'une évolution clinique plus favorable. Notre travail suggère que les EP doivent être envisagés dans les attaques inflammatoires sévères de NMOSD et de MOGAD, de la manière la plus précoce possible. Ces résultats confirment les données de la littérature, et les nuancent en partie, en montrant qu'une initiation des EP même relativement tardive après les premiers signes cliniques garde une influence significative sur l'évolution clinique. De plus, l'effet des EP

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

semble intervenir de manière plus particulière chez les sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG et en cas d'attaque médullaire, puisque c'est au sein de ces deux sous-groupes que le délai aux EP montrait une influence statistiquement significative en analyse univariée. L'accessibilité limitée des EP, uniquement disponibles dans un nombre restreint de centres offrant un plateau technique adapté, nécessitera, si ces données se confirment, une réflexion sur l'organisation des filières de soins, afin que les sujets NMOSD et MOGAD pour lesquelles sera retenu leur indication, puissent en bénéficier sans retard.

Cette étude exploratoire rétrospective est grevée des limites inhérentes à son design. En faisant le choix d'inclure uniquement les premières attaques, nous avons sélectionné une population plus comparable, et évité les biais liés à un handicap clinique et aux lésions préexistantes. Le critère de jugement principal était recueilli lorsque le score EDSS était mentionné dans le dossier médical du patient, ou si les informations issues de celui-ci étaient assez détaillées pour le calculer à posteriori. Les biais de classement dues à la méthode de recueil rétrospective, ont été atténués par la définition de 3 groupes d'évolution. Les conséquences potentielles liées à la subjectivité inévitable de chaque investigateur étaient faibles dans la 1^{ère} définition, risquant essentiellement de réduire l'effectif du groupe RC, et restaient modérées dans la 2^{ème} définition, conçue de façon à être sensible aux changements plus discrets du Δ EDSS, et à explorer de manière plus précise l'espace d'incertitude dissimulé sous la définition de la récupération partielle dans la 1^{ère} définition. L'analyse des facteurs pronostiques à travers les sous-populations a fait face à des limites importantes. En prenant le parti de considérer une population large et hétérogène (intégrant des sujets séropositifs pour l'AQP4-IgG, séropositifs pour la MOG-IgG, et des doubles séronégatifs), afin de se situer au plus proche de la pratique clinique réelle, les effectifs d'attaques pour chaque variable étaient réduits dans les sous-groupes, affaiblissant malheureusement la puissance des analyses statistiques.

Ce travail rétrospectif, fruit d'une collaboration nationale, a permis d'identifier des moyens potentiels d'amélioration de la prise en charge en phase aiguë des attaques de NMOSD et de MOGAD. L'influence du délai d'initiation des EP plaide pour une prise en charge aiguë plus "agressive", nécessitant une identification précoce des attaques inflammatoires sévères évocatrices de ces pathologies, et susceptibles de bénéficier d'un recours **urgent** aux EP afin de permettre leur évolution favorable. D'un autre côté, le rôle pronostique central du statut sérologique, attesté par une plus forte probabilité d'avoir une récupération complète et une bonne réponse chez les patients séropositifs pour la MOG-IgG remplissant les critères IPND

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

2015, questionne le concept même de NMOSD et oriente inexorablement vers une redéfinition nécessaire prenant en considération les spécificités des MOGAD.

Bibliographie

1. Jarius, S. and Wildemann, B., 2013. The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1).
2. Verkman A, Mitra A. Structure and function of aquaporin water channels. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2000;278(1):F13-F28.
3. Verkman A. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *Journal of Cell Science*. 2005;118(15):3225-3232.
4. Nielsen S, Arnulf Nagelhus E, Amiry-Moghaddam M, Petter Ottersen O. Specialized Membrane Domains for Water Transport in Glial Cells: High-Resolution Immunogold Cytochemistry of Aquaporin-4 in Rat Brain. *The Journal of Neuroscience*. 1997;17(1):171-180.
5. Chang V, Chang H. Review: Recent advances in the understanding of the pathophysiology of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2019;46(3):199-218.
6. Papadopoulos M, Manley G, Krishna S, Verkman A. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *The FASEB Journal*. 2004;18(11):1291-1293.
7. Verkman A, Phuan P, Asavapanumas N, Tradtrantip L. Biology of AQP4 and Anti-AQP4 Antibody: Therapeutic Implications for NMO. *Brain Pathology*. 2013;23(6):684-695.
8. Saadoun S, Papadopoulos M, Watanabe H, Verkman A. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *Journal of Cell Science*. 2005;118(24):5691-5698.
9. Binder D, Yao X, Zador Z, Sick T, Verkman A, Manley G. Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Glia*. 2006;53(6):631-636.
10. Li L, Zhang H, Varrin-Doyer M, Zamvil S, Verkman A. Proinflammatory role of aquaporin-4 in autoimmune neuroinflammation. *The FASEB Journal*. 2011;25(5):1556-1566.
11. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti P, Regli L. Aquaporins in Brain: Distribution, Physiology, and Pathophysiology. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002;22(4):367-378.
12. Pisani F, Mastrototaro M, Rossi A, Nicchia G, Tortorella C, Ruggieri M et al. Identification of Two Major Conformational Aquaporin-4 Epitopes for Neuromyelitis Optica Autoantibody Binding. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(11):9216-9224.

13. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinshenker B. Aquaporin 4 Expression and Tissue Susceptibility to Neuromyelitis Optica. *JAMA Neurology*. 2013;70(9):1118.
14. Saadoun S, Papadopoulos M. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(13):1644-1654.
15. Linington C, Bradl M, Lassmann H, Brunner C, Vass K. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol*. 1988 Apr 1;130:443–54.
16. Pham-Dinh D, Mattei M, Nussbaum J, Roussel G, Pontarotti P, Roedel N et al. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(17):7990-7994.
17. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8(1):184.
18. Delarasse C, Della Gaspera B, Lu C, Lachapelle F, Gelot A, Rodriguez D et al. Complex alternative splicing of the myelin oligodendrocyte glycoprotein gene is unique to human and non-human primates. *Journal of Neurochemistry*. 2006;98(6):1707-1717.
19. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nature Reviews Neurology*. 2018;15(2):89-102.
20. Johns T, Bernard C. The Structure and Function of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Journal of Neurochemistry*. 1999;72(1):1-9.
21. Gold S, Willing A, Leyboldt F, Paul F, Friese M. Sex differences in autoimmune disorders of the central nervous system. *Seminars in Immunopathology*. 2018;41(2):177-188.
22. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(6):555-556.
23. Asgari N, Lillevang S, Skejoe H, Falah M, Stenager E, Kyvik K. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011;76(18):1589-1595.
24. Flanagan E, Cabre P, Weinshenker B, Sauver J, Jacobson D, Majed M et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Annals of Neurology*. 2016;79(5):775-783.
25. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Multiple Sclerosis International*. 2015;2015:1-8.

26. Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, Bergamaschi R, Rommer P et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *Journal of Neuroinflammation*. 2010;7(1):52.
27. Shimizu F, Schaller K, Owens G, Cotleur A, Kellner D, Takeshita Y et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Science Translational Medicine*. 2017;9(397):eaai9111.
28. Hillebrand S, Schanda K, Nigritinou M, Tsymala I, Böhm D, Peschl P, et al. Circulating AQP4-specific auto-antibodies alone can induce neuromyelitis optica spectrum disorder in the rat. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018 Dec 18;137.
29. 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. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;16(12):1443-1452.
30. Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, Yonekawa T, Yamasaki R, Matsuse D et al. Characteristic Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokine Profiles in Neuromyelitis Optica, Relapsing Remitting or Primary Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61835.
31. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. *European Journal of Immunology*. 2010;40(7):1830-1835.
32. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(12):1051-1060.
33. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(9):3701-3706.
34. Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, Bennett J, Papadopoulos M, Verkman A. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathologica*. 2012;123(6):861-872.
35. Varrin-Doyer M, Spencer C, Schulze-Topphoff U, Nelson P, Stroud R, C. Cree B et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize *Clostridium ABC* transporter. *Annals of Neurology*. 2012;72(1):53-64.
36. Cree B, Spencer C, Varrin-Doyer M, Baranzini S, Zamvil S. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*. *Annals of Neurology*. 2016;80(3):443-447.

37. Hinson S, Roemer S, Lucchinetti C, Fryer J, Kryzer T, Chamberlain J et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(11):2473-2481.
38. Zeng X, Sun X, Gao L, Fan Y, Ding J, Hu G. Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2007;34(1):34-39.
39. Hinson S, Pittock S, Lucchinetti C, Roemer S, Fryer J, Kryzer T et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;69(24):2221-2231.
40. Hinson S, Romero M, Popescu B, Lucchinetti C, Fryer J, Wolburg H et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;109(4):1245-1250.
41. Ratelade J, Verkman A. Neuromyelitis optica: Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2012;44(9):1519-1530.
42. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008;131(11):3072-3080.
43. Bernard-Valnet R, Liblau R, Vukusic S, Marignier R. Neuromyelitis optica: a positive appraisal of seronegative cases. *European Journal of Neurology*. 2015;22(12):1511-e83.
44. Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, Collongues N, Papeix C, Zephir H et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: Distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology*. 2013;80(24):2194-2200.
45. Jiao Y, Fryer J, Lennon V, Jenkins S, Quek A, Smith C et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013;81(14):1197-1204.
46. Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, Weinshenker B. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1107.
47. Lennon V, Wingerchuk D, Kryzer T, Pittock S, Lucchinetti C, Fujihara K et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004;364(9451):2106-2112.
48. Waters P, Pittock S, Bennett J, Jarius S, Weinshenker B, Wingerchuk D. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2014;5(3):290-303.

49. Wingerchuk D, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinshenker B. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489.
50. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.
51. Hamid S, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;23(2):228-233.
52. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1).
53. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1).
54. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1).
55. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel F et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1).
56. Kezuka T, Tanaka K, Matsunaga Y, Sato D, Takahashi T, Waters P et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;83(5):475-476.
57. Hamid S, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *Journal of Neurology*. 2017;264(10):2088-2094.
58. Pröbstel A, Rudolf G, Dornmair K, Collongues N, Chanson J, Sanderson N et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *Journal of Neuroinflammation*. 2015;12(1).

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

59. Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, Fujikawa A, Nakata R, Maeda Y et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007766-e007766.
60. Yan Y, Li Y, Fu Y, Yang L, Su L, Shi K et al. Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD. *Science China Life Sciences*. 2016;59(12):1270-1281.
61. Hamid S, Whittam D, Saviour M, Alorainy A, Mutch K, Linaker S et al. Seizures and Encephalitis in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein IgG Disease vs Aquaporin 4 IgG Disease. *JAMA Neurology*. 2018;75(1):65.
62. Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo Calvo A et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;21(7):866-874.
63. Deschamps R, Lecler A, Lamirel C, Aboab J, Gueguen A, Bensa C et al. Etiologies of acute demyelinating optic neuritis: an observational study of 110 patients. *European Journal of Neurology*. 2017;24(6):875-879.
64. Ramanathan S, Reddel S, Henderson A, Parratt J, Barnett M, Gatt P et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;275(1-2):23-24.
65. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology*. 2018;90(21):e1858-e1869.
66. Biotti D, Bonneville F, Tournaire E, Ayrignac X, Dallièrè C, Mahieu L et al. Optic neuritis in patients with anti-MOG antibodies spectrum disorder: MRI and clinical features from a large multicentric cohort in France. *Journal of Neurology*. 2017;264(10):2173-2175..
67. Chen J, Flanagan E, Jitprapaikulsan J, López-Chiriboga A, Fryer J, Leavitt J et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues, and Outcome. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;195:8-15.
68. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas M. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(4):e131.
69. Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Revue Neurologique*. 2018;174(6):458-470.

70. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *Journal of Neurology*. 2018;266(5):1280-1286.
71. Lassmann H, Brunner C, Bradl M, Linington C. Experimental allergic encephalomyelitis: the balance between encephalitogenic T lymphocytes and demyelinating antibodies determines size and structure of demyelinated lesions. *Acta Neuropathologica*. 1988;75(6):566-576.
72. Weissert R, de Graaf K, Storch M, Barth S, Linington C, Lassmann H et al. MHC Class II-Regulated Central Nervous System Autoaggression and T Cell Responses in Peripheral Lymphoid Tissues Are Dissociated in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Induced Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*. 2001;166(12):7588-7599.
73. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, Benedetti M, Schanda K, Alberti D et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *Journal of Neurology*. 2017;264(12):2420-2430.
74. Mader S, Kümpfel T, Meinl E. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases. *Current Opinion in Neurology*. 2020;33(3):362-371.
75. Peschl P, Schanda K, Zeka B, Given K, Böhm D, Ruprecht K et al. Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1).
76. von Büdingen H, Mei F, Greenfield A, Jahn S, Shen Y, Reid H et al. The myelin oligodendrocyte glycoprotein directly binds nerve growth factor to modulate central axon circuitry. *Journal of Cell Biology*. 2015;210(6):891-898.
77. Saadoun S, Waters P, Owens G, Bennett J, Vincent A, Papadopoulos M. Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathologica Communications*. 2014;2(1).
78. Flach A, Litke T, Strauss J, Haberl M, Gómez C, Reindl M et al. Autoantibody-boosted T-cell reactivation in the target organ triggers manifestation of autoimmune CNS disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(12):3323-3328.
79. Spadaro M, Gerdes L, Mayer M, Ertl-Wagner B, Laurent S, Krumbholz M et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2015;2(3):295-301.

80. Wang J, Jaunmuktane Z, Mummery C, Brandner S, Leary S, Trip S. Inflammatory demyelination without astrocyte loss in MOG antibody-positive NMOSD. *Neurology*. 2016;87(2):229-231.
81. Kaneko K, Sato D, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;87(11):1257-1259.
82. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale R, de Seze J et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(1).
83. Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Practical Neurology*. 2018;19(3):187-195.
84. Sato D, Lana-Peixoto M, Fujihara K, de Seze J. Clinical Spectrum and Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evolution and Current Status. *Brain Pathology*. 2013;23(6):647-660.
85. Kim S, Go M, Sung J, Park K, Lee K. Painful Tonic Spasm in Neuromyelitis Optica. *Archives of Neurology*. 2012;69(8).
86. 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. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9(1).
87. Benarroch E. Circumventricular organs: Receptive and homeostatic functions and clinical implications. *Neurology*. 2011;77(12):1198-1204.
88. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(9):1075-1078.
89. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;20(7):843-847.
90. Dutra B, da Rocha A, Nunes R, Maia A. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018;38(1):169-193.
91. Dubey D, Pittock S, Krecke K, Morris P, Sechi E, Zaleski N et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurology*. 2019;76(3):301.

92. Grangeon L, Hébant B, Guillaume M, Ahtoy P, Lefaucheur R. Myelitis with normal spinal cord MRI: don't forget anti-MOG antibodies disease!. *Acta Neurologica Belgica*. 2020.
93. Sechi E, Krecke K, Pittock S, Dubey D, Lopez-Chiriboga A, Kunchok A et al. Frequency and characteristics of MRI-negative myelitis associated with MOG autoantibodies. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;:135245852090790.
94. Barkhof F, Filippi M, Miller D, Scheltens P, Campi A, Polman C, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1997 Dec 1;120 (Pt 11):2059–69.
95. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;22(2):185-192.
96. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K, Wegner B et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Annals of Neurology*. 2015;79(2):206-216.
97. Weinshenker B, O'Brien P, Petterson T, Noseworthy J, Lucchinetti C, Dodick D et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology*. 1999;46(6):878-886.
98. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;15(4):487-492.
99. Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A. Plasma exchange in neurological disease. *Practical Neurology*. 2019;20(2):92-99.
100. Comparison of the Efficacy and Safety of Immunoabsorption and Plasma Exchange for Acute Attack of Refractory Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Case Medical Research*. 2019; ClinicalTrials.gov.
101. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé J, Mehdaoui H et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;89(4):346-351.
102. Bonnan M, Cabre P. Plasma Exchange in Severe Attacks of Neuromyelitis Optica. *Multiple Sclerosis International*. 2012;2012:1-9.
103. Cortese I, Chaudhry V, So Y, Cantor F, Cornblath D, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294-300.

104. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016;31(3):149-338.
105. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;20(4):501-504.
106. Levy M, Mealy M. Purified human C1-esterase inhibitor is safe in acute relapses of neuromyelitis optica. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2014;1(1):e5.
107. Kimbrough D, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto M, Isabel Leite M, Levy M et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012;1(4):180-187.
108. Stellmann J, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(8):639-647.
109. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(8):968-974.
110. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen T, Merheb V, Fung V et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;89(2):127-137.
111. Viswanathan S, Wong A, Quek A, Yuki N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *Journal of Neuroimmunology*. 2015;282:92-96.
112. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C, Weinshenker B, Pittock S, Mandrekar J et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011;77(7):659-666.
113. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Journal of Neurology*. 2017;264(9):2003-2009.
114. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, Armangué T, Ruiz A, Maillart E et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16(1).

115. Jacob A, Matiello M, Weinshenker B, Wingerchuk D, Lucchinetti C, Shuster E et al. Treatment of Neuromyelitis Optica With Mycophenolate Mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Archives of Neurology*. 2009;66(9).
116. Chen H, Zhang Y, Shi Z, Feng H, Yao S, Xie J et al. The Efficacy and Tolerability of Mycophenolate Mofetil in Treating Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Western China. *Clinical Neuropharmacology*. 2016;39(2):81-87.
117. Yang Y, Wang C, Wang B, Zeng Z, Guo S. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;385:192-197.
118. Chen H, Qiu W, Zhang Q, Wang J, Shi Z, Liu J et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *European Journal of Neurology*. 2016;24(1):219-226.
119. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, Laplaud D et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;23(10):1377-1384.
120. Mealy M, Kim S, Schmidt F, López R, Jimenez Arango J, Paul F et al. Aquaporin-4 serostatus does not predict response to immunotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;24(13):1737-1742.
121. Cree B, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270-1272.
122. Mealy M, Wingerchuk D, Palace J, Greenberg B, Levy M. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurology*. 2014;71(3):324
123. Zéphir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C, Outteryck O, Audoin B, Bourre B et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. *Journal of Neurology*. 2015;262(10):2329-2335.
124. Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S, Merle H, Plumelle Y, Cavillon G et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *Journal of Neurology*. 2018;265(4):917-925.
125. Ramanathan R, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurology*. 2014;14(1).

126. Kitley J, Elson L, George J, Waters P, Woodhall M, Vincent A et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(8):918-921.
127. Tackley G, O'Brien F, Rocha J, Woodhall M, Waters P, Chandratre S et al. Neuromyelitis optica relapses: Race and rate, immunosuppression and impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;7:21-25.
128. Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, Smadja D. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;84(5):511-516.
129. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology*. 2014;82(15):1302-1306.
130. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein A, Lensch E, Stögbauer F et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurology*. 2015;72(7):756.
131. Tocilizumab vs Azathioprine in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Clinicaltrials.gov*. Not published. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03350633>
132. Cree B, Bennett J, Kim H, Weinshenker B, Pittock S, Wingerchuk D et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1352-1363.
133. Pittock S, Lennon V, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker B, Lucchinetti C et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(6):554-562.
134. Pittock S, Berthele A, Fujihara K, Kim H, Levy M, Palace J et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(7):614-625.
135. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(22):2114-2124.
136. Traboulsee A, Greenberg B, Bennett J, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S et al. Efficacy and safety of satralizumab monotherapy for relapse prevention in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled phase 3 clinical study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405:171.

137. Bennett J, Greenberg B, Traboulsee A, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S et al. Efficacy of satralizumab as monotherapy in pre-specified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled phase 3 clinical study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;405:172.
138. Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. *Drugs*. 2019;79(2):125-142.
139. Merle H, Olindo S, Bonnan M, Donnio A, Richer R, Smadja D et al. Natural History of the Visual Impairment of Relapsing Neuromyelitis Optica. *Ophthalmology*. 2007;114(4):810-815.e2.
140. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(10):1162-1164.
141. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(1):128-132.
142. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K, Hellwig K et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2018;5(6):e504.
143. Stiebel-Kalish H, Hellmann M, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis?. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2019;6(4):e572.
144. EDMUS - Étude NOMADMUS. Edmus.org. Available from: <https://www.edmus.org/fr/studies/nomadmus.html>
145. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444.

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

NOM, Prénom : _____ Date de naissance : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

Étude NOMADMUS – Fiche de suivi





Date de la visite d'évaluation : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

1. ÉPISODES NEUROLOGIQUES depuis la dernière visite

Une nouvelle poussée, ou le début de la phase progressive, a-t-il eu lieu depuis la dernière visite ?

Oui Non

Si oui, complétez le tableau suivant :

Phase rémittente		Phase progressive			
Date de début de l'épisode : _____	_____	_____	_____	_____	_____
Type de l'épisode (selon classification ci-dessus) :	_____	_____	_____	_____	_____
Sémiologie de l'épisode					
Troubles de la marche ou de l'équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne des membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sensitifs subjectifs (douleurs, paresthésies...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sphinctériens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vertiges, hypoacousie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de la parole ou de la déglutition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre(s) : si oui, préciser _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne sait pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Syndrome clinique					
MYÉLITE TRANSVERSE <i>Extensive / Non extensive</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NÉVRITE OPTIQUE <i>Unilatérale : Droite - Gauche / Bilatérale</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUTRE : si oui, préciser _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caractéristiques de l'épisode					
Score moteur maximal (DSS de Kurtzke / EDMUS GS)	_____	_____	_____	_____	_____
Score visuel maximal (Échelle visuelle) OD/OG	_____	_____	_____	_____	_____
Récupération <i>Complète / Incomplète / Nulle</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement corticoïde <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Si oui : i.v. / i.m. / oral</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Échanges plasmatiques <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunoglobulines i.v. <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunosuppresseur <i>Non / Oui</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Si oui, préciser _____</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. HANDICAP IRRÉVERSIBLE depuis la dernière visite

Handicap moteur (DSS de Kurtzke / EDMUS GS)	Handicap visuel			
	Mois	Année	OD	OG
3 Périmètre de marche (PM) illimité, mais ne peut courir ; ou gêne fonctionnelle significative, mais autre que locomotrice	_____	_____	_____	_____
4 Marche sans aide ; PM limité mais > 500 mètres d'une traite	_____	_____	_____	_____
6 Marche avec aide uni- ou bilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite	_____	_____	_____	_____
7 Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite	_____	_____	_____	_____
8 Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs	_____	_____	_____	_____
10 Décès	_____	_____	_____	_____
			1 Amblyopie, AV ≥ 7/10	_____
			2 Amblyopie, AV ≥ 3/10 et ≤ 6/10	_____
			3 Amblyopie, AV = 2/10	_____
			4 Amblyopie, AV ≤ 1/10	_____
			7 Absence de perception lumineuse	_____

(Score visuel d'après Kurtzke, 1983 & Wingerchuk et al., 1999)

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

NOM, Prénom : _____ Date de naissance : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

3. ÉVALUATION PARACLINIQUE depuis la dernière visite

Date : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

IRM

	T1			T1/Gado			T2/PD/FLAIR			Nombre de lésions		
	Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif			
ENCÉPHALIQUE										Total ○ < 9, préciser nbre exact : _____ ○ ≥ 9 □ Lésions confluentes	Péri-ventriculaires ○ 0 ○ 1 ○ 2 ○ ≥ 3	Juxta-corticales ○ 0 ○ ≥ 1
<input type="radio"/> NORMALE <input type="radio"/> ANORMALE Supratentorial Infratentorial												
MÉDULLAIRE										Total 0 1 ≥ 2 	Lésion ≥ 3 segments vertébraux <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Cervical Dorsolombaire												
NERF OPTIQUE										Clichés vus ○ Informations CR ○	Cocher si FLAIR fait : <input type="checkbox"/>	
D G												

Potentiels évoqués Date : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

	Non fait	Normal	Anormal
Visuels	DROITE GAUCHE		

Liquide céphalo-rachidien Date : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

Leucocytes	<input type="checkbox"/> Non fait	Nombre exact : _____	PNN, nombre exact : _____
Biochimie	LCR (mg/l) Sérum (g/l) Protéines totales : _____ Albumine : _____ IgG : _____		Index IgG : _____
Bandes oligoclonales	<input type="radio"/> Non fait <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ambigu		

Anticorps anti-DNMO Date de prélèvement : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

Une recherche des anticorps anti-DNMO a-t-elle été réalisée ?

Oui — Si oui : Résultat : Négatif Positif

Non Laboratoire : _____

Technique : IFI / CBA / FIPA / autre / inconnue ○○○○○

Si autre, préciser : _____

4. HISTORIQUE DES TRAITEMENTS IMMUNOACTIFS

Nom du médicament	Date de début			Date d'arrêt			Raison de l'arrêt	Commentaire
	Jour	Mois	Année	Jour	Mois	Année		
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Arrêt programmé <input type="checkbox"/> Intolérance locale <input type="checkbox"/> Intolérance générale <input type="checkbox"/> Intolérance biologique <input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Convalescence personnelle <input type="checkbox"/> Effet indésirable grave <input type="checkbox"/> Désir de grossesse/Grossesse <input type="checkbox"/> Autres)	

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

NOM, Prénom : _____ Date de naissance : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

5. ÉVALUATION CLINIQUE DE LA MALADIE au moment de la visite de suivi

Date de l'examen : _____ Jour _____ Mois _____ Année _____

Ambulation

Capable de courir :

Périmètre de marche d'une traite : Illimité >500 m 300-500 200-300 100-200 20-100 <20 m

Aide nécessaire : Aucune / unilatérale / bilatérale / fauteuil (se transfère seul) / fauteuil (aide au transfert)

Systèmes fonctionnels de Kurtzke

Pyramidal Tronc cérébral

Cérébelleux Visuel

Sensitif Cérébral

Sphincters Autre

EGS et EDSS de Kurtzke

DSS de Kurtzke / EDMUS GS

RAPPEL DE L'ÉCHELLE DE HANDICAP MOTEUR : DSS de Kurtzke / EDMUS GS

- 0 Examen neurologique normal
- 1 Examen neurologique anormal ; aucune plainte fonctionnelle
- 2 Plaintes fonctionnelles modérées et autres que locomotrices ; peut courir
- 3 Périmètre de marche (PM) illimité, mais ne peut courir ; ou gêne fonctionnelle significative, mais autre que locomotrice
- 4 Marche sans aide ; PM limité, mais > 500 m d'une traite
- 5 Marche sans aide ; PM limité < 500 m d'une traite

EDSS de Kurtzke

- 5A Marche avec aide unilatérale permanente ; PM < 100 m d'une traite
- 6B Marche avec aide bilatérale permanente ; PM < 100 m d'une traite
- 7 Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 m d'une traite
- 8 Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs
- 9 Confiné au lit ; pas de mouvement utile des membres supérieurs
- 10 Décès

Acuité visuelle

OD OG

RAPPEL DE L'ÉCHELLE DE HANDICAP VISUEL (d'après Kurtzke, 1983 & Wingerchuk et al., 1999)

- 0 Examen normal
- 1 Amblyopie, AV ≥ 7/10
- 2 Amblyopie, AV ≥ 3/10 et ≤ 6/10
- 3 Amblyopie, AV = 2/10
- 4 Amblyopie, AV ≤ 1/10
- 5 Comptes uniquement les doigts
- 6 Uniquement perception lumineuse
- 7 Absence de perception lumineuse

Moteur

	5 4 3 2 1 0		5 4 3 2 1 0	
Épaul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poignet/Doigts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hanche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cheville/Orteils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RAPPEL DE L'ÉCHELLE BMRC (British Medical Research Council)

5 Mouvement actif, normal	2 Mouvement actif, sans pesanteur
4 Mouvement actif, contre résistance	1 Contraction palpable ou visible
3 Mouvement actif, contre pesanteur	0 Absence de contraction

Sensitif

<h5>TACT</h5> <p>Atteinte : <i>Aucune / Minime / Modérée / Sévère</i></p> <p>Bras <input type="checkbox"/></p>	<h5>PIQÛRE / TEMPÉRATURE</h5> <p>Atteinte : <i>Aucune / Minime / Modérée / Sévère</i></p> <p>Bras <input type="checkbox"/></p>
Avant-bras <input type="checkbox"/>	Avant-bras <input type="checkbox"/>
Main/Doigts <input type="checkbox"/>	Main/Doigts <input type="checkbox"/>
Cuisse <input type="checkbox"/>	Cuisse <input type="checkbox"/>
Jambe <input type="checkbox"/>	Jambe <input type="checkbox"/>
Pied/Orteils <input type="checkbox"/>	Pied/Orteils <input type="checkbox"/>
Thorax <input type="checkbox"/>	Thorax <input type="checkbox"/>
Abdomen <input type="checkbox"/>	Abdomen <input type="checkbox"/>

<h5>VIBRATION</h5> <p>Atteinte : <i>Aucune / Minime / Modérée / Sévère</i></p> <p>Épaul</p>	<h5>POSITION</h5> <p>Atteinte : <i>Aucune / Minime / Modérée / Sévère</i></p> <p>Épaul</p>
Coude <input type="checkbox"/>	Coude <input type="checkbox"/>
Poignet/Doigts <input type="checkbox"/>	Poignet/Doigts <input type="checkbox"/>
Hanche <input type="checkbox"/>	Hanche <input type="checkbox"/>
Genou <input type="checkbox"/>	Genou <input type="checkbox"/>
Cheville/Orteils <input type="checkbox"/>	Cheville/Orteils <input type="checkbox"/>

Sphinctérien

<h5>MICTION</h5> <p>Pollakiurie <input type="checkbox"/> <i>Aucune / Modérée / Sévère</i></p> <p>Miction impérieuse <input type="checkbox"/> <i>Aucune / Modérée / Sévère</i></p> <p>Incontinence <input type="checkbox"/> <i>Aucune / Rare / Fréquente (>1/sem)</i></p> <p>Dysurie <input type="checkbox"/> <i>Aucune / Modérée / Sévère</i></p> <p>Rétention <input type="checkbox"/> <i>Aucune / Modérée / Sévère</i></p> <p>Cathétérisation <input type="checkbox"/> <i>Aucune / Intermittente / Constante (>3j)</i></p>	<h5>DÉFÉCATION</h5> <p><input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Symptomatique</p> <p><input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Requirant traitement</p> <p><input type="checkbox"/> Incontinence</p>
--	---

Merci de faxer cette fiche au Centre de Coordination NOMADMUS au 04 72 68 49 03

Cachet professionnel
(ou coordonnées du neurologue)

Facteurs pronostiques de la première attaque dans les NMOSD et les MOGAD

Introduction :

Dans les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) et associées à l'anticorps MOG-IgG (MOGAD), le handicap est lié aux attaques. Potentiellement sévères, ces dernières présentent, dans les deux pathologies, des caractéristiques très proches rendant leur distinction difficile. Peu d'études ont exploré leurs facteurs pronostiques, nous avons donc voulu identifier les facteurs prédictifs de l'évolution des attaques aux sein des NMOSD et des MOGAD.

Méthode :

Nous avons analysé les dossiers de 438 patients issus du registre français sur les NMO et les maladies apparentées (NOMADMUS). Afin de limiter les biais, nous avons uniquement inclus la première attaque pour chaque localisation typique (myélite aiguë, névrite optique, atteinte du tronc cérébral et encéphalique sus-tentorielle). Tous les sujets devaient avoir été testé pour l'AQP4-IgG (anticorps anti-aquaporine 4) et la MOG-IgG (anticorps anti-MOG). Notre critère de jugement principal était le score EDSS 6 mois après l'attaque (6mEDSS). Nous avons classé les sujets en 3 groupes évolutifs selon une 1^{ère} définition : récupération complète (RC), récupération partielle (RP) et récupération nulle (RN). Et de manière à être plus sensible à des changements d'EDSS plus faibles mais ayant un impact fonctionnel significatif, nous avons conçu une 2^{ème} définition. Dans celle-ci, il existait une bonne réponse (BR) lorsque le 6mEDSS diminuait de ≥ 2 points si le score initial était ≥ 3 pts, ou ≥ 1 pt si le score initial était < 3 pts, et une mauvaise réponse (MR) si la diminution n'atteignait pas ces seuils.

Résultats :

Nous avons inclus 211 premières attaques chez 183 sujets (104 NMOSD AQP4^{pos}, 60 MOGAD et 19 NMOSD AQP4^{neg}/MOG^{neg}). Les 305 lignes thérapeutiques recueillies comprenaient des corticostéroïdes intraveineux (IV) à forte dose (n=214), des échanges plasmatiques (EP, n=73), des immunoglobulines IV (n=6), avec un délai global moyen d'initiation à $14,3 \pm 18$ jours. Dix-neuf pourcents des sujets ont eu une RC (n=40), 57% une RP (n=121) et 23% une RN (n=50). Selon la 2^{ème} définition, 63% des sujets ont présenté une BR (n=134) et 13% une MR (n=27). Dans les 2 définitions, la séropositivité MOG-IgG était associée à un meilleur pronostic que la séropositivité AQP4-IgG ($p < 0,001$). D'autre part, chaque jour supplémentaire avant l'initiation des EP entraînait une augmentation de +0,028 pts du 6mEDSS ($p = 0,002$).

Conclusion :

Les stratégies thérapeutiques actuelles permettent une évolution clinique favorable chez une majorité de patients. Néanmoins, nous avons constaté que la séropositivité AQP4-IgG ainsi qu'une initiation retardée des EP constituaient des facteurs de mauvais pronostic.