



HAL
open science

La Neuromyélie Optique de Devic à la Réunion

Victor Cuvier

► **To cite this version:**

Victor Cuvier. La Neuromyélie Optique de Devic à la Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03167602

HAL Id: dumas-03167602

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03167602>

Submitted on 12 Mar 2021

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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2020

N° : 2020LARE064M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES DE NEUROLOGIE

La Neuro-Myélite Optique de DEVIC à la Réunion

Présentée et soutenue publiquement le 26/11/20 à
18h00 à Saint-Pierre

Par Victor Cuvier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Brochet B.

Assesseurs :

Madame la Professeure Ruet A.

Monsieur le Professeur Tourdias T.

Monsieur le Professeur Collongues N.

Madame la Docteure Runavot G.

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Gradel A.

Serment d'Hippocrate

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.
Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Table des matières

Serment d'Hippocrate	2
I) INTRODUCTION	6
1) Historique et généralités sur le NMOSD.....	6
2) Généralités Physiopathologiques des NMO AQP4+.....	10
3) Données épidémiologiques, cliniques et biologiques concernant le NMOSD.....	15
4) Méthodes et Critères diagnostiques avec Wingerchuk 2015	25
6) Traitements de la NMO	34
7) Histoire brève de la population Réunionnaise (118)	40
II) OBJECTIFS DE L'ETUDE	43
III) MATERIEL ET METHODE	44
A) Type d'étude, lieu de l'étude et temps de l'étude.....	44
B) Population de l'étude.....	44
C) Modalité de recueil des données	44
D) Analyses statistiques.....	46
IV) RESULTATS	47
1ère partie : analyse descriptive	47
A) Pour l'ensemble de la cohorte.....	47
2) Les résultats biologiques.....	49
3) La première poussée à l'inclusion	50
4) L'ensemble des poussées au long du suivi	53
5) État clinique à la fin du suivi.....	54
B) Les Névrites Optiques.....	57
2) Caractéristiques en fin de suivi	59
3) Caractéristiques radiologiques des NORB	59
C) Les Myélites	61
2) Caractéristiques en fin de suivi	64
3) Caractéristiques radiologiques des Myélites.....	66
2ème partie : analyse comparative	68
A) Comparaison par classe d'âge au début de la maladie	68
1) Caractéristiques initiales	68
2) Caractéristiques finales.....	71
B) Comparaison par type de première poussée :.....	73
2) Chez les 15 patients ayant présenté une myélite isolée à l'inclusion.....	75
3) Chez les deux patientes ayant débuté par une myélite et une névrite concomitante	76
4) Comparaison de l'évolution clinique finale des patients ayant présenté une myélite ou une névrite optique à l'inclusion.....	77
V) DISCUSSION	79
1ère partie : analyse descriptive	79

A) Concernant l'ensemble de la population.....	79
B) Chez les patients ayant présenté au moins une névrite optique	88
C) Chez les patients ayant présenté au moins une myélite	90
2ème partie : analyse comparative.....	93
A) Comparaison en fonction de l'âge de début de la maladie	93
B) Comparaison en fonction du type de première poussée.....	100
Forces et faiblesses de l'étude	102
VI) CONCLUSION	106
VII) BIBLIOGRAPHIE ET ANNEXES	107

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac = Anticorps
ADCC = Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity
ADEM = Acute Disseminated EncephaloMyelitis
AQP4 = Aquaporine 4
AQP4+ = Seropositif pour les anticorps anti AQP4
BHE = Barriere H émato Encéphalique
CBA = Cell Based Assay
CDCC = Complement Dependant Cellular Cytotoxicity
EONMO = Early Onset Neuro Myéлитis Optica
EP = Echanges Plasmatiques
HLA = Human Leukocyte Antigen
Ig = Immunoglobuline
IRM = Imagerie par Résonance Magnétique
LB = Lymphocyte B
LCR = Liquide Céphalo Rachidien
LONMO =Late Onset Neuro Myéлитis Optica
LT= Lymphocyte T
MOG = Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MOGAD = Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disease
NK = Lymphocyte Natural Killer
NMO = Neuromyéлитe Optique
NMOSD = Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
NORB = Nevrite Optique Retro Bulbaire
OAP = Orthogonally Array Particles
PLEX = Plasma Exchanges
PNB = Polynucléaire Basophile
PNEo = Polynucléaire Éosinophile
PNN = Polynucléaire Neutrophile
RFNL = Retina Fiber Nerve Layer
SEP = Sclérose en Plaque
SEPos = Sclérose en Plaque Optico Spinale
SNC = Système Nerveux Central
TC = Tronc Cérébral

I)INTRODUCTION

1)Historique et généralités sur le NMOSD

La Neuro Myélite Optique (NMO) ou Maladie de Devic est une maladie rare, de mécanisme inflammatoire et évoluant par poussées.

Elle touche la substance blanche du système nerveux central, plus spécifiquement celle du nerf optique et de la moelle épinière.

Son expression clinique est donc particulièrement grave sur le plan fonctionnel associant fréquemment une cécité sévère volontiers bilatérale, des déficits sensitifs et moteurs ainsi que des troubles sphinctériens entravant grandement l'autonomie des patients.

Cette maladie est également potentiellement mortelle lorsqu'elle atteint le tronc cérébral *via* des insuffisances respiratoires ou bulbaires.



Figure 1 : Sir Thomas Clifford Albutt, Neurologue et Ophtalmologue anglais ayant décrit le premier cas de Neuromyéélite Optique.

Le cas index le plus communément admis est décrit par Sir Albutt en 1870. Ce neurologue et ophtalmologue Anglais, à qui l'on doit la miniaturisation du thermomètre clinique et la vulgarisation de son utilisation, publie l'histoire d'un patient ayant expérimenté une myélite aiguë se traduisant par une paraplégie progressivement résolutive en 12 à 13 semaines, suivi de l'apparition de troubles visuels à type de scotome et d'atrophie optique au fond d'œil (1). Il est le premier à évoquer une potentielle association physiopathologique entre myélite et névrite optique (*via* une diffusion de l'irritation méningée péri-médullaire vers l'encéphale et la gaine du nerf optique), et s'appuiera sur la description de ce patient pour tenter de démocratiser l'utilisation de l'ophtalmoscope non seulement chez les patients présentant une atteinte encéphalique mais également chez ceux présentant une pathologie médullaire (2). Par ailleurs, d'autres cas de NMO ont potentiellement été décrits avant lui à partir de 1804 par Antoine Portal, Giovanni Baptista Pescetto en 1844 et par Jacob Lockhart Clarke en 1865 (1).

La première description syndromique sous le terme de Neuromyérite optique est cependant l'œuvre d'Eugene Devic et de Fernand Gault en 1894, associant simultanément Névrite Optique et Myélite transverse. (3) Ils décrivent alors le cas d'une patiente de 45 ans présentant en quelques jours une névrite optique bilatérale, une paraplégie et des troubles sphinctériens, avant de décéder en 3 semaines. Cette maladie, alors considérée comme une variante de la Sclérose en Plaque (SEP), est donc décrite comme monophasique. Néanmoins, dans cette même étude, Devic et Gault rapportent en parallèle de cette patiente, 16 autres cas issus de la littérature de patients présentant des névrites optiques et des myélites transverses, avec pour certains d'entre eux des formes récurrentes de myélite et de névrite optique, non obligatoirement concomitantes.

Beck en 1927, présentera des premiers critères anatomopathologiques suite à l'autopsie de plusieurs patients, se démarquant des lésions de Sclérose en Plaque habituellement retrouvées. On retiendra notamment que les exsudats cellulaires péri-lésionnels sont riches en Polynucléaires Neutrophiles (PNN) et non pas en lymphocytes comme classiquement retrouvés dans la SEP et que les lésions médullaires sont volontiers extensives. Hassin en 1937 ajoutera également que ces lésions atteignent régulièrement la substance grise de la moelle, ce qui est plus atypique dans la SEP (4).

Stansbury en 1949 rapporte, suite à une revue élargie de la littérature que cette maladie touche préférentiellement les femmes entre 30 et 50 ans, et que contrairement à la sclérose en plaque, les sujets noirs étaient au moins autant touchés que les sujets caucasiens. Il décrit également une grande mortalité chez ces patients, supérieure de 50% à celle de la population générale. Lors de cette étude, il propose des premiers critères diagnostiques reposant sur une association de névrite optique et de myélite en moins de 8 semaines, avec un respect de l'encéphale après analyse post mortem. (5)

C'est enfin à partir de la fin du 20^{ème} siècle que la compréhension et la description de cette maladie va connaître un réel essor.

Il existe alors un débat parmi les neurologues du monde entier pour considérer cette maladie comme une entité à part entière, ou comme une forme particulière de Sclérose en plaque.

Pour les asiatiques, la NMO ne se conçoit que comme une maladie monophasique répondant aux critères cliniques de Strasbury. Les formes à rechutes sont quant à elles dénommées SEP Optico Spinales (SEPos). La description de Kira en 1996 de la SEPos répond d'ailleurs quasiment parfaitement à la définition de la NMO en Europe (6).

Wingerchuck et Al publieront en 1999 un essai de la Mayo Clinic portant sur 71 patients avec un diagnostic de NMO entre 1950 et 1997, permettant de proposer des nouveaux critères diagnostiques reconnus sur le plan international, en incluant formellement les formes de NMO à rechutes, élargissant ainsi le spectre de la maladie réservé jusqu'alors aux seules formes monophasiques (2/3 des patients présentaient en effet une évolution à rechute) (7).

Ces formes à rechutes sont décrites comme particulièrement graves, avec une mortalité par insuffisance respiratoire suite à des myélites cervicales survenant chez environ 1/3 des patients sur 10 ans de suivi.

Cette maladie se distinguera alors un peu plus de la Sclérose en plaque suite à l'utilisation de ces critères (pleiocytose dans le Liquide Céphalo Rachidien avec absence de bandes oligoclonales, IRM cérébrale normale, myélite extensive à plus de 3 hauteurs vertébrales).

L'intensité du débat diminuera durant les années 2000 en parallèle du progrès des connaissances physiopathologiques de la NMO, et notamment grâce à l'identification des anticorps pathogènes en 2004, alors appelés anti NMO, et leur récepteur cible : l'Aquaporine 4(AQP4) en 2005 (8) (9).

Cette découverte permet de confirmer que la NMO est une maladie à médiation humorale, d'où une bonne réponse aux immunosuppresseurs, contrairement à la SEP qui est une maladie où la médiation cellulaire semble prépondérante avec un infiltrat majoritairement lymphocytaire répondant préférentiellement aux immunomodulateurs (10). Les observations montrant que les patients NMO traités par les immunomodulateurs utilisés dans la SEP aient tendance à s'aggraver, abonderont également en ce sens.

La découverte de ces anticorps pathogènes hautement spécifiques pour l'Aquaporine 4 (91 % de spécificité pour 73% de sensibilité en immunofluorescence indirecte) conduira à la réalisation de critères diagnostiques révisés en 2006, par Wingerchuk et Al (11).

Ces critères diagnostiques présentaient alors une sensibilité de 99% et une spécificité de 90%, sur leur cohorte de 16 patients.

Ils nécessitaient obligatoirement l'existence d'une myélite et d'une névrite optique ainsi que 2 autres critères parmi l'atteinte extensive de la myélite d'au moins 3 hauteur vertébrales contiguës, la positivité des anticorps anti AQP4 et l'absence de lésions évocatrices de SEP sur l'IRM cérébrale initiale.

La notion de NMO Spectrum Disorder apparaît en 2007 (NMOSD) (12).

Elle permettait d'inclure les SEPos décrites en Asie et notamment au Japon, ainsi que les patients à haut risque de développer une authentique NMO, présentant des

Immunoglobulines G (IgG) anti AQP4 sans atteindre l'ensemble des critères diagnostiques de 2006 stricto sensu.

Quelques années plus tard en 2012, de nouveaux anticorps pathogènes sont découverts chez des patients présentant des atteintes inflammatoires du système nerveux central (SNC) avec un fort tropisme oculaire et médullaire. Il s'agit alors des anticorps anti Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) s'attaquant spécifiquement à des protéines exprimées par les oligodendrocytes, acteurs prépondérants de la myélinisation du SNC (13). L'expression clinique de cette pathologie est proche de celle observée dans la NMO AQP4+ et cette maladie avait donc initialement tendance à s'intégrer dans le NMOSD, ce dernier se divisant alors lui-même en NMO anti AQP4 dans 75% des cas, en NMO anti MOG dans 7% des cas et en NMO double séronégative dans 18% des cas (14).

Suite à l'amélioration et l'unification des techniques de dosages des AQP4 tel que le développement des Cell Based Assay (CBA), et à la découverte des anticorps anti MOG, la notion de NMOSD va évoluer pour être redéfinie en 2015 par Wingerchuck et All dans une étude proposant de nouveaux critères diagnostiques pour la NMO et le NMOSD (15).

Cette étude a permis de départager le NMOSD en NMO AQP4 séropositives et en NMO séronégatives ou de statut anti AQP4 indéterminé.

Par ailleurs, les critères diagnostiques qui y sont proposés font encore à ce jour office de référence internationale pour le diagnostic de la maladie et intègrent de nouvelles caractéristiques cliniques spécifiques à la maladie, permettant ainsi un diagnostic plus rapide et plus précis des NMO débutantes.

En parallèle de cette nouvelle nomenclature, la notion de MOGAD (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease) a pu émerger.

Les MOGAD sont un spectre de maladies à part entière s'individualisant du NMOSD. Le phénotype clinique et épidémiologique des patients, ainsi que la physiopathologie des atteintes inflammatoires semblent en effet différents (16), (17).

Les patients MOGAD sont plus volontiers masculins et ont des atteintes cliniques plus restreintes que chez les sujets du NMOSD, prédominantes sur les nerfs optiques et plus souvent bilatérales. Les névrites optiques chez ces patients sont par ailleurs moins sévères en termes de baisse d'acuité visuelle mais plus volontiers récidivantes.

Les myélites y sont également plus rares et plus bas situées sur le cordon médullaire, observant un meilleur taux de récupération après les poussées.

Les atteintes cérébrales à type d'encéphalopathie et d'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) y sont enfin plus fréquentes au contraire des atteintes du tronc cérébral qui sont plus souvent associées aux patients AQP4.

Le pronostic fonctionnel global apparaît donc meilleur chez les patients MOGAD que dans le NMOSD (18).

Concernant les patients doubles séronégatifs, leur phénotype et leur pronostic semble plus proche des patients AQP4+ que pour les MOGAD, sans être identique pour autant (19).

La physiopathologie de ces patients séronégatifs reste imparfaitement comprise, et fait potentiellement appel à d'autres anticorps spécifiques, encore inconnus (20).

La répartition épidémiologique est différente de celle des patients séropositifs avec un ratio homme femme autour de 2F/1H, et une part de patients caucasiens plus importante (21).

Leur tableau clinique initial se traduit plus volontiers par une névrite optique concomitante d'une myélite aiguë comparativement à la population AQP4+.

De plus, leur pronostic visuel à long terme semble plus favorable (22).

Les caractéristiques radiologiques des atteintes inflammatoires semblent aussi différentes avec des myélites plus volontiers périphériques que chez les patients séropositifs (23).

Enfin le terrain génétique semble également particulier chez ces patients, avec des allèles HLA II (Human Leukocyte Antigen type 2) différents de ceux retrouvés chez les patients séropositifs (24).

Comme nous venons de le voir, les différentes pathologies au sein du NMOSD tendent à se préciser.

Ainsi, dans un souci d'homogénéité, ce travail s'intéressera exclusivement aux Neuromyérites Optiques à anticorps anti AQP4 positif.

2) Généralités Physiopathologiques des NMO AQP4+

A) Préambule

Les Aquaporines sont des molécules membranaires correspondant à des canaux à eau permettant l'entrée d'eau intra cellulaire depuis le milieu extra cellulaire, tout en filtrant les autres molécules (ions, urée, acides aminés...).

On en recense 12 variantes dans l'espèce humaine, situées dans plusieurs tissus et notamment dans les reins, les intestins, le cerveau et l'œil (25).

Dans le système nerveux central, 3 types d'aquaporines sont présentes (AQP1, AQP4 et AQP9). Les Aquaporines 4 y sont de loin les plus représentées et sont principalement situées dans le tissu glial et notamment sur les pieds des astrocytes. On retrouve également les aquaporines 4 dans les cellules épendymaires et à un degré plus anecdotique, dans les régions nodales et paranodales des nerfs périphériques.

Les astrocytes sont des cellules gliales jouant entre autres, un rôle de soutien nutritionnel aux autres cellules du SNC, et envoient leurs pédicelles au contact des micro capillaires cérébraux, participant ainsi à la barrière hématoencéphalique (26). C'est dans cette zone d'interface que la répartition des protéines AQP4 est la plus dense (27).

Les Aquaporines 4 sont représentées sous 2 iso-formes principales, l'AQP4 M23 et l'AQP4 M1 pouvant toutes les 2 se lier aux anticorps anti AQP4.

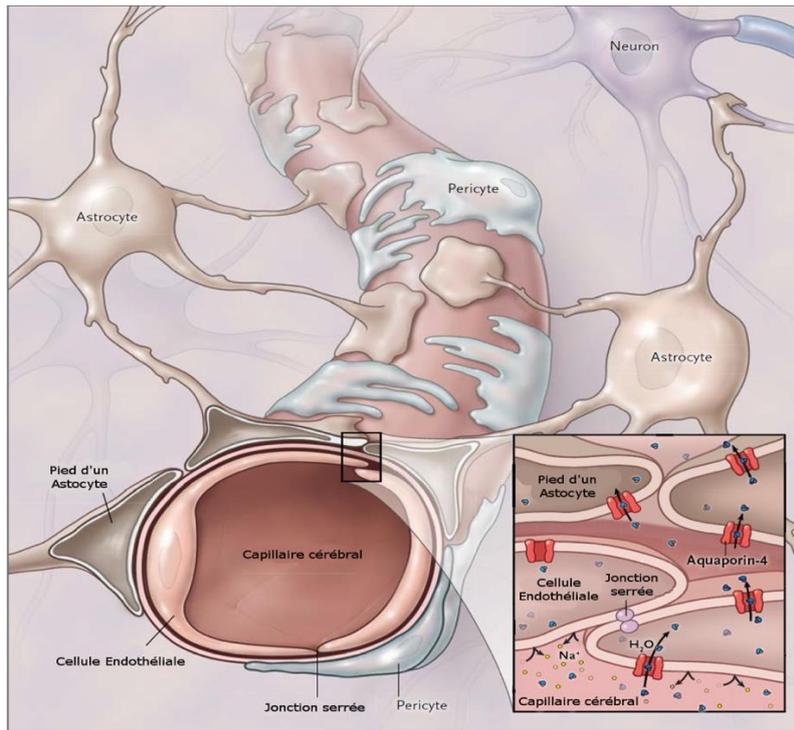
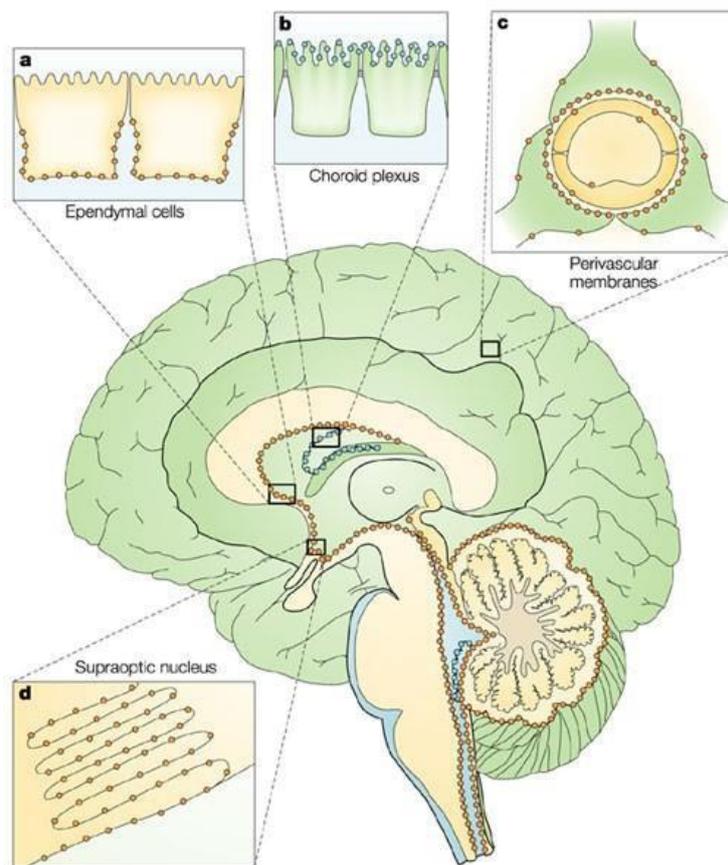


Figure 2 : Schématisation de la barrière hémato encéphalique



Nature Reviews | Neuroscience

**Figure 3 : Répartition des Aquaporines 1 (en bleu) et 4 (en orange) dans le SNC
 (« THE MOLECULAR BASIS OF WATER TRANSPORT IN THE BRAIN »
 Mahmood Amiry-Moghaddam)**

B) Mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie de la NMO est complexe et encore imparfaitement comprise, mais le rôle des nombreux acteurs impliqués tend à se préciser nettement depuis ces 20 dernières années.

Elle peut être résumée comme suit :

- 1) Les anticorps anti AQP4 sont formés par les plasmocytes suite à un vraisemblable contact antigénique présenté par un Lymphocyte T (« LT »), dont l'origine reste inconnue. Cette hypothèse est renforcée par certaines études montrant que jusqu'à 30% des formes séropositives ont présentées une infection dans les semaines précédant la première poussée (19).
- 2) Les anticorps circulent ensuite dans le sang avant de passer la Barrière Hémato Encéphalique (« BHE ») *via* les jonctions serrées des cellules endothéliales ou les corps cellulaires eux-mêmes, avant d'entrer en contact avec leur cible sur le pied des astrocytes.
- 3) La liaison de ces anticorps avec l'isoforme **AQP4 M23**, entraîne l'activation de la voie classique du complément. Cette liaison conduit également à la formation des Orthogonally Array Particles ou « OAPs », complexes moléculaires correspondant à un agrégat de AQP4 M23 favorisant la liaison efficace des protéines du complément activées par l'anticorps.
- 4) La cascade du complément entraîne alors un effet chimio-attractif pour les cellules immunes *via* la protéine C3a, ainsi que la formation du complexe d'attaque membranaire ou CAM directement responsable de la cytolysse astrocytaire.
- 5) Cette liaison Ac-AQP4 M23 sera également à l'origine d'une cytotoxicité à médiation cellulaire plus classique, responsable d'une dégranulation des Lymphocytes Natural Killers (LNK), des Polynucléaires Neutrophiles (PNN), Polynucléaire Basophiles (PNB) et des Polynucléaire Eosinophiles (PNEo) ayant un effet cytotoxique et pro inflammatoire. On retrouve d'ailleurs régulièrement ces cellules dans le Liquide Céphalo Rachidien (LCR) des patients en phase aiguë.
- 6) En parallèle, les Anticorps Anti AQP4 se lient aux protéines **AQP4 M1** entraînant alors leur internalisation transitoire et indirectement celle du transporteur du glutamate EAAT2 qui leur est lié. Cela entraîne dans un premier temps un œdème localisé par perte de la fonction régulatrice du transport d'eau des AQP4 membranaires, mais aussi une dysrégulation de l'homéostasie du glutamate (28), élevant ainsi sa concentration dans l'espace extra cellulaire et majorant son excitotoxicité vis-à-vis des oligodendrocytes formant la gaine de myéline, et vis-à-vis des axones de neurones (29). Il faut néanmoins noter que si la réaction inflammatoire est rapidement stoppée (assaut cortisonique ou réalisation d'échanges plasmatiques dans les 48 premières heures), cette internalisation du double récepteur peut être réversible avant d'entraîner des dommages cellulaires permanents en lien avec la nécrose cellulaire.

- 7) La lyse astrocytaire, *via* la libération de radicaux libres dans l'espace extra cellulaire et *via* la perte du rôle de soutien de ces cellules, va conduire à la dégradation des oligodendrocytes et donc à la démyélinisation, ainsi qu'à la destruction axonale.
- 8) Enfin, la nécrose astrocytaire d'une part, et la réaction inflammatoire entraînant l'accumulation de nombreux dépôts protéiques secondaires à la réaction inflammatoire dans l'endothélium d'autre part, conduiront à une altération barrière hémato encéphalique. Il surviendra donc une majoration de la perméabilité de la BHE et donc de la diapédèse des cellules immunes et d'autres anticorps anti AQP4, auto entretenant et incrémentant le phénomène inflammatoire local.

Le rôle exact des LT spécifiques aux AQP4 n'est lui pas encore parfaitement compris.

Ils sont, d'une part, responsables de la présentation de l'antigène aux LB qui produiront les anticorps *via* les plasmocytes.

Il semble d'autre part qu'ils aient un rôle pathogène spécifique dans la réaction inflammatoire locale *via* la production d'Interleukines 6 (IL6), d'Interleukine17 et d'Interleukine10 (30).

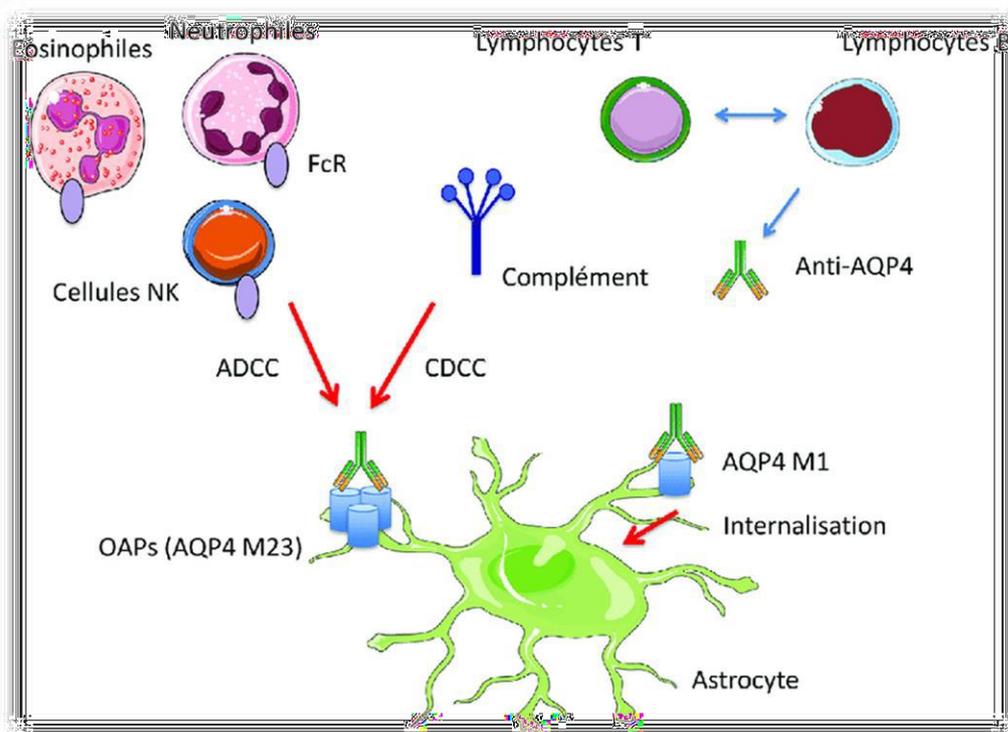


Figure 2 : les principaux acteurs de la NMO
 (« Évolution du spectre de la Neuromyéélite optique de Devic » Raphaël Bernard-Valnet et Romain Marignier)

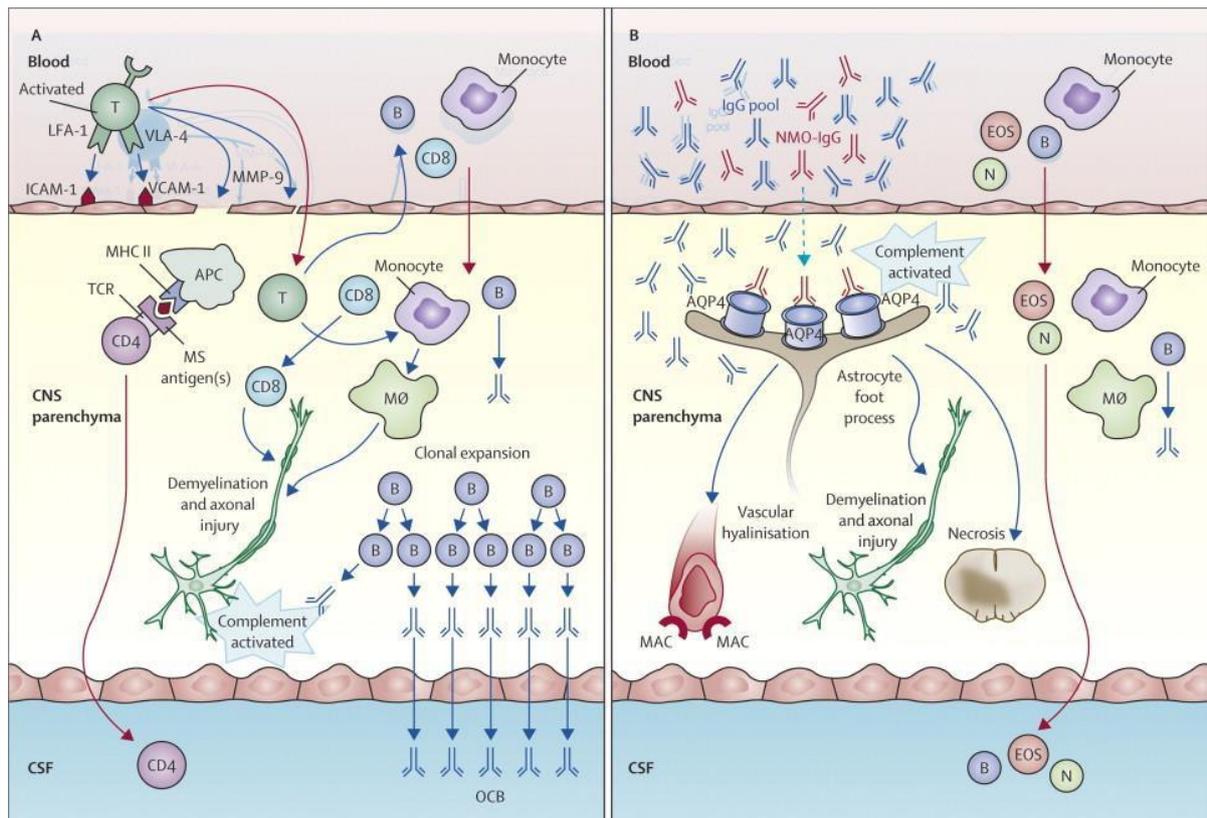


Figure 3 : Comparaison des mécanismes physiopathologiques : SEP (à gch) / NMO (à dte)
 (« *The spectrum of neuromyelitis optica* » Dean M. Wingerchuk)

C) Conséquences histologiques :

Sur le plan histologique, cette physiopathologie entrainera l'apparition de lésions nécrotiques et cavitaires touchant à la fois la substance grise et la substance blanche. La nécrose des astrocytes péri vasculaires est particulièrement importante.

On note par ailleurs un épaissement des cellules endothéliales qui sont le siège de nombreux dépôts aspécifiques au cours de la réaction inflammatoire. Les vaisseaux apparaîtront alors épaissis et hyalinisés lors de l'analyse microscopique, sans que l'on y retrouve d'infiltra cellulaire qui orienterait alors plutôt vers une vascularite.

Des dépôts de C9neo et d'Ig prédominants dans les espaces péri-vasculaires seront d'ailleurs responsable d'un aspect spécifique « en anneau et en rosette » et la présence d'un infiltrat de PNN dans ces régions est également fréquente, contrairement aux anomalies histologiques retrouvées dans la SEP (31).

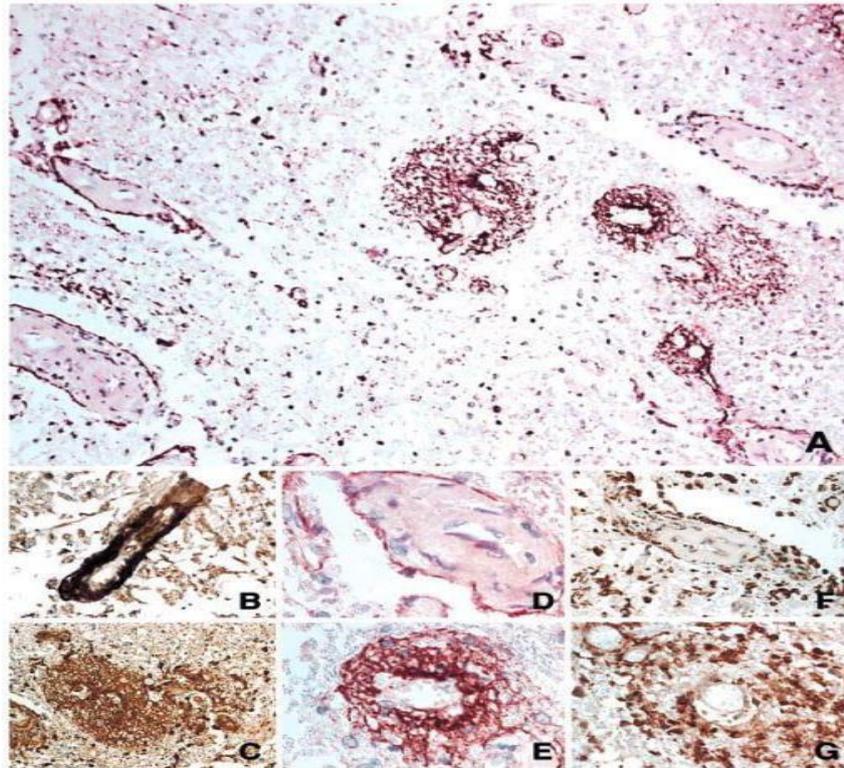


Figure 4 : aspect histologique de dépôts de protéine C9 « en rosette »
 (« A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica » Claudia F. Lucchinetti)

3) Données épidémiologiques, cliniques et biologiques concernant le NMOSD

A) Données épidémiologiques

Le NMOSD se divise donc principalement entre les formes à anticorps anti AQP4 positifs et les formes séronégatives, les formes à anticorps anti MOG étant un cas apart.

La répartition du NMOSD dans le monde est assez hétérogène et la prévalence de la maladie varie de 0.5 à 4/100000 personnes selon les cohortes, pouvant aller jusqu'à 10/100000 dans certaines populations afro caribéennes (32). Pour comparaison, la SEP à une prévalence environ 100 fois plus importante dans l'hémisphère Nord.

Différentes études montrent que les formes AQP4+ représentent environ 80% des patients du NMOSD (14)(19) (33).

Le sexe Ratio montre une répartition moyenne d'environ 9 femmes pour 1 homme dans les formes séropositives, contre environ 2 femmes pour 1 homme dans les formes séronégatives (21)(34) (35).

L'âge de début moyen de la maladie se situe entre 30 et 45 ans selon les études, avec une médiane autour de 39 ans (36).

On retrouve cependant des formes pédiatriques représentant environ 5% des NMO AQP4+ avec au sein de ce groupe un ratio de 4 filles pour 1 garçon (21). Une cohorte indienne de 100 patients retrouvait jusqu'à 20% de formes pédiatriques mais cette répartition semble être assez exceptionnelle (37). Elles se traduisent par une atteinte cérébrale initiale prépondérante comparativement aux patients adultes. En effet, environ 50% des atteintes *princeps* se traduisent par des ADEM, des ophtalmoplégies, des ataxies d'origine encéphalique ou encore des crises d'épilepsie. L'IRM cérébrale initiale de ces enfants retrouve des lésions dans environ 2/3 des cas, de localisation périventriculaire préférentielle. Ces formes pédiatriques peuvent être particulièrement sévères et difficiles à prendre en charge, avec une récupération complète rare, responsables de nombreux handicaps importants persistants à l'âge adulte (38). Des associations à d'autres maladies auto-immunes (Gougerot, Lupus...) y sont également plus fréquemment retrouvées, jusqu'à 42% des cas (39).

Les formes à début tardif ou « late-onset » représentent environ 25% des patients AQP4+ et sont définies par un début de la maladie après 50 ans (40)(36). Leur tableau clinique initial est dominé par des myélites isolées et les névrites optiques y sont plus rares que chez les patients débutant la maladie avant 50ans (« early-onset »). Ces patients développent habituellement un handicap plus sévère que les autres, avec un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) semblant significativement plus élevé (41) (42).

Sur le plan des comorbidités, on retrouve des associations avec plusieurs maladies auto-immunes chez les patients NMO, appuyant la thèse d'un terrain génétique auto-immun préexistant chez ces patients.

On retrouve ainsi en premier lieux le Lupus et le syndrome de Gougerot, mais aussi des Myasthénies dans 2% des cas (43). D'autres maladies auto inflammatoires sont significativement associées à la NMO telles que la maladie cœliaque et les thyroïdites auto immunes. Ces associations ne semblent pas modifier l'évolution clinique et radiologique de la NMO (44)(45).

Des formes familiales peuvent exister mais restent cependant exceptionnellement décrites dans la littérature (46) et le développement de cette maladie fait donc vraisemblablement appel à des facteurs environnementaux.

Des formes paranéoplasiques de NMO AQP4+ sont enfin relativement fréquentes avec 3 à 15% des cas dans la littérature, et prédominent nettement après 50ans, préférentiellement chez les hommes. Elles se définissent par l'apparition de la maladie dans les 2 ans précédant ou suivant la découverte d'un cancer. Les tumeurs les plus régulièrement impliquées sont les tumeurs pulmonaires, les tumeurs gastriques et les cancers du sein (47) (48) (49).

Cette maladie se traduit le plus souvent par de nombreuses récurrences cliniques au long de son évolution mais il existe également 10% de formes monophasiques s'exprimant par une poussée unique. Ces formes monophasiques sont associées à une plus grande proportion de poussées de myélites et de névrites optiques concomitantes (7).

Pour les formes récidivantes, l'intervalle moyen entre la poussée inaugurale et la rechute se situe autour de 9 mois. Ces rechutes surviennent plus fréquemment dans les 2 premières années suivant la poussée inaugurale que par la suite. Elles sont

également plus précoces en cas de myélite inaugurale (6mois) et encore plus en cas de myélite concomitante d'une névrite optique(3.5mois) qu'en cas de névrite optique isolée (17mois) (19). Les tableaux cliniques progressifs secondaires que l'on connaît dans la SEP semblent eux tout à fait exceptionnels (50).

Plus globalement, le taux annualisé de poussée se situe autour de 0.67 à 0.9 poussée par an selon les études (51) (35) (52).

Enfin, l'ethnicité semble jouer un rôle prépondérant dans la répartition de la maladie au travers du globe mais également dans l'évolution clinique des malades (32).

Ainsi une étude menée au sein de la population Martiniquaise ainsi que dans le comté d'Olmsted aux Etats Unis, retrouvait une plus grande prévalence et une plus grande incidence de la maladie chez les sujets noirs que chez les sujets blancs (13/100000 contre 4/100000) (52). Ces malades semblent également plus sévères sur le plan visuel et leurs atteintes cérébrales sont plus fréquentes que chez les caucasiens et les asiatiques. Leur mode d'entrée dans la maladie se fait volontiers par des atteintes de localisations multiples et par un phénotype initial plus sévère (36) (34).

Des particularités chez les patients asiatiques sont également retrouvées avec des atteintes du tronc cérébral plus fréquentes et un score EDSS à la fin du suivi plus faible. Des bandes oligoclonales sont aussi moins fréquemment retrouvées dans le LCR de ces patients (53).

Chez les patients caucasiens, la maladie débute généralement plus tardivement que chez les autres, s'expriment le plus souvent par des myélites, et est plus fréquemment associée à d'autres pathologies auto-immunes que chez les autres.

B) Données cliniques

Le tableau clinique des patients atteints de neuropathie démyélinisantes du SNC est généralement évalué par le score EDSS de Kurtzke qui permet de décrire le retentissement global de l'atteinte neurologique par un score allant de 0 à 10.

Un score de 6, signe la nécessité d'une aide technique à la marche et un score de 7 correspond aux patients se déplaçant principalement en fauteuil roulant.

Ce score contient différentes sous parties, les Functional Systems Score ou FSS, en fonction des différentes sphères neurologiques cliniquement atteintes.

Ces scores sont disponibles en annexe.

-Les Névrites Optiques :

Les névrites optiques rétrobulbaires ou NORB, correspondent à l'atteinte inflammatoire du nerf optique, partant du chiasma et pouvant s'étendre jusqu'au bulbe. Les atteintes plus antérieures du nerf optique, visualisables au fond d'œil sont dénommées papillites.

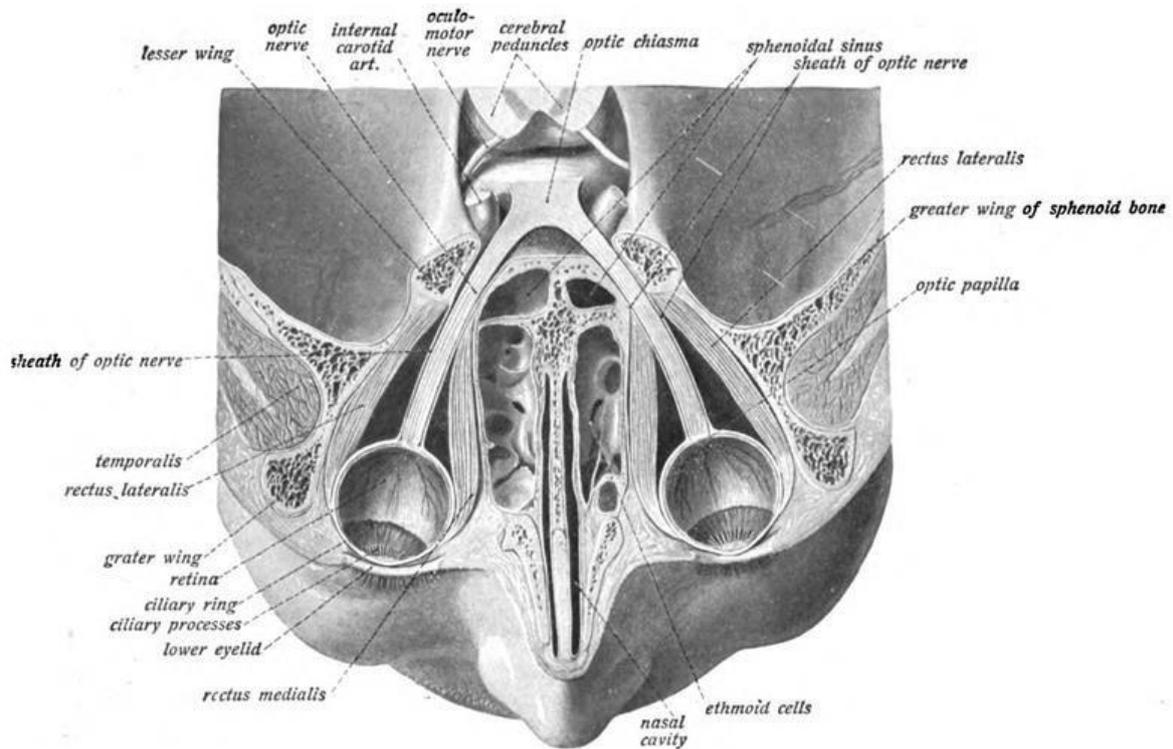


Figure 5 : anatomie du nerf optique

Les névrites optiques se traduisent par des baisses d'acuité visuelle d'apparition subaiguë (nadir entre 4h et 3semaines après le début du trouble) à type de flou visuel ou d'amaurose, des dyschromatopsies, des déficits longitudinaux du champ visuel ainsi que des douleurs orbitaires à la mobilisation du globe oculaire. Elles conduisent régulièrement à l'atrophie du nerf optique à distance de l'inflammation, pouvant être visualisées subjectivement au fond d'œil ou à l'IRM, ou mesurées plus précisément en OCT (Optical Coherence Tomography).

Elles peuvent mener à la cécité qui est définie comme une vision binoculaire inférieure à 1/20^e après correction du meilleur œil. Le terme de cécité monoculaire étant réservé à l'absence de perception lumineuse sur un œil.

Les névrites optiques surviennent dans l'évolution d'environ 70% des patients atteints de NMO et seront dans 40 à 55% des cas la manifestation initiale de la maladie (53).

Elles y sont plus sévères et plus sujettes aux rechutes que dans la sclérose en plaque (54).

Les névrites optiques bilatérales concomitantes sont également fréquentes et spécifiques de la NMO (55). Celles-ci surviennent au moins une fois dans l'évolution de 20% à 25% des patients, constituant la première poussée de la maladie dans environ 15% des cas (19).

Les épisodes de névrite optique sont en règle générale particulièrement sévères dans la NMO avec une Acuité Visuelle le plus souvent inférieure à 1/10^e en phase aiguë dans ¾ des cas (17).

Le pronostic de récupération de ces poussées est habituellement plus médiocre que dans les autres névrites optiques notamment liées à la SEP. La communauté

scientifique pensait initialement que leur traitement précoce permettait de raccourcir le temps initial de récupération sans pour autant influencer de manière significative sur le pronostic visuel à long terme (56). Cependant, des études rétrospectives récentes plus spécifiques à la NMO tendent à démontrer qu'un traitement par assaut cortisonique dans les 7 jours suivant le début de la poussée améliore le pronostic de récupération à long terme de manière significative (57) et que l'épaisseur des fibres rétinienne à distance de la poussée est également augmentée après traitement en phase aiguë. En cas de non-récupération rapide après Corticothérapie IV, un traitement par Echange Plasmatique (EP) doit être rapidement instauré afin de permettre une meilleure récupération visuelle à 1 mois. (58) En cas d'atteinte optique sévère initiale, des EP devraient être réalisés d'emblée (59).

Enfin, près de 30% des patients présenteront une cécité fixée monoculaire ou binoculaire après 7 à 8 ans d'évolution en dehors des poussées aiguës (7)(34). Les femmes et les patients noirs présentant une NMO sont plus fréquemment atteints de cécité, de même que les patients débutant leur maladie par une névrite optique ou une atteinte mixte (NORB et Myélite concomitante) (34).

Les lésions de névrite optiques dans le cadre de la NMO ont été spécifiquement étudiées et des patterns différents sont retrouvés comparativement aux névrites optiques présentes dans la SEP. Ainsi, les études en OCT montrent une atrophie optique globalement plus marquée dans la NMO que dans la SEP, et notamment dans les régions supérieures et inférieures de la rétine, qui sont spécifiquement atteintes. Cela diffère du pattern habituellement retrouvé dans la SEP où les atteintes prédominent habituellement en région temporale (60)(61). Ces mesures sont, au mieux, réalisées à distance de la névrite optique soit en moyenne 3 mois après la phase aiguë, afin de s'affranchir de l'œdème initial se traduisant par un épaississement du RFNL (Retinal Fiber Nerve Layer). Les atteintes maculaires sont également sévères mais semblent-elles identiques dans les 2 maladies.

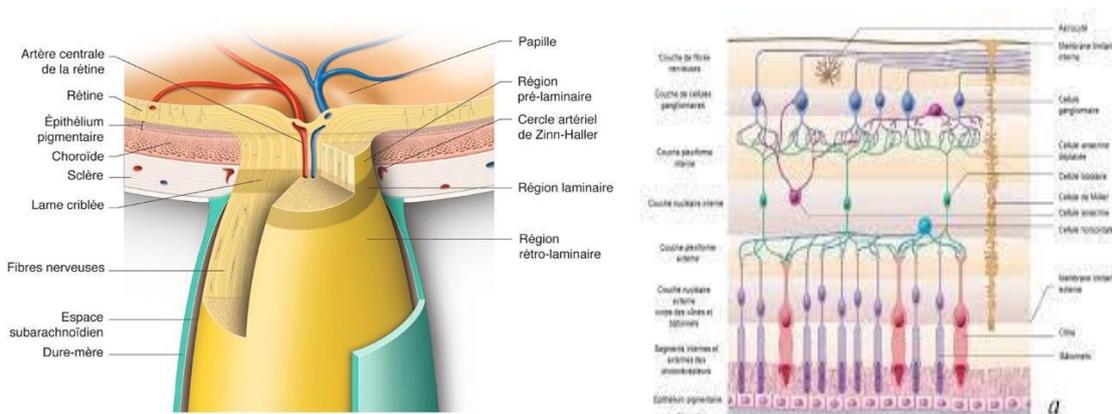


Figure 6 : anatomie histologique de la rétine

L'altération du champ visuel se traduit habituellement par un scotome coecocentral à prédominance supérieure ou inférieure dans la NMO, alors qu'il est plus

fréquemment coeco-central temporal au décours des poussées de névrites optiques de SEP.

Les NORB de la NMO touchent également régulièrement le chiasma optique plus riche en récepteurs AQP4 que le reste du nerf, elles peuvent entraîner des hémianopsies bitemporales rarement mises en évidence dans la SEP (62).

Enfin, les cellules de Müller, qui sont les cellules gliales au contact des prolongements axonaux des cellules ganglionnaires situées dans l'épaisseur de la rétine, expriment également des AQP4. Ainsi, l'étude du fond d'œil peut mettre en évidence un œdème papillaire en phase aiguë ou une atrophie papillaire à distance lors des névrites avec atteinte extensive venant toucher la portion préliminaire du nerf optique.

-Les Myélites :

Elles correspondent à l'inflammation du cordon médullaire, pouvant être douloureuse, et représentent 50% des premières poussées de la maladie. Elles toucheront environ 80% des patients au moins une fois durant leur évolution (53).

Elles sont typiquement transverses, c'est-à-dire intéressant plus de 50% de la surface médullaire en coupe axiale, et extensives, touchant plus de 3 niveaux médullaires continus.

Ces myélites sont plus volontiers cervicales mais peuvent toucher l'intégralité de la moelle et viennent régulièrement s'étendre jusqu'au tronc cérébral dans la région de l'*area postrema*.

Elles se traduisent par la survenue subaiguë de symptômes dépendant de la zone médullaire atteinte, avec un nadir survenant entre 4h et 3 semaines après le début de l'atteinte.

Elles sont responsables d'atteintes motrices dans 70% des cas, pouvant se traduire par une monoparésie, une paraparésie voire une tétraparésie dont la sévérité évaluée par le score MRC (Medical Research Council), peut être marquée (score MRC médian par poussée motrice au membre le plus atteint de 2/5).

Dans plus de la moitié des cas (57%), ces myélites engendrent des troubles sphinctériens allant de la simple urgenturie jusqu'à la rétention aiguë d'urine et au syndrome occlusif digestif.

Des atteintes sensitives sont également régulièrement retrouvées. Des déficits proprioceptifs ou épicritiques sont rencontrés lors de l'atteinte des cordons postérieurs de la moelle, se traduisant alors par une ataxie, des paresthésies, un signe de Lhermitte ou encore une hypoesthésie cutanée. Des déficits thermoalgiques surviennent lors de l'atteinte des voies spinothalamiques, pouvant se traduire par des douleurs neuropathiques, des dysesthésies et allodynies ou des hypoesthésies thermoalgiques pouvant être responsables de brûlures cutanées sévères suite au court-circuit des mécanismes de retrait.

Des symptômes végétatifs ne sont également pas rares et on retrouve par exemple des dysfonctions érectiles touchant jusqu'à 30% des hommes suivant une myélite.

Les douleurs neuropathiques de topographie rachidienne ou radiculaire autour de la poussée de myélite sont retrouvées dans 30% des cas (63) durant la phase aiguë, entraînant alors des errances diagnostiques (radiculalgies mécaniques) fréquemment à l'origine de retard à la prise en charge.

Des mouvements anormaux d'origine médullaire peuvent survenir et sont très spécifiques de la NMO comparativement aux autres affections inflammatoires médullaires. Elles surviennent chez 25 à 40% des patients présentant une myélite transverse AQP4+ (64).

On en retrouve 5 types principaux : *les spasmes toniques* qui sont les plus fréquents, *les dystonies focales*, *les myoclonies spinales*, *les tremblements d'origine spinale* et *les clonies spontanées* (65).

Ces spasmes apparaissent en moyenne 1 mois et ½ à 3 mois après un épisode de myélite et peuvent être douloureux ou non.

Ils surviennent volontiers chez les patients de plus de 50ans, de phénotype non africain. Leur physiopathologie peut être en lien avec des lésions du tractus spinocérébelleux de la moelle mais reste pour l'instant imparfaitement élucidé.

Enfin, jusqu'à 25% des patients présentant une myélite, notamment cervicales ou bulbaires, peuvent présenter un prurit, précédant alors volontiers le déficit neurologique (66)(67).

Finalement, près de la moitié des patients atteindront un score EDSS de 6 ou plus après le premier évènement de myélite transverse et une défaillance respiratoire par atteinte de la moelle cervicale peut, à l'extrême, survenir, engageant alors le pronostic vital.

- Le Syndrome de l'*area postrema* (APS) :

L'area postrema est une région du tronc cérébral correspondant au centre réflexe du vomissement, situé en regard du plancher du 4ème ventricule dans la partie postérieure du bulbe rachidien (68).

Sa concentration élevée en récepteur AQP4 ainsi que la perméabilité accrue de la BHE dans cette région en fait un site lésionnel préférentiel de la NMO (67)

Son atteinte se traduit principalement par des nausées résistantes aux anti émétiques, des vomissements et des hoquets incoercibles, durant plus de 48h (ou durant moins de 24h avec une lésion de *l'area postrema* à l'IRM).

Ces épisodes lors de poussées durent en moyenne une quinzaine de jours, et peuvent être associés à des altérations de l'état général (AEG) avec amaigrissement importants notamment lorsqu'ils sont émétisants.

La résolution du syndrome est le plus souvent complète après le début du traitement par corticothérapie ou échanges plasmatiques (69).

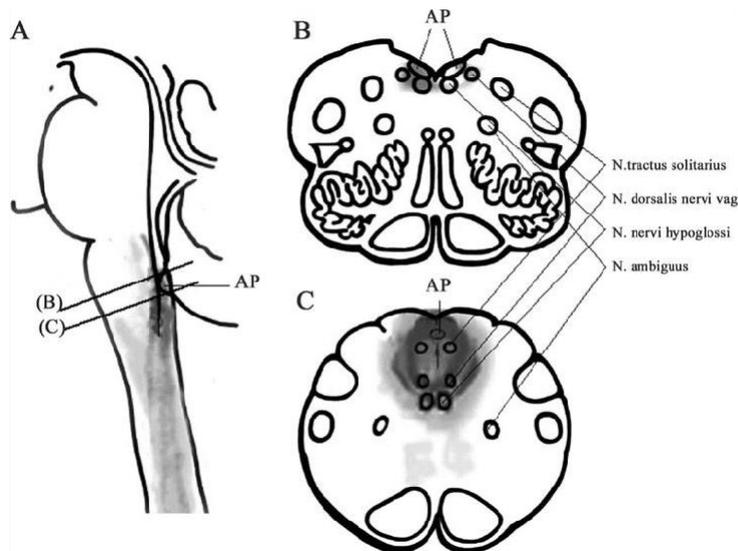


Figure 7 : Représentation schématique de l'Area Postrema en 2 niveaux de coupe

(« Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica »
T.Misu)

Le syndrome de l'*area postrema* survient dans environ 10 à 20% des premières poussées et entre 5 à 10% des récurrences.

Il est hautement spécifique de la NMO comparativement aux autres maladies démyélinisantes du SNC et notamment la SEP et 15 à 30% des patients l'expérimenteront durant leur maladie.

Ces atteintes ont la particularité de ne pas être associées à des lésions de nécrose ni de démyélinisation, ce qui explique qu'elles soient systématiquement réversibles. De plus, elles surviennent volontiers de manière isolée, et au début de la maladie. Les patients sont alors régulièrement orientés vers des gastroentérologues en premier lieu, entraînant alors une errance diagnostique et un retard à la prise en charge.

-Les Atteintes du Tronc Cérébral (TC) :

Les atteintes du TC autres que l'APS, surviennent dans environ 15% des cas.

Elles peuvent se traduire par de nombreux symptômes parmi lesquels on retrouve des troubles sensitivomoteurs divers, des troubles de la déglutition, une dysarthrie, une toux persistante, une altération de l'état général, des troubles oculomoteurs, des névralgies trigéminales avec ou sans hypoesthésie faciale, un prurit, une dysgueusie, une paralysie faciale centrale, des vertiges voire une insuffisance respiratoire (3%).

Environ 1/3 des lésions du TC visibles à l'IRM sont asymptomatiques (67).

La population caucasienne et les patients « late-onset » seraient moins susceptibles d'être touchés par ces atteintes que les autres.

-Les Atteintes diencéphaliques :

Elles sont présentes dans environ 3% des cas et peuvent se manifester par une symptomatologie variée.

On retrouve ainsi des cas d'hypersomnie centrale ou de narcolepsie suite à des atteintes bi thalamiques, ces atteintes pouvant alors être spontanément réversibles (70).

Des troubles oroalimentaires à type d'hyperphagie ou d'anorexie, un SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique), des épisodes d'hyper/hypothermie, ou des troubles de la régulation de la transpiration peuvent également survenir (53).

-Les Atteintes cérébrales :

Allant à contre-courant des premières descriptions de la maladie, une atteinte cérébrale supra tentorielle symptomatique peut être retrouvée dans près de 5 à 10% des cas suivant les cohortes.

Au premier rang d'entre elles on peut citer les ADEM qui sont néanmoins plus rares dans les populations AQP4 que chez les patients à anti MOG, mais qui restent particulièrement fréquemment retrouvées chez les enfants (39).

On retrouve également des lésions corticales responsables de crises d'épilepsie à prédominance focale. Ces lésions touchent préférentiellement les patients plus jeunes.

Ces épilepsies semblent associées à un handicap fonctionnel plus sévère de la maladie selon le score EDSS mais ne sont cependant pas spécialement pharmaco résistantes (71).

Des lésions des voies pyramidales cérébrales peuvent être retrouvées, alors responsables de syndromes moteurs sévères.

Des syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) se traduisant notamment par des troubles de la conscience allant de la confusion au coma profond, et des troubles visuels (hallucinations, cécité corticales...) sont par ailleurs décrits. Ils surviennent alors de manière spontanée (72) ou peuvent faire suite à l'introduction d'un traitement par Rituximab (73).

Les troubles cognitifs sont également associés à la NMO, à l'instar d'autres affections démyélinisantes du SNC comme la SEP. Ainsi, une méta analyse chinoise de 2017 mettait en évidence une fréquence accrue de troubles attentionnels, phasiques, mnésiques, dysexecutifs et des ralentissements de la vitesse de traitement de l'information dans la population NMO comparativement à la population saine, à des degrés comparables à ceux rencontrés dans la SEP (74).

Enfin les troubles psychiatriques sont aussi plus fréquents dans la NMO que dans la population générale avec une forte prévalence de syndromes anxieux et dépressifs touchant près de la moitié des patients durant leur évolution. Les troubles dépressifs

semblent être corrélés à la durée d'évolution de la maladie, à l'inverse des troubles anxieux qui seraient présents dès les premières années du diagnostic (75).

Au total :

La moitié des patients présentera un tableau clinique sévère après la première poussée, défini par un score EDSS supérieur ou égal à 6 et/ou une Acuité Visuelle inférieure à 1/10^e sur au moins un œil.

Les évènements inflammatoires ont une gravité plus ou moins marquée et la récupération clinique est variable mais le plus souvent incomplète. Ainsi, seul 1/3 des NORB et 1/5^e des myélites observeront une récupération clinique complète à distance de la poussée, ce d'autant que le traitement sera introduit précocement.

Cependant, une majorité des évènements inflammatoires ne récupère pas ou partiellement, traduisant la nécrose précoce survenant au niveau des sites lésionnels, et la succession des poussées conduira à un handicap de plus en plus sévère.

On retrouve ainsi, dans une large cohorte de 175 patients caucasiens, un score EDSS moyen après 5 ans d'évolution autour de 5 (19).

Aussi, une cohorte multicentrique de 441 patients montrait qu'après 7 ans d'évolution, 40% atteignaient un score EDSS supérieur ou égal à 6 et 18 % un score EDSS supérieur ou égal à 8. De plus, près d'un tiers présentait à la fin du suivi une cécité monoculaire et une cécité binoculaire était retrouvée chez près de 10% des patients.

La mortalité à 7 ans était, elle de 5.7% (34).

On peut noter que cette mortalité a nettement diminué depuis l'avènement des traitements immunosuppresseurs. Elle se situait autour de 30% en 1999 (7) alors qu'elle est se trouve actuellement autour de 5 % chez les patients AQP4+ après un suivi de 5ans (14) (19).

C) Données biologiques

-LCR :

L'analyse du LCR met en évidence une pleiocytose ($5 > \text{éléments/mm}^3$) dans 50 à 70% des cas (76) (77), avec un taux médian de 7 à 19 éléments selon les études. Cette pleiocytose principalement représentée par les Lymphocytes est significativement plus fréquente durant les phases aiguës et peut alors retrouver plus de 100 éléments blancs (6% des cas) avec une présence de PNN et de PNE pouvant parfois être majoritaire.

La protéinorachie est habituellement peu élevée, autour de 0.5g/L. Elle peut cependant dépasser 1g/L durant les rechutes (76).

Des bandes oligoclonales peuvent être retrouvées dans 15 à 30% des cas, contre 85% dans la SEP, ce qui abonde dans le sens d'une origine périphérique des LB et plasmocytes responsables de la production d'anti AQP4.

La Glycorrhachie et le lactate sont habituellement normaux, bien que des taux de lactates supérieurs à la normale puissent être retrouvés dans 1/3 des cas (76).

Une surproduction d'IL6 dans le LCR peut exister, notamment en phase aiguë (78), témoignant de son rôle majeur dans le développement de la réaction inflammatoire locale.

Enfin le GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) qui est un biomarqueur de destruction astrocytaire, est également retrouvé élevé dans le sang et le LCR durant les rechutes, de manière plus prononcée que dans la SEP, pouvant jouer un rôle dans le diagnostic différentiel (79), bien que non dosé systématiquement en routine.

-Biologie sanguine :

Sur le plan sérique, on retrouve une association significative entre la NMO et la présence de marqueurs auto immuns dans le sang (80).

Ainsi des anticorps anti nucléaires (AAN) sont retrouvés chez 40% des patients. On retrouve également fréquemment des anticorps anti-SSA (20%), anti-SSB (10%), et des anti-TPO (10%) et anti-TG (15%).

4) Méthodes et Critères diagnostiques avec Wingerchuk 2015

A) Méthode diagnostique pour le dosage des Ac Anti AQP4

Le dosage des AntiAQP4 se fait sur le sang sérique plutôt que dans le LCR. Le dosage sérique est en effet plus sensible, la sécrétion de ces anticorps étant assurée par des Lymphocytes B circulants sériques ne passant que ponctuellement la barrière hématoencéphalique. Les anticorps peuvent cependant être retrouvés dans le LCR durant les poussées.

Actuellement, la recherche d'anticorps en CBA est communément admise comme étant le meilleur moyen diagnostique avec une sensibilité de 75% et une spécificité proche de 100% (81). Elle se réalise le plus souvent sur des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) vivantes transfectées par un plasmide GreenFluorescentProtein-AQP4. Ces cellules exprimant alors la protéine AQP4 marquée, sont mises en contact avec le sérum du patient et révèlent ainsi la présence des anticorps anti AQP4 sériques.

Cette méthode n'est pas dénuée de faux négatifs et il faut donc savoir répéter le dosage en cas de forte suspicion de NMO, préférentiellement durant les phases de rechutes et lors des fenêtres thérapeutiques (81).

D'autres techniques existent et peuvent être utilisées en cas d'indisponibilité de la technique de référence, telle que l'Immuno-Fluorescence Indirecte ou IFI consistant en la mise en contact du sérum du patient avec une lame contenant des antigènes d'AQP4 dans un premier temps puis en une adjonction secondaire d'anticorps

marqués par un Fluorochrome ciblant spécifiquement les anticorps anti AQP4. Sa sensibilité est estimée entre 58-76% et sa spécificité entre 85-99%.

Le dosage ELISA anciennement réalisé devrait progressivement être abandonné devant le nombre important de faux positifs liés à des réactions croisées (22).

B) Tableau critères diagnostiques 2015

Table 1	NMOSD diagnostic criteria for adult patients
Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG	
<ol style="list-style-type: none"> 1. At least 1 core clinical characteristic 2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended) 3. Exclusion of alternative diagnoses^a 	
Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status	
<ol style="list-style-type: none"> 1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements: <ol style="list-style-type: none"> a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics) c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable 2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable 3. Exclusion of alternative diagnoses^a 	
Core clinical characteristics	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Optic neuritis 2. Acute myelitis 3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting 4. Acute brainstem syndrome 5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3) 6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3) 	
Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1) 2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1) 3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2) 4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2) 	

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

^a See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.

Figure 8 : Tableau des critères diagnostiques (Wingerchuck, et al. Neurology)

5) Description radiologique des lésions (images de www.radiopaedia.org)

A) Les Névrites Optiques

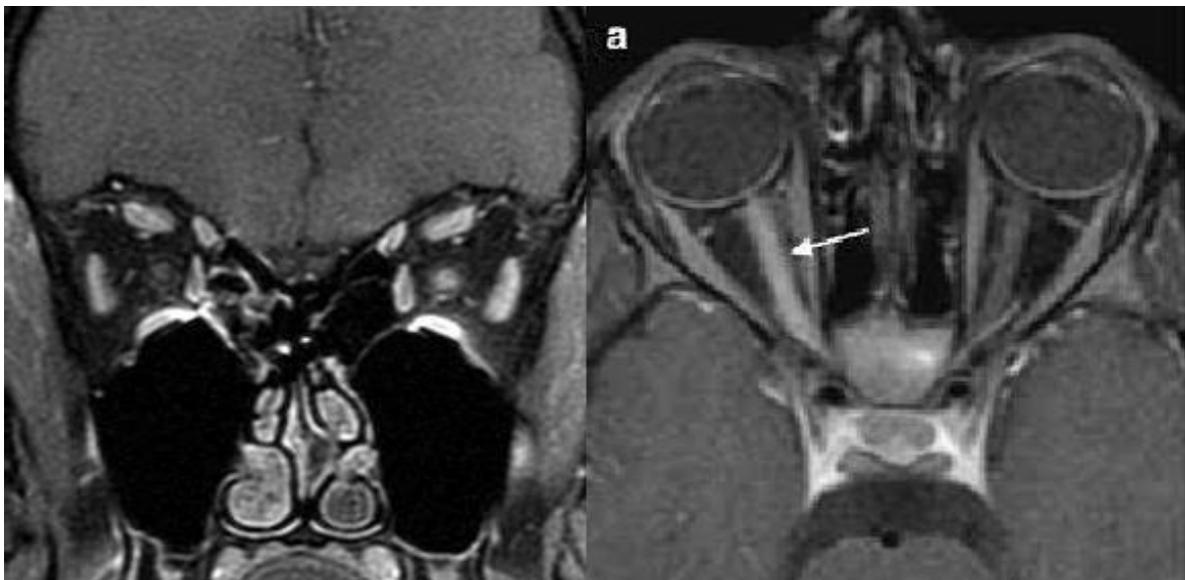
Les névrites optiques ont une répartition volontiers extensive et prédominant dans les régions postérieures, notamment proche du chiasma optique, où la représentation des AQP4 sur les astrocytes est la plus importante.

L'atteinte bilatérale synchrone des nerfs optiques est également très évocatrice de la maladie (62) (82).

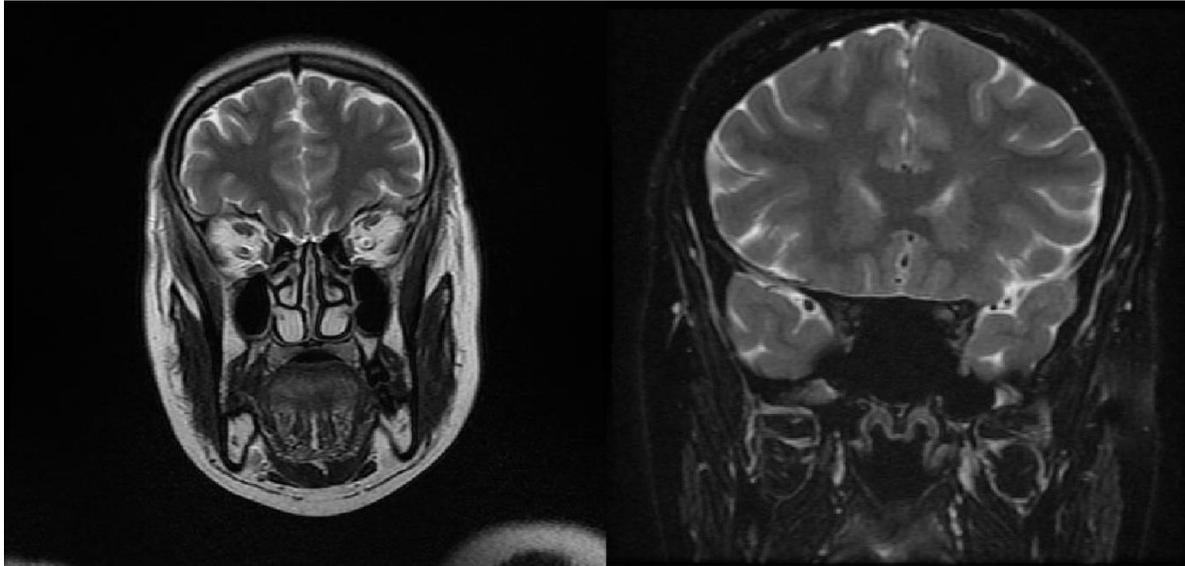
Elles se traduisent par un hypersignal T2 étendu et plus ou moins intense associé à un élargissement du nerf en coupe coronale T2 ou STIR.

L'intensité de la prise de contraste est variable et celle-ci inclue également régulièrement le chiasma ou la région pré chiasmatic. Elle est, au mieux, évaluée en séquence T1 FatSat avec injection de gadolinium.

Enfin à distance des poussées on peut retrouver une atrophie du nerf optique en coupe coronale incluant le chiasma jusqu'à 10% des cas, plus ou moins associée à des hypersignaux de celui-ci jusqu'à 30% des cas (37).



Figures 9 : NORB Intra conique gauche en séquence coronale T1 Gado FS (à gauche) et NORB extensive droite en coupe axiale T1 Gado FS (à droite).



Figures 10 : Atrophie optique gauche (à gauche) et névrite optique gauche (à droite) en coupe coronale T2

B) Les Myélites

Les myélites correspondent à un hypersignal T2 du cordon médullaire pouvant prendre le contraste ou non.

Cependant, elles sont, dans la NMO, typiquement à différencier des myélites de la SEP ou d'autres étiologies.

Elles revêtent en effet un caractère transverse (>50% de la surface axiale de la moelle) dans $\frac{3}{4}$ des cas et prédominent en région centromédullaire (83) ou la concentration en AQP4 astrocytaire sous épendymaire est plus importante.

Elles sont également extensives sur plus de 3 niveaux métamériques adjacents dans plus de $\frac{2}{3}$ des cas, pouvant même intéresser l'intégralité de la moelle dans 10% des cas, étant alors très spécifique de NMO. Elles sont le plus fréquemment situées en regard de la région cervicale ou cervico-thoracique (84).

Leur aspect en hyperT2 est le plus souvent non homogène avec des contours flous et est classiquement associé un épaissement médullaire appelé « cord swelling ».

La présence de « Bright Spotty Lesion » en T2 est également un élément hautement spécifique de NMO, y compris lorsque les myélites ne sont pas extensives (85).

Ceux-ci correspondent à un hypersignal T2 d'intensité plus marqué que le signal du LCR au sein de la lésion de myélite, traduisant vraisemblablement l'atteinte cytologique sévère de la moelle préférentiellement au niveau de la substance grise, associé à une rupture de la BHE en regard.

Un hyposignal T1 s'y associe également plus fréquemment que dans les autres myélites.

Elles sont le plus souvent uniques mais dans 10 à 20% des cas on retrouve des lésions multiples lors de la même poussée. Cela dépend en partie du délai de réalisation de l'imagerie. Ainsi, les lésions extensives peuvent rapidement se

fractionner en plusieurs lésions de plus petite taille à distance de l'évènement aiguë ou après traitement par hautes doses de corticoïdes (86).

Les myélites remontent volontiers jusqu'au tronc cérébral, proche de l'*area postrema*. Dans plus de la moitié des cas où une myélite cervicale et une atteinte du tronc cérébrale sont concomitantes, ces lésions sont continues (63).

Leur prise de contraste revêt différents aspects. On retrouve ainsi des rehaussements annulaires pouvant s'étendre sur plusieurs niveaux médullaires et prenant volontiers un aspect ovalaire en coupe sagittale. Les prises de contrastes sont le plus souvent inégales « nuageuses » plutôt que régulières et intenses, notamment en regard des « Bright spotty lesion » vues en T2. Ces prises de contrastes aux contours flous correspondent aux « cloud-like enhancement » décrites à l'étage cérébral. On observe également de fines prises de contrastes du canal épendymaires pouvant faire évoquer une ependymite, et qui sont également assez spécifiques de la NMO (63) (85).

Enfin, une atrophie médullaire peut survenir à distance de la poussée et semble significativement corrélée à une augmentation du handicap physique (86)(87). Elle serait présente chez environ ¼ de l'ensemble des patients après plusieurs années de suivi (37).

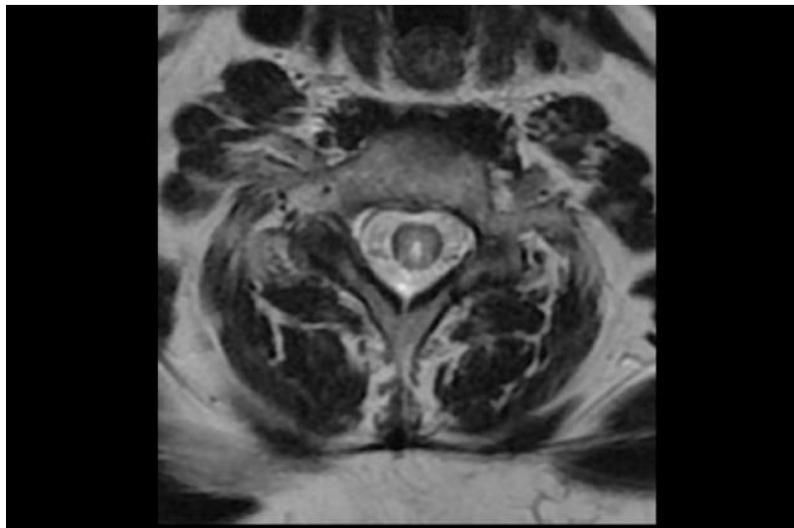


Figure 11 : aspect de « bright spotty lesion » en coupe axiale T2



Figure 12 : Myélite extensive cervicale en coupe sagittale T2, avec aspect de « cord swelling »



Figure 13 : Atrophie médullaire en coupe sagittale T2

C) Les atteintes encéphaliques

Elles sont régulièrement asymptomatiques mais peuvent parfois être symptomatiques et correspondent alors souvent à la première poussée inflammatoire de la maladie, notamment chez les enfants.

Elles touchent préférentiellement les zones riches en AQP4 comme les régions péripendymaires et les régions périventriculaires (88).

Contrairement aux descriptions initiales de la maladie, ces lésions tous types confondus, sont retrouvées chez plus de la moitié des patients (82).

-Au niveau Telencéphalique :

Les lésions les plus fréquemment retrouvées sont typiquement arrondies, ponctiformes et aspécifiques au sein de la substance blanche profonde sous corticale. Celles-ci semblent se majorer à mesure que la maladie évolue et peuvent confluer pour former des lésions plus étendues et irrégulières, volontiers bilatérales et symétriques.

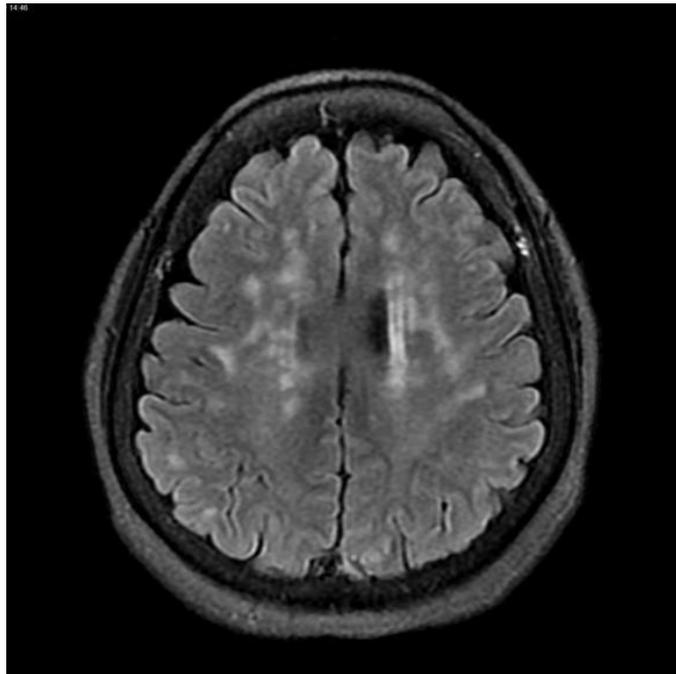


Figure 14 : Aspect d'hypersignaux aspécifiques périventriculaires et sous corticaux, confluents.

Des lésions périventriculaires peuvent également être retrouvées. Elles ne prennent habituellement pas l'aspect radiaire ovalaire peri-veinulaire perpendiculaire aux ventricules pouvant aboutir à l'aspect de « Dawson Finger's » ou « crête de coq » que l'on peut observer sur des coupes sagittales dans la SEP. Elles sont plutôt confluentes et arrondies, formant des lésions pouvant mesurer plus de 3 cm de diamètre et s'étendre jusqu'au fibres en U juxta corticales.

Des formes pseudo tumorales de plus de 3cm avec ou sans effet de masse et des lésions ADEM-like peuvent également être observées dans les régions hémisphériques. Elles sont plus fréquentes chez les enfants et peuvent être à l'origine de déficits neurologiques divers en fonction de leur localisation. Elles peuvent parfois être confondues avec des lésions de SEP concentrique de Baló ou mimer des PRES en phase aiguë.

Des lésions en regard du tractus corticospinal, uni ou bilatérales, sont également retrouvées, pouvant s'étendre jusqu'au tronc cérébral en suivant le faisceau pyramidal (89).

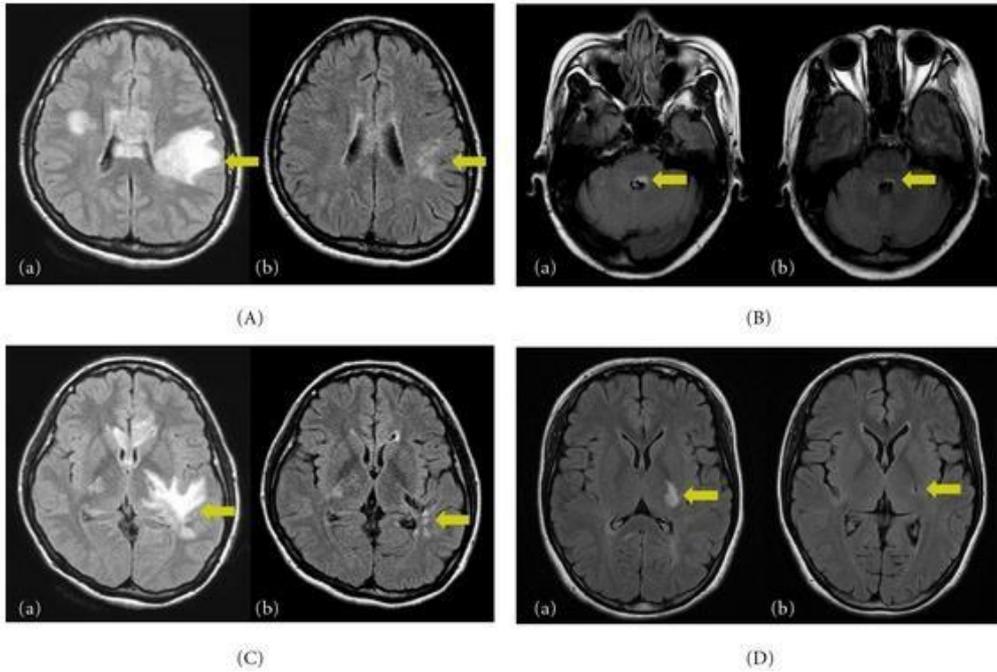


Figure 15 : Lésions cérébrales pseudo-tumorales en phase aiguë (a) puis à plusieurs mois (b) (« Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder » par Woojun Kim)

A noter l'aspect cavitaire résiduel sur les lésions du bras postérieur sur le tractus corticospinal gauche (C) et (D)

Le corps calleux est parfois touché et peut donner un aspect spécifique de « Marbled pattern » en phase aiguë correspondant à de multiples lésions se chevauchant avec une hétérogénéité de signal. Il peut également être le siège d'une prise de contraste plus linéaires intéressant aussi son ensemble (90).

Le splénium du corps calleux peut aussi être atteint dans toute son épaisseur et former l'aspect de « arch bridge pattern ».

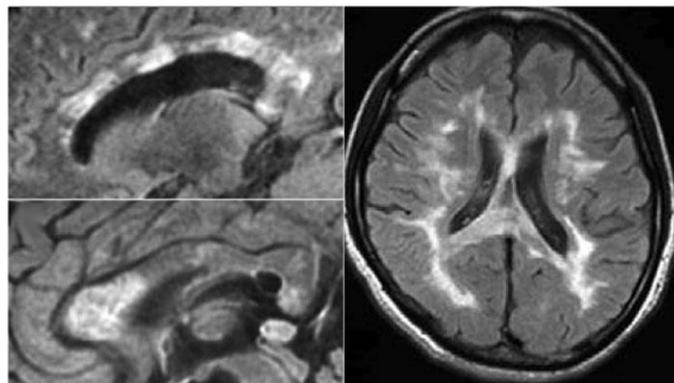


Figure 16 : Aspect de « Marbled Pattern » du corps calleux en coupe sagittale Flair, leucomalacie périventriculaire et pseudo « arch bridge pattern » en coupe axiale Flair

Une prise de contraste au niveau cérébral est visualisée moins d'une fois sur deux. Elle revêt alors le plus souvent un aspect irrégulier à contour flou ou « cloud like enhancement » (91).

Des prises de contraste nodulaires sont plus rarement présentes (89).

Des prises de contraste périépendymaires peuvent également être retrouvées et donnent alors un aspect d'épendymite autour des ventricules latéraux aussi appelé « pencil-thin lésions » (82).

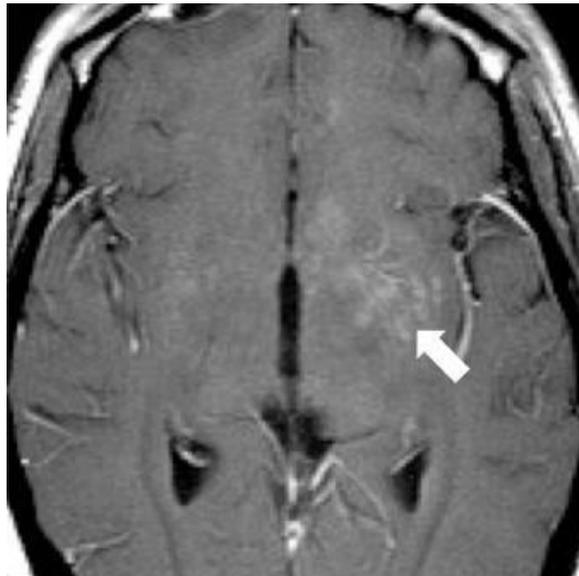


Figure 17 : Aspect typique de prise de contraste nuageuse ou « cloud like enhancement » d'une lésion des ganglions de la base gauche en coupe axiale T1 Gadolinium.

Enfin on notera qu'à distance des poussées, les lésions cérébrales sont régulièrement réversibles, mais une atrophie ou des lésions kystiques ou cavitaires séquellaires peuvent être présentes (82). (Cf Figure 14)

-Au niveau diencéphalique :

La présence de lésions diencéphaliques est également plus spécifique que dans les autres pathologies neuroinflammatoires. Elles surviennent plus fréquemment chez les enfants mais on les retrouve également chez les adultes. Ces lésions sont alors volontiers bilatérales et plus fréquemment vues lors des poussées *princeps*. Leurs contours sont flous. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus est le plus souvent touché (comportement oroalimentaire, rythme circadien, système endocrinien).

Les patients présentant ces lésions semblent moins faire de myélites extensives que les autres, mais présentent plus volontiers des atteintes du tronc cérébrale et des atteintes cérébrales étendues.

Une atteinte périépendymaire au contact du 3ème ventricule et de l'aqueduc de Sylvius est également possible.

Enfin comme au niveau Télencéphalique ou dans le tronc cérébral, la majorité des lésions hypothalamiques visibles en phase aiguë sont réversibles et finissent par disparaître à distance de la poussée, pouvant conduire à la sous-estimation de celles-ci (92).

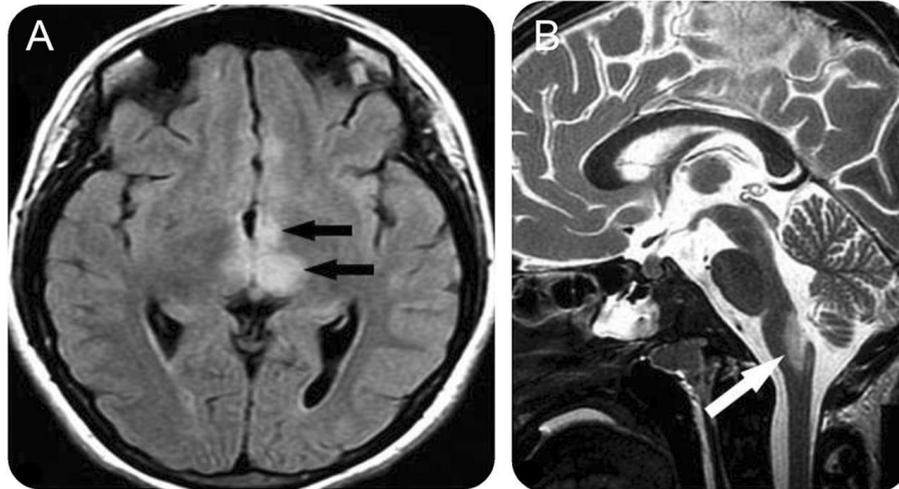


Figure 18 : atteinte diencéphalique en coupe axiale Flair (A) et lésion hyperintense de l'area Postrema en coupe sagittale T2 (B)

-Au niveau mésencéphalique et rhombencéphalique :

Ces lésions touchent préférentiellement la région péri aqueducale et le bulbe rachidien notamment dans sa partie postérieure, au niveau du plancher du 4eme ventricule (V4) correspondant à l'*area postrema* et au noyau du tractus solitaire au contact de cette dernière. La Barrière Hémato Encéphalique y est en effet plus perméable.

Des lésions dans les régions mésencéphaliques et protubérantielles sont également possibles, bien que plus rares et moins spécifiques.

Des lésions cérébelleuses sont visibles dans environ 10% des cas.

Les lésions bulbaires ont volontiers des limites floues et peuvent être en continuité avec la moelle cervicale (93) (82) (86).

6) Traitements de la NMO

A) Traitement des poussées

- Corticothérapie intra veineuse a 1g/jour pendant 3 à 5 jours.

Les corticoïdes entraînent un effet anti-inflammatoire *via* plusieurs mécanismes, comprenant notamment la diminution des lymphocytes et monocytes circulants, la baisse de transcription des cytokines pro inflammatoires et la diminution des protéines d'adhésion cellulaire (94).

Ils sont contre indiqués en cas d'infection concomitante et leur risque pro-thrombogène est à prendre en compte.

Ce traitement permet une récupération plus précoce des symptômes et ceci semble favoriser un meilleur pronostic clinique à long terme en stoppant l'aggravation de la lésion en cas d'introduction très précoce, sans que l'on ait pu clairement le démontrer sur de gros effectifs de patients.

Sur une cohorte d'une trentaine de patients, une amélioration du pronostic visuel à 3 mois était significativement associée à une introduction précoce d'assauts cortisoniques, instaurés dans les 4 jours suivants le début de la poussée, alors qu'un pronostic visuel péjoratif était associé à un traitement instauré après J7 (57).

De plus, la corticothérapie sur les névrites optiques de la NMO a démontré son effet sur la diminution de l'amincissement du RFNL mesuré à l'OCT, argumentant également en faveur des bénéfices de la corticothérapie Intra Veineuse (IV) en phase aiguë (61).

Habituellement, un relais par corticothérapie Per Os (PO) à dose décroissante sur 1 à 6 mois est réalisé à la suite des bolus de corticoïdes jusqu'à l'obtention d'une efficacité stabilisée du traitement de fond.

-Échanges plasmatiques au rythme de 5 à 7 cycles sur 2 semaines.

Ils consistent à épurer 1 fois à 1 fois et ½ le volume plasmatique du patient en lui réinjectant un volume comparable de plasma artificiel.

Leurs mécanismes thérapeutiques sont multiples, au premier rang desquels l'épuration non sélective des IgG anti AQP4, mais également des cytokines pro-inflammatoires.

Les protéines de la coagulation sont également filtrées tels que le fibrinogène et l'antithrombine III, entraînant alors successivement des sur risques hémorragiques et thrombotiques.

Ce traitement est donc principalement contre indiqué en cas de bactériémie, d'hémorragie active ou d'instabilité tensionnelle.

Il est classiquement indiqué en cas d'absence de réponse précoce suivant la corticothérapie.

Il peut également être introduit en première intention, en association avec les corticostéroïdes qui seront alors réalisées à la fin de la séance d'échange plasmatique, en cas de myélite sévère ou de NORB cécitante (95) (96).

Les Echanges Plasmatiques permettent une accélération de la récupération clinique lors des poussées, ainsi qu'une optimisation de la récupération clinique évaluée sur l'EDSS et l'acuité visuelle à distance, d'autant plus qu'ils sont réalisés précocement après le début de la poussée.

On retrouve également des cas de normalisation extrêmement rapides après introduction des EP précoce, appelés « Lazarus Effect ».

En effet, comme discuté précédemment, la phase initiale de la poussée est partiellement réversible durant les premières heures / premiers jours, *via* l'internalisation des récepteurs AQP4 M1 entraînant un œdème local avant la survenue de la destruction cellulaire.

Les facteurs associés à une efficacité accrue des EP lors des poussées démyélinisantes sont le sexe masculin, et le fait d'avoir des réflexes préservés (97). L'absence d'atrophie médullaire et une prise de contraste à l'IRM semblent également associées à une meilleure efficacité de ces traitements (98)(99).

-Les IGIV en phase aiguë pourraient avoir un intérêt mais ce traitement reste peu utilisé devant son faible niveau de preuve (100) (101).

B) Traitements de fond

Certaines thérapeutiques habituellement utilisées dans les maladies démyélinisantes sont connues pour être inefficaces voir aggraver le pronostic clinique et radiologique et sont donc proscrites. C'est le cas des immunomodulateurs utilisés dans la Sclérose en plaque par exemple, au rang desquels on retrouve l'acétate de glatiramer ou encore l'interféron Bêta actuellement utilisé en première ligne dans la SEP, ce dernier aggravant le taux de rechute en augmentant significativement le taux d'anticorps anti AQP4 circulants *via* la promotion présumée de l'activité Th2 (102). Le Natalizumab et le Fingolimod semblent également aggraver le pronostic de cette maladie (103).

Les traitements immunosuppresseurs sont donc la base du traitement de fond des patients NMO après avoir montré une diminution du taux de rechutes et une amélioration du pronostic clinique. Néanmoins, il n'existe à ce jour aucun consensus clairement établi dans la hiérarchie des traitements de fond, du fait du manque d'essais comparatifs randomisés de bonne facture. L'utilisation de ces traitements repose donc sur des observations souvent rétrospectives et des habitudes de service.

Les trois traitements les plus fréquemment utilisés actuellement sont le Rituximab, le Mycophénolate Mofetil et l'Azathioprine.

-Le Rituximab :

Ce traitement immunosuppresseur est un anticorps monoclonal qui cible l'antigène CD20 situé sur les Lymphocytes B. Il entraîne alors leur apoptose *via* l'immunité induite par l'anticorps. La formation de plasmocytes diminue de ce fait ainsi que la production d'Immunoglobulines G AQP4 de manière non sélective.

Ce traitement entraîne pour principaux effets secondaires une immunodépression B sévère et donc un sur risque infectieux qu'il est important de surveiller *via* le contrôle des autres lignées lymphocytaires. Un traitement prophylactique par Bactrim et par Zelitrex y est associé en cas de Lymphopénie T, et une supplémentation par Immunoglobulines Sous Cutanée bi mensuelle est parfois réalisé en cas d'hypogammaglobulinémie se traduisant par des infections à répétitions.

La durée de vie de ce traitement est longue et le Rituximab peut rester actif 6 à 9 mois après la dernière perfusion. Son administration est donc le plus souvent réalisée de manière séquentielle tous les 6 mois par 1g en IV.

Ce traitement n'a jamais été testé de manière randomisée contre placebo sur de grandes cohortes mais les données de la littérature indiquent qu'il permet une nette diminution du taux de rechutes avec des patients libres de rechute dans la plupart des cas après 1 à 5ans de traitement. L'EDSS après plus de 2ans de traitement semble également amélioré (105) (106).

Une étude contre placebo sur 38 patients atteints de formes non sévères de NMO AQP4+ (EDSS<7), a montré que le traitement entraînait une absence complète de rechute sur 1an et demi dans le groupe Rituximab contre 37% de rechutes dans cet intervalle pour le groupe placebo, sans différence sur les effets secondaires graves (107).

Devant cette efficacité importante et la globale bonne tolérance, ce traitement tend à être instauré de plus en plus souvent en première ligne (106).

Des formes réfractaires existent néanmoins, semblant associées au surpoids, et pouvant alors indiquer l'introduction de traitements de seconde ligne (104).

-Le Cellcept ou Mycophénolate Mofetil :

C'est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase, qui inhibe la synthèse de guanosine et cible donc la prolifération lymphocytaire T et B. Il permet la diminution de la sécrétion d'interféron gamma, d'IL 6 et limite le stress oxydatif.

Il a une durée de vie moyenne de 17h et est donc habituellement utilisé à dose de 2g par jour en deux prises journalières PO.

Ses principaux effets secondaires sont une tolérance digestive parfois médiocre, un sur risque infectieux, des neutropénies, ainsi que le développement de tumeurs cutanées. Il est de plus contre indiqué durant la grossesse.

Il est néanmoins fréquemment utilisé en première intention et a montré une efficacité importante lors d'essais rétrospectifs avec une diminution du taux de rechute menant à une absence de rechute après 2 ans d'utilisation dans près de 50% des cas, ainsi qu'une stabilisation ou une amélioration de l'EDSS à la fin du suivi dans 80% des cas.

Son introduction se fait habituellement sous couvert d'une corticothérapie orale durant 2 à 3 mois pour éviter les rechutes précoces, le temps d'atteindre l'efficacité pharmacologique optimale du traitement (106) (108).

-L'Imurel ou Azathioprine :

C'est un précurseur du 6 mercaptopurine qui après métabolisation hépatique fonctionnera comme un antagoniste des purines, inhibant la synthèse d'ADN et

d'ARN et in fine l'activation des lymphocytes T, la production d'anticorps et diminuant le taux circulant de granulocytes et monocytes.

Sa demi-vie est courte (2h) et il est habituellement pris en comprimé 1 à 3 fois par jour à la posologie de 2 à 4mg/kg/j, souvent en association à une corticothérapie orale pendant les 6 premiers mois du traitement, dans l'attente d'atteindre son efficacité optimale.

Ses principaux effets secondaires sont l'augmentation du risque infectieux, les insuffisances hépatiques et les cytopénies. Il est également pourvoyeur de tumeurs cutanées et un suivi dermatologique est systématiquement préconisé.

Il est régulièrement utilisé en première intention et a montré son efficacité notamment sur le taux annualisé de poussées avec une réduction du nombre de poussées de plus de 70% ainsi qu'un impact nettement positif sur l'EDSS à 5ans (106).

-Autres :

La Corticothérapie PO au long cours est encore parfois utilisée de manière isolée avec ses effets secondaires pouvant être importants notamment sur le plan endocrinien (diabète, syndrome de Cushing), de même que les échanges plasmatiques itératifs qui revêtent un caractère plus invasif.

D'autres traitements de fond dérivés de l'oncologie tels que la Mitoxantrone et le Cyclophosphamide sont plus anecdotiques mais également utilisés.

C) Traitements de seconde ligne et traitements d'avenir :

Avec l'avancée des connaissances physiopathologiques de la NMO, de nouveaux traitements tendent à voir le jour, au rang desquels figurent principalement des anticorps monoclonaux (109).

Parmi eux on retrouve de manière non exhaustive :

-Le Tocilizumab :

C'est un anticorps humanisé anti IL6r, inhibant l'effet de l'IL6 qui est une cytokine centrale de la réaction immunitaire, et notamment dans la NMO en favorisant la sélection des Lymphocytes Th 17 et des plasmocytes sécrétant l'AQP4. L'IL6 joue également un rôle dans l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique.

Cette molécule a déjà été testée sur de petits (110) et moyens (111) effectifs et s'est avérée être une molécule bien tolérée et efficace sur la diminution du taux annualisé de poussées, de l'EDSS, et de l'asthénie dans la NMO.

Son efficacité sur les douleurs neuropathiques a également semblé majeure (112) (113).

Ce traitement s'administre sous forme de perfusion mensuelle. Des essais de plus large ampleur sont attendus afin de confirmer ces promesses mais il fait d'ores et déjà partie de l'arsenal thérapeutique de seconde ligne.

-Le Satralizumab :

Il s'inscrit dans la ligné du Tocilizumab en étant également un anticorps recombinant humanisé anti IL6r.

Des essais de phase III ont pu être menés contre placebo seul, ainsi qu'en utilisation en « add-on » d'un traitement immunosuppresseur habituel (corticoïde, Azathioprine ou Mycophénolate Mofetil).

Ils ont montré une efficacité nette sur le taux de rechute annuelle, plus marquée chez les patients AQP4 séropositifs (114) (115) (109).

-L'Eculizumab (Soliris) :

Cet anticorps anti C5 inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire jouant un rôle prépondérant dans la nécrose astrocytaire dans la NMO *via* le Complexe d'Attaque Membranaire.

Ce traitement a également montré une diminution du risque de rechute comparativement au placebo ainsi que lors d'essais comparatifs en « add-on » d'un traitement immunosuppresseur de fond (116) (109).

Il est important de noter cependant qu'un rôle de protection oligodendrogliale semble également être joué par le complément lors de l'atteinte inflammatoire, et l'apparition d'un effet délétère doit donc être surveillé.

-l'Inebilizumab :

C'est un anticorps anti CD19, visant donc une plus large portion de Lymphocytes B que les anti CD20, notamment les précurseurs lymphocytaires B.

Une étude randomisée contre placebo a été réalisée avec l'Inebilizumab et a été arrêtée précocement suite à l'obtention rapide d'une efficacité significative de ce traitement avec un risque de récurrence diminué de 77% comparativement au placebo (117).

-L'Aquaporumab :

C'est un anticorps recombinant passant la BHE et qui vise à se lier au récepteur AQP4 des pieds astrocytaires et ainsi constituer un antagoniste compétitif aux anticorps anti AQP4 du sang circulant.

Sa fraction FC est modifiée et n'entraîne alors pas la cascade inflammatoire dépendante de l'anticorps faisant habituellement suite à la liaison Immunoglobuline humaine/antigène.

Des essais cliniques sur l'homme sont actuellement en cours de réalisation.

-Le CAR-T Cell :

Ce traitement déjà utilisé dans certaines hémopathies lymphoïdes est un traitement issu de la thérapie génique, correspond à des Lymphocytes T modifiés pouvant reconnaître les antigènes anti CD20 et anti CD19 simultanément. Il constitue une autre voie thérapeutique d'avenir à l'étude.

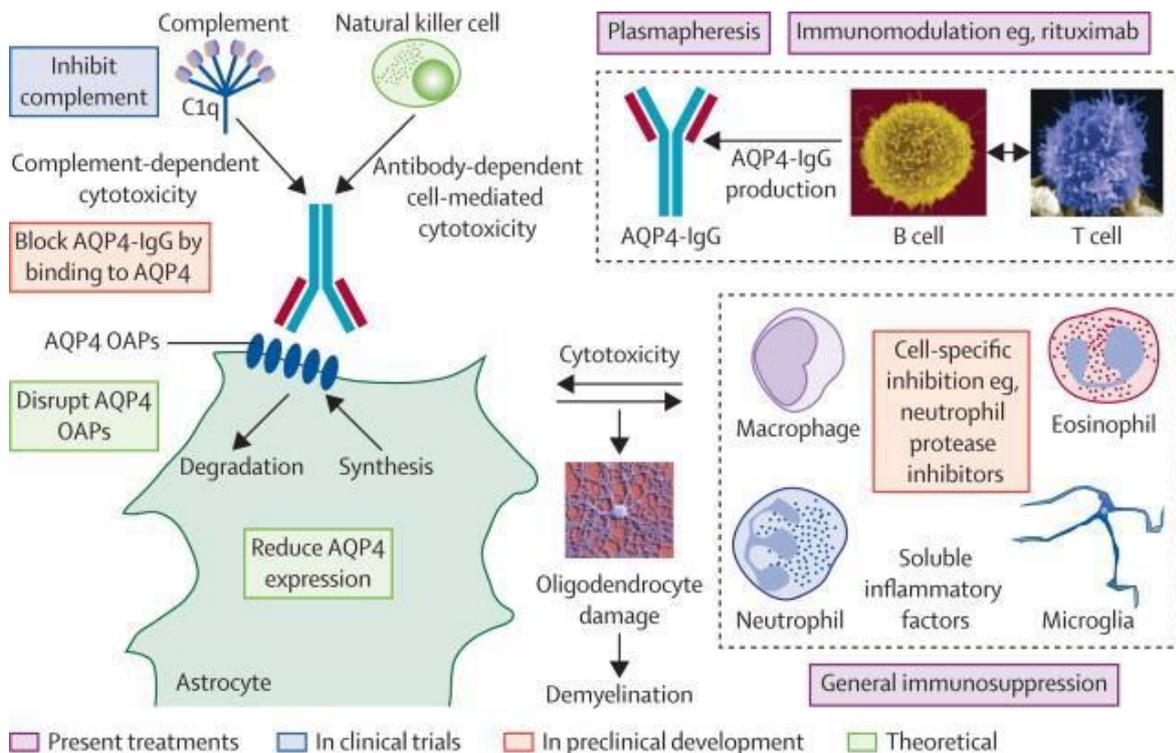


Figure 19 : Résumé des différentes thérapies actuels ou en devenir

7) Histoire brève de la population Réunionnaise (118)

La Réunion est une île de l'hémisphère Sud appartenant à l'archipel des Mascareignes au même titre que l'île Maurice et l'île Rodrigues.

Cet archipel sera d'abord découvert au 12^e siècle par des marins arabes, qui sillonnent la mer de « Zanj » au large des côtes de l'Afrique de l'est et de Madagascar, avant d'être redécouvert au 16^e siècle par les explorateurs Portugais et notamment Pedro de Mascarenhas qui accosta sur l'île de la Réunion en 1512 et qui donnera son nom à l'archipel. Celui-ci restera un lieu de passage pour les marins, inhabité durant plus d'un siècle.

Les Français de la compagnie des Indes prendront ensuite officiellement possession de l'île de la Réunion au nom du Roi de France en 1649, et la baptiseront « l'Isle Bourbon ».

Elle deviendra, suite au massacre de Fort Dauphin en 1678, le nouveau lieu d'escale préférentiel de la compagnie des Indes.

Une première colonie de 11 personnes composée d'un français et de dix malgaches, s'y installera durablement en 1663, et sera rejointe 2 ans plus tard par une délégation de la compagnie des indes de 20 colons français, qui administreront le territoire réunionnais.

La découverte de caféiers sur l'île en 1711 puis le développement exponentiel de sa culture à partir de 1715 entrainera rapidement la venue de nombreux esclaves provenant principalement de Madagascar et des Indes ainsi que d'autres colons venant de métropole.

A partir du 19ème siècle, la culture de la canne à sucre remplace progressivement la culture du café et de la vanille au rang d'agriculture principale de l'île, notamment grâce à la meilleure résistance de cette première aux fréquents cyclones balayant l'archipel des Mascareignes chaque année.

Cette agriculture, nécessitant toujours plus d'hommes, et l'abolition de l'esclavage survenant en 1848, un nouveau type d'immigration va apparaître pour répondre à la demande des propriétaires terriens, l'Engagisme.

C'est ainsi qu'une importante vague d'immigration, *via* les « engagés indiens », va arriver sur l'île autour de 1850, constituée principalement d'indiens hindouistes de Madras (les Tamouls), de l'Andra Pradesh et de Calcutta.

L'immigration jusqu'alors très contrôlée, se libèrera autour de 1862, et permettra une nouvelle vague d'arrivées principalement représentées par les communautés Chinoises (Cantonais et Hakkas du sud de la Chine) et Indiennes musulmanes du Gujarat dans l'ouest de l'Inde (appelés « Zarabes »), se poursuivant jusqu'à la première guerre mondiale.

Des mouvements migratoires diverses perdureront tout au long de l'histoire de la Réunion, de manière cependant moins importante que les précédents. L'histoire de cette île conduira ainsi à la création d'une population et d'une culture hétérogène et unique au monde.

A la vue de ces données de la littérature, la NMO est une maladie rare, potentiellement grave et entraînant une atteinte fonctionnelle souvent sévère. Une meilleure connaissance de ses présentations classiques et plus atypiques, est déterminante pour parvenir à un diagnostic le plus précoce possible, conditionnant l'introduction rapide et adapté d'un traitement de phase aiguë et de fond, pouvant permettre une amélioration nette du pronostic fonctionnel.

La répartition épidémiologique de cette maladie autour du globe est très variable, et vraisemblablement soumise à des facteurs génétiques et environnementaux encore inconnus pour la plupart. Le nombre d'études traitant de cette maladie est également plus faible dans l'hémisphère Sud, la majorité des centres universitaires et de recherche médicale étant situés dans l'hémisphère Nord.

Néanmoins, il paraît exister une importante corrélation entre le phénotype ethnique des patients atteints de NMO et l'expression phénotypique de leur maladie.

En effet, cette pathologie semble être plus représentée chez les patients noirs que chez les autres, au contraire d'autres affections démyélinisantes du SNC. Elle semble également y être plus grave, notamment sur le plan visuel et sur les déficits à long terme.

Les principales populations décrites jusqu'à présent sont soit des populations afro caribéennes, asiatiques, caucasiennes ou hispaniques.

La population créole a la particularité d'être issue d'un métissage important et les particularités ethniques de cette population peuvent avoir un impact sur la présentation épidémiologique, clinique et radiologique de la maladie.

De plus, l'île de la Réunion est un territoire de petite taille, et cette maladie étant associée à une prise en charge hospitalière dans la très grande majorité des cas, atteindre l'ensemble de la population développant une NMO à la Réunion est envisageable.

Cette étude aura donc pour but principal de caractériser les singularités de la maladie au sein d'une cohorte la plus exhaustive possible.

Cela permettra d'une part de faciliter la création d'une filière standardisée pour les malades atteints de NMO à la Réunion, et d'autre part de mieux cerner les particularités concernant l'expression phénotypique de la maladie chez ces patients.

Ces éléments conduiront ainsi à mieux les détecter et les suivre, optimisant ainsi leur prise en charge de manière précoce et adaptée.

II) OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de constituer une cohorte la plus exhaustive possible de patient atteints de NMO AQP4+ sur l'île de la Réunion, et de réaliser une première description détaillée épidémiologique, clinique et radiologique de cette population.

Cette cohorte pourra ainsi être suivie et mise à jour de manière prospective en parallèle de son inclusion au registre métropolitain NOMADMUS.

Une filière de Neurologie Inflammatoire plus standardisée pourrait ainsi être développée, optimisant de ce fait la prise en charge des patients la constituant.

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les sous-groupes de patients ayant eu au moins une myélite ou au moins une névrite optique, et comparer ces résultats avec ceux de la littérature, afin de mieux caractériser ces tableaux cliniques chez les patients Réunionnais.
- Décrire et comparer les sous-groupes en fonction de l'âge du début de la maladie afin de mieux les préciser.
- Décrire le plus précisément possible la première poussée inflammatoire de la maladie, qu'il s'agisse d'une névrite optique ou d'une myélite et comparer l'évolution clinique finale de ces patients.

III) MATERIEL ET METHODE

A) Type d'étude, lieu de l'étude et temps de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, multicentrique, rétrospective, incluant des patients ayant été suivis au moins une fois dans le cadre d'une neuromyéélite optique entre janvier 2010 et décembre 2018 à la Réunion. Un accord auprès de la CNIL a pu être obtenu pour la réalisation de cette étude. Nous avons donc démarché auprès de l'ensemble des cabinets de neurologie libérale de l'île (11 neurologues) et des praticiens hospitaliers en Neurologie dans les deux CHU de l'île possédant un service de neurologie à la fin de l'année 2018, afin de savoir s'ils suivaient des patients atteints de NMO. Tous les patients suivis en cabinet de ville pour cette maladie étaient conjointement suivis dans un des 2 CHU de l'île.

Nous avons par la suite contacté les Directions de l'Information Médicale des quatre CH de l'île à même d'hospitaliser des patients en Neurologie ou en Médecine interne, à savoir le CH de Saint Benoit, le CH de Saint Paul, le CHU de Saint Denis et le CHU de Saint Pierre et avons recensé tous les patients ayant été hospitalisés au moins une fois entre janvier 2010 et décembre 2018 avec le diagnostic CIM 10 associé au séjour correspondant à « NeuroMyélite optique » et/ou « myélite ». Les dossiers médicaux informatisés des services de Pédiatrie, Ophtalmologie, Réanimation et de Neurologie étaient tous consultables par cette manœuvre.

Nous avons enfin récupéré l'accès au dossier médical de tous les patients concernés, afin de pouvoir recueillir les données nécessaires à cette étude.

Le recueil de données a ensuite été anonymisé afin de réaliser les tests statistiques avec l'aide du Dr.Ferdynus, biostatisticien au CHU de la Réunion.

B) Population de l'étude

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion de l'étude étaient d'être né à la Réunion, de présenter une neuromyéélite optique séropositive pour les Anti AQP4 en remplissant les critères de Wingerchuck 2015 et d'avoir été suivi en consultation ou en hospitalisation à la Réunion dans le cadre de cette maladie au moins une fois après l'âge de 18ans entre Janvier 2010 et Décembre 2018.

Critères d'exclusion :

Les enfants non suivis au moins une fois à l'âge adulte et les patients ayant été testé séropositifs pour les anticorps anti MOG étaient exclus.

C) Modalité de recueil des données

Le recueil épidémiologique et clinique a été réalisé de manière rétrospective en parcourant les dossiers informatisés de 24 des 25 patients, et le dossier papier d'une patiente.

Une fois la population sélectionnée selon les critères d'inclusion et d'exclusion, nous pouvions donc remonter dans le dossier informatisé des patients depuis leur création sur les différents CHU. Les informations les plus anciennes pouvaient remonter jusqu'à 2003 pour une des patientes.

Les données manquantes ont été censurées et une patiente a été perdue de vue après sa première poussée. Les comptes rendus de consultation ophtalmologique des patients suivis par des ophtalmologues libéraux n'ont pu être récupérées.

Le taux annualisé de poussées était calculé en cas de suivi supérieur à 1 an, soit 22 des 25 patients.

Concernant les données cliniques, elles sont issues des examens cliniques réalisés par des Neurologues et font appel aux scores EDSS et FSS de Kurtzke disponibles en Annexe.

Lorsque le score MRC n'était pas précisément rapporté, les parésies décrites comme discrètes étaient arbitrairement quottées à 4, les parésies modérées à 3, sévères à 2 et très sévères à 1. Les plégies étaient systématiquement rapporté à 0 sur le score MRC.

Les données cliniques lors de la première poussée étaient celles rapportées dans l'examen clinique réalisé lors de la première hospitalisation en neurologie suite à la poussée initiale.

Les informations cliniques au nadir étaient ensuite récupérées en parcourant l'ensemble des dossiers informatisés des patients. Les informations cliniques en fin de suivi étaient celles décrites lors de la dernière venue du patient en neurologie avant le 1^{er} janvier 2019.

Les mesures d'Acuité Visuelle sont celles réalisées par des Ophtalmologues et sont décrites selon l'échelle de Monoyer.

Le bilan biologique immunologique analysé était celui réalisé lors de la première hospitalisation en rapport avec une poussée de NMO.

Le dosage des anticorps anti MOG et anti AQP4 a été réalisé par IFI ou par CBA pour l'ensemble de la cohorte, au laboratoire de Lyon pour 24 patients et au laboratoire de Marseille pour une patiente.

Une patiente n'a pas eu de ponction lombaire durant son suivi du fait d'échecs répétés lors de ses deux premières hospitalisations. Les résultats de la ponction lombaire réalisée suite à la première poussée inflammatoire ont été analysés pour les 24 autres patients.

Concernant les OCT, huit patients ont bénéficié de sa réalisation au moins une fois, cinq n'en ont pas eu et l'information n'était pas disponible pour 12 patients.

Huit patients ont eu au moins un PEV, 10 patients n'en ont pas eu, et l'information n'était pas disponible pour sept patients.

Nous avons analysé les IRM cérébrales et médullaires initiales réalisées au décours de la première poussée inflammatoire, ainsi que les dernières IRM cérébrales et médullaires réalisées lors du suivi.

La plupart des patients ont eu au moins une IRM cérébrale et médullaire, réalisés sur des IRM 1.5T ou 3T à l'exception d'une patiente porteuse d'un PaceMaker contre

indiquant la réalisation de l'examen et d'une autre patiente n'ayant pas eu d'IRM cérébrale.

Certains patients n'ont eu qu'une seule IRM, et leur résultat a été analysé en tant que première IRM après poussée, leurs données concernant la dernière IRM ont été censurées.

Les imageries douteuses pour lesquelles des divergences entre l'interprétation initiale et notre relecture ont été observées, ainsi que l'intégralité des névrites optiques radiologiques, ont pu être relues avec l'aide du service de Neuroradiologie du CHU de Bordeaux.

Enfin sur le plan thérapeutique, les séquences de bolus de Methylprednisolone étaient réalisées par voie intra-veineuse dans la totalité des cas, allant de 3 à 5g pour le management des névrites optiques, et de 3 à 7g pour les myélites.

Quand ils étaient réalisés, les échanges plasmatiques comprenaient entre 3 et 5 séances de plasmaphérese pour chaque patient et un patient avait eu 7 séances lors d'une poussée de myélite.

Les schémas d'administration du Rituximab étaient de deux types :

- soit de deux perfusions initiales d'1gramme à 2 semaines d'intervalle suivi d'une perfusion tous les 6 mois d'1gramme,
- soit des schémas de 375mg/m² de Rituximab à 7 jours d'intervalle pendant 4 semaines suivi de 500mg tous les 6 mois.

D) Analyses statistiques

Les résultats sont rapportés pour la population d'étude, et pour chaque groupe, sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives, et sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives.

Plusieurs analyses comparatives ont également été effectuées en sous-groupes.

Nous avons donc successivement comparé :

- Les patients selon l'âge de début de la maladie (supérieur ou inférieur à 50 ans)
- Les patients ayant débuté leur maladie par une myélite et ceux ayant débuté par une névrite optique.

Nous avons comparé les sous-groupes en analyses uni variées à l'aide de tests non paramétriques. Ainsi nous avons utilisé les tests de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives, et le test du Chi² (ou test exact de Fisher lorsque des effectifs inférieurs à 5 étaient présents) pour les variables qualitatives binaires. Les variables qualitatives polytomiques catégorielles ont été comparées à l'aide du test de X² de Cochran-Mantel-Haenszel.

Aucun test multivarié n'a été réalisé compte tenu de l'effectif global faible de la population.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du Dr Cyril Ferdnynus, Docteur en bio statistiques au CHU de La Réunion. Le logiciel de statistique utilisé était SAS 9.4 5SAS Institute, Cary, NC.

IV) RESULTATS

1ère partie : analyse descriptive

A) Pour l'ensemble de la cohorte

1) Les résultats épidémiologiques

Au total, 25 patients sont retenus. Seuls deux patients séronégatifs (validés par groupe expert NOMADMUS) étaient retenus après application des autres critères d'exclusion et d'inclusion et ont donc été sortis de l'étude pour plus d'homogénéité dans la population. Aucun patient pédiatrique n'a été exclu de l'étude après le screening initial.

Tous les patients de la cohorte sont nés et ont vécu la plupart de leur vie à la Réunion.

Trois patients ont expérimenté leur première poussée en métropole et ont donc eu un premier contact médical en dehors de la Réunion. Leur compte rendu médical ont été récupérés lors du suivi sur l'île.

La durée moyenne de suivi a donc été de 63.44 mois soit 5.3 ans avec une médiane de 52 mois et des suivis extrêmes allant de 1 à 190 mois.

14% étaient de phénotype caucasien (trois créoles blancs) et 86% de phénotype non caucasien (une patiente asiatique et 17 patients créoles non blanc non asiatique). Le phénotype ethnique n'était pas connu pour quatre patientes. On retrouve 2 hommes pour 23 femmes correspondant à un sexe ratio 1H/11,5F, soit légèrement plus en faveur des femmes que ce que l'on retrouve dans la littérature.

L'âge médian lors de la première poussée était de 48ans (moyenne de 48.4).

La moitié des patients avaient présenté par le passé 1 à 2 évènements neurologiques probablement en lien avec la NMO mais n'avaient alors pas entraîné d'hospitalisation ou de diagnostic. Ces premiers évènements ont été pris en compte dans le calcul de l'âge à la première poussée.

L'âge médian au diagnostic était de 50,5 ans (moyenne de 51.1).

Il existait deux patientes pédiatriques ayant débuté leur maladie aux âges de 12 et 16 ans soit 8% de la cohorte.

A contrario, 11 patients avaient plus de 50 ans lors de la première poussée soit 44% de la cohorte avec un âge maximal de 87 ans chez une patiente.

Le nombre moyen de poussées par patient était de 3.3 sur l'ensemble du suivi avec des extrêmes allant de 1 à 14, correspondant à un taux annualisé de poussée moyen de 0.62.

La médiane de temps entre les deux premières poussées était de 7 mois avec une moyenne de 16.3 mois.

Cinq patients n'avaient présenté qu'une seule poussée inflammatoire durant leur suivi (myélite isolée), parmi lesquelles une patiente perdue de vue après sa première poussée (temps de suivi 1 mois) et une seconde dont le premier événement inflammatoire était survenu 2 mois avant la date de fin d'inclusion. Le temps de suivi moyen concernant les trois patientes restantes était de 32 mois.

Il n'y avait eu aucun cas de maladie secondairement progressive dans notre cohorte. Une seule patiente, à notre connaissance, est décédée durant le suivi à l'âge de 75 ans suite à un choc septique d'origine indéterminé alors qu'elle était traitée par Mabthera et Corticoïdes au long cours.

Des antécédents auto immuns personnels étaient retrouvés chez huit patients sur 25 parmi lesquels une Myasthénie anti R-Ach, un syndrome de Sjögren, un diabète de type I avec anticorps anti GAD positifs, trois hypothyroïdies, une thyroïdite de Hashimoto, un Psoriasis et une Glomérulonéphrite extra membraneuse. Chez trois autres patients, on retrouvait la présence de maladies auto-immunes chez des membres de la famille au premier degré (un Lupus, une Polyarthrite rhumatoïde et une pathologie auto-immune non spécifié traité par corticothérapie au long cours).

Une seule patiente présentait un antécédent de néoplasie à savoir une Leucémie Aiguë Myéloïde de type 2, considérée en rémission au moment de sa première poussée survenue 2 ans après avoir traité son cancer. Il n'y avait pas de maladie paranéoplasique dans la cohorte.

Enfin, pour six patients (24%) un événement potentiellement immunisant était retrouvé dans le mois précédent leur première poussée (quatre infections virales bénignes, un accouchement et une opération de l'appendicite).

Caractéristiques Épidémiologiques de la population de 25 patients		
Variable d'intérêt	Effectif (n)	Valeur correspondante
Sexe : Féminin / Masculin (%)	N=25	23 (92) / 2 (8)
Phénotype ethnique : Non Caucasien / Caucasien (%)	N=21	18 (85.71) / 3 (14.29)
Age moyen à la première poussée (médiane / écart-type / min / max)	N=25	48.4 (48 / 20.3 / 12 / 87)
Nombre total de poussée sur le suivi (médiane / écart-type / min / max)	N=25	3.32 (2 / 2.97 / 1 / 14)
Taux annualisé de poussée (médiane / écart-type / min / max)	N=22	0.62 (0.51 / 0.50 / 0.16 / 2.57)
Intervalle entre les 2 premières poussées en mois (médiane / écart-type / min / max)	N=20	14.5 (7 / 16.2 / 1 / 55)
Nombre de poussées probables antérieures au diagnostic (médiane / écart-type / min / max)	N=25	0.6 (0 / 0.7 / 0 / 2)
Antécédent Auto Immun Personnel : Oui / Non (%)	N=25	8 (32) / 17(68)
Age de début après 50 ans : Oui / Non (%)	N=25	11 (44) / 14 (56)
Évènement Immunisant Récent à l'interrogatoire : Oui / Non (%)	N=25	4 (16) / 21 (84)
Durée totale de suivi en mois	N=25	63.4 (52 / 56.3 / 1 / 190)

2) Les résultats biologiques

a) Bilan sanguin

Chaque patient a pu bénéficier d'un bilan sanguin plus ou moins complet.

Quatre patients sur 21 avaient des anticorps anti ADN natif dans au moins un de leurs bilans, dont une patiente avait également un Syndrome des Anti-Phospholipides (SAPL) biologique.

Des anticorps anti SSA ou anti SSB étaient retrouvés dans le sérum de trois patients sur 21.

Six patients sur huit testés, avaient une sérologie Chikungunya positive ancienne, et un sur six avait une sérologie dengue immunisée.

Le dosage de l'ECA et des ANCA dans le sérum était dans 100% des cas normal et aucun patient ne présentait de sérologie positive pour le VIH, la Syphilis ou la Borriélose.

Enfin deux patients présentaient un test tuberculinique indéterminé contre 11 patients avec un test normal.

b) LCR

L'analyse du LCR à l'inclusion retrouvait une cellularité moyenne de 9,75 éléments avec une médiane à 3 éléments.

Huit patients sur 24 présentaient une pleiocytose pouvant aller de 7 jusqu'à 115 éléments et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles étaient retrouvés dans le LCR des deux patients présentant la pleiocytose la plus marquée.

La protéinorachie moyenne était de 0.73g/L avec une médiane à 0.6g/L.

Aucun patient n'avait de bande oligoclonale dans le LCR et seul trois patients (sur 15 résultats visualisés) présentaient une synthèse intra thécale décrite comme faible.

Caractéristiques Biologiques de la population de 25 patients		
Variable d'intérêt	Effectif (n)	Valeur correspondante
Sérum		
Sérologie Anti ADN natif : positive / négative (%)	N=21	4 (19) / 17 (81)
Anticorps anti-phospholipides : positifs / négatifs (%)	N=9	1 (11.11) / 8 (89.89)
Anticorps anti SSA ou SSB positifs : Oui / Non (%)	N=20	3 (15) / 17 (85)
Sérologie Chikungunya positive en IgG : Oui / Non (%)	N=7	6 (85.7) / 1 (14.3)
LCR		
Cellules / mm ³ en moyenne (médiane / écart-type / min / max)	N=24	9.75 (3 / 23.7 / 0 / 115)
Protéinorachie (g/L) en moyenne (médiane / écart-type / min / max)	N=22	0.73 (0.59 / 0.4 / 0.15 / 1.53)
Synthèse intra thécale d'IgG : Oui / Non (%)	N=15	3 (20) / 12 (80)

3) La première poussée à l'inclusion

Sur le plan clinique, 15 patients ont présenté une myélite isolée inaugurale soit 60% de la cohorte. Parmi eux, 13 patients (87%) présentaient une clinique de myélite transverse avec au moins deux types d'atteintes différentes concomitantes parmi les déficits moteurs, sensitifs et sphinctériens.

Huit patients ont présenté une NORB isolé soit 32% de la cohorte avec parmi eux six NORB unilatérales et deux NORB bilatérales seules.

Deux autres patientes avaient présenté une névrite optique bilatérale concomitante de myélite (8%) :

- Une jeune patiente de 12 ans avait présenté une myélite cervicale haute non transverse non extensive synchrone d'une NORB bilatérale sévère. Son tableau clinique s'était compliqué de troubles bulbaires associés à un syndrome de l'*area postrema*, ainsi qu'à une atteinte telencéphalique radiologique, le tout s'intégrant dans un tableau clinico-radiologique d'ADEM. Le diagnostic de SEP concentrique de Balo avait initialement été retenu.
- Une patiente âgée de 67 ans ayant présenté une NORB bilatérale sévère associée à une myélite transverse extensive.

Un syndrome de l'*area postrema* était présent chez quatre patients soit 16% de la cohorte :

- Une première patiente avait expérimenté des vomissements incoercibles durant plusieurs jours avec une perte de 12 kg sur 1 mois, sans lésion IRM corrélée lors de l'IRM cérébrale réalisée 2 mois plus tard suite à la survenue d'une NORB gauche.
- Une deuxième patiente avait présenté des nausées associées à des épisodes de vomissements ayant fluctué pendant plusieurs mois entraînant une perte de 7kg sur 6 mois, avec survenue d'un hoquet incoercible sur plusieurs jours, explorés en gastroentérologie. Son IRM réalisée 6 mois plus tard suite à un épisode de myélite cervicale montrait une atteinte radiologique de l'*area postrema*.
- Une troisième patiente avait expérimenté un épisode de hoquet incoercible associé à des vomissements sur plusieurs jours, précédant de 3 mois une poussée de myélite cervicale entraînant son hospitalisation. Son IRM montrait également la présence de lésions en regard de l'*area postrema*.
- Enfin une dernière patiente de 12 ans avait présenté des vomissements incoercibles initiaux évoluant par la suite vers une forme d'ADEM sévère avec troubles bulbaires compliqués de pneumopathie d'inhalation, troubles visuels cécitants et tétraparésie. Son IRM mettait également en évidence une atteinte bulbaire diffuse comprenant l'*area postrema*.
- A noter qu'un patient n'ayant pas rapporté d'antécédents cliniques de syndrome de l'*area postrema* avait une lésion en regard de cette région sur l'IRM cérébrale initiale, réalisée dans le cadre d'une poussée de NORB bilatérale isolée.

Aucun trouble du comportement alimentaire, trouble du sommeil, ou SIADH n'ont été rapportés y compris chez les cinq patients présentant des lésions remnographiques d'encéphaliques.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients avaient bénéficié de bolus de Methylprednisolone IV durant cette première poussée à l'exception de deux patientes, qui avaient alors présenté une aggravation lors de la venue suivante :

- Une patiente avait présenté une NORB unilatérale initialement considérée comme une Occlusion de l'Artère Centrale de la Rétine (OACR) et le diagnostic avait été redressé lors de sa deuxième poussée.
- Une autre avait présenté une myélite thoracique initialement prise pour une polyradiculite post Chikungunya, et le diagnostic avait été rattrapé quelques mois plus tard lors d'une aggravation avec réalisation de l'IRM médullaire.

Au total, 17 patients avaient récupéré partiellement de leur poussée initiale, six patients n'avaient pas du tout récupéré voire s'étaient aggravés et deux patients seulement avaient récupéré intégralement.

Caractéristiques Cliniques de la première poussée sur les 25 patients		
Variable d'intérêt	Effectif (n)	Valeur correspondante
Myélite isolée : Oui / Non (%)	N=25	15 (60) / 10 (40)
NORB isolée : Unilatérale / Bilatérale / Non (%)	N=25	6 (24) / 2 (8) / 17 (68)
NORB bilatérale et Myélite concomitante : Oui / Non (%)	N=25	2 (8) / 23 (92)
ADEM : Oui / Non (%)	N=25	1 (4) / 24 (96)
Syndrome de l'Area Postrema clinique : Oui / Non (%)	N=25	4 (16) / 21 (84)
Rétention aiguë d'Urine : Oui / Non (%)	N=24	10 (41.66) / 14 (58.34)
Atteinte sensitive épicrotique : absente / faible / modérée / sévère (%)	N=25	9 (36) / 0 (0) / 12 (48) / 4 (16)
Atteinte sensitive thermoalgique : absente / faible / modérée / sévère (%)	N=25	9 (36) / 1 (4) / 11 (44) / 4 (16)
Atteinte sensitive proprioceptive : absente / faible / modérée / sévère (%)	N=25	10 (40) / 1 (4) / 10 (40) / 4 (16)
Score MRC maximal lors de la poussée (médiane / écart-type / min / max)	N=24	3.33 (4 / 2.03 / 0 / 5)
FSS Pyramidal en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	N=25	2.24 (2 / 1.90 / 0 / 5)
FSS Sensibilité en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	N=25	2.48 (3 / 1.85 / 0 / 5)
FSS Sphinctérien en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	N=24	2.54 (3 / 2.34 / 0 / 5)
FSS Visuel en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	N=23	2.52 (1 / 2.59 / 0 / 6)
EDSS durant l'hospitalisation initiale (médiane / écart-type / min / max)	N=24	6.14 (6.25 / 1.6 / 3 / 9)
EDSS lors de la consultation de suivi (médiane / écart-type / min / max)	N=24	4.9 (5 / 2.29 / 0 / 8.5)
Récupération clinique : Complete / Incomplète / Nulle ou Aggravation (%)	N=25	2 (8) / 17 (68) / 6 (24)
Traitement de la poussée : Methylprednisolone / EP / IgIV / Pas de traitement (%) (traitements non exclusifs)	N=25	23 (92) / 5 (20) / 3 (15) / 2 (8)

Sur le plan radiologique, parmi tous les examens radiologiques réalisés, les IRM de deux patients n'ont pu être visualisés directement car réalisés hors site et seuls leurs comptes rendus ont pu être récupérés. Une patiente n'a jamais eu d'IRM car était porteuse d'un Pace Maker contre indiquant la réalisation de ce type d'imagerie. Une séquence avec injection de produit de contraste a pu être réalisé au moins une fois chez tous les patients ayant eu une IRM.

Parmi les 22 IRM cérébrales visualisées, 12 présentaient des hypersignaux Flairs à l'étage sus tentoriels, et 9 à l'étage sous tentorielle, concernant 13 patients au total, dont 62% présentaient plus de 9 lésions distinctes.

Parmi les lésions périventriculaires et sous corticales que présentaient 12 patients, celles-ci étaient aspécifiques dans 11 cas et pseudo tumorales dans un cas. Il n'y avait pas de pattern lésionnel évocateur de SEP type « Dawson Fingers ». Des lésions juxta corticales étaient néanmoins retrouvées chez deux patients sur 22.

Un hypersignal diencephalique était présent chez cinq patients et une lésion en regard de l'*area postrema* était retrouvée à quatre reprises.

Le tronc cérébral était le siège d'une lésion en hypersignal T2 chez 45.5% des patients.

On retrouvait alors des lésions mésencéphaliques, protubérantielles et bulbaires chez respectivement quatre, cinq et huit patients.

Caractéristiques Radiologiques initiales de l'ensemble de la population			
Variable d'intérêt	Fréquence manquante	Fraction	Pourcentage
IRM cérébrale initiale : Normale / Anormale	3	4 / 18	18.18% / 81.82%
Lésion cérébrale HypoT1 : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune	5	6 / 0 / 5 / 9	30% / 0% / 25% / 45%
Lésion cérébrale HyperT2 : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune	3	4 / 1 / 8 / 9	18.18% / 4.54% / 36.36% / 40.92%
Lésion cérébrale prenant le contraste : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune	8	0 / 2 / 1 / 14	0% / 11.76% / 5.88% / 82.36%
Nb de lésions encéphaliques hyper T2 (si > 1) : <9 / 9 et +	0	5 / 8	38.46% / 61.54%
Type de lésion encéphalique périventriculaires et sous corticale : aspécifique / pseudo tumorale	1	11 / 1	91.66% / 8.34%
Présence de lésion juxta corticale : Oui / Non	3	2 / 20	9% / 91%
Atteinte diencephalique : Oui / Non	3	5 / 17	22.73% / 77.27%
Atteinte <i>Area Postrema</i> : Oui / Non	3	4 / 18	18.18% / 81.82%
Aspect d'ADEM : Oui / Non	3	2 / 20	9% / 91%
Atteinte Mésencéphalique : Oui / Non	3	4 / 18	18.18% / 81.82%
Atteinte Protubérantielle : Oui / Non	3	5 / 17	22.73% / 77.27%
Atteinte Bulbaire : Oui / Non	3	8 / 14	36.36% / 63.67%

4) L'ensemble des poussées au long du suivi

Sur le plan clinique, un syndrome de l'*area postrema* clinique était identifié au moins une fois chez 16% des patients.

Aucun épisode de narcolepsie ou de trouble du comportement alimentaire n'a clairement été décrit.

L'EDSS maximal durant le suivi était en moyenne de 7, indépendamment des types de poussées présentées.

Le FSS cognitif était lui en moyenne de 0.7.

Les altérations de ce score correspondaient en grande majorité à des syndromes anxio-dépressifs isolés nécessitant un traitement médicamenteux au moins ponctuel (anxiété seule exclue), retrouvés chez 40% des patients. Des troubles mnésiques modérés étaient également présents chez trois patients sur le bilan neuropsychologique (12%) et une patiente présentait des troubles cognitifs plus marqués, avec un score de MOCA à 21 à l'âge de 27 ans, soit 15 ans après le début de sa pathologie ayant débuté sous la forme d'une ADEM.

Des troubles bulbaires selon le FSS score de Kurtzke étaient retrouvés chez trois patients durant leur suivi, et correspondaient principalement à des nystagmus ou autres troubles oculomoteurs. Une patiente avait cependant également présenté des troubles de la déglutition ainsi qu'une voix nasonnée lors de sa première poussée d'ADEM.

Enfin un authentique syndrome cérébelleux était retrouvé chez quatre patients présentant respectivement une ataxie cinétique et statique suite à la survenue de lésions pédonculo-cérébelleuses.

Les autres patients ayant pour la plupart présenté des ataxies, parfois sévères, d'origine proprioceptive.

Sur le plan thérapeutique, 10 patients ont bénéficié de séances d'échanges plasmatiques pour des poussées sévères soit 40% et cinq patients avaient eu des Ig IV (20%).

Caractéristiques Cliniques et Thérapeutiques durant le suivi pour l'ensemble de la cohorte		
Variable d'intérêt	Fréquence	Fréquence manquante
Types d'évènement :		
Nb de myélite moyen (Médiane / Écart-type / min / max)	2.24 (2 / 2.73 / 0 / 13)	0
Nb de NORB unilatérale (Médiane / Écart-type / min / max)	0.83 (0 / 1.34 / 0 / 6)	1
Nb moyen de NORB bilatérale (Médiane / Écart-type / min / max)	0.375 (0 / 0.65 / 0 / 2)	1
Clinique autre :		
NORB Cécitante : <i>Monoculaire / Binoculaire / Aucune (%)</i>	2 (8) / 5 (20) / 18 (72)	0
Syndrome <i>Area Postrema</i> : <i>Oui / Non (%)</i>	4 (16.7) / 20 (83.3)	1
Dystonies d'origine médullaire : <i>Oui / Non (%)</i>	10 (41.7) / 14 (58.3)	1
Rétention aiguë d'Urine : <i>Oui / Non (%)</i>	14 (60.9) / 9 (39.1)	2
EDSS maximal en moyenne (Médiane / Écart-type / min / max)	6.92 (7 / 1.42 / 3.5 / 9)	1
Traitements des poussées sur l'ensemble du suivi (non exclusifs) : <i>Methylprednisolone / IgIV / PLEX (%)</i>	24 (100) / 5 (20.8) / 10 (41.6)	1
Traitements de fond : (%)		
Traitement de première ligne : <i>Mycophénolate Mofetil / Azathioprine / Cyclophosphamide / Rituximab</i>	6 / 5 / 3 / 11 (24) / (20) / (12) / (44)	0
Traitement de seconde ligne : <i>Mycophénolate Mofetil / Azathioprine / Cyclophosphamide / Rituximab</i>	1 / 1 / 2 / 7 (9) / (9) / (18) / (64)	14
Introduction de Rituximab : <i>Non / 1ere poussée / 2eme poussée / 3eme et +</i>	4 / 7 / 8 / 6 (16) / (28) / (32) / (24)	0

5) État clinique à la fin du suivi

Sur le plan clinique, l'EDSS médian final était de 6.

Quatre patients présentaient une atteinte cérébelleuse fixée, deux présentaient des troubles cognitifs ou mnésiques modérés et aucun patient n'avait de trouble bulbaire grave.

Sur le plan thérapeutique, le traitement de première ligne une fois le diagnostic de NMO retenu était le Rituximab dans 44% des cas (11 patients), le Mycophénolate Mofetil dans 24% des cas (six patients), l'Azathioprine dans 20% des cas (cinq patients) et du Cyclophosphamide dans 12% des cas (trois patients).

Au total, 21 patients ont été traités par Rituximab à un moment donné soit 84% de la cohorte.

Ce traitement était instauré dès la première poussée dans sept cas (28%), après la seconde poussée pour huit patients (32%) et après la troisième poussée ou plus pour les six patients restants (24%). Les quatre patients n'ayant jamais reçu de

Rituximab étaient des patients bien équilibrés sous Azathioprine (deux patients) ou sous Mycophénolate Mofetil (deux patients).

Les passages aux secondes lignes thérapeutiques faisaient la plupart du temps suite à des poussées sous traitement de première ligne. Une patiente enceinte avait cependant arrêté son traitement par Mycophénolate Mofetil dans le cadre d'une grossesse, et une autre patiente avait bénéficié d'un relai par Rituximab suite à une agranulocytose sous Azathioprine, le traitement par Rituximab ayant été lui-même compliqué de toxoplasmose oculaire conduisant à une baisse d'acuité visuelle (BAV) à 2/10^e, ayant par la suite récupéré sous traitement adapté.

Enfin suite à de nouvelles poussées sous Rituximab, une patiente avait été relayée en troisième ligne par de l'Éculizumab qui avait pu permettre de stabiliser la maladie, avec absence de récurrence inflammatoire jusqu'à la fin du suivi quatre ans plus tard. Une dernière patiente avec une forme particulièrement agressive de NMO (14 épisodes de myélite associée à un syndrome de l'*area postrema* récidivant durant 16ans) avait reçu de multiples lignes thérapeutiques durant son suivi comprenant du Cyclophosphamide, du Mycophénolate Mofetil, de l'Azathioprine, du Rituximab, du Methotrexate, et finalement de l'Éculizumab qui avait permis de contrôler partiellement la maladie avec absence de récurrence de poussée motrice ou oculaire au décours.

A noter que le traitement par Rituximab avait dû être stoppé chez une patiente suite à une réactivation d'Hépatite B virale en septembre 2018.

Caractéristiques Cliniques à la fin du suivi pour l'ensemble de la cohorte		
Variable d'intérêt	Fréquence	Fréquence manquante
Éléments cliniques :		
Cécité binoculaire en fin de suivi : <i>oui / non (%)</i>	23.8% / 76.2%	4
Sondage urinaire au long cours : <i>oui / non (%)</i>	38.88% / 61.12%	0
Douleurs Neuropathiques : <i>aucune / faibles / modérées / importantes (%)</i>	24% / 20% / 16% / 40%	0
Atteinte sensitive épicrotique : <i>absente / faible / modérée / sévère (%)</i>	72% / 16% / 52% / 4%	0
Atteinte sensitive thermoalgique : <i>absente / faible / modérée / sévère (%)</i>	24% / 12% / 56% / 8%	0
Atteinte sensitive proprioceptive : <i>absente / faible / modérée / sévère (%)</i>	12% / 16% / 52% / 20%	0
Score MRC moyen au membre le plus atteint (<i>Médiane / Écart-type / Min / Max</i>)	3 (4 / 1.7 / 0 / 5)	1
Score FSS moyen final : (<i>Médiane / Écart-type / Min / Max</i>)		
FSS Pyramidal	2.5 (2 / 1.68 / 0 / 5)	25
FSS Sensitif	2.48 (3 / 1.26 / 0 / 4)	25
FSS Sphinctérien	2.16 (3 / 1.6 / 0 / 4)	25
FSS Bulbaire	0.24 (0 / 0.66 / 0 / 2)	25
FSS Cognitif	0.4 (0 / 0.76 / 0 / 3)	25
FSS Cérébelleux	0.44 (0 / 1.04 / 0 / 3)	25
FSS Visuel	2.29 (1 / 2.40 / 0 / 5)	24
Score EDSS final :	5.36 (6 / 2.37 / 0 / 9)	25

Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale finale retrouvait des lésions en hyperT2 chez 16/21 patients soit 77% de la cohorte.

Tous avaient des hypersignaux T2 supra tentoriels et neuf patients avaient également des lésions sous tentorielles. Ces lésions étaient aspécifiques dans 56% des cas (9/16). On retrouvait dans quatre cas (25%) des lésions aspécifiques devenues confluentes.

La patiente avec une ADEM initiale avait évolué vers un aspect leucomalacique supra tentorielle avec des hypersignaux confluentes périventriculaires et sous corticaux associés à une atrophie sous corticale marquée.

Enfin une patiente présentait une cavitation de ses lésions qui prenaient alors un aspect pseudokystique /porencéphalique multiple, de petite taille.

Quand elles étaient présentes, le nombre des lésions encéphaliques était supérieur à 9 dans 56% des cas.

On retrouvait des lésions juxtacorticales chez 2/21 patients (10%), une atteinte diencephalique chez 3/21 patients (18%), une atteinte de l'*area postrema* chez quatre patients (14%), et une atteinte du tronc cérébral chez 10 patients (48%) avec

atteinte mésencéphalique dans 24% des cas, protubérantielle dans 38% des cas et bulbaire chez 29% des patients.

On pourra noter que les atteintes hypothalamiques étaient moins nombreuses lors de la dernière IRM cérébrale que lors de la première, traduisant la réversibilité de ces lésions déjà décrites dans la littérature.

Caractéristiques Radiologiques finales de l'ensemble de la population			
Variable d'intérêt	Fréquence manquante	Fraction	Pourcentage
IRM cérébrale finale : <i>Normale / Anormale</i>	4	3 / 18	14.29% / 85.71%
Lésion cérébrale HypoT1 : <i>supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune</i>	4	4/0/5/12	19% / 0% / 24% / 57%
Lésion cérébrale HyperT2 : <i>supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune</i>	4	7/0/9/5	33.33% / 0% / 42.86% / 23.81%
Lésion cérébrale prenant le contraste : <i>supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune</i>	5	0/1/0/19	0% / 5% / 0% / 95%
Nb de lésions encéphaliques hyper T2 (si > 1) : <i><9 / 9 et +</i>	0	7 / 9	43.75% / 56.25%
Type de lésions encéphaliques : <i>Aspécifiques / confluentes / leucomalaciques / kystiques</i>	1	9/4/1/1	60% / 26.66% / 6.67% / 6.67%
Présence de lésion juxta corticale : <i>Oui / Non</i>	4	2 / 19	9.52% / 90.48%
Atteinte diencephalique : <i>Oui / Non</i>	4	3 / 18	14.29% / 85.71%
Atteinte <i>Area Postrema</i> : <i>Oui / Non</i>	4	3 / 18	14.29% / 85.71%
Atteinte Mésencéphalique : <i>Oui / Non</i>	4	5 / 16	23.81% / 76.19%
Atteinte Protubérantielle : <i>Oui / Non</i>	4	8 / 13	38.1% / 61.9%
Atteinte Bulbaire : <i>Oui / Non</i>	4	6 / 15	28.57% / 71.43%

B) Les Névrites Optiques

1) Caractéristiques générales

13 patients ont eu au moins un épisode de névrite optique uni ou bilatéral soit 52% de la cohorte.

Parmi eux, on retrouve 11 patients ayant eu au moins une névrite optique unilatérale durant le suivi, et sept patients au moins une NORB bilatérale.

Le nombre moyen de névrites optiques unilatérales par patient dans l'ensemble de la cohorte était de 0.83 et le nombre de NORB bilatérales moyen de 0.38.

Au sein des 13 patients ayant eu au moins une NORB, 38.7% ont eu au moins un épisode de cécité binoculaire durant leur suivi, et 2 autres patients avait eu au moins un épisode de cécité monoculaire.

Le FSS visuel maximal médian chez ces patients était de 5.

La NORB la plus sévère durant le suivi entraînait en moyenne une AV de 1/100^e sur l'œil atteint avec des extrêmes allant de l'absence de perception lumineuse à une AV de 1/10^e.

Sur les 13 patients, quatre patients ont eu des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) dont les résultats ont pu être récupérés.

Une de ces patientes avait eu des PEV normaux au décours de sa seule névrite optique unilatérale. Cette névrite avait entraîné une BAV de 1/10^e et avait par la suite parfaitement récupéré à 10/10^e, suite à la réalisation d'échanges plasmatiques et de bolus de Methylprednisolone.

Les trois autres patients avaient tous des PEV anormaux sur la mesure de la P100 en damier.

Une patiente avait une P100 absente à droite dans un contexte de cécité et une P100 à gauche à 116ms, une seconde avait une P100 à droite à 123ms et à 166ms à gauche, et une dernière avait également une P100 anormale de manière bilatérale suite à sa première poussée d'ADEM intéressant également le chiasma optique. Cette dernière avait présenté de nombreuses récurrences par la suite entraînant la survenue d'une cécité bilatérale, rendant la première valeur de ces PEV caduque.

A noter que deux des patientes n'ayant jamais rapporté de NORB clinique avaient des PEV altérés, faisant suspecter la présence de NORB infra-cliniques (120ms bilatéral pour la première, et 161ms/178ms pour la seconde).

Les résultats des OCT avaient pu être récupérés pour seulement quatre patients sur 13 et montraient tous une diminution de la RFNL. Néanmoins les zones de répartition d'épaisseur exacte du RFNL n'étaient directement visualisables que pour une patiente.

Elle avait, à quatre mois du début de sa première poussée de NORB cécitante, une atrophie prédominante dans la région nasale avec une épaisseur du RFNL à 211 microns contre 257 sur l'œil sain et se traduisait par un scotome coecocentral à prédominance nasale et inférieure. L'acuité visuelle était alors remontée sur l'œil pathologique à « compte les doigts à 2m » soit 1/25^e.

Caractéristiques générales des 13 patients ayant eu au moins une Névrite optique		
Variable d'intérêt	Effectif	Valeur
Données épidémiologiques :		
Sexe : <i>Femme / Homme</i> (%)	13	11 (84.62) / 2 (15.38)
Phénotype ethnique : <i>Caucasien / Non Caucasi</i> (%)	10	1 (10) / 9 (90)
Antécédent Auto Immun Personnel : <i>Oui / Non</i> (%)	13	5 (38.46) / 8 (61.54)
Nb moyen de NORB Unilatérales (Médiane / Écart-type / Min / Max)	13	1.54 (1 / 1.51 / 0 / 6)
Nb moyen de NORB Bilatérales synchrones (Médiane / Ecart-type / Min / Max)	13	0.69 (1/ 0.75 / 0 / 2)
Clinique :		
FSS Visuel maximal moyen durant le suivi (Médiane / Écart-type / Min / Max)	13	5.08 (5 / 1.38 / 1 / 6)
EDSS maximal durant le suivi (Médiane / Écart-type / Min / Max)	13	6.65 (6.5 / 1.41 / 5 / 9)
Pire acuité visuelle monoculaire durant le suivi (Médiane / Min / Max)	13	0.014 (0.005 / 0 / 0.1)
NORB cécitante durant le suivi : <i>monoculaire / binoculaire / aucune</i> (%)	13	2 (15.38) / 5 (38.56) / 6 (46.16)
Traitement :		
Traitement par Echange plasmatique au moins une fois dans le suivi : <i>oui / non</i>	13	4(30.77) / 9 (69.33)

2) Caractéristiques en fin de suivi

L'acuité visuelle moyenne dans cette population de patients à la fin du suivi était de 0,27 sur l'œil le plus atteint.

Cinq des patients ayant présenté au moins une NORB avaient une cécité binoculaire fixée en fin de suivi.

Leur FSS visuel médian final était en moyenne de 4 et leur EDSS final moyen de 5.5. La dernière IRM cérébrale avec coupe fine sur le nerf optique a pu être visualisée pour 11 patients. Celle-ci mettait en évidence une atrophie optique bilatérale dans 4 cas sur 11 et une atrophie optique unilatérale pour trois patients.

Caractéristiques Cliniques et Radiologiques en fin de suivi chez les patients ayant présenté au moins une névrite optique (13 patients)		
Variable d'intérêt	Valeur	Fréquence manquante
Éléments cliniques :		
Cécité binoculaire en fin de suivi : <i>oui / non (%)</i>	38.46% / 61.54%	0
AV moyenne finale Œil gauche (<i>médiane / écart-type / min / max</i>)	0.37 (0.19 / 0.175 / 0 / 1)	0
AV moyenne finale Œil droit (<i>médiane / écart-type / min / max</i>)	0.38 (0.47 / 0.05 / 0 / 1)	0
FSS Bulbaire final moyen (<i>médiane / écart-type / min / max</i>)	0.31 (0.75 / 0 / 0 / 2)	0
FSS Cognitif final moyen (<i>médiane / écart-type / min / max</i>)	0.38 (0 / 0.87 / 0 / 3)	0
FSS Visuel final moyen (<i>médiane / écart-type / min / max</i>)	4 (5.5 / 2 / 1 / 6)	0
EDSS Final moyen (<i>médiane / écart-type / min / max</i>)	5.54 (5 / 2.43 / 0 / 9)	0
Éléments radiologiques dernière IRM cérébrale :		
Atrophie NO dernière IRM c : <i>unilatérale / bilatérale / aucune</i>	27.27% / 36.26% / 36.26%	2
Localisation plus postérieure NORB : <i>pré-chiasmatique / intra-canaulaire</i>	83.33% / 16.67%	7
Lésions cérébrales HyperT2 : <i>supra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune</i>	30.77% / 38.46% / 30.77%	0

3) Caractéristiques radiologiques des NORB

La description radiologique des névrites inclue les 13 patientes ayant présenté des poussées de névrites au cours du suivi.

Parmi les 13, sept patientes avaient bénéficié de séquences en coupes fines sur le nerf optique lors de l'IRM cérébrale réalisée suite à leur baisse d'acuité visuelle initiale et ont pu être visualisées.

Une patiente n'en ayant pas bénéficié présentait néanmoins une prise de contraste sur le nerf optique gauche en 3DT1 injecté, homogène, s'étendant de l'apex orbitaire jusqu'à la région pré chiasmatique.

Concernant la dernière IRM cérébrale dans le suivi, 11 patients sur 13 avaient eu des séquences centrées sur le nerf optique.

Parmi les patientes ayant bénéficié de séquences appropriées, une IRM des nerfs optiques était retrouvée normale.

Pour cette patiente, l'IRM avait été réalisée à trois semaines du déficit visuel initialement unilatéral. Le diagnostic avait été posé sur la présence d'une papillite unilatérale droite au fond d'œil associée à une clinique de NORB droite avec BAV à 1/10, dyschromatopsie, scotome coeco central et douleurs oculomotrices. Elle avait initialement récupéré une acuité visuelle à 6/10^e sur l'œil droit sous corticothérapie avant de bilatéraliser sa BAV un mois plus tard, avec une cécité bilatérale complète, entraînant un dosage des anti AQP4 revenus positifs. Le fond d'œil retrouvait alors une atrophie papillaire droite marquée et un œdème papillaire gauche.

Les six autres IRM pathologiques retrouvaient un Hypersignal T2 extensif (>50% de la longueur du nerf) dans 4 cas sur 6. La région la plus postérieure touchée par l'hypersignal était la région chiasmatisque (1IRM), la région pré chiasmatisque (2IRMs), la région intracannalaire (1IRM), l'apex orbitaire (1IRM) et la région intra conique (1IRM).

Une prise de contraste était notée dans 6 cas sur 8. Elle était alors le plus souvent homogène.

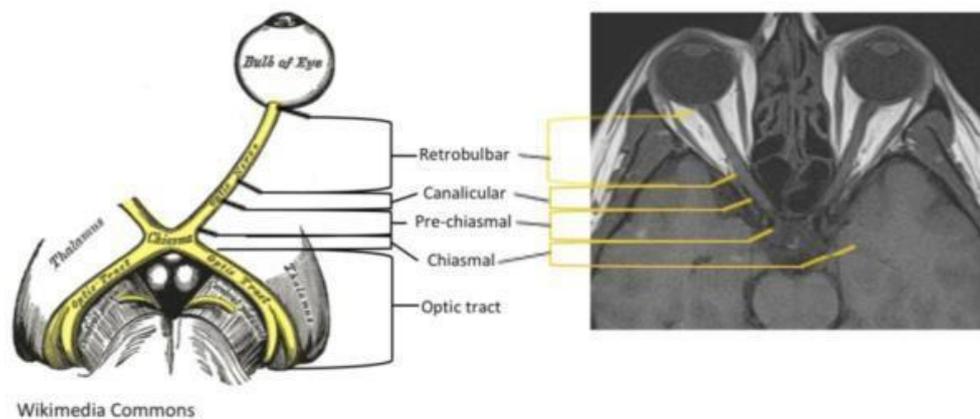


Figure 20 : Les différentes parties du nerf optique

Description radiologique initiale des NORB : 13 patients		
Variable d'intérêt	Fréquence	Fréquence manquante
HyperT2 Nerf Optique : Unilatéral / Bilatéral / Aucun	5 / 1 / 1 71.4% / 14.3% / 14.3%	6
Névrite Extensive (>50% longueur NO) : Oui / Non	4 / 2 66.7% / 33.3%	0
Localisation plus postérieure NORB : Chiasmatique / Pré-chiasmatique / Intra-canaulaire / Apex orbitaire / Intra-conique	1 / 2 / 1 / 1 / 1 16.7% / 33.3% / 16.7% / 16.7% / 16.7%	0
Prise de contraste Nerf Optique : Unilatérale / Bilatérale / Aucune	5 / 1 / 2 67.5% / 12.5% / 25%	5
Prise de contraste Nerf Optique : Homogène / Non homogène	5 / 1 83.3% / 16.7%	0
Prise de contraste Nerf Optique : Intense / Modérée	3 / 3 50% / 50%	0

C) Les Myélites

1) Caractéristiques générales

Sur l'ensemble du suivi, 20 patients soit 80% de la cohorte, ont présenté au moins une myélite, avec un total de 56 évènements inflammatoires médullaires correspondant à un nombre moyen de 2.24 myélites par patient sur un suivi moyen de 5.3 années.

Le pire score MRC enregistré sur le groupe musculaire le plus atteint lors d'une myélite était en moyenne de 1.89 avec un score MRC médian à 2. Leur pire FSS pyramidal enregistré durant le suivi était en moyenne de 4.

65 % ont eu un épisode ou plus de rétention aiguë d'urine avec besoin de sondage urinaire et le FSS score sphinctérien moyen était de 4.2.

Sur le plan sensitif, le FFS score moyen était de 3.95.

95% de ces patients ont expérimenté au moins une fois une atteinte sensitive épicrotique, qualifiée de sévère dans 30% des cas et de modérée dans 65% des cas. L'atteinte sensitive thermo algique maximale était-elle décrite comme sévère dans 25% des cas avec une patiente ayant dû être hospitalisée dans le service des grands brûlés suite à une brûlure cutanée sévère liée à son anesthésie, elle était décrite comme modérée dans 70% des cas et absente chez une patiente.

Une atteinte sensitive proprioceptive avait été retrouvée chez tous les patients ayant eu une myélite durant le suivi, décrite comme sévère pour 30% des patients et modérée chez les autres.

Enfin parmi ces 20 patients, 10 ont rapporté à un moment ou un autre de leur suivi des dystonies douloureuses.

La plupart de ces cas correspondaient à des spasmes toniques douloureux. On retrouvait également des dystonies douloureuses intermittentes et parfois quasi permanentes, le plus souvent distales. Nous les précisons ci-dessous.

Focus sur les dystonies douloureuses et les mouvements involontaires d'origine médullaire : description brève des 10 patients

La première patiente présentait des spasmes toniques douloureux paroxystiques intéressants le membre inférieur droit, avec des mouvements paroxystiques décrits comme cloniques, pouvant survenir plusieurs dizaines de fois dans la journée et s'étant installés lors d'une poussée de myélite thoracique. La fréquence de ces spasmes s'était par la suite réduite sous Carbamazépine mais persistait néanmoins. Elle avait également présenté par la suite plusieurs dystonies focales intéressants le long extenseur de l'orteil mais aussi le muscle tibial postérieur. La première entraînait une position vicieuse de l'orteil, et avait pu être améliorée par des injections de toxine botulique. La dernière avait entraîné une tendinite chronique au site d'insertion distale du muscle avait nécessité des injections cortisoniques locales.

Une patiente avait présenté des épisodes de tremblements de repos des deux membres inférieurs à un mois d'une poussée médullaire, ayant récidivé un an plus tard dans le cadre d'une anémie profonde, pour lesquelles des mouvements anormaux d'origine médullaire avaient été retenus.

Une autre patiente rapportait des contractures douloureuses ponctuelles du membre inférieur droit survenues trois semaines après un épisode de myélite, et persistant sous Prégabaline mais s'étant nettement amendé sous Carbamazépine.

Une patiente déplorait des spasmes toniques douloureux de quelques secondes pouvant intéresser n'importe quel membre avec une prédominance sur les membres inférieurs, et se répétant plusieurs fois par jours.

Une patiente présentait des spasmes toniques récurrents douloureux de la main droite et du membre supérieur gauche. Cette patiente avait également présenté des épisodes récidivants de dystonie douloureuse du membre supérieur droit ayant duré quelques heures avant de régresser spontanément en quelques mois.

Une patiente avait développé, suite à une myélite cervicale, des spasmes toniques douloureux concernant les deux membres supérieurs, à type de crampes démarrant dans la main puis remontant dans le bras, déclenchées par le contact cutané et se répétant plusieurs fois par jour. Sa symptomatologie s'était partiellement améliorée suite à l'introduction de Carbamazépine et d'Amitriptyline.

Une patiente avait présenté des spasmes toniques douloureux suite à une myélite cervicale, s'étant amendé sous Carbamazépine. Elle avait pu le sevrer progressivement au bout d'un an, sans réapparition des douleurs durant l'année suivante.

Suite à une myélite extensive cervico-thoracique, une patiente avait développé un tableau de dystonie spastique des quatre membres permanente. Une amélioration progressive de la spasticité était survenue. Trois mois plus tard, elle avait de nouveau été hospitalisée pour des crises de spasmes dystoniques douloureux en hyper flexion touchant les quatre membres mais aussi la nuque parfois de manière synchrone, durant quelques secondes et se répétant toutes les 10 minutes. Un traitement par Baclofène s'était révélé inefficace mais une amélioration nette était survenue dans un premier temps sous Carbamazépine. La réapparition progressive des spasmes dystoniques quelques semaines après une tentative de réduction de la posologie du Carbamazépine touchait cette fois essentiellement le membre supérieur gauche et était beaucoup moins invalidante, les spasmes étant alors devenus indolores et n'empêchaient pas la patiente de déambuler avec une canne. Une nouvelle majoration du traitement à dose maximale avait néanmoins été entreprise et il persistait alors à 1 an, uniquement des épisodes de spasmes dystoniques de la main gauche indolores.

Une patiente développait une paraparésie avec spasticité marquée au décours d'une poussée de myélite thoracique, associée à des épisodes de spasmes toniques douloureux à prédominance nocturne sur le membre inférieur droit avec attitude dystonique permanente des orteils « en griffe » sur le pied droit. Le traitement par Baclofène s'était avéré inefficace alors que la régression des spasmes nocturnes avait été observée sous Carbamazépine.

Enfin, une dernière patiente rapportait des spasmes douloureux intéressants d'abord les deux membres supérieurs à types de mouvements toniques spastiques des deux membres durant plusieurs minutes environ 2 mois après une poussée de myélite cervicale.

Du Baclofène avait été introduit sans succès et la patiente s'était présentée 2 mois plus tard avec des spasmes toniques douloureux de l'ensemble de l'hémicorps gauche, s'accompagnant parfois de dystonies et parfois de quelques myoclonies. De la Carbamazépine avait alors été introduite mais avait dû être rapidement diminuée suite à la survenue d'un SIADH, puis arrêtée après une Toxidermie sous forme d'érythrodermie, précipitant la récurrence des spasmes douloureux dystoniques d'origine médullaire. Un relais par Clonazépam avait été essayé.

Caractéristiques générales des 20 patients ayant eu au moins une Myélite		
Variable d'intérêt	Effectif	Valeur
Données épidémiologiques :		
Sexe : <i>Femme / Homme</i> (%)	20	19 (5) / 1 (95)
Phénotype ethnique : <i>Caucasien / Non Caucasiens</i> (%)	16	2 (12.5) / 14 (87.5)
Antécédent Auto Immun Personnel : <i>Oui / Non</i> (%)	20	9 (45) / 11 (55)
Nb moyen de myélite (Médiane / Écart-type / Min / Max)	20	2.8 (2 / 2.8 / 1 / 13)
Clinique :		
<u>Atteinte Sensitive :</u>		
Pire atteinte épicritique durant le suivi : <i>absente / faible / modérée / sévère</i> (%)	20	1 (5) / 0 / 13 (65) / 6 (30)
Pire atteinte thermoalgique durant le suivi : <i>absente / faible / modérée / sévère</i> (%)	20	1 (5) / 0 / 14 (70) / 5 (25)
Pire atteinte proprioceptive durant le suivi : <i>absente / faible / modérée / sévère</i> (%)	20	0 / 0 / 14 (70) / 6 (30)
FSS Sensitive max durant le suivi en moyenne (Médiane/Écart-type/Min/Max)	20	3.95 (4 / 0.69 / 3 / 5)
<u>Atteinte motrice :</u>		
Score MRC maximal durant le suivi en moyenne (Médiane/Écart-type/Min/Max)	19	1.89 (2 / 1.76 / 0 / 5)
FSS Pyramidal max durant le suivi en moyenne (Médiane/Écart-type/Min/Max)	20	3.85 (4 / 1.39 / 0 / 5)
<u>Atteinte sphinctérienne :</u>		
FSS sphinctérien max durant le suivi en moyenne (Médiane/Écart-type/Min/Max)	19	4.16 (5 / 1.68 / 0 / 5)
Rétention aiguë d'Urine durant le suivi : <i>oui / non</i> (%)	18	13 (72.22) / 5 (27.78)
<u>Autres :</u>		
Mouvements involontaires d'origine médullaire durant le suivi : <i>oui / non</i> (%)	19	10 (52.6) / 9 (47.4)
Douleurs neuropathiques sous traitement en fin de suivi : <i>aucune / faibles / modérées / importantes</i>	20	2 (10) / 5 (25) / 3 (15) / 10 (50)
Syndrome de l' <i>Area Postrema</i> durant le suivi : <i>oui / non</i> (%)	19	3 (15.79) / 16 (84.21)
<u>Global :</u>		
EDSS maximal durant le suivi en moyenne (Médiane / Écart-type / Min / Max)	19	7.18 (8 / 1.41 / 3.5 / 9)
Traitement :		
Traitement par Echange plasmatique au moins une fois dans le suivi : <i>oui / non</i>	19	9 (47.37%) / 10 (52.63%)

2) Caractéristiques en fin de suivi

Sur le plan moteur, le MRC final au membre le plus atteint était en moyenne de 3 chez ces 20 patients.

Le score pyramidal moyen final était de 2.7 avec une médiane à 3, traduisant l'existence d'un déficit moteur au moins modéré chez plus de la moitié des patients.

Au niveau sphinctérien, le score FSS sphinctérien final était en moyenne de 2.6 et 30% de ces patients étaient sondés à demeure ou de manière intermittente (6/20).

Au niveau sensitif, le FSS Se moyen était de 2.9.

Une séquelle sensitive épicritique était retrouvée chez 85% des patients et une séquelle thermo algique chez 90%.

Les séquelles proprioceptives étaient toujours présentes à la fin du recueil allant de sévères dans 25% des cas, modérées dans 60% des cas, à faibles dans 15% des cas.

La présence de douleurs neuropathiques nécessitant des traitements antalgiques spécifiques étaient retrouvés à la fin du recueil chez 90% des patients avec des douleurs décrites comme importantes malgré le traitement dans 10 cas sur 20 (50%), modérées dans 15% des cas, et faibles dans 25% des cas.

L'EDSS moyen des patients ayant eu au moins une myélite à la fin du recueil était de 5.65 pour une médiane à 6.

La dernière IRM médullaire réalisée au cours du suivi a pu être visualisée pour 17 de ces 20 patients.

Celles-ci mettaient alors en évidence une atrophie médullaire dans 47% des cas (8/17).

On retrouvait un nombre moyen de 9.4 niveaux métamériques atteints par un hypersignal T2, avec en moyenne 2.2 lésions distinctes par patients.

Une atteinte cervicale était présente chez 77% des patients (13/17), prédominante en regard des niveaux C3 et C4 (11/17).

Une atteinte thoraco-lombaire était quant à elle présente chez 88% des patients à la fin du suivi (15/17) avec une atteinte préférentielle en regard du niveau métamérique T4 (14/17).

A noter que ces lésions en Hyper T2 étaient associées à un Hypo T1 dans 77% des cas.

Caractéristiques Cliniques et Radiologiques en fin de suivi chez les patients ayant présenté au moins une Myélite (20 patients)		
Variable d'intérêt	Valeur	Fréquence manquante
Éléments cliniques : (%)		
Sondage Urinaire en fin de suivi : <i>oui / non</i>	30% / 70%	0
Atteinte sensitive épicrotique finale : <i>absente / faible / modérée / sévère</i>	15% / 20% / 60% / 5%	0
Atteinte sensitive thermoalgique finale : <i>absente / faible / modérée / sévère</i>	10% / 15% / 65% / 10%	0
Atteinte sensitive proprioceptive finale : <i>absente / faible / modérée / sévère</i>	0% / 15% / 60% / 25%	0
Scores cliniques moyen : (Médiane / Écart-type / Min / Max)		
FSS Pyramidal final	2.7 (3 / 1.59 / 0 / 5)	0
FSS Sensitif final	2.9 (3 / 0.85 / 1 / 4)	0
FSS Sphinctérien final	2.55 (3 / 1.43 / 0 / 4)	0
FSS Cognitif final	0.45 (0 / 0.83 / 0 / 3)	0
EDSS final	5.65 (6 / 2.15 / 1 / 9)	0

Éléments radiologiques dernière IRM cérébrale :		
Lésions cérébrales HyperT2 : <i>supra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune</i>	31.25 / 43.75 / 25%	4
Éléments radiologiques dernière IRM médullaire :		
Localisation HyperT2 : <i>cervical / thoraco-lombaire / cervico-thoraco-lombaire (%)</i>	11.76% / 23.53% / 64.71%	3
Nb de lésions médullaires distinctes (<i>Médiane / Écart-type / Min / Max</i>)	2.18 (2 / 1.38 / 1 / 5)	3
Nb d'étages médullaires totaux atteints (<i>Médiane / Écart-type / Min / Max</i>)	9.41 (9 / 3.97 / 4 / 17)	3
Nb d'étages cervicaux atteints (<i>Médiane / Écart-type / Min / Max</i>)	4.38 (4 / 1.26 / 2 / 6)	7
Nb d'étages thoraco-lombaires atteints (<i>Médiane / Écart-type / Min / Max</i>)	6.25 (6 / 1.15 / 1 / 13)	4
Atrophie médullaire : <i>présente / absente (%)</i>	8 (47.06%) / 9 (52.94%)	3

3) Caractéristiques radiologiques des Myélites

Parmi les 20 patients ayant eu au moins une myélite durant le suivi :

-Concernant la première IRM médullaire après myélite, une patiente n'avait pas eu d'IRM par contre-indication formelle (Pace Maker), une autre avait eu une imagerie visualisable seulement en format papier, limitant ainsi son interprétation. Deux autres patientes n'avaient pas eu de coupe axiale.

-Concernant les dernières IRM médullaires du suivi, elles avaient pu être réalisées et visualisées chez 17 patients, dont 16 avaient bénéficié de coupes axiales.

Les myélites étaient cervico thoraciques le plus fréquemment (13/19), thoraciques seules (4/19) ou plus rarement cervicales seules (2/19).

Le nombre moyen d'étages atteints par poussée de myélite était de 9.4.

Le niveau C4 était le plus souvent atteint au niveau cervical (10/12) et les niveaux T5 et T7 au niveau thoracique (13/16).

Tous les patients sauf un avaient une lésion extensive de plus de 3 hauteurs vertébrales.

Une myélite n'était pas transverse et atteignait seulement la région centromédullaire, alors que toutes les autres étaient transverses centropériphériques. A noter que les deux patients n'ayant pas eu de coupe axiale présentaient une myélite transverse dans le plan saggital et également sur le plan clinique avec des atteintes sensitives, motrices et sphinctériennes concomitantes.

Une patiente avait présenté une myélite unique extensive touchant l'ensemble de la moelle, s'étendant d'un niveau médullaire C4 jusqu'au cône terminale se projetant en L1.

La plupart des patients présentaient une seule lésion médullaire mais huit patients présentaient plusieurs lésions étagées séparées allant de 2 à 5.

Le nombre de lésions distinctes (espacées de moelle saine) par patient était en moyenne de 1.89.

13 patients présentaient un « Bright Spotty Sign » sur les 18 IRM médullaires initiales visualisées informatiquement et 82.75% présentaient un Hyposignal T1 en regard de la lésion en Hyper T2. Pour les deux patients n'ayant pas eu de coupe axiale, ce signe avait pu être déterminé sur les coupes sagittales.

Une extension bulbaire des myélites cervicales était retrouvée dans 5 cas sur 15 myélites cervicales visualisées.

Un aspect de « Cord Swelling » était retrouvé chez 12 patients sur 19. Une prise de contraste était présente dans 15 cas sur 18 (un patient n'avait pas été injecté).

Parmi les 17 patients ayant eu une IRM visualisée avec injection de gadolinium, 14 affichaient une prise de contraste, dont deux cas de prise de contraste intense avec des contours plus ou moins réguliers, un cas de prise de contraste nodulaire et 11 cas avec des prises de contrastes nuageuses ou « Cloud Like Enhancement ». L'IRM médullaire visualisé en format papier mettait également en évidence une prise de contraste, rapportée sur le Compte rendu, mais son aspect n'a pu être précisé.

Description radiologique initiales des Myélites : 20 patients		
Variable d'intérêt	Fréquence	Fréquence manquante
Lésion de myélite extensive : Oui / Non	18 / 1 94.74% / 5.26%	1
Lésion de myélite transverse : Oui / Non	18 / 1 94.74% / 5.26%	1
Lésion unique pan-médullaire : Oui / Non	1 / 18 5.26% / 94.74%	1
Localisation HyperT2 : cervical / thoraco-lombaire / cervical et thoraco-lombaire	2 / 4 / 13 10.53% / 21.05% / 68.42%	1
Localisation HypoT1 : cervicale / thoraco-lombaire / cervicale et thoraco-lombaire / aucune	5 / 5 / 4 / 3 29.41% / 29.41% / 23.53% / 17.65%	3
Localisation prise de contraste : cervicale / thoraco-lombaire /cervicale et thoraco-lombaire / aucune	7 / 4 / 4 / 3 38.89% / 22.22% / 22.22% / 16.67%	2
Nombre de lésions médullaires distinctes en moyenne (Médiane / Écart-type / Min / Max)	1.89 (1 / 1.29 / 1 / 5)	1
Nombre d'étages médullaires atteints au total en moyenne (Médiane / Écart-type / Min / Max)	9.37 (9 / 3.98 / 2 / 17)	1
Nombre d'étages cervicaux atteints en moyenne (Médiane / Écart-type / Min / Max)	4.14 (4 / 1.46 / 2 / 7)	6
Nombre d'étages thoraciques atteints en moyenne (Médiane / Écart-type / Min / Max)	7.18 (7 / 3.75 / 1 / 13)	3
Extension cervico bulbaire : oui / non	5 / 10 33.33% / 66.67%	5
« Bright Spotty Lesion » : oui / non	13 / 5 72.22% / 27.78%	2
« Cord Swelling » : oui / non	12 / 6 66.7% / 33.3%	1
Type prise de contraste : « cloud like enhancement » / intense et ou homogène	11 / 3 78.57% / 21.43%	6

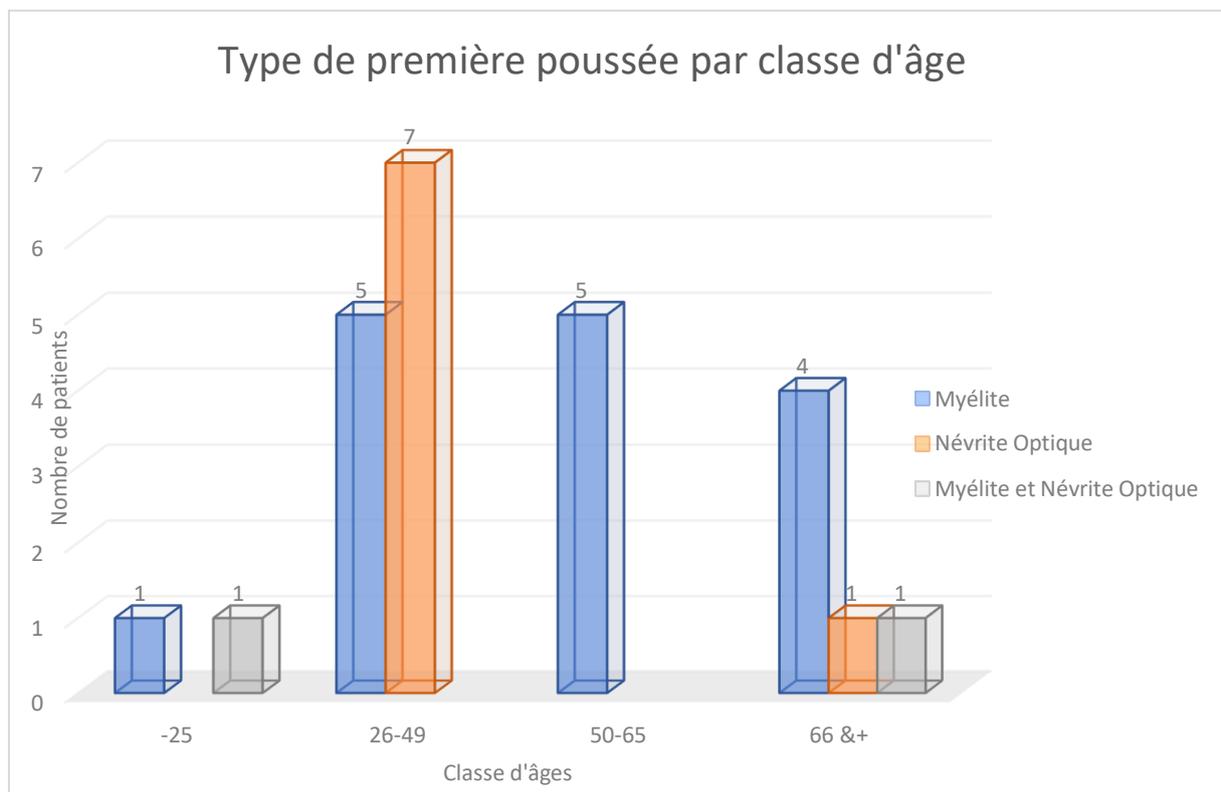
2ème partie : analyse comparative

A) Comparaison par classe d'âge au début de la maladie

Une comparaison par classe d'âge a pu être réalisée afin de mieux identifier les patients de début tardif et les patients de début précoce, définis par un âge supérieur ou inférieur à 50 ans lors de la première poussée.

Au total, 11 patients ont débuté la maladie après 50 ans soit 44% de la cohorte, avec un âge allant de 51 à 87 ans.

1) Caractéristiques initiales



On peut noter que les patients « early-onset » débutaient significativement plus souvent par des Névrites Optiques que les patients plus âgés.

A l'inverse, les formes tardives de la maladie se traduisaient initialement plus souvent par des Myélites, notamment les formes gériatriques de début après 65 ans.

Le taux annualisé de poussées n'était pas significativement différent dans les 2 populations.

Néanmoins on note une tendance vers un plus grand nombre de récurrences inflammatoires dans le groupe débutant la maladie plus jeune.

La protéinorachie lors de la première ponction lombaire semblait également significativement plus élevée dans les formes tardives.

Sur le plan clinique, l'EDSS lors de l'hospitalisation initiale était non significativement différent dans les 2 groupes, mais une récupération plus médiocre était observée dans le groupe plus âgé. En effet, l'EDSS lors de la consultation de suivi était à 6.04 dans le groupe « late-onset » contre 3.92 dans le groupe débutant la maladie avant 50 ans.

Les myélites semblaient également entraîner une atteinte sensitive et sphinctérienne plus marquée chez les patients à forme tardive, mais de manière non statistiquement significative.

Sur le plan radiologique, l'IRM cérébrale initiale montrait une atteinte protubérantielle et mésencéphalique plus fréquente chez les patients à début tardif.

Les atteintes diencephaliques semblaient également plus fréquentes chez ces patients avec quatre patients « late-onset » atteints contre un seul dans le groupe plus jeune.

Les myélites semblaient plus extensives avec une moyenne de 10.9 étages médullaires atteints contre 7.4 étages chez les patients débutants plus jeune, cela se faisant aux dépens d'une atteinte thoracique significativement plus marquée.

Caractéristiques initiales en fonction de l'âge de début			
	Début avant 50 ans n=14	Début après 50 ans n=11	P value (bilatérale)
Caractéristiques épidémiologiques			
Sexe ratio F/H (ratio)	12/2	11/0	0.30
Ethnie (n=21) <i>Caucasien / Non Caucasiens (%)</i>	2/12 (14.29%/85.71%)	1/6 (14.29%/85.71%)	0.479
Age moyen 1ere poussée (écart-type)	33.7 (11.3)	67.09 (11.7)	<0.0001
Antécédent auto immunitaire <i>oui/non</i>	3/11	5/6	0.38
Évènement immunisant récent <i>oui/non</i>	2/12	2/9	0.396
Nombre de poussées moyen (écart-type)	4.5 (3.5)	1.81 (0.6)	0.0134
Suivi moyen en mois (écart-type)	82.07 (61,60)	39.72 (39,71)	0.0552
Taux annualisé de poussées	0.68	0.53	0.56
Intervalle moyen entre les 2 premières poussées en mois	17.3	10.4	0.90
LCR (n=24)			
Nombre de cellules moyen / mm3	6.23	13.9	0.87
Protéinorachie moyenne en g/L	0.55	0.94	0.0083
Synthèse intra thécale présente (%) (n=15)	2 (20%)	1 (20%)	0.4945
Type d'évènement inflammatoire initial			
Myélite (%)	7 (50%)	10 (90.91%)	0.0421
NORB Unilatérale (%)	6 (48.26%)	0 (0%)	0.0170
NORB Bilatérale (%)	2 (14.29%)	2 (18.18%)	0.396
ADEM (%)	1 (7.14%)	0 (0%)	
Syndrome de l'Area Postrema (%)	3 (21.43%)	1 (9.09%)	0.317
Atteinte clinique initiale			
<u>Si NORB uni ou bilatérale initiale (n=10)</u>	8	2	
<i>Acuité visuelle si NORB Œil Gauche</i>	0.01	0.0275	
<i>Acuité visuelle si NORB Œil Droit</i>	0.043	0.35	
<i>FSS visuel durant l'hospitalisation</i>	5.125	5.5	
<i>Acuité visuelle Œil gauche 1ere consultation suivi</i>	0.575	0.0275	
<i>Acuité visuelle Œil droit 1ere consultation suivi</i>	0.22	0.375	
<u>Si Myélite initiale (n=17)</u>	7	10	
<i>Score MRC maximal sur le membre le plus atteint (moyenne)</i>	3	3	
<i>Rétention aiguë d'urine</i>	4 (66.67%)	5 (50%)	
<i>FSS Pyramidal moyen</i>	3	3	
<i>FSS Sensitif moyen</i>	3.14	3.7	0.464
<i>FSS Sphinctérien moyen</i>	3.3	3.6	
EDSS durant l'hospitalisation	5.92	6.40	0.41
EDSS lors de la consultation de suivi	3.92	6.04	0.0474
Récupération clinique			
<i>Complète</i>	2 (14.29%)	0 (0%)	0.367
<i>Incomplète</i>	9 (64.29%)	8 (72.73%)	
<i>Nulle</i>	3 (21.43%)	3 (27.27%)	
Traitement par échange plasmatique première poussée	3 (21.43%)	2 (18.18%)	0.377
Caractéristiques remnographiques à l'inclusion (n=22)			
IRM cérébrale :			
<i>Lésion Hypert2 cérébrale à l'étage sus ou sous tentorial</i>	6 (46.15%)	7 (77.77%)	0.62
<i>Atteinte diencephalique (%)</i>	1 (7.69%)	4 (44.44%)	0.0622
<i>Atteinte Area Postrema</i>	2 (15.38%)	2 (22.22%)	0.384
<i>Atteinte mésencéphalique</i>	0 (0%)	4 (44%)	0.0172
<i>Atteinte protubérantielle</i>	0 (0%)	5 (55.56%)	0.0048
<i>Atteinte bulbaire</i>	4 (30.77%)	4 (44.44%)	0.282
IRM médullaire :			
<i>Extension cervico-bulbaire (si myélite cervicale présente)</i>	25%	42.86%	0.326
<i>Nombre total d'étages médullaires atteints (n=20)</i>	7.36	10.88	0.079
<i>Nombre total d'étages cervicaux (n=14)</i>	4.4	3.9	0.47
<i>Nombre total d'étages thoraco-lombaires (n=18)</i>	5.3	8.9	0.044

2) Caractéristiques finales

A la fin du recueil, les patients de forme « late-onset » présentaient une symptomatologie globalement plus sévère que les patients débutant la maladie plus jeune.

Ainsi, l'EDSS final était en moyenne de 6 chez les patients à début tardif contre 4.8 chez les autres.

Aussi, le score FSS Pyramidal, le score FSS Sphinctérien et le score FSS Sensitif en fin de suivi étaient significativement plus élevés chez les patients « late-onset », alors même que leur nombre moyen de myélites était plus faible que pour les patients de début avant 50ans.

Ils étaient également plus sujets à être dépendants de sondages urinaires quotidiens.

Le FSS visuel final était discrètement plus élevé chez les patients commençant avant 50 ans, alors qu'ils faisaient 4 fois plus de NORB que les patients « late-onset ».

On ne retrouvait pas non plus de différence significative sur la présence d'une cécité binoculaire en fin de suivi.

Les douleurs neuropathiques à la fin du suivi touchaient l'intégralité des patients plus âgés et étaient décrites comme sévères chez plus de la moitié d'entre eux, alors qu'elles étaient absentes chez plus de 40% des sujets plus jeunes.

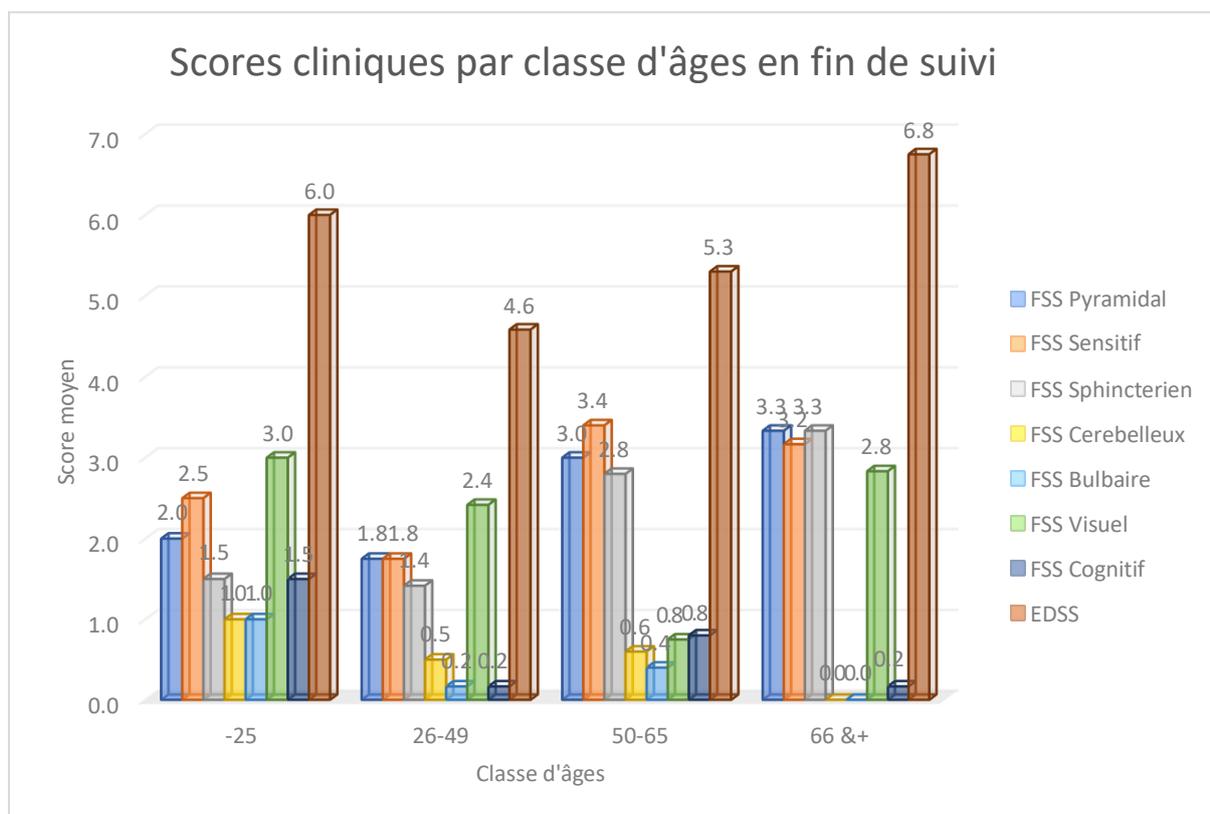
Les dystonies d'origine médullaire étaient quant à elles globalement équilibrées entre les 2 groupes de patients.

Sur le plan radiologique, les deux IRM cérébrales finales n'ayant pu être visualisées parmi ceux ayant présenté au moins une NORB concernaient des patients du groupe « late-onset ».

Une atrophie optique était néanmoins visualisable de manière équivalente entre les 2 groupes.

Une atrophie médullaire était plus fréquemment retrouvée à la fin du suivi du groupe de patient débutant la maladie plus jeune, mais ce résultat est à pondérer par un suivi globalement plus long et un nombre de myélites plus important dans ce sous-groupe.

Caractéristiques durant le suivi et évolution finale en fonction de l'âge de début			
	Début avant 50 ans n=14	Début après 50 ans n=11	P value (bilatérale)
Caractéristiques cliniques durant le suivi			
Au moins une myélite (n=20)	10 (71.4%)	10 (90.9%)	
Nombre moyen de myélites	2.71	1.64	
Pire score MRC au décours d'une myélite	2.77	2.18	0.47
Au moins une névrite optique (n=13)	8 (57.1%)	5 (50%)	
NORB cécitantes	5 (35.7%)	2 (18.18%)	
<i>Monoculaires</i>	2 (14.28)	0	
<i>Binoculaires</i>	3 (21.41%)	2	
Nombre moyen de NORB bilatérales synchrones	0.42	0.3	
Nombre moyen de NORB unilatérales	1.21	0.3	
Pire acuité visuelle monoculaire moyenne après NORB	0.0087	0.028	0.32
EDSS maximal durant le suivi	6.64	7.36	0.15
Syndrome de l' <i>area postrema</i> (n=24)	3 (21.42%)	1 (10%)	0.61
Dystonies douloureuses (n=24)	5 (35.7%)	5 (45.4%)	0.7292
Traitement par échange plasmatique durant le suivi (n=24)	6 (46.15%)	4 (36.36%)	0.6968
Caractéristiques cliniques finales			
Cécité binoculaire finale (%)	3 (21.43%)	2 (18.18%)	0.375
Sondage urinaire final	2 (14.29%)	5 (45.45%)	0.0875
Douleurs neurologiques sous traitement en fin de suivi	8 (57.15%)	11 (100%)	0.0689
<i>Sévères (%)</i>	4 (28.57%)	6 (54.55%)	
<i>Modérées (%)</i>	2 (14.29%)	2 (18.18%)	
<i>Faibles (%)</i>	2 (14.29%)	3 (27.27%)	
FSS pyramidal final moyen (médiane)	1.79 (1.5)	3.18 (4)	0.0426
FSS Sphinctérien final moyen (médiane)	1.43 (0.5)	3.09 (3)	0.0147
FSS Sensitif final moyen (médiane)	1.86 (2)	3.27 (3)	0.0053
FSS Visuel final moyen (médiane)	2.5 (1.5)	2 (1)	0.785
EDSS final moyen (médiane)	4.79 (5.75)	6.09 (6)	0.164
Caractéristiques remnographiques finales			
Atrophie Nerf Optique IRM finale si antécédent de NORB (11)	5 (62.5%)	2 (66.67%)	0.9
<i>Unilatérale</i>	2 (25%)	1 (33.33%)	
<i>Bilatérale</i>	3 (37.5%)	1 (33.33%)	
Atrophie médullaire IRM finale (si antécédent de Myélite) (17)	5/9 (55.56%)	3/8 (37.5%)	0.63



B) Comparaison par type de première poussée :

1) Chez les huit patients ayant présenté une NORB isolée à l'inclusion

L'âge moyen de la première poussée était de 40,2ans (médiane 36ans) et 25% étaient des hommes.

Chez les six patients ayant présenté une NORB unilatérale, l'acuité visuelle moyenne de l'œil atteint selon l'échelle de Monnayer était en moyenne de 0,36/10^e avec des extrêmes allant de l'absence de perception lumineuse (cécité unilatérale) pour deux patients, à une acuité maximale de 1/10^e chez deux autres patients. Une des deux patientes les moins sévères avait néanmoins déjà présenté une Névrite Optique controlatérale l'année précédente, pour laquelle elle n'avait pas consulté, et pour laquelle elle gardait une séquelle sévère avec une AV à 1/20^e.

Parmi les deux NORB bilatérales *princeps*, un patient présentait une cécité binoculaire et une patiente avait une acuité visuelle de 7/10^e sur un œil contre une perception lumineuse seule sur l'œil le plus atteint.

Sur les huit patients, l'AV binoculaire moyenne était de 8.3/10^e avec des extrêmes allant de 1/200^e à 10/10^e.

La récupération de ces névrites lors de la consultation de suivi était le plus souvent incomplète avec des cas de ré aggravation visuelle à 2 mois de la poussée initiale, correspondant à une AV moyenne monoculaire de 0,36/10^e sur l'œil atteint pour les

NORB unilatérales et à une AV binoculaire moyenne de 4/10^e pour les NORB bilatérales.

Le FSS Visuel moyen en phase aiguë était de 5.25 avec un EDSS moyen à 5.4. L'évolution à 2 mois montrait une amélioration modérée de l'EDSS moyen 3.8, corroborant la faible récupération de ces poussées oculaires.

Caractéristiques générales des patients ayant débuté par une Névrite optique :		
Variable d'intérêt	Effectif (n)	Valeur
Données épidémiologiques :		
Sexe : <i>Femme / Homme</i> (%)	8	6 (75) / 2 (25)
Age de début en années (médiane / écart-type / min / max)	8	40.1 (36 / 17 / 26 / 79)
Phénotype ethnique : <i>Caucasien / Non Caucasiens</i> (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Intervalle jusqu'à la 2eme poussée (médiane / écart-type / min / max)	8	14.4 (6 / 19.1 / 1 / 55)
Antécédent Auto Immun Personnel : Oui / Non (%)	8	3 (37.5) / 5 (62.5)
Évènement immunisant récent : Oui / Non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
LCR :		
Cellules/mm3 en moyenne (médiane / écart-type / min / max)	8	4.25 (4 / 2.7 / 0 / 7)
Protéinorachie (g/L) (médiane / écart-type / min / max)	7	0.6 (0.43 / 0.46 / 0.15 / 1.53)
Cliniques :		
Type de NORB : unilatérale / bilatérale (%)	8	6 (75) / 2 (25)
Acuité visuelle Œil gauche en phase aiguë (min / max)	4	0.005 (0 / 0.01)
Acuité visuelle Œil droit en phase aiguë (min / max)	6	0.15 (0 / 0.7)
FSS Visuel en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	8	5.25 (5 / 0.7 / 4 / 6)
EDSS moyen en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	8	5.4 (5 / 0.98 / 4 / 7)
EDSS moyen en consultation de suivi (médiane / écart-type / min / max)	8	3.8 (5 / 2.17 / 1 / 6)
Acuité visuelle Œil droit consultation suivi (min / max)	6	0.23 (0 / 0.7)
Acuité visuelle Œil gauche consultation suivi (min / max)	4	0.48 (0.005 / 1)
Syndrome de l' <i>Area Postrema</i> clinique : Oui / Non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Récupération clinique : Complète / Incomplète / Nulle (%)	8	0 / 5 (62.5) / 3 (37.5)
IRM cérébrale :		
Lésion cérébrale HyperT2 1ere IRM c : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune (%)	8	1 (12.5) / 0 / 2 (25) / 5 (62.5)
Lésion cérébrale prenant le contraste 1ere IRM c : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune (%)	8	0 / 0 / 0 / 8 (100)
Nb de lésions encéphaliques hyper T2 (si > 1) sur 1ere IRM c : <9 / 9 et + (%)	3	1 (33.3) / 2 (66.6)
Type de lésion encéphalique périventriculaires et sous corticale 1ere IRM : aspécifique / pseudo tumorale (%)	3	3 (100) / 0
Présence de lésion juxta corticale 1ere IRM c : oui / non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Atteinte diencephalique 1ere IRM c : oui / non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Atteinte <i>Area Postrema</i> 1ere IRM c : oui / non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Atteinte Mésencéphalique 1ere IRM c : oui / non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Atteinte Protubérantielle 1ere IRM c : oui / non (%)	8	1 (12.5) / 7 (87.5)
Atteinte Bulbaire 1ere IRM c : oui / non (%)	8	2 (25) / 6 (75)
Traitement de la poussée :		
Traitement de la poussée : Methylprednisolone / EP / IgIV / Pas de traitement (%)	8	8 (100) / 1 (12.5) / 0 / 0

2) Chez les 15 patients ayant présenté une myélite isolée à l'inclusion

L'âge moyen de ces patients lors de la première poussée était de 54 ans et 100% étaient des femmes.

Une atteinte motrice était retrouvée dans 13 cas (87%), allant du simple syndrome pyramidal sans déficit moteur franc jusqu'à la tétraparésie sévère, correspondant à un FSS pyramidal moyen de 3.3. Le MRC score au groupe musculaire le plus atteint était en moyenne à 2/5.

L'ensemble des patients ont présenté des troubles sensitifs avec un FSS Sensitif moyen de 3.73.

Six de ces patients (40%) présentaient alors un déficit sensitif rapporté comme sévère dans au moins une des catégories de sensibilité (épicritique, thermo algique ou profonde).

Une atteinte sphinctérienne était décrite chez 13 patients (87%) allant de la simple urgenterie à l'incontinence urinaire ou la rétention aiguë d'urine le plus souvent. Le score FSS Sphinctérien moyen chez ces 13 patients était de 4 lors de la phase aiguë.

Deux patients seulement ont récupéré complètement de leur myélite avant la consultation de suivi.

Au total, les patients ayant présenté une myélite avaient un EDSS moyen à 7.125 en phase aiguë, redescendant à 5 lors de la consultation de suivi.

On peut noter par ailleurs que parmi ces patients, 75% présentaient au moins un hypersignal Flair à l'étage encéphalique supra ou infra tentorial.

Le traitement en phase aiguë avait fait appel à la Methylprednisolone chez tous les patients à l'exception d'un malade qui n'avaient eu aucun traitement.

Enfin, 4 avaient bénéficié d'EP dont deux avaient également bénéficié d'Ig IV.

Caractéristiques générales des 15 patients ayant débuté par une Myélite :		
Variable d'intérêt	Effectif	Valeur
Données épidémiologiques :		
Sexe : <i>Femme / Homme</i> (%)	15	15 / 0
Age de début en années (médiane / écart-type / min / max)	15	54 (53 / 19.2 / 16 / 87)
Phénotype ethnique : <i>Caucasien / Non Caucasiens</i> (%)	12	2 (16.67) / 10 (83.33)
Intervalle jusqu'à la 2eme poussée en mois (médiane/écart-type/min/max)	10	12 (9 / 11.6 / 2 / 43)
Antécédent Auto Immun Personnel : Oui / Non (%)	15	5 (33.33) / 10 (66.67)
Évènement immunisant récent : Oui / Non (%)	15	3 (20) / 12 (80)
LCR :		
Cellules/mm3 en moyenne (médiane / écart-type / min / max)	14	14 (3.5 / 30.7 / 0 / 115)
Protéinorachie (g/L) (médiane / écart-type / min / max)	13	0.85 (0.88/0.35/0.34/1.5)
Cliniques :		
Atteinte sensitive épicrotique : absente / faible / modérée / sévère (%)	15	1(6.7)/0/10(66.6)/ 4(26.6)
Atteinte sensitive thermoalgique : absente / faible / modérée / sévère (%)	15	1(6.7)/0/10(66.6)/ 4(26.6)
Atteinte sensitive proprioceptive : absente / faible / modérée / sévère (%)	15	2(13.3)/0/9(60)/ 4 (26.7)
Rétention aiguë d'Urine : Oui / Non (%)	14	9 (64.3) / 5 (35.7)
Syndrome de l' <i>Area Postrema</i> clinique : Oui / Non (%)	15	2 (13.3) / 13 (86.7)
EDSS moyen en phase aiguë (médiane / écart-type / min / max)	14	7.125 (8 / 2.03 / 3 / 9)
EDSS moyen en consultation de suivi (médiane / écart-type / min / max)	14	5.15 (5 / 2.54 / 0 / 8)
Récupération clinique : Complète / Incomplète / Nulle (%)	15	2(13.3) / 10 (66.7) / 3 (20)
IRM cérébrale :		
Lésion cérébrale HypoT1 1ere IRM c : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune (%)	11	5 (45.4) / 0 / 3 (27.3) / 3 (27.3)
Lésion cérébrale HyperT2 1ere IRM c : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune (%)	12	3(25) / 1(8.3) / 5(41.7) / 3(25)
Lésion cérébrale prenant le contraste 1ere IRM c : supra tentorielle / infra tentorielle / supra et infra tentorielle / aucune (%)	9	0 / 2 (2.22) / 0 / 7 (7.78)
Nb de lésions encéphaliques hyper T2 (si > 1) sur 1ere IRM c : <9 / 9 et +	9	3 (3.33) / 6 (6.67)
Type de lésion encéphalique périventriculaires et sous corticale 1ere IRM : aspécifique / pseudo tumorale	8	8 / 0
Présence de lésion juxta corticale 1ere IRM c : oui / non (%)	12	0 / 12
Atteinte diencephalique 1ere IRM c : oui / non (%)	12	3 (25) / 9 (75)
Atteinte <i>Area Postrema</i> 1ere IRM c : oui / non (%)	12	2 (16.7) / 10 (83.3)
Atteinte Mésencéphalique 1ere IRM c : oui / non (%)	12	3 (25) / 9 (75)
Atteinte Protubérantielle 1ere IRM c : oui / non (%)	12	4 (33.3) / 8 (66.7)
Atteinte Bulbaire 1ere IRM c : oui / non (%)	12	5 (41.7) / 7 (58.3)
Traitement de la poussée :		
Traitement de la poussée : Methylprednisolone / EP / IgIV / Pas de traitement	15	14 / 4 / 2 / 1

3) Chez les deux patientes ayant débuté par une myélite et une névrite concomitante

Seuls deux patients avaient débuté par une myélite et une névrite concomitante et il a donc été décidé de ne pas réaliser de statistiques comparatives avec ces patients. On retiendra néanmoins qu'ils avaient débuté leur maladie aux âges extrêmes, soit respectivement à 12 et 67 ans et que leur tableau clinique initial était très hétérogène.

La patiente plus jeune avait en effet débuté par une myélite non extensive touchant deux étages cervicaux seuls, concomitante d'une névrite optique bilatérale sévère et

d'une lésion inflammatoire cérébrale pseudo tumorale concentrique pris en charge comme une SEP de Baló.

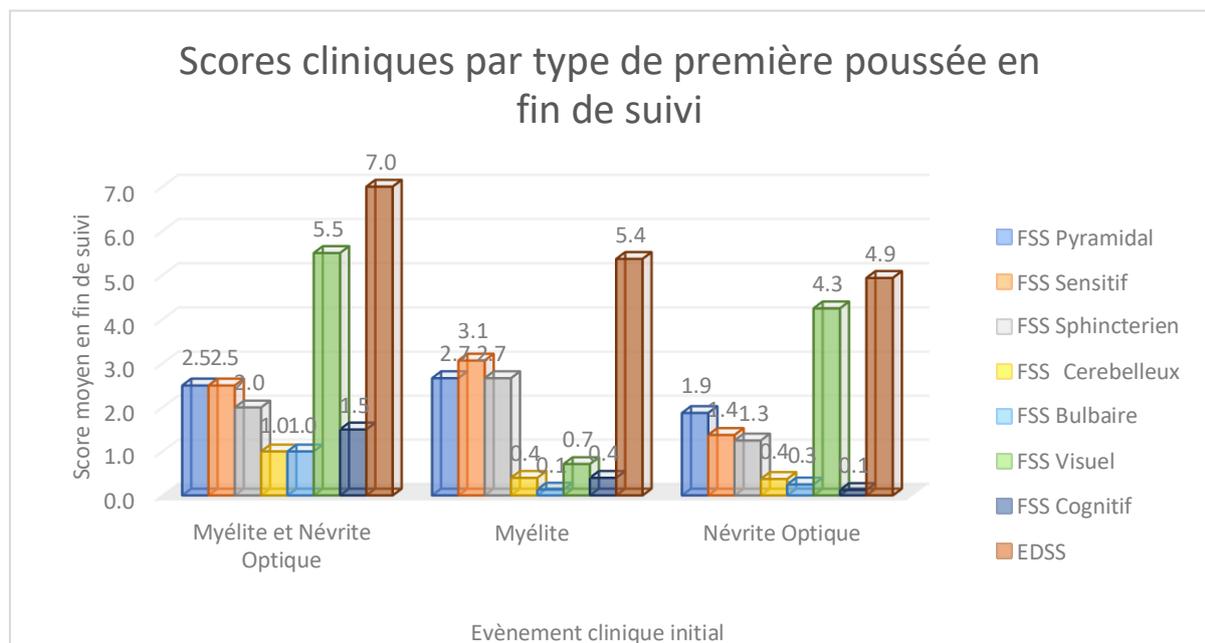
La patiente de 67 ans avait initialement été prise en charge comme une Poly Radiculo Névrite Aiguë avant de s'aggraver 2 mois plus tard et de présenter une névrite optique bilatérale. Une IRM médullaire avait alors été réalisé et mettait en évidence une myélite extensive cervico thoracique sur 13 étages médullaires.

Le LCR initial chez ces deux patientes retrouvait seulement 2 éléments/mm³ et leur protéinorachie était respectivement de 0.2 et 0.5g/L pour la patiente de 12 ans et celle de 67ans.

Leur score EDSS durant la première hospitalisation était de 5.5 et 6.5.

Les deux patientes présentaient en fin de suivi une cécité binoculaire fixée à 0.05 et 0.005 et leur score EDSS final était de 6 pour la plus jeune patiente et 8 pour la plus âgée.

4) Comparaison de l'évolution clinique finale des patients ayant présenté une myélite ou une névrite optique à l'inclusion



En comparant l'évolution clinique des patients ayant débuté avec une névrite optique et ceux ayant débuté avec une myélite, on retrouvait des patients débutants globalement plus jeunes dans le groupe névrite optique ($p=0.052$). Les autres paramètres épidémiologiques et biologiques ne mettaient pas en évidence de différence significative entre les deux groupes, y compris concernant la cellularité et la protéinorachie (0.09) lors de la première ponction lombaire.

Les atteintes radiologiques initiales au niveau encéphalique n'ont pas été comparées statistiquement mais il semble que les patients débutant avec une myélite aient également tendance à présenter plus de lésions encéphaliques (75% des patients) ainsi que sur le tronc cérébral (53.3% des patients) que ceux débutant par une

névrite optique, présentant alors des lésions cérébrales et du tronc cérébrale dans respectivement 33.5% et 25% des cas.

Sur le plan clinique en fin de suivi, on peut remarquer que les patients présentaient une atteinte sensitive et sphinctérienne significativement plus sévère lorsqu'ils avaient débuté leur maladie par une myélite que par une névrite optique.

Inversement, le score FSS visuel moyen était significativement plus élevé après 5,3 ans de suivi chez les patients ayant débuté par une névrite optique.

Le score EDSS moyen était lui légèrement plus élevé chez les patients ayant débuté par une myélite, sans que l'on ait pu mettre en évidence de différence significative.

Caractéristiques cliniques finales en fonction de la poussée initiale			
	Névrite Optique initiale (8 patients)	Myélite initiale (15 patientes)	Significativité
FSS Pyramidal moyen (médiane / écart-type / min / max)	1.88 (1.5 / 1.64 / 0 / 4)	2.67 (3 / 1.72 / 0 / 5)	P=0.29
FSS Sensitif moyen	1.38 (1 / 1.41 / 0 / 3)	3.06 (3 / 0.80 / 1 / 4)	P=0.057
FSS Sphinctérien moyen	1.25 (0.5 / 1.49 / 0 / 3)	2.67 (3 / 1.40 / 0 / 4)	P=0.038
FSS Cérébelleux moyen	0.38 (0 / 1.06 / 0 / 3)	0.40 (0 / 1.04 / 0 / 3)	P=0.95
FSS Bulbaire moyen	0.25 (0 / 0.71 / 0 / 2)	0.13 (0 / 0.52 / 0 / 2)	P=0.64
FSS Visuel moyen	4.25 (5 / 1.83 / 1 / 6)	0.71 (0 / 1.32 / 0 / 5)	P=0.0005
FSS Cognitif moyen	0.13 (0 / 0.35 / 0 / 1)	0.4 (0 / 0.63 / 0 / 2)	P=0.27
EDSS moyen	4.94 (5.5 / 2.62 / 0 / 7.5)	5.36 (6 / 2.36 / 1 / 9)	P=0.58

V) DISCUSSION

En réponse à nos objectifs, nous avons donc pu recenser, en s'approchant de l'exhaustivité, les patients atteints de NMO AQP4+ à la Réunion sur une longue période de huit ans.

Le recueil des données cliniques et paracliniques de ces patients nous a permis de les décrire avec précision afin de les comparer avec les populations rapportées dans la littérature.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux différents sous-groupes de malades en fonction de l'âge de début de la maladie et du type de la première poussée, pour tenter de décrire un « phénotype réunionnais » de la maladie.

Nous sommes conscients que le faible nombre de patients constituant notre cohorte (25) ne permet pas de mener des analyses statistiques fiables.

En comparant nos résultats à ceux des grandes cohortes décrites dans la littérature, nous retrouvons néanmoins plusieurs particularités qu'il est intéressant de discuter.

1ère partie : analyse descriptive

A) Concernant l'ensemble de la population

- Sur le plan épidémiologique et biologique

Prévalence :

Si l'on considère que la population générale à la Réunion est d'environ 850 000 personnes durant cette période (833944 en 2012 et 853659 en 2017, source INSEE), **la prévalence de la maladie pourrait être estimée à 3.3/100000 habitants, correspondant aux prévalences élevées recensées au niveau mondial.** Ce chiffre n'est qu'une estimation approximative ayant pour but de fixer un ordre de grandeur, notre étude n'étant pas construite comme une étude de prévalence.

Une variabilité génétique interpersonnelle faible en rapport avec le caractère insulaire de notre population est néanmoins susceptible d'expliquer cette fréquence importante.

En effet, la NMO est une maladie auto immune et nous savons que ces pathologies reposent en partie sur un terrain génétique prédisposant leur développement, comme en témoignent les associations fréquentes de plusieurs pathologies inflammatoires chez les mêmes patients ou au sein de certaines familles. Aussi, comme en atteste la surreprésentation de certaines maladies neurologiques génétiques à la Réunion telles que les épilepsies myocloniques progressives familiales de Unverricht Lundborg, les ataxies de Friedreich ou encore le Syndrome Ravine (anorexie /leucodystrophie/vomissements du nourrisson), une plus grande homogénéité génétique existe dans notre population.

La fréquence élevée des arboviroses dans notre région était également avancée comme pouvant potentiellement expliquer ces résultats.

En effet, la présence d'un trigger infectieux et notamment viral est régulièrement retrouvée dans cette pathologie, au même titre que de nombreuses pathologies auto inflammatoires.

L'exemple de la population Martiniquaise présentant la plus grande prévalence décrite de la maladie dans le monde (52) et la grande fréquence des arboviroses dans cette partie du globe nous ont donc poussé à nous poser la question d'une imputabilité de ces infections tropicales au déclenchement de la maladie.

Un parallèle avec la Réunion et sa grande infection de Chikungunya de 2006 ainsi que ses vagues de Dengue annuelles, s'est donc imposé à nous.

Nous avons alors tenté de retrouver la prévalence de ces arboviroses dans la cohorte afin de la comparer avec la prévalence de ces infections dans la population générale, mais le grand nombre de données manquantes ne nous a pas permis d'avoir un indicateur fiable sur ce point.

Par ailleurs, un évènement immunisant le mois précédent la première poussée n'était retrouvé que chez 16% de nos patients, ce qui ne semble pas particulièrement marquée comparativement à d'autres cohortes caucasiennes, ou ces arboviroses sont bien plus exceptionnelles, et où des évènements immunisants récents étaient retrouvés dans près de 30% des cas (19). Ce résultat est à pondérer par le fait qu'une recherche d'évènement infectieux récent n'avait pas été réalisée de manière systématique chez nos patients, et ce chiffre peut donc être artificiellement bas. Néanmoins ces données ne nous permettent pas de conclure que les arboviroses sont un déterminant majeur du déclenchement de la maladie à la Réunion. Une analyse prospective ultérieure pourrait permettre de mieux explorer cette hypothèse.

Age :

Comme nous l'avons vu, l'âge moyen de début de la maladie est habituellement retrouvé autour de 40 ans (36), ce qui semble relativement plus âgé que dans les autres maladies inflammatoires touchant le SNC telles que la SEP, la Neurosarcoïdose ou encore la maladie de Behcet, où l'âge de début se situe plutôt autour de 30ans.

Une cohorte Autrichienne de 71 patients caucasiens AQP4 positifs se basant sur les critères diagnostiques de 2006 avait même rapportée un âge moyen lors de la première poussée à 45.7 ans, qui était alors la cohorte la plus âgée que nous ayons retrouvé dans la littérature (119).

Or, dans notre cohorte, l'âge moyen retrouvé au début de la maladie était de 48.4 ans avec un **âge médian à 48ans.**

Notre cohorte constitue donc, à notre connaissance, la population la plus âgée recensée dans la littérature de patients atteints de NMO à anti AQP4, tous critères diagnostiques confondus (1999, 2006, 2015).

De plus, **la répartition importante de l'âge de nos malades aux 2 extrêmes de la courbe est particulièrement unique.** En effet, 32% des patients de notre cohorte présentaient soit des formes pédiatriques (8%) soit des formes de début très tardif, après 65ans (24%), ce qui est globalement 2 fois plus fréquent qu'habituellement rapporté dans la littérature. Ainsi, une revue épidémiologique de 2960 patients AQP4+ (21), retrouvait que seulement 16% de patients étaient répartis entre ces âges extrêmes.

La très forte prévalence des sujets « late-onset » semble donc expliquer nos résultats, alors que la fréquence des formes pédiatriques était similaire aux données de la littérature.

En effet, dans notre cohorte, six patients avaient expérimenté leur première poussée à l'âge de 66ans et plus, dont trois (12%) intégraient même le cadre des formes « very late-onset », correspondant à une maladie débutant après 75ans.

Ces formes « very late-onset » sont inhabituelles dans la littérature mais existent néanmoins (41), et le grand âge de ces patients ne doit donc pas conduire à éliminer le diagnostic de NMO sans une démarche étiologique approfondie, d'autant plus chez les patients Réunionnais.

Le terrain génétique unique de notre cohorte est un des principaux éléments de réponse pouvant expliquer l'âge très avancé de notre population au moment de débiter la maladie.

Néanmoins des facteurs de risque environnementaux sont vraisemblablement également imputables, bien qu'ils ne soient pas connus jusqu'à présent.

Cette hypothèse nous a conduit à réaliser une analyse en sous-groupe à la recherche de facteurs associés aux formes tardives de la maladie. Nous détaillons ces analyses dans la deuxième partie de notre discussion.

Par ailleurs, nous nous sommes rendu compte en parcourant le dossier informatisé des patients, qu'il existait pour 12 d'entre eux soit 48% de la cohorte, un antécédent de Baisse d'Acuité Visuelle (BAV) rapidement progressive, de symptômes sensitivomoteurs ou sphinctériens évocateurs de myélite, ou de syndrome de l'*area postrema* clinique, survenu avant la première hospitalisation.

Afin de minimiser des biais de mesure potentiels, ces évènements ont été considéré comme des poussées inflammatoires au moment de déterminer l'âge de début de la maladie. Ainsi, certains évènements cliniques ont pu être à tort classés comme d'authentiques poussées, et nos résultats correspondent donc une estimation basse de l'âge de début.

D'autre raisons peuvent potentiellement expliquer l'âge particulièrement élevé de notre cohorte.

En effet, les études de Cook (120) et Jarius (19) tendaient à montrer que les patients AQP4+ présentaient volontiers un âge de début plus tardif que les séronégatifs, et le fait d'avoir constitué une cohorte exclusive de patients avec anticorps anti AQP4 peut potentiellement participer à expliquer l'âge important de nos malades.

De plus, un des critères d'exclusion concernait les sujets toujours mineurs en décembre 2018 et une surestimation de l'âge moyen à l'inclusion aurait donc pu être possible.

Cependant, nous n'avons finalement eu à exclure aucun des patients pédiatriques « screenés » initialement et les deux seuls cas repérés avaient tous atteints la majorité avant décembre 2018. Aussi, les formes pédiatriques dans notre cohorte représentent 8% des patients, ce qui est comparable au reste de la littérature et l'ensemble de ces éléments nous font penser que ce biais de sélection était donc finalement minime.

Enfin, le fait que les pédiatres libéraux n'aient pas été démarchés afin de savoir s'ils suivaient des enfants atteints de NMO AQP4+ n'ayant jamais été hospitalisé, pourraient enfin à l'origine d'un dernier biais de sélection.

Néanmoins, le faible nombre de pédiatres libéraux sur le territoire (une trentaine) et le fait que cette maladie ait une expression le plus souvent sévère et une atteinte cérébrale prépondérante chez ces jeunes patients, rendent très peu probable ce cas de figure.

Sex-ratio :

La population était très majoritairement féminine avec un sexe ratio de 11.5 femmes pour un homme. **La prédisposition féminine pour la maladie semble donc particulièrement prononcée à la Réunion** comparativement à ce que l'on peut retrouver dans les grandes cohortes de patients atteints de NMO AQP4+, habituellement autour de 9 pour 1.

Là encore, le terrain génétique semble être en cause mais le faible effectif de notre population nous fait relativiser cette différence de répartition homme/femme.

Taux annualisé de poussées :

Il était dans notre cohorte en moyenne de 0.62 poussée par an, soit comparable à ce que l'on peut retrouver dans certaines cohortes Japonaises où il se situe autour de 0.63. Pour rappel, notre cohorte n'était seulement constituée que d'une patiente asiatique et le phénotype ethnique n'était pas renseigné pour quatre autres patients. Le taux annualisé de poussées était bien plus faible que dans d'autres cohortes Britanniques (121), Martiniquaises (52) ou encore Néo-zélandaises (51) où il se situe habituellement plutôt entre 0.8 et 1 poussée par an.

Paradoxalement, le délai médian entre les deux premières poussées était lui presque deux fois plus court que dans ces grandes cohortes (7 mois contre respectivement 15 et 12 mois pour les cohortes Britanniques et Japonaises).

Ces données mènent donc à penser que **les patients Réunionnais présentent des maladies rechutant plus rarement qu'ailleurs, mais d'autant plus rapidement dans les premiers mois.**

L'âge avancé de notre cohorte peut expliquer en partie cette présentation inhabituelle. En effet, l'étude de *Kunchok et Al* (122) tendait à montrer que le taux de rechute diminuait avec l'âge. *Palace et Al* avaient également montré que plus la maladie évolue dans le temps et plus les rechutes sont rares (34).

Cependant, d'autres déterminants de cette répartition atypique sont vraisemblablement en cause et restent à établir.

Antécédents auto-immuns :

On a pu remarquer que **les antécédents auto immuns personnels était particulièrement présents dans notre cohorte** et concernaient 32% des patients soit près de trois fois plus que dans la population afro-caribéenne (52) et une fois et demie plus que dans la population caucasienne (19). Si l'on élargissait aux antécédents auto immuns familiaux au premier degré, ils touchaient même 44 % des patients.

Il est également intéressant de noter la **forte prévalence des sérologies Anti ADN natif et anti SSA ou SSB positives**, respectivement de 19 et 15% chez nos patients. Nos résultats sont globalement comparables à ceux retrouvés dans la littérature et corroborent le fait qu'une association entre les anticorps Anti SSA-SSB et les anticorps Anti AQP4 est probable (123) (124) (125).

Ces données confortent l'idée qu'un fort terrain génétique prédisposant aux maladies auto immunes est présent dans la population Réunionnaise, vraisemblablement en lien avec le caractère insulaire de notre population et le plus faible brassage génétique.

Analyse du LCR :

Concernant les ponctions lombaires réalisées au décours des poussées de NMO, une pleiocytose est fréquemment rapportée dans la littérature, concernant souvent plus de la moitié des patients (19)(76).

Cela n'était pas le cas dans notre cohorte, ou **la cellularité médiane retrouvée dans le LCR après la première poussée était notablement faible**, autour de 3éléments, contre 7 à 19 dans deux grandes cohortes de 136 et 89 patients (19)(76). On retrouvait tout de même une pleiocytose (le plus souvent modérée) touchant huit malades sur 24 soit 1/3 de la cohorte, elle-même situé entre 7 et 115 éléments/mm³.

Jarius et Al avaient cependant montré dans une étude portant sur 343 malades, que les ponctions lombaires réalisées en phase aiguë étaient plus susceptibles de retrouver une pleiocytose que les ponctions réalisées à distance des rechutes (76). Or, dans notre cohorte, le délai entre la poussée et l'hospitalisation pouvait parfois être de plusieurs semaines, et un biais de mesure en rapport avec une ponction lombaire réalisée tardivement vis-à-vis du début de l'évènement inflammatoire peut partiellement expliquer la faible cellularité dans le LCR de nos patients.

Dans leur étude, *Jarius et Al* (76) avaient également montré qu'une synthèse intrathécale d'IgG n'était que peu fréquemment retrouvée dans la NMO, chez seulement 20 à 30% des malades, et pouvait être une aide précieuse au diagnostic différentiel, notamment avec la SEP où elle présente dans la majorité des cas.

Or, trois de nos malades avaient initialement été pris en charge comme des Scléroses en Plaques et parmi eux, deux avaient eu une recherche de synthèse intrathécale négative et un troisième n'en avait pas bénéficié. Une recherche plus systématique de la synthèse intrathécale pourrait donc être réalisée à l'avenir chez nos patients, afin d'aider à préciser le diagnostic de manière plus précoce.

En outre, *Kim et Al* (53) avaient montré que cette synthèse intrathécale prédominait chez les patients caucasiens, afro-américains et afro-européens (26%) et qu'elle était au contraire particulièrement peu fréquente chez les patients asiatiques (13%). Dans notre étude, **la synthèse intrathécale était donc singulièrement rare (20%)** aux vues de la très faible proportion de sujets asiatiques en présence.

La protéinorachie médiane était comparable aux valeurs décrites dans ces cohortes au moment des rechutes (0.59g/L).

- **Sur le plan clinique**

Type de première poussée :

Su-Hyun Kim et Al avaient constitué une large cohorte rétrospective de 603 malades (53) qui montrait que les myélites représentaient en moyenne 48% des poussées inaugurales, avec une nette prédominance chez les patients caucasiens. Or comme nous l'avons vu, ces patients ne constituaient que 12% de la cohorte et **les myélites isolées inaugurales sont donc éminemment fréquentes chez les malades Réunionnais (60%)**.

Au contraire, **les névrites optiques isolées initiales, qu'elles soient unilatérales (24%) ou bilatérales (8%), sont quant à elles particulièrement peu courantes** comparativement aux grandes cohortes caucasiennes, afro-américaines et afro-européennes ou asiatiques où ce type de poussée initiale est d'environ 40 à 45% (19) (53).

Enfin les deux patientes restantes avaient présenté un authentique **syndrome de Devic inaugural (8%), ce qui est comparable aux données de la littérature**.

Leur présentation clinique et épidémiologique était très hétérogène (une première patiente pédiatrique et une seconde de forme « late-onset »), mais leurs névrites optiques avaient en commun d'être d'emblée bilatérales et sévères.

La patiente pédiatrique avait de plus présenté une ADEM (la seule de la cohorte) concomitante de son syndrome de Devic, appuyant ainsi le fait d'une plus grande prévalence des atteintes encéphaliques dans la population pédiatrique (39).

L'âge élevé de la cohorte lors de la première poussée et la grande prévalence des patients « late-onset » est vraisemblablement responsable de cette répartition inattendue.

En effet, plusieurs études (121) (37) et notamment celle de *Seok et Al* (40) montraient que le tableau clinique initial des patients « late-onset » se traduisait significativement plus souvent par des myélites que celui des malades « early-onset » (67% vs 34% ; $p=0.002$).

A l'inverse, une plus grande proportion de névrites optiques initiales est habituellement retrouvée chez les « early-onset ».

Certains biais peuvent également participer à expliquer notre observation.

En effet, le code CIM 10 (code diagnostic associé au séjour) « névrite optique » n'avait pas été recherché de manière spécifique au début de l'étude comme ont pu l'être les codes « myélite » et « neuromyéélite optique de Devic ». On peut donc imaginer que certains patients présentant des NMO exclusivement suivies en ophtalmologie aient pu ne pas être incluses à tort dans l'étude, causant ainsi une sous-estimation artificielle de la prévalence des névrites dans notre cohorte.

Cependant, les habitudes au niveau local font qu'un avis neurologique est le plus souvent requis en cas de découverte d'une sérologie AQP4 positive, les NMO étant habituellement suivis par les équipes de Neurologie sur le territoire. De plus, cela reposerait sur le fait que les cliniciens n'aient en parallèle pas associé le code diagnostique de neuromyéélite optique de Devic au séjour. Cette association de circonstance rend ce biais peu vraisemblable.

Par ailleurs, bien que le recours hospitalier reste la règle dans les habitudes professionnelles locales concernant les cas de NORB, on peut néanmoins imaginer que certains patients aient pu développer d'authentiques NMO à expression oculaire pure, non dépisté pour les AQP4 et suivi exclusivement en cabinet d'ophtalmologie de ville. Ce cas de figure semble moins probable concernant les myélites et un second biais de sélection est donc possible.

Ces éléments nous confortent encore plus sur l'intérêt de créer une filière fléchée pour les malades présentant une NMO à la Réunion.

Sévérité clinique initial :

Une cohorte de 206 patients récemment publiée retrouvait un score EDSS médian à la première poussée égale à 3 (122).

Comparativement, **la première poussée à l'inclusion dans notre cohorte était particulièrement sévère**, se traduisant par un score EDSS médian initial à 6.25.

Dans leur étude, *Kunchok et Al* (122) mettaient également en évidence une corrélation entre la sévérité du score EDSS initial et un âge de début de la maladie tardif. Ce dernier paramètre semble donc expliquer la gravité des atteintes *princeps* dans notre étude.

La grande proportion de myélites initiales peut également participer à expliquer ce score EDSS particulièrement marqué. En effet, on sait qu'une atteinte motrice sévère contemporaine d'une myélite cervicale peut se traduire par un Score EDSS allant jusqu'à 10, quand une atteinte visuelle binoculaire isolée sévère se traduit au maximum par un score EDSS à 7.

Enfin, un **syndrome de l'Area Postrema était présent pour 16% des patients à l'inclusion, soit comparable à ce qui pouvait être attendu** (68).

On notera néanmoins que dans les $\frac{3}{4}$ des cas de notre étude, ce syndrome précédait de 2 à 6 mois la première hospitalisation pour névrite ou myélite et avait donné lieu à une errance diagnostique potentiellement préjudiciable pour le pronostic fonctionnel de ces patientes. Une meilleure reconnaissance de ce syndrome semble déterminante afin de prendre en charge précocement et efficacement ces patients en phase aiguë par corticothérapie ou échanges plasmatiques et afin de surveiller activement l'apparition d'une lésion inflammatoire optique ou médullaire potentiellement irréversible.

Récupération de la première poussée :

La plupart de ces premières poussées avaient été traitée par Methylprednisolone (92%) plus ou moins échange plasmatique (20%), mais on a pu constater que deux patients n'avaient reçu aucun traitement lors de la poussée *princeps*, se traduisant par une aggravation clinique deux mois plus tard.

Le score EDSS lors de la consultation de suivi restait par ailleurs élevé, autour de 4.9, traduisant la **récupération clinique médiocre des évènements inflammatoires dans notre cohorte**. On notait par exemple dans l'étude de *Jarius et Al* (19) que 24% des myélites récupéraient complètement suite à la première poussée contre seulement 2 cas sur 15 soit 13% dans notre cohorte.

On sait que les malades les plus âgés récupèrent habituellement moins bien après leurs poussées inflammatoires que les patients plus jeunes (42).

Yamasaki et Al avaient par ailleurs montré que l'efficacité des bolus de Methylprednisolone sur la récupération clinique était moins grande chez les patients plus âgés (126).

Aux vues de ces éléments, l'âge tardif des premières poussées dans notre cohorte semble expliquer ces résultats.

Comme nous venons de le voir, peu de patients avaient pu bénéficier de séances d'échanges plasmatiques après leur première poussée. De plus, certains présentaient des tableaux initiaux de troubles sphinctériens seuls ou de syndrome de l'*area postrema*, ayant malheureusement entraîné un retard diagnostique parfois long et ainsi un allongement du délai de traitement.

Ces deux derniers éléments sont connus pour être directement en lien avec le pronostic de récupération (59) et peuvent expliquer la piètre évolution clinique de nos patients.

Les types de poussées durant le suivi :

Dans notre cohorte, le nombre de myélite par patient durant le suivi était 2.7 fois plus important que le nombre de névrite optique.

De plus, 52% des malades avait fait au moins une névrite optique et 80% des patients avaient expérimenté au moins une myélite sur une période moyenne d'environ 5 ans.

Il semble donc que **les patients Réunionnais AQP4+ soient plus sujets aux poussées de myélites qu'à celles de névrites optiques.**

Le suivi moyen dans nos deux sous-groupes de malades semblait pourtant similaire avec 67mois pour les patients ayant eu au moins une névrite et 59 mois pour les patients ayant eu au moins une myélite, cette faible différence ne permettant pas d'expliquer nos résultats.

En parcourant la littérature, les principaux facteurs associés aux myélites sont l'âge avancé et le phénotype caucasien à l'inverse des NORB qui sont, quant à elles associées à un âge jeune et le phénotype ethnique noir (53) (121).

L'âge avancé de nos malades explique donc probablement ce résultat.

Les caractéristiques ethniques habituellement corrélés aux types de poussées sont quant à elles bien différentes dans notre cohorte, ce qui souligne encore le terrain génétique particulier de notre population.

Certains biais méthodologiques déjà discuté dans le paragraphe « Type de première poussée » peuvent enfin entraîner une sous-estimation du nombre de NORB dans notre cohorte, biens que ceux-ci nous semblent minimales.

Clinique en fin de suivi :

Le score EDSS médian en fin de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 6, traduisant le fait **que plus de la moitié des patients nécessitaient une aide à la marche en fin de suivi.** Ces derniers avaient alors un suivi médian de 47mois.

De plus, **28% des malades présentaient une déambulation en fauteuil quasi exclusive**, correspondant à un score EDSS supérieur ou égal à 7, avec un temps médian de suivi chez ces patients de 38mois.

Le score EDSS en fin de suivi de nos malades semble donc particulièrement élevé si l'on compare à certaines cohortes européennes de patients NMO, notamment en Espagne, où l'EDSS était supérieur ou égal à 6 chez 32 % des

malades seulement après un suivi moyen de 6,5 ans (42). Dans cette cohorte de *Sepulveda et Al*, il existait cependant 19% de patients anti MOG, pouvant diminuer en partie la gravité de l'atteinte clinique finale dans leur étude.

D'autres grandes cohortes caucasiennes mettaient en évidence que le score EDSS était supérieur à 7 dans 25% des cas, après un suivi moyen d'environ 5ans (19), ou que le score EDSS médian après environ 7 ans de suivi était de 3 (130) ce qui semble ici encore bien inférieur à notre cohorte.

Le score EDSS est un score clinique forcément partiellement examinateur dépendant et donc soumis à des biais de mesure. Cependant, il reste bien reproductible avec un score de 6 traduisant une nécessité d'aide technique à la marche et un score de 7 est réservé aux patients déambulant exclusivement ou presque en fauteuil roulant.

On peut noter que malgré la sévérité de ces poussées, seuls 42% des patients avaient pu être traités par Échanges plasmatiques au moins une fois durant leur suivi. Or de récentes études montrent un bénéfice sur le pronostic clinique des sujets traités par EP en phase aiguë et un accès facilité à ce traitement, réalisé précocement, permettrait certainement d'améliorer le pronostic fonctionnel final de nos patients (59) (131) (132).

La gravité de l'atteinte clinique finale de la maladie est en effet en lien avec les déficits successifs se surajoutant lors de chaque poussée. Les traitements de fond utilisés pour lutter contre ces rechutes semblent, dans notre cohorte, globalement adaptés aux recommandations actuelles qui préconisent des immunosuppresseurs en première ligne, sans hiérarchie clairement établie entre eux. Des études comparatives complémentaires entre les différents traitements de fond devraient être réalisées afin de traiter au mieux ces patients, diminuant ainsi au maximum les risques de rechutes et optimisant le pronostic clinique des malades.

- Sur le plan radiologique

IRM initiale :

L'IRM cérébrale initiale était le plus fréquemment anormale pour l'ensemble de la cohorte.

Des lésions cérébrales supra ou infra tentorielles étaient en effet présentes 59% du temps et prenaient un aspect aspécifique dans la grande majorité des cas.

Cela va à l'encontre de la description initiale de la maladie mais **corrobore les données des études plus récentes**, montrant qu'une atteinte encéphalique est finalement la règle dans la NMO, retrouvée dans 51 à 79% des cas (89) et l'amélioration des techniques d'imagerie est certainement en partie responsable de ce changement de paradigme.

Chez deux patientes, des **lésions en regard des fibres en U** étaient même retrouvées soit dans 9% des cas.

Une des deux était la patiente ayant présenté une lésion pseudo tumorale extensive concentrique, relativisant ainsi ce signe radiologique. Néanmoins une autre patiente présentait cette lésion de manière isolée en plus d'autres lésions cérébrales aspécifiques. Ces anomalies sont habituellement associées à la Sclérose en Plaque

de manière spécifique (127) mais **cet élément doit nous alerter sur le fait de ne pas exclure automatiquement le diagnostic de NMO** en cas de lésions juxta corticale, notamment lorsqu'une myélite extensive ou une névrite optique bilatérale y est associée.

Une **atteinte diencéphalique radiologique était particulièrement fréquente** avec près de 23% des IRM cérébrales initiales montrant un hypersignal T2 en regard de la glande pinéale, du thalamus ou de l'hypothalamus.

Elles s'étaient probablement avérées **asymptomatiques** puisqu'aucun SIADH, trouble endocrinien, trouble du comportement alimentaire ou trouble du sommeil n'avait été spécifiquement rapporté dans le dossier de ces patients. Cependant, une recherche spécifique de ces atteintes n'avait pas été rapportée lors de l'interrogatoire et un questionnaire standardisé à la recherche de ces symptômes pourrait être élaboré afin de mieux les dépister.

La fréquence des atteintes du tronc cérébral, était comparable aux descriptions de la littérature (128) (93). On les retrouvait dans 45.5% des IRM cérébrales initiales avec une nette prédominance en regard du bulbe rachidien avec 36.4% des patients, devant les lésions protubérantielles (23%) et mésencéphaliques (18%).

IRM finale :

Asgari et Al (86) avaient montré lors d'une étude rétrospective sur 10 ans que le taux d'IRM cérébrales normales entre l'inclusion et la fin du suivi était divisé par quatre dans une petite cohorte de 25 sujets AQP4+.

De plus, ils retrouvaient qu'environ 70% des patients présentaient au moins une lésion du tronc cérébral durant le suivi.

Dans notre cohorte, **le taux d'IRM cérébrales normales passait de 18% à 14% à la fin du suivi**, traduisant également l'apparition de lésions aspécifiques en lien avec le vieillissement des patients. Cette régression était moins marquée que dans la littérature du fait d'une plus grande proportion d'IRM cérébrales anormales au début du suivi.

Environ **50% de nos patients présentaient au moins une atteinte du tronc cérébral à la fin du suivi** et ces lésions étaient alors principalement représentées au niveau protubérantielle puis bulbaire.

B) Chez les patients ayant présenté au moins une névrite optique

Fréquence :

Les névrites optiques touchent habituellement environ 80% des patients sur un suivi moyen de 5,5 ans (129). Dans notre cohorte, seuls 13 malades en avaient eu au moins une fois sur un suivi identique soit 52% seulement de la cohorte. **Les névrites optiques semblent donc moins toucher nos patients réunionnais.**

Certains biais discutés précédemment sont possibles.

Néanmoins il semble que le terrain génétique de nos patients les prédispose moins que d'autres à ce type de poussées.

Clinique au nadir :

On remarque que plus d'un tiers des patients ayant eu une NORB ont expérimenté une cécité bilatérale au moins une fois durant leur suivi (38%) et 15% n'avaient eu « qu'une » cécité monoculaire.

On peut même préciser que parmi ces 13 patients, **tous avaient eu au moins une névrite optique sévère**, se traduisant par une acuité visuelle inférieure ou égale à 1/10^e. Comparativement à d'autres cohortes, on estime qu'habituellement, environ 80% des névrites optiques dans la NMO se traduisent par des atteintes aussi sévères (62), voir seulement 67,5% dans la cohorte de Jarius et Al (19) portant sur 123 névrites optiques.

Les névrites optiques chez nos patients, bien que plus rares, étaient donc particulièrement sévères au nadir.

Clinique en fin de suivi :

38% des patients présentaient une cécité binoculaire fixée parmi les 13 ayant eu au moins une névrite optique, correspondant à **20%** de l'ensemble de la cohorte et 23.8% si l'on considère les perdus de vue.

Si l'on compare aux données de la littérature, **le taux de cécité binoculaire en fin de suivi était donc majeur chez nos malades.**

Par exemple, *Palace et Al* montraient dans une cohorte rétrospective multicentrique de 441 malades AQP4+ qu'environ **9%** des patients présentaient une cécité binoculaire après un suivi moyen de 7 ans toutes poussées confondues (34).

Malgré la fréquente gravité des poussées optiques dans notre cohorte, seuls 30% des patients avaient bénéficié au moins une fois d'une prise en charge agressive avec réalisation d'échanges plasmatiques et ceci peut partiellement expliquer la sévérité des atteintes visuelles à la fin de notre suivi.

L'étude de *Palace et Al* montrait par ailleurs que ces altérations visuelles étaient significativement plus fréquentes chez les patients africains que chez les autres, ainsi que chez les patients débutant leur maladie plus jeune. Il est donc possible que le phénotype ethnique de notre population joue un rôle favorisant dans la sévérité des atteintes visuelles retrouvées.

Imagerie des névrites optiques :

Les névrites étaient **extensives dans 2/3 des cas**, correspondant à un hypersignal T2 intéressant plus de la moitié de la longueur du nerf optique.

Leur localisation postérieure incluait dans 50% des cas le chiasma ou la région pré-chiasmatique (portion intracrânienne en arrière du canal optique et en avant du chiasma) et **100% touchaient la région rétrobulbaire**. Cette répartition est relativement typique dans la NMO en rapport avec la localisation préférentielle des protéines AQP4 exprimées par les astrocytes dans les régions retro laminaires, bien qu'elles soient également exprimées par les cellules de Muller dans la portion la plus superficielle des fibres rétiniennes (62).

Dans le travail de *Mealy et al* (133) analysant 26 IRM cérébrales contemporaines de névrites optiques chez des patients atteints de NMO, une implication du chiasma était notée dans 25% des cas et les névrites étaient extensives dans 80% des cas, soit légèrement plus souvent que dans notre cohorte.

Dans notre étude, une **prise de contraste était particulièrement fréquente dans 75%** des cas et était le plus souvent homogène. Celle-ci est classiquement rapportée

dans les névrites optiques de NMO (82) et l'étude de *Wang et Al* montrait une prise de contraste dans environ 40% des cas lorsque l'IRM était réalisée dans les six semaines après le début de la poussée (134).

Enfin à la fin du suivi, **l'intégralité des hypersignaux T2 s'étendaient en arrière du nerf optique, au moins la région intra-canaulaire ou pré chiasmatique.**

De plus, des signes radiologiques d'**atrophie optique étaient retrouvés chez 63%** des patients ayant eu une névrite optique à la fin du suivi.

C) Chez les patients ayant présenté au moins une myélite

Fréquence :

Les myélites concernaient 80% de la population sur l'ensemble du suivi, ce qui est **globalement comparable aux données des grandes cohortes** de la littérature.

Déficits au nadir

L'EDSS médian lors des poussées de myélite était de 8, traduisant le fait que **plus de la moitié des patients ayant expérimenté une myélite étaient confinés au fauteuil roulant ou au lit au moins une fois durant leur suivi**, correspondant à 40% de l'ensemble de la cohorte. Cela semble sévère comparativement à la cohorte de *Romina et Al* (63) qui étudiait les myélites transverses de 69 patients AQP4. Au niveau moteur, la sévérité des myélites était comparable aux données *Jarius et Al* (19) si l'on se réfère aux scores FSS pyramidal (médian 4) et MRC (1.9/5), et correspondait à une parésie quasi complète.

Dans notre cohorte, nous retrouvons **systématiquement au moins une atteinte sensitive chez l'ensemble des patients ayant présenté une myélite**. Ces déficits étaient même régulièrement qualifiés de sévères (25 à 30% en fonction des sous types de sensibilités évaluées). La littérature concernant ces atteintes sensibles n'est pas très pourvue. Néanmoins, une étude récente portant sur 52 patients marocains du NMOSD montrait que seulement 30% des malades atteints de myélite aiguë déploraient une atteinte sensitive (135). Notre étude est à notre connaissance la première à décrire les **différents sous types d'atteintes sensibles** secondaires aux myélites dans la NMO. Bien entendu, ces résultats sont soumis à de nombreux biais de mesure, mais leur présence et leur intensité semble néanmoins **particulièrement marquée**.

Au niveau sphinctérien, nos résultats concernant **les épisodes de rétentions aiguës d'urines et le FSS sphinctérien, étaient comparables aux données** de la littérature (136) (137).

Au total, **les myélites dans notre cohorte semblaient donc considérablement sévères en phase aiguë, sur le plan du handicap moteur mais également sur le plan sensitif.**

Dystonies douloureuses :

On a pu remarquer que 10 patients soit **la moitié de ceux ayant présenté une myélite, avaient expérimenté au moins un épisode de dystonie douloureuse d'origine médullaire** durant leur suivi. Les différentes atteintes ont été plus précisément décrites dans la partie IV). Néanmoins ces chiffres semblent

singulièrement élevés si l'on les compare à ceux des études s'étant spécifiquement intéressées à ces atteintes. Celles-ci sont d'ailleurs rares, bien que le plus souvent vécus de manière extrêmement invalidante et douloureuse par nos patients. L'étude de *Sung-Min Kim et al* rapportait une incidence de 25% de ces atteintes sur une petite cohorte de 10 malades (64). *Hesham Abboud et Al* en 2016 (65) montraient dans une cohorte de 37 patients que près de 40% des sujets pouvaient présenter des spasmes toniques douloureux après un épisode de myélite et avaient proposé une classification précise de ceux-ci. Nous l'avons utilisé pour décrire les cas de notre cohorte dans « *focus sur les dystonies d'origine médullaire* ». La prise en charge thérapeutique de ces atteintes n'est actuellement pas véritablement protocolisée et est décidée au cas par cas. **La Carbamazépine semble néanmoins être le traitement à favoriser en première intention** aux vues de l'évolution clinique de nos patients, et des résultats des études de *Abboud et Sung-Min Kim*. Devant la fréquence notable de ces dystonies douloureuses, on peut imaginer que des études prospectives soient menées afin d'élaborer des recommandations claires concernant leur prise en charge.

Douleurs neuropathiques :

La prévalence des douleurs neuropathiques d'origine centrale est notable chez les patients AQP4 ayant expérimenté une myélite. *Asseger et Al* en 2018 rapportaient par exemple dans une cohorte de 27 patients AQP4+ ayant présenté une myélite, que ces dystonies douloureuses étaient présentes dans 70% des cas (19/27) (138). **Ces douleurs sont également très présentes dans notre cohorte avec près de 90% des patients en fin de suivi**, dont la majorité décrivait des douleurs sévères malgré les différentes thérapeutiques essayées, et de nombreux malades nécessitaient un suivi au centre antidouleur en parallèle à notre prise en charge. Les mécanismes à l'origine de ces douleurs sont nombreux (hyperexcitabilité des neurones nociceptifs, altération des contrôles modulateurs de la douleur) et l'efficacité des thérapeutiques antalgiques habituellement utilisés dans les douleurs neuropathiques d'origine périphérique est modérée. Des techniques non médicamenteuses telles que la « *Scrambler Therapy* » (stimulation électrique non douloureuse des fibres sensibles dans la région rachidienne touchée par la myélite), sont en développement et semblent être une option thérapeutique intéressante (146). Quoi qu'il en soit, l'altération de la qualité de vie de ces malades reste importante et le management de ces douleurs représente donc actuellement un véritable défi thérapeutique.

Déficit en fin de suivi :

Les myélites semblent être, dans notre cohorte, **particulièrement sévères tant sur le plan moteur que sensitif et urinaire.**

En effet, après plus de 5 ans de suivi, l'EDSS médian de ces 20 patients était de 6, correspondant à une déambulation dépendant au moins d'une aide technique pour plus de la moitié d'entre eux. Le score total EDSS de ce sous-groupe était même supérieur ou égal à 7 dans **30% des cas, traduisant des malades déambulant quasiment exclusivement en fauteuil roulant ou grabataires.**

L'ensemble des patients présentait un déficit proprioceptif séquellaire, sévère dans 25% des cas.

Nous avons également pu réaliser que **les séquelles sphinctériennes étaient considérablement marquées dans notre cohorte.**

En effet, l'étude de *Kerry Mutch* (136) rapportait que 65% des patients présentaient une persistance de la symptomatologie sphinctérienne plusieurs années après leur poussée inflammatoire médullaire et que l'impact sur la qualité de vie en était majeur. Or dans notre cohorte, 30 % des malades ayant eu une myélite nécessitaient à la fin de leur suivi la réalisation de sondages urinaires intermittents quotidiens ou utilisaient une sonde à demeure de manière permanente et 90% présentaient au moins des signes urinaires « modérés » à type d'urgentes, de dysuries ou de fuites urinaires occasionnelles.

Imagerie des myélites :

Le nombre médian de niveaux médullaires totaux touchés lors des épisodes de myélite était de 9, cela correspondant à une **atteinte considérablement extensive** par analogie avec l'étude de *Yonezu et Al* (85) qui montrait chez 28 patients que le nombre médian de niveaux médullaires atteints était de 4.5. Cela est d'autant plus marqué si l'on se réfère à la définition même de myélite extensive concernant « seulement » 3 étages médullaires contiguës.

Les myélites étaient le plus souvent cervico thoraciques et incluaient plus volontiers les niveaux thoraciques que cervicaux. Elles étaient donc **plutôt bas situées** comparativement aux données de la littérature où une atteinte cervicale préférentielle est habituellement rapportée (84).

L'hyposignal T1 classiquement décrit était considérablement fréquent, dans 82% des cas. Ce signe avait été rapporté comme spécifique par plusieurs auteurs dont *Pekcevik et Al* (84) notamment en comparaison des myélites de SEP, et était retrouvé dans environ 70% des lésions.

Une **prise de contraste était également plus fréquente** que dans l'étude de *Pekcevic et Al* (84), et prenait un aspect flou, hétérogène et peu intense dans près de 80% des cas, pouvant correspondre au « cloud-like enhancement » décrit au niveau encéphalique. Une seule lésion prenait un aspect annulaire en coupe sagittale T1 gadolinium. Cet aspect est connu pour être relativement spécifique dans la NMO mais reste peu fréquent (139).

Les lésions étaient le plus souvent uniques mais **42% des patients présentaient plusieurs lésions inflammatoires distinctes sur le cordon médullaire**. Plusieurs études avaient déjà montré que l'administration de bolus de Methylprednisolone durant la phase aiguë et la réalisation tardive de l'IRM médullaire pouvait mener à la fragmentation des lésions de myélites en plusieurs lésions plus courtes (86) (139) et ces raisons sont vraisemblablement responsables du nombre important de lésions distinctes retrouvées dans notre cohorte (1.89 par patient).

Les myélites de NMO sont connues pour être le plus souvent **transverses**, dans 65 à 93% des cas (83) (84), et **extensives** dans près de 90% des cas (19).

Ces caractéristiques sont donc typiques de la NMO mais semblent éminemment marquées dans notre cohorte, avec 95% des myélites revêtant ces deux caractères. Par ailleurs, la région **centromédullaire**, plus riche en AQP4, est atteinte dans la très grande majorité des myélites AQP4+ (83) (84), ce qui était également le cas pour 100% des myélites de la cohorte, la seule myélite non transverse recensée touchant la région centrale de la moelle cervicale et thoracique.

Une seule myélite pan médullaire était retrouvée, constituant une caractéristique très spécifique à la maladie mais relativement rare, autour de 10% (84) (19).

Comme nous l'avons vu, les myélites cervicales ont une prépondérance aux **extensions bulbaires** dans la NMO (63) (82) et cela concernait 1/3 des lésions cervicales dans notre cohorte.

Les « Bright Spotty Sign » ou « Bright Spotty Lesion » sont très spécifiques de la NMO et peuvent être retrouvées jusqu'à 88% du temps dans les lésions de myélite extensive (85). Dans notre cohorte, ce signe était retrouvé dans 72% des cas.

Enfin un aspect de Cord Swelling était retrouvé dans près de 2/3 des cas contre 75% du temps dans la cohorte de *Pekcevik et Al.*

Concernant la dernière IRM médullaire durant le suivi, une atrophie médullaire focale ou étendue en regard d'anciennes lésions de myélite était retrouvée dans 47% des cas. Ce signe traduit le caractère nécrotique des lésions inflammatoires médullaires, habituellement retrouvé dans la moitié des cas de NMOSD non monophasiques et est significativement associé à une augmentation du score EDSS à long terme (86).

En somme, les myélites de nos patients réunionnais se traduisent par des atteintes particulièrement extensives comparativement au reste de la littérature. Les étages thoraciques sont également préférentiellement atteints comparativement au tropisme cervical habituellement rapporté. Les prises de contrastes et l'hyposignal T1 associés à ces lésions emblent également singulièrement fréquentes.

Les patterns radiologiques connus pour être spécifiques de la NMO tels que les « bright spotty sign », l'extension bulbaire des myélites cervicales, ou encore l'épaississement médullaire en regard de la lésion, sont quant à eux retrouvés dans des proportions globalement identiques aux descriptions habituelles.

Les raisons de ces singularités ne sont pas connues.

L'amélioration des techniques d'imagerie et leur plus grande sensibilité ne peut à elle seule expliquer ces différences. En effet, les données de la littérature nous ayant servi de référence sur les caractéristiques radiologiques des myélites sont issus d'études datant de moins de 10ans.

2ème partie : analyse comparative

A) Comparaison en fonction de l'âge de début de la maladie

Comme nous l'avons vu, notre cohorte représente la cohorte la plus âgée de patients NMO AQP4 que nous ayons retrouvé dans la littérature. Cette particularité semble se faire aux dépens d'une grande proportion de malades présentant des formes « late-onset ». Nous avons donc décidé de réaliser une analyse en sous-groupe comparant ces patients « late-onset » aux autres, afin de les décrire plus précisément, et de tenter de mettre en évidence des facteurs épidémiologiques et cliniques associés à ces formes cliniques inhabituelles dans la littérature.

- Sur le plan épidémiologique

Fréquence :

On retrouve ainsi 44% de formes « late-onset » dans notre cohorte, contre 15 à 25% des malades dans la littérature (140) (121).

De plus, la plupart des études épidémiologiques rapportées jusqu'alors avaient tendance à montrer qu'un âge tardif de la maladie était associé aux sujets caucasiens, contrairement aux patients noirs et afro-carribéens commençant la maladie plus précocement (121). Or notre cohorte est principalement composée de sujets créoles de phénotype ethnique noir ou métisse, et leur répartition dans les sous-groupes « early-onset » et « late-onset » semble équivalente.

Nos résultats contrastent donc avec la littérature sur ce point et d'autres éléments doivent donc être à l'origine de cette particularité.

Malheureusement, la comparaison des sous-groupes « late-onset » (âge moyen 67 ans) et « early-onset » (âge moyen 34 ans) ne nous a pas permis de mettre en évidence de facteur épidémiologique significativement associé à un âge de début tardif, vraisemblablement à cause du manque de puissance de notre étude. Des tendances intéressantes étaient néanmoins mises en évidence.

Taux annualisé de poussées :

Le taux annualisé de poussées moyen semblait être plus élevé chez les patients « early-onset » (0,68) que chez les « late-onset » (0,53). Des tendances de ce type ont déjà été retrouvées dans plusieurs études asiatiques (141) et l'étude de *Seok et Al* (40) portant sur 147 malades avait déjà mis en évidence cette association de manière significative.

La première rechute était néanmoins plus précoce chez les « late-onset » (10mois contre 17mois chez les « early-onset »), ce qui était également le cas dans le travail de *Seok et Al* (12mois vs 14mois).

Il semble donc que les patients « late-onset » rechutent moins souvent mais d'autant plus précocement que les patients « early-onset ».

Comorbidités auto immunes :

On a pu observer que les **comorbidités auto immunes étaient plus fréquentes dans le groupe plus âgé** (45.5% contre 21.4% dans les formes de début précoce). Cette tendance est également retrouvée dans la littérature, notamment dans une cohorte de 40 patients avec antécédent auto immuns (45).

L'âge augmente en soit le risque de développer d'autres maladies y compris les maladies auto immunes. Néanmoins, nous ne savons pas si le fait d'avoir des comorbidités auto immunes favorise le développement d'une NMO tardivement. D'autres études notamment prospectives seraient nécessaires afin de déterminer si cet élément est un facteur de risque causal significatif.

Type de poussée :

On a pu voir que les **sujets late-onset** présentaient **significativement plus de myélite à l'inclusion (91%)** que les patients « early-onset » (50%) et qu'à l'inverse, **les malades du groupe « early-onset » présentaient plus volontiers une névrite optique initiale (57%)** que les **sujets plus âgés (18%)**. Cet élément était déjà présent dans plusieurs études (121) (37) et notamment dans celle de *Seok et Al* (40) qui montrait que parmi 147 patients AQP4+, ceux débutant après 50ans présentaient initialement significativement plus souvent des myélites que les patients « early-onset » (67% vs 34% ; p=0.002). Une tendance vers une plus grande proportion de névrite initiale chez les « early-onset » que chez les « late-onset » y était également retrouvé mais de manière non significative.

Ces associations entre âge et type de poussée ne se limitent pas à la poussée initiale mais se confirment durant le suivi avec des myélites plus fréquentes dans le sous-groupe LONMO (« late-onset » NMO) et des névrites optiques plus fréquentes dans la population EONMO (« early-onset » NMO).

Les syndromes de **l'Area postrema** étaient **plus fréquemment retrouvés chez les patients « early-onset »**. Il n'existe à notre connaissance pas d'association concernant ces deux éléments, néanmoins les cas de syndrome de l'*area postrema* chez les patients « late-onset » sont rarement rapportés dans la littérature (143).

Les déterminants de ces répartitions ne sont pas connus, mais elles sont identiques dans la plupart des populations atteinte de NMO et semblent donc être des caractéristiques propres à la maladie.

Analyse du LCR :

Le LCR des patients « late-onset » montrait une **protéinorachie significativement plus élevée que chez les sujets plus jeunes** (0.94 vs 0.55 g/l ; p=0.008).

Si nous comparons ces résultats à ceux de deux études chinoises, on retrouve une tendance similaire dans l'étude de *Mao et Al* (141) comparant le LCR de 24 patients « late-onset » avec 24 « early-onset » et une tendance inverse est retrouvée par *Zhang et Al* (142).

Quoi qu'il en soit, cette donnée peut être biaisée par d'autres facteurs liés à l'âge (plus grande proportion théorique de malades arthrosiques ou diabétiques chez les sujets plus âgés), mais cette différence semblait tout de même particulièrement marquée dans notre cohorte. De plus, *Jarius et Al* en 2011 avaient montré, après avoir analysé le LCR de 211 ponctions lombaires de 89 patients AQP4+, que la protéinorachie était significativement plus élevée au décours des poussées de myélites que de névrites optiques (76). La forte prévalence des myélites dans ce sous-groupes peut donc également expliquer cette nette différence.

La cellularité était aussi plus élevée chez les sujets plus âgés mais comme concernant la protéinorachie, une plus grande pleiocytose est observée lors des accès de myélites (64%) que lors de ceux de névrites optiques (24%) (76) et cette différence est donc certainement associée à la plus forte prévalence de myélite chez les patients « late-onset ».

La **synthèse intra-thécale** était **similaire entre les deux sous-groupes** et intéressait 20% des patients.

- **Sur le plan clinique :**

Clinique initiale :

Le score EDSS initial était discrètement plus sévère dans le groupe « late-onset » (6.4) que dans le groupe « early-onset » (5.9). Dans notre étude, il ne s'agit que d'une tendance mais ce fait avait déjà été rapporté de manière significative par *Sepulveda et Al* (42) dans une cohorte de 238 patients.

Par ailleurs, on observait une **absence de récupération complète** chez les 11 patients « late-onset » et globalement une **moins bonne récupération que chez les patients « early-onset »**, se traduisant par un EDSS lors de la consultation de suivi significativement plus haut chez les malades les plus âgés (6.4 contre 3.9 ; $p=0.04$). Le traitement des phases aiguës dans ces deux sous-groupes était lui comparable et on peut donc supposer que la moins bonne récupération clinique des poussées soit directement associée à l'âge de début. La différence entre l'âge médian au diagnostic et l'âge médian à la première poussée était également plus faible dans le groupe « late-onset » (1an) que dans le groupe « early-onset » (3.5ans) et un plus grand retard diagnostique ne saurait donc expliquer cette mauvaise récupération clinique.

De plus, si l'on regarde les patients ayant présenté une névrite optique initiale, l'acuité visuelle résiduelle lors de la consultation de suivi semblait également nettement plus basse dans le sous-groupe LONMO que chez les patients EONMO alors même que lors de l'hospitalisation initiale, ces derniers présentaient une baisse d'acuité visuelle plus sévère.

Ces éléments confirment que **les atteintes inflammatoires se traduisent par des atteintes plus sévères et surtout une récupération plus médiocre des patients les plus âgés.**

Un vieillissement du système immunitaire pouvant se traduire par une senescence des mécanismes anti inflammatoire est potentiellement responsable de cette sévérité plus marquée. En effet dans leur étude (147), *Nikolich-Zugich et Al* discutaient le vieillissement du système immunitaire et notamment du système immunitaire adaptatif, le système immunitaire inné étant plus variable et moins bien compris. Ils rapportaient, entre autres, que l'âge était associé à la diminution du pool de Lymphocytes T naïfs, à l'altération de la transduction du signal TCR, à un défaut de production de certaines cytokines par les Lymphocytes T et à la moins bonne coordination de la réponse immunitaire dans certains tissus, pouvant ainsi conduire à diminuer l'efficacité de la réponse inflammatoire chez les patients âgés. Le rôle des Lymphocytes T dans la NMO n'est pas parfaitement élucidé dans la NMO.

Néanmoins, ces cellules sont un des piliers de la réaction inflammatoire et anti inflammatoire et il est vraisemblable que leur altération puisse être responsable d'un déséquilibre cytokinique au contact des lésions inflammatoires et donc d'un moins bon contrôle de celles-ci. *Haynes et Al* avaient par ailleurs montré que les Lymphocytes T4 mémoires produisaient moins de cytokines et notamment moins d'IL 2 lorsqu'elles étaient issues de Lymphocytes T naïfs plus âgés (148), cette interleukine ayant un rôle clé dans l'homéostasie de la réponse inflammatoire en favorisant l'action des Lymphocytes T Régulateurs (149). Ces LT4 mémoires avaient également un rôle de cellule présentatrice d'antigène moins efficace, et proliféraient moins que lorsqu'ils étaient issus de Lymphocytes T naïfs plus jeunes (148). Notre

calendrier vaccinal, préconisant un rapprochement des rappels du vaccin DTP après 65ans, témoigne également dans ce sens.

De plus, une plus mauvaise réponse aux traitements anti inflammatoires avait déjà été observée et peut participer à la plus mauvaise récupération clinique de ces patients (126).

Clinique au nadir :

Nos résultats corroboraient ceux de *Mao et Al* qui retrouvaient que l'EDSS au nadir était plus sévère chez les patients LONMO (141).

Les myélites se traduisaient par des déficit moteur plus sévères que chez les patients plus jeunes selon les scores MRC et FSS.

Les névrites s'associaient à des atteintes plus sévères en phase aiguë chez les EONMO, 1/3 des malades EONMO développant au moins une NORB cécitante contre 1/5 des patients LONMO durant l'ensemble du suivi.

Clinique en fin de suivi :

L'EDSS moyen final des patients LONMO semblait plus sévère que celui des EONMO (6.1 contre 4.8 ; $p=0.16$). Cette tendance n'est pas statistiquement significative dans notre cohorte mais une telle association avait déjà été démontrée dans de nombreuses études (121) (19) (141). Plusieurs éléments de réponse sont possibles.

Tout d'abord, nous savons que le handicap dans la maladie est en lien avec les séquelles résiduelles des poussées successives et que les formes progressives sont exceptionnelles. Or comme nous l'avons vu, la récupération des poussées semble significativement moins bonne chez les patients LONMO et ceci peut alors expliquer la plus grande sévérité des patients LONMO en fin de suivi. Cela avait d'ailleurs été observé et discuté dans le travail de *Collongues et Al* qui rapportait la sénescence des mécanismes de réparation du SNC et des processus anti inflammatoires naturels avec l'âge (144).

Ensuite, le type de poussée lui-même peut générer des différences de sévérité sur l'échelle EDSS avec des handicaps pouvant être cotés jusqu'à 10 pour les poussées de myélites contre 7 au maximum pour les névrites optiques bilatérales. Or, les myélites étant plus représentées dans le groupe LONMO et les névrites optiques étant plus fréquentes dans le groupe EONMO, une différence de sévérité selon l'EDSS en découle certainement.

Enfin, l'âge avançant, les comorbidités de tous types deviennent alors plus fréquentes (141) et conduisent vraisemblablement à une plus grande fragilité des personnes plus âgées qui sont alors plus susceptibles de développer des handicaps que les patients plus jeunes, pour des lésions inflammatoires pouvant être identiques.

Les scores cliniques FSS pyramidaux (4 vs 1), sensitifs (3 vs 2) et sphinctériens (3 vs 0.5) étaient significativement plus élevés chez les patients LONMO en fin de suivi que chez les EONMO. Les sujets LONMO nécessitaient également plus fréquemment la réalisation de sondages quotidiens en fin de suivi que les autres (45% contre 15% chez les ENMO ; $p =0.08$).

La plus grande prévalence de myélite dans ce premier groupe, leur caractère également plus sévère, et leur récupération souvent plus médiocre, expliquent certainement ces résultats.

Néanmoins les sujets « late-onset » dans notre cohorte semblent tout de même particulièrement sévères en si l'on compare nos résultats à ceux de l'étude de Zhang (142) qui retrouvaient respectivement des scores médians à 2, 2 et 0 respectivement pour les FSS pyramidaux, sensitifs et sphinctériens chez les sujets LONMO après un suivi moyen de 4 ans et 1/2.

Nos patients « late-onset » **semblent donc plus sévères** que ceux décrits dans la littérature.

A l'inverse, le FSS visuel médian était plus élevé chez nos patients EONMO (1.5 vs 1 ; $p=0.7$), traduisant la plus grande prévalence des poussées de névrite dans ce sous-groupe.

La fréquence des cécités binoculaires en fin de suivi était néanmoins identique dans les deux sous-groupes.

L'atteinte visuelle sévère pouvant se traduire par une cécité mono ou binoculaire est habituellement rapportée comme associée à un âge de début non tardif (121) (40) et celle-ci est retrouvée chez environ 10% des patients LONMO, soit deux fois moins souvent que dans notre cohorte.

Nos résultats traduisent donc la sévérité accrue des plus rares poussées de névrites chez les patients âgés et leur moins bonne récupération (21% de cécité binoculaire chez les EONMO contre 18% chez les LONMO).

Les douleurs neuropathiques en fin de suivi étaient-elles presque deux fois plus fréquentes chez les patients âgés que chez les autres ($p=0.06$) et étaient le plus souvent qualifiées de sévères.

De plus, la seule patiente du groupe LONMO n'ayant pas présentée de myélite avait néanmoins déclaré des douleurs neuropathiques en lien avec sa maladie de Parkinson.

Ces données concordent avec les résultats de *Valerio et Al* qui montraient que les patients développant des douleurs neuropathiques dans la NMO étaient significativement plus âgés que ceux n'en développant pas (145). L'altération des systèmes physiologiques inhibiteurs de la douleur, de la réponse anti inflammatoire du système immunitaire ainsi que la diminution de la neuroplasticité avec l'âge semblent être des éléments pouvant expliquer ces différences.

La plus forte prévalence des myélites, elle-même responsables des douleurs neuropathiques, est également vraisemblablement en partie responsable de nos résultats.

Ces derniers sont enfin à pondérer, l'évaluation rétrospective de la douleur dans notre cohorte étant soumise à des biais de mesures et n'ayant pas été évaluée de manière systématique par des échelles de la douleur standardisées. Cependant, tous les patients rapportés comme ayant des douleurs neuropathiques en fin de suivi avaient des traitements antalgiques ou antidépresseurs quotidiens.

Les dystonies douloureuses ne semblaient pas corrélées à l'âge de début de la maladie (45% chez les LONMO vs 36% EONMO ; $p=0.7$).

Au total, les patients « late-onset » dans notre cohorte sont notablement fréquents, développent préférentiellement des myélites, qui sont-elles même particulièrement sévères et extensives. Leur évolution clinique est plus péjorative que les patients

« early-onset » sur le plan du handicap total et sur l'apparition de douleurs neuropathiques. Les poussées ont également une récupération plus médiocre. Ils développent moins de névrites optiques que les sujets plus jeunes mais leur pronostic visuel à long terme n'en est pas meilleur.

Une exploration prospective de ces patients à l'avenir pourrait permettre de mieux comprendre les différents facteurs de causalité à l'origine de ces différences.

- Sur le plan radiologique :

IRM cérébrale :

Concernant les lésions radiologiques cérébrales aspécifiques, nos résultats contrastent avec l'étude de *Seok et Al* (40) qui avait mise en évidence que ces lésions étaient significativement plus fréquentes chez les patients « early-onset » que chez les « late-onset ».

L'âge considérablement avancé de notre sous-groupe LONMO peut néanmoins être à l'origine d'hypersignaux T2 aspécifiques d'origine vasculaire pouvant biaiser nos résultats. En effet, le caractère insulaire de notre population a conduit à la formation d'un terrain génétique prédisposant particulièrement les patients Réunionnais au développement de certains facteurs de risque cardiovasculaires, en témoigne la forte prévalence de patients diabétiques et de malades hypertendus sur l'île.

L'étude de *Seok* était par ailleurs constituée de patients asiatiques et une différence d'origine ethnique peut potentiellement intervenir.

Pourtant, dans notre cohorte, des **lésions du tronc cérébrale étaient également significativement plus fréquentes chez les patients LONMO**, notamment au niveau mésencéphalique (44%) et protubérantielle (55%).

Encore une fois, cela ne suit pas la tendance des faits rapportés dans la littérature (142) (40) et cette forte prévalence de lésion du tronc cérébral chez nos patients âgés représente donc potentiellement une particularité propre à notre population.

IRM médullaire :

Sur l'IRM médullaire après la première myélite, on remarque également que les **myélites des patients LONMO étaient plus extensives que celles des patients EONMO** (10.8 étages médullaires contre 7.4 ; $p=0.07$), et que cette différence était **particulièrement marquée en regard des atteintes thoraciques** (8.9 étages thoraciques contre 5.3 ; $p=0.04$).

Une **extension bulbaire en cas de myélite cervicale était également plus fréquente chez les patients LONMO** (43% vs 25%).

A notre connaissance, il n'existe pas d'association significative entre le fait d'avoir une forme « late-onset » et celui de présenter une myélite plus extensive dans les grandes cohortes comparatives.

Les études asiatiques de *Seok et Al* (40) et de *Zhang et Al* (142) montraient même des tendances inverses, avec des myélites en moyenne plus courtes chez les patients LONMO à l'inverse de celle de *Mao et Al* (141). Quoi qu'il en soit, les longueurs médianes de myélites rapportées dans ces cohortes se situent entre 5 et 6 niveaux vertébraux, soit nettement plus courtes que chez nos patients.

L'extension bulbaire des myélites dans notre cohorte semblait également plus fréquente chez les LONMO, contrastant avec les résultats de l'étude de *Netravathi et Al* (37).

Les **caractéristiques radiologiques dans notre population de LONMO semblent donc être particulièrement sévères comparativement à ce que l'on retrouve dans la littérature**, que ce soit par rapport à l'implication du tronc cérébral, la charge lésionnelle aspécifique cérébrale, ou le degré d'extension des myélites et cette **sévérité semble plus marquée chez les patients « late-onset »**.

L'évolution des myélites vers une atrophie médullaire et celle des névrites vers une atrophie optique était quant à elles, globalement comparables dans les deux groupes.

Les raisons de ces singularités ne sont pas comprises,

B) Comparaison en fonction du type de première poussée

Le type de première poussée inflammatoire au début de la maladie est décrit dans la littérature comme étant un facteur déterminant du pronostic clinique des patients. Ainsi, comme le rapportent de nombreuses études (19) (121), l'évolution clinique vers la cécité est nettement associée aux poussées de névrite optique *princeps* alors que l'évolution vers un handicap moteur est le plus souvent observée chez les patients ayant débuté par une myélite.

Nous avons donc comparé les résultats des huit malades ayant débutés par une névrite optique et ceux des 15 patients ayant débuté par une myélite afin de mettre en évidence des différences notables entre ces deux sous-groupes.

Les deux dernières patientes avaient respectivement débuté par une ADEM associée à une myélite et à une névrite optique, et par une myélite et une névrite concomitante, et n'ont pas été comparés devant leur hétérogénéité et leur trop faible effectif.

Cette dernière présentation de névrite optique et de myélite concomitante est néanmoins rare chez les sujets AQP4+ et ne touche qu'environ 5% des patients (19). Elle est volontiers plus fréquente chez les patients séronégatifs, et le plus souvent associée aux formes monophasiques.

Épidémiologie :

Malheureusement, nous n'avons pu mettre en évidence de différences épidémiologique ou clinique de manière significative entre les deux groupes. Néanmoins, la différence entre l'âge moyen au diagnostic et l'âge moyen à la première poussée était 13.6 mois pour les patients débutants par une myélite contre 36 mois chez les patients ayant débuté par une NORB. **Une plus grande errance thérapeutique était donc retrouvée suite à la présentation d'une première névrite optique.** Une négligence de la part des malades présentant uniquement des symptômes visuels est possible, en témoigne les deux patients n'ayant jamais rapporté de névrite optique mais présentant des PEV altérés. Cependant cette explication semble vraisemblablement au second plan derrière des erreurs diagnostiques pouvant être fréquentes, ce tableau étant particulièrement difficile à

diagnostiquer pour les cliniciens. Une vigilance accrue est donc de mise chez ces patients afin de préserver au mieux leur capacité visuelle et limiter au maximum les pertes de chance de récupération clinique.

Comme nous l'avons vu précédemment, **les patients débutants leur maladie par une névrite optique étaient en moyenne plus jeunes que ceux débutants par une myélite** (40ans vs 54ans ; $p=0.052$). Aucune différence n'était retrouvée quant au sexe ($p=0.15$), au phénotype ethnique, à la présence d'antécédents auto immuns ou d'évènements immunisants récents.

Jarius et Al avaient montré dans leur étude (19) que les patients présentant une **myélite initiale rechutaient en moyenne plus précocement** (6 mois) que les patients présentant une névrite optique au début de la maladie (17 mois).

Cette tendance existe également dans notre cohorte mais de manière beaucoup moins marquée (12mois pour les myélites initiales contre 14.5mois pour les névrites). La ponction lombaire tendait à montrer une **pleiocytose plus marquée et une protéinorachie plus élevée chez les patients débutant par une myélite**, ce qui est cohérent avec les résultats de *Jarius et Al* (76).

Clinique :

Le taux de récupération clinique (nulle/incomplète/complète) après la première poussée ne semblait pas impacté par le type de poussée initiale (névrite optique ou myélite). De plus, l'évolution de l'EDSS entre l'hospitalisation initiale et la consultation de suivi était également identique avec un gain moyen de 2 points sur le score EDSS dans cet intervalle pour les patients ayant débuté par une myélite contre 1.6 points pour ceux ayant débuté par une névrite optique. La prise en charge thérapeutique ne montrait pas non plus de différence significative sur l'utilisation des échanges plasmatiques ou des cures de Methylprednisolone dans ces deux sous-groupes.

A court terme, il ne semble donc pas y avoir de plus mauvais pronostic de récupération chez les patients présentant une myélite ou une névrite optique.

A l'inverse en fin de suivi, on retrouvait une différence nette sur les différents scores cliniques en fonction du type de poussée initiale.

Ainsi, le FSS visuel final était en moyenne de 4.25 chez les patients ayant débuté par une NORB contre 0.7 chez ceux ayant débuté par une atteinte médullaire ($p=0.0005$), traduisant un **plus sombre pronostic visuel à long terme chez les patients débutant par une névrite**. Ces résultats corroborent les résultats de l'étude de Kitley (121) et doivent donc inciter les cliniciens à prendre en charge de manière agressive et précoce les patients se présentant avec une névrite optique afin de limiter les dommages à long terme sur le nerf optique.

Les patients débutants eux par une myélite étaient significativement plus à risque de développer des séquelles sphinctériennes en fin de suivi

(incontinence urinaire fréquente, auto ou hétéro-sondages quotidien ou sondage à demeure) avec un FSS sphinctérien médian à la fin du suivi à 3 contre 0.5 chez les patients présentant une névrite initiale ($p=0.038$).

Les FSS pyramidaux et sensitifs étaient également plus sévères chez ces patients mais aucune différence significative n'était pour autant retrouvée, faute de puissance dans notre étude.

Imagerie :

Les malades débutant par une névrite optique tendaient à présenter moins de lésions cérébrales lors de l'IRM cérébrale que ceux débutant par une myélite (37.5% contre 75% ; $p=0.17$). Les lésions du tronc cérébrale étaient également moins fréquentes chez les patients débutant par une névrite (deux patients soit 25% contre 46% ; $p=0.3$).

Ces données sont vraisemblablement en lien avec la différence d'âge moyen entre les deux sous-groupes, et l'apparition de lésions aspécifiques vasculaires cérébrales plus importantes dans le groupe plus âgé des patients débutant par une myélite.

Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude possède donc **plusieurs atouts**.

-La population de notre cohorte est à prédominance **métisse** et ces patients sont relativement peu décrits dans la littérature.

Notre étude permet donc d'observer des tendances intéressantes concernant ces malades, notamment le caractère très âgé au début de la maladie, ainsi que la sévérité des événements inflammatoires. De plus, notre étude permet de décrire précisément les myélites et les névrites optiques types dans cette population atteinte de NMO.

-Le suivi moyen prolongé des patients dans notre cohorte autour **de 63 mois**, nous offre un recul important pour déterminer l'évolution à long terme de nos malades.

-L'obtention de la quasi-exhaustivité des patients atteints de NMO AQP4+ à la Réunion nous permet d'une part de créer une cohorte représentative des malades au niveau local, et d'autre part d'initier une filière de prise en charge de ces patients plus standardisée et homogène, cette cohorte pouvant ainsi être mise à jour de manière prospective et intégrée au registre national « NOMADMUS ».

-L'observation d'une étonnante proportion de sujets « late-onset » dans cette population constitue un terrain d'étude privilégié pour ces présentations habituellement rares de la maladie, et des études prospectives spécifiques pourraient donc être menées à la Réunion.

Les biais pouvant participer à expliquer l'âge avancé de nos patients nous semblent de plus éminemment modérés.

-La description précise de l'ensemble de la cohorte a, par ailleurs, permis de souligner l'importance de certaines atteintes cliniques et radiologiques de la maladie, parfois peu rapportées dans la littérature et méconnues des praticiens.

Ainsi, les dystonies douloureuses qui semblent considérablement fréquentes, les douleurs neuropathiques et les atteintes sensitives proprioceptives sont autant d'atteintes cliniques devant être prises en charge de manière proactive dans cette maladie, car responsables d'altérations importantes de la qualité de vie de nos patients.

Les syndromes de l'*area postrema*, les prurits isolés, les rétentions aiguës d'urines initiales et les douleurs lomboradiculaires de patients ne présentant pas d'antécédents orthopédiques peuvent aussi présenter un tableau clinique initial trompeur. La meilleure connaissance de ces atteintes précoces peut aider les praticiens à détecter plus rapidement certains malades et ainsi les prendre en charge

de manière agressive sur le plan thérapeutique, afin d'optimiser leur pronostic fonctionnel, souvent sévère par ailleurs.

Il en va de même pour les caractéristiques radiologiques des névrites optiques et de myélites spécifiques à la NMO, que nous détaillons dans notre étude.

L'analyse des IRM cérébrales de nos patients confronté à la description de leur tableau clinique a également permis de souligner que certaines complications de la maladie tels que le SIADH, les troubles du comportement alimentaire ou les troubles du sommeil étaient des éléments particulièrement peu investigués, et un intérêt spécifique devrait être porté sur ces éléments lorsqu'une lésion diencephalique cérébrale est retrouvée.

Enfin, notre cohorte montrait le cas de deux patients avec des formes extrêmement récidivantes et résistantes aux traitements de fond habituel. Des traitements de seconde intention tel que l'ECULIZUMAB ont été utilisés et ont semblé stabiliser plus efficacement leur maladie. Des essais cliniques thérapeutiques sont actuellement en attente afin d'objectiver leur efficacité mais des espoirs sont permis.

Nous sommes néanmoins conscients que notre étude est soumise à **plusieurs biais** d'ordres méthodologiques.

-Des biais de sélection sont notamment possibles.

En effet, comme discuté précédemment, les cabinets libéraux de pédiatrie et d'ophtalmologie n'ont pas été démarchés. Néanmoins il nous semblait peu probable que les patients ayant pu échapper à cette première examination ne soient jamais passés dans un des quatre centres hospitaliers de l'île, ce biais nous semble donc raisonnable. De plus, le critère d'exclusion concernant les formes pédiatriques n'ayant pas atteint la majorité avant décembre 2018 n'a pas impacté l'âge de notre cohorte, car aucun jeune patient n'a été exclu pour ce motif après le screening initial. Le mode de sélection initial faisant appel au code CIM 10 correspondant au diagnostic associé au séjour, auprès des différents DIM des hôpitaux de l'île est également discutable et repose sur un codage précis des différents praticiens hospitaliers. Le code diagnostic de « névrite optique » n'ayant pas été recherché de manière spécifique au début de l'étude comme ont pu l'être ceux de « myélite » ou de « neuromyéélite », on peut imaginer que certains malades présentant des névrites optiques bilatérales ou récidivantes exclusivement suivi en ophtalmologie et pouvant rentrer dans les critères de NMO aient pu ne pas être inclus à tort dans l'étude, pouvant être responsable d'une sous-estimation artificielle de la prévalence des névrites NMO AQP4+ à expression optique exclusive.

A contrario, les tests sériques réalisés pour le dosage des anticorps anti AQP4 n'étaient tous identiques, certains étant réalisées par méthode CBA et d'autre par IFI. De rares faux positifs étant possibles en IFI, certains patients ont pu être inclus à tort dans l'étude en tant que séropositif pour les AQP4. Néanmoins, la spécificité de ce test étant de 85 à 99% et son utilisation étant rependue en cas d'inaccessibilité aux dosages par CBA, l'hypothèse de faux positifs dans notre cohorte nous semble peu vraisemblable.

Notre cohorte formée de 25 patients Réunionnais ne se veut donc pas exclusive et certains malades ont pu échapper au screening initial, rendant l'extrapolation de nos données imparfaite. Néanmoins, en basant de manière fictive la prévalence de la maladie sur les résultats de notre étude, celle-ci serait déjà relativement élevée (3.3/100000) comparativement aux données de la littérature, et cela nous fait penser

qu'une sous-estimation majeure des patients NMO AQP4+ à la Réunion en lien avec les points discutés précédemment, est peu probable.

Enfin, toutes les poussées ne sont pas décrites individuellement. Ainsi, la constitution des sous-groupes de patients ayant présenté « au moins une NORB » ou « au moins une myélite » sont hétérogènes en termes de nombre d'évènements inflammatoires et la sévérité moyenne au nadir de la maladie peut donc en être impactée.

Néanmoins cela nous a permis d'avoir une idée approximative de la gravité potentielle de ces atteintes, ainsi que de voir les caractéristiques cliniques et radiologiques qui leurs étaient le plus régulièrement associées.

-Des biais de classement sont également présents dans notre étude.

Le caractère rétrospectif de notre étude implique forcément la présence de données manquantes, pouvant en soit être à l'origine de biais de mesure, restant malgré tout bilatéraux.

Les examens cliniques, les ponctions lombaires et les IRMs cérébrales et médullaires n'ont pas tous été réalisés au même moment après la première poussée. Certains de ces examens étaient parfois réalisés à distance, pouvant biaiser nos résultats.

Le caractère multicentrique de l'étude ainsi que les scores cliniques utilisés sont sujets à des variations inter observateurs pouvant entraîner un biais d'information pour certaines données.

Ces biais sont également bilatéraux, diminuant de fait leur impact, et les examens cliniques à partir desquels ont été calculés les scores FSS et EDSS, ont tous été réalisés par des neurologues. Les acuités visuelles ont également toutes été évaluées par des ophtalmologues et étaient traduites sur l'échelle de Monoyer de manière systématique, à l'aide de la même échelle de conversion, disponible en annexe.

Tous ces scores ont été calculés de manière systématique par le même investigateur, limitant ainsi les biais d'évaluation.

Néanmoins, l'évaluation des différentes atteintes sensitives et douloureuses se basait sur la description des examens cliniques et les résultats des scores cliniques simples standardisés, tels que l'échelle numérique de la douleur et le score ASIA pour les atteintes sensitives. De tels scores étaient néanmoins très souvent absents et ces données sont donc particulièrement sujettes aux biais de classement en lien avec leur interprétation subjective.

Par ailleurs, certain examens ophtalmologiques réalisés par les ophtalmologues de ville n'ont pu être récupérés et une sous-estimation de leur acuité visuelle au nadir est possible. Néanmoins, nos résultats étant déjà singulièrement sévères, une sous-estimation des retentissements de ces poussées nous semble anecdotique.

Les examens ophtalmologiques plus objectifs tels que les OCT, le détail des champs visuels et les PEV avaient initialement été recherchés mais le grand nombre de données manquantes à rendu leurs comparaisons non pertinentes.

Sur le plan paraclinique, les IRM sur lesquelles les imageries ont été réalisées étaient également différentes, pouvant être à l'origine d'un biais de mesure. Les données d'intérêt des différentes imageries étaient-elles mêmes sujettes à l'interprétation, tel que l'atrophie médullaire ou optique, qui n'était pas mesurée de manière systématique comme dans certaines études dédiées discutées précédemment. Néanmoins, la relecture de ces imageries avec l'aide de l'équipe de Neuroradiologie diagnostique de Bordeaux, lorsque nos interprétations ne concordaient pas avec les interprétations initiales des comptes rendu d'examen, a selon nous permis de contenir ce biais de mesure.

-Des biais de confusion existent enfin, nos objectifs secondaires mettant en jeu des comparaisons selon l'âge ou le type de poussée.

L'effectif faible de la cohorte inhérent aux maladies rares, est responsable d'un défaut de puissance dans les tests statistiques, rendant plus difficile la mise en évidence d'associations significatives entre les différents facteurs étudiés.

De par son design transversal rétrospectif, aucun lien de causalité ne peut être formellement retenu des associations significativement retrouvées.

De plus, nous n'avons pas apparié les patients selon leur âge ou selon leur type de poussée initiale dans les différentes comparaisons réalisées. Or ces caractéristiques sont connues pour être des facteurs de confusion propres.

Néanmoins, ces comparaisons n'étaient que des objectifs secondaires dans notre étude, et les tendances qu'elles mettent en évidence pourraient être explorées sur de plus grands effectifs.

VI) CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, la population Réunionnaise est issue d'une succession de vagues d'immigration en provenance d'Europe, d'Afrique et d'Asie depuis environ trois siècles. Celles-ci ont conduit à former une population unique et un paysage ethnique varié. L'insularité et l'isolement ont néanmoins conduit à amoindrir le brassage génétique, prédisposant ainsi la population locale au développement de certaines maladies en partie génétiquement déterminées (Épilepsies myocloniques progressives, syndrome Ravine, Diabète, ...).

Le climat tropical et les épidémies d'arboviroses successives telle que celle de Chikungunya en 2006, associés au moindre brassage génétique, ont également créés des conditions environnementales particulières pouvant favoriser le développement des pathologies auto immunes dans cette population.

L'intérêt de ce travail, outre celui de participer au développement d'une filière permettant le suivi des patients NMO à la Réunion, était de réaliser une première description des nombreuses singularités cliniques et paracliniques de ces patients, en analogie avec le reste de la littérature. Il a été spécialement intéressant de développer des comparaisons avec les patients Martiniquais, soumis à des contraintes environnementales similaires concernant le climat, les arboviroses et l'insularité.

Il en ressort que dans la population Réunionnaise, la forte prévalence des patients « late-onset » (44%) et « very late-onset » (12%) est responsable d'une moyenne d'âge au début de la maladie exceptionnellement tardive (48,4 ans).

Les névrites optiques sont plus rares dans notre population mais sont particulièrement sévères avec un taux de cécité binoculaire en fin de suivi touchant 20% de la population totale.

Les myélites sont quant à elles considérablement plus fréquentes et plus sévères que dans la littérature, avec 30% de patients grabataires ou confinés au fauteuil roulant après une myélite à la fin du suivi.

Des hypothèses peuvent être évoqués : Le terrain génétique et environnemental unique de notre population est vraisemblablement responsable de l'âge extrêmement avancé de notre cohorte au moment de débiter la maladie.

La moins bonne récupération clinique après chaque poussée, la plus grande proportion de comorbidités avec l'âge et la sénescence des mécanismes physiologiques anti inflammatoires semblent donc être des éléments de réponse pouvant expliquer la grande sévérité des atteintes cliniques dans notre population. Le caractère singulièrement extensif des myélites dans notre cohorte, le faible recours aux échanges plasmatiques ainsi que certains retards de prise en charge peuvent encore aggraver les handicaps cliniques à long terme.

D'autres études pour mieux comprendre les raisons de ces disparités sont donc à conduire. Néanmoins, la sévérité particulière retrouvée dans notre population, partiellement en lien avec son caractère âgé lors de l'évènement inflammatoire initial, doit nous inciter à observer une vigilance accrue chez ces patients une fois diagnostiqués. Mieux les détecter et ne pas hésiter à les traiter agressivement en phase aiguë, notamment *via* le recours rapide aux échanges plasmatiques, devrait également permettre d'améliorer leur pronostic fonctionnel encore sombre.

VII) BIBLIOGRAPHIE ET ANNEXES

1. Jarius, S., et B. Wildemann. « On the Contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the Early History of Neuromyelitis Optica ». *Journal of Neurology* 260, n° 1 (janvier 2013): 100-104.
2. Allbutt, T. Clifford. « ON THE OPHTHALMOSCOPIC SIGNS OF SPINAL DISEASE. » *The Lancet* 95, n° 2420 (15 janvier 1870): 76-78.
3. Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med* 1894;8:1033-4
4. Seze, J. de. « Histoire de la neuromyéélite optique de Devic ». *Pratique Neurologique - FMC* 2, n° 1 (1 février 2011): 41-44.
5. Stansbury, Frederick C. « NEUROMYELITIS OPTICA (DEVIC'S DISEASE): Presentation of Five Cases, with Pathologic Study, and Review of Literature ». *Archives of Ophthalmology* 42, n° 3 (1 septembre 1949): 292-335.
6. « Western versus asian types of multiple sclerosis: Immunogenetically and clinically distinct disorders - Yamasaki - 1996 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library ».
7. Wingerchuk, D. M., W. F. Hogancamp, P. C. O'Brien, et B. G. Weinshenker. « The Clinical Course of Neuromyelitis Optica (Devic's Syndrome) ». *Neurology* 53, n° 5 (22 septembre 1999): 1107-14.
8. Lennon, Vanda A., Dean M. Wingerchuk, Thomas J. Kryzer, Sean J. Pittock, Claudia F. Lucchinetti, Kazuo Fujihara, Ichiro Nakashima, et Brian G. Weinshenker. « A Serum Autoantibody Marker of Neuromyelitis Optica: Distinction from Multiple Sclerosis ». *Lancet (London, England)* 364, n° 9451 (11 décembre 2004): 2106-12.
9. Lennon, Vanda A., Thomas J. Kryzer, Sean J. Pittock, A.S. Verkman, et Shannon R. Hinson. « IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel ». *The Journal of Experimental Medicine* 202, n° 4 (15 août 2005): 473-77.
10. Lucchinetti, Claudia, Wolfgang Brück, Joseph Parisi, Bernd Scheithauer, Moses Rodriguez, et Hans Lassmann. « Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination ». *Annals of Neurology* 47, n° 6 (2000): 707-17.
11. Wingerchuk, D. M., V. A. Lennon, S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti, et B. G. Weinshenker. « Revised Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica ». *Neurology* 66, n° 10 (23 mai 2006): 1485-89.
12. Wingerchuk, Dean M., Vanda A. Lennon, Claudia F. Lucchinetti, Sean J. Pittock, et Brian G. Weinshenker. « The Spectrum of Neuromyelitis Optica ». *The Lancet. Neurology* 6, n° 9 (septembre 2007): 805-15.
13. Kitley, Joanna, Mark Woodhall, Patrick Waters, M. Isabel Leite, Emma Devenney, John Craig, Jacqueline Palace, et Angela Vincent. « Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies in Adults with a Neuromyelitis Optica Phenotype ». *Neurology* 79, n° 12 (18 septembre 2012): 1273-77.
14. Sepúlveda, Maria, Thaís Armangué, Nuria Sola-Valls, Georgina Arrambide, José E. Meca-Lallana, Celia Oreja-Guevara, Mar Mendibe, et al. « Neuromyelitis optica spectrum disorders ». *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation* 3, n° 3 (14 avril 2016).
15. Wingerchuk, Dean M., Brenda Banwell, Jeffrey L. Bennett, Philippe Cabre, William Carroll, Tanuja Chitnis, Jérôme de Seze, et al. « International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders ». *Neurology* 85, n° 2 (14 juillet 2015): 177-89.
16. Kitley, Joanna, Patrick Waters, Mark Woodhall, M. Isabel Leite, Andrew Murchison, Jithin George, Wilhelm Küker, Saleel Chandratre, Angela Vincent, et Jacqueline Palace. « Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders with Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies: A Comparative Study ». *JAMA Neurology* 71, n° 3 (mars 2014): 276-83.
17. Sato, Douglas Kazutoshi, Dagoberto Callegaro, Marco Aurelio Lana-Peixoto, Patrick J. Waters, Frederico M. de Haidar Jorge, Toshiyuki Takahashi, Ichiro Nakashima, et al. « Distinction between MOG Antibody-Positive and AQP4 Antibody-Positive NMO Spectrum Disorders ». *Neurology* 82, n° 6 (11 février 2014): 474-81.
18. Cobo-Calvo, Alvaro, Anne Ruiz, Elisabeth Maillart, Bertrand Audoin, Helene Zephir, Bertrand Bourre, Jonathan Ciron, et al. « Clinical Spectrum and Prognostic Value of CNS

- MOG Autoimmunity in Adults: The MOGADOR Study ». *Neurology* 90, n° 21 (22 2018): e1858-69.
19. Jarius, Sven, Klemens Ruprecht, Brigitte Wildemann, Tania Kuempfel, Marius Ringelstein, Christian Geis, Ingo Kleiter, et al. « Contrasting Disease Patterns in Seropositive and Seronegative Neuromyelitis Optica: A Multicentre Study of 175 Patients ». *Journal of Neuroinflammation* 9 (19 janvier 2012): 14.
 20. Bernard-Valnet, Raphaël, et Romain Marignier. « Évolution du spectre de la neuromyéélite optique de Devic ». *La Presse Médicale* 44, n° 4, Part 1 (1 avril 2015): 401-10.
 21. Quek, Amy M. L., Andrew McKeon, Vanda A. Lennon, Jayawant N. Mandrekar, Raffaele Iorio, Yujuan Jiao, Chiara Costanzi, et al. « Effects of Age and Sex on Aquaporin-4 Autoimmunity ». *Archives of neurology* 69, n° 8 (août 2012): 1039-43.
 22. Marignier, Romain, Raphaël Bernard-Valnet, Pascale Giraudon, Nicolas Collongues, Caroline Papeix, Hélène Zéphir, Gaëlle Cavillon, et al. « Aquaporin-4 Antibody-Negative Neuromyelitis Optica: Distinct Assay Sensitivity-Dependent Entity ». *Neurology* 80, n° 24 (11 juin 2013): 2194-2200.
 23. Zhong, Xiao-Nan, Hong-Hao Wang, Jian Bao, Rui Li, You-Ming Long, Zheng-Qi Lu, Yong-Qiang Dai, Wei Qiu, et Xue-Qiang Hu. « Relationship between Neuromyelitis Optica-IgG Status and Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging in Patients with Neuromyelitis Optica ». *Chinese Medical Journal* 125, n° 2 (janvier 2012): 270-74.
 24. Zéphir, H., I. Fajardy, O. Outteryck, F. Blanc, N. Roger, M. Fleury, G. Rudolf, et al. « Is Neuromyelitis Optica Associated with Human Leukocyte Antigen? ». *Multiple Sclerosis Journal*, 19 mars 2009.
 25. Verkman, A. S., Puay-Wah Phuan, Nithi Asavapanumas, et Lukmanee Tradtrantip. « Biology of AQP4 and Anti-AQP4 Antibody: Therapeutic Implications for NMO ». *Brain Pathology* 23, n° 6 (2013): 684-95.
 26. Zelenina, Marina. « Regulation of Brain Aquaporins ». *Neurochemistry International* 57, n° 4 (novembre 2010): 468-88.
 27. Nagelhus, Erlend A., et Ole P. Ottersen. « Physiological Roles of Aquaporin-4 in Brain ». *Physiological Reviews* 93, n° 4 (octobre 2013): 1543-62.
 28. Hinson, Shannon R., Shanu F. Roemer, Claudia F. Lucchinetti, James P. Fryer, Thomas J. Kryzer, Jayne L. Chamberlain, Charles L. Howe, Sean J. Pittock, et Vanda A. Lennon. « Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2 ». *The Journal of Experimental Medicine* 205, n° 11 (27 octobre 2008): 2473-81.
 29. Parratt, John D. E., et John W. Prineas. « Neuromyelitis Optica: A Demyelinating Disease Characterized by Acute Destruction and Regeneration of Perivascular Astrocytes ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16, n° 10 (octobre 2010): 1156-72.
 30. Vaknin-Dembinsky, Adi, Livnat Brill, Ibrahim Kassis, Panayiota Petrou, Haim Ovadia, Tamir Ben-Hur, Oded Abramsky, et Dimitrios Karussis. « T-Cell Responses to Distinct AQP4 Peptides in Patients with Neuromyelitis Optica (NMO) ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 6 (mars 2016): 28-36.
 31. Lucchinetti, Claudia F., Raul N. Mandler, Dorian McGavern, Wolfgang Bruck, Gerald Gleich, Richard M. Ransohoff, Corinna Trebst, et al. « A Role for Humoral Mechanisms in the Pathogenesis of Devic's Neuromyelitis Optica ». *Brain: A Journal of Neurology* 125, n° Pt 7 (juillet 2002): 1450-61.
 32. Hor, Jyh Yung, Nasrin Asgari, Ichiro Nakashima, Simon A. Broadley, M. Isabel Leite, Najib Kissani, Anu Jacob, et al. « Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide ». *Frontiers in Neurology* 11 (2020).
 33. Mealy, Maureen A., Dean M. Wingerchuk, Benjamin M. Greenberg, et Michael Levy. « Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States: A Multicenter Analysis ». *Archives of Neurology* 69, n° 9 (septembre 2012): 1176-80.
 34. Palace, Jacqueline, Dan-Yu Lin, Donglin Zeng, Masoud Majed, Liene Elson, Shahd Hamid, Silvia Messina, et al. « Outcome Prediction Models in AQP4-IgG Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Brain: A Journal of Neurology* 142, n° 5 (01 2019): 1310-23.
 35. Jiao, Yujuan, James P. Fryer, Vanda A. Lennon, Sarah M. Jenkins, Amy M.L. Quek, Carin Y. Smith, Andrew McKeon, et al. « Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and

- disability outcome in neuromyelitis optica ». *Neurology* 81, n° 14 (1 octobre 2013): 1197-1204.
36. Pandit, L., N. Asgari, M. Apiwattanakul, J. Palace, F. Paul, M. I. Leite, I. Kleiter, T. Chitnis, et the GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. « Demographic and Clinical Features of Neuromyelitis Optica: A Review ». *Multiple Sclerosis Journal*, 28 avril 2015.
 37. Netravathi, M., Hari Krishna Bollampalli, Maya Dattatraya Bhat, Valakunja Harikrishna Ganaraja, Shweta Prasad, Anita Mahadevan, Nitish Kamble, et al. « Clinical, Neuroimaging and Therapeutic Response in AQP4-Positive NMO Patients from India ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 30 (mai 2019): 85-93.
 38. Gombolay, Grace Y., et Tanuja Chitnis. « Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Current Treatment Options in Neurology* 20, n° 6 (2 mai 2018): 19.
 39. McKeon, A., V. A. Lennon, T. Lotze, S. Tenenbaum, J. M. Ness, M. Rensel, N. L. Kuntz, et al. « CNS aquaporin-4 autoimmunity in children ». *Neurology* 71, n° 2 (8 juillet 2008): 93.
 40. Seok, Jin Myoung, Hye-Jin Cho, Suk-Won Ahn, Eun Bin Cho, Min Su Park, In-Soo Joo, Ha Young Shin, et al. « Clinical Characteristics of Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Multicenter Retrospective Study in Korea ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23, n° 13 (novembre 2017): 1748-56.
 41. Krumbholz, Markus, Ulrich Hofstadt-van Oy, Klemens Angstwurm, Ingo Kleiter, Sven Jarius, Friedemann Paul, Orhan Aktas, et al. « Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75 ». *Journal of Neurology* 262, n° 5 (2015): 1379-84.
 42. Sepulveda, Maria, Guillermo Delgado-García, Yolanda Blanco, Nuria Sola-Valls, Elena H. Martinez-Lapiscina, Thaís Armangué, Carmen Montejo, et al. « Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder ». *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 6, n° 6 (1 novembre 2019): e607.
 43. McKeon, Andrew, Vanda A. Lennon, Anu Jacob, Marcelo Matiello, Claudia F. Lucchinetti, Nilufer Kale, Koon H. Chan, et al. « Coexistence of Myasthenia Gravis and Serological Markers of Neurological Autoimmunity in Neuromyelitis Optica ». *Muscle & Nerve* 39, n° 1 (janvier 2009): 87-90.
 44. Iyer, Anand, Liene Elson, Richard Appleton, et Anu Jacob. « A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica ». *Autoimmunity* 47, n° 3 (1 mai 2014): 154-61.
 45. Zhang, Bingjun, Yi Zhong, Yanqiang Wang, Yongqiang Dai, Wei Qiu, Lei Zhang, Haiyan Li, et Zhengqi Lu. « Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases ». *BMC Neurology* 14 (19 août 2014): 162.
 46. Matiello, M., H. J. Kim, W. Kim, D. G. Brum, A. A. Barreira, D. J. Kingsbury, G. T. Plant, T. Adoni, et B. G. Weinshenker. « Familial Neuromyelitis Optica ». *Neurology* 75, n° 4 (27 juillet 2010): 310-15.
 47. Ontaneda, Daniel, et Robert J Fox. « Is Neuromyelitis Optica with Advanced Age of Onset a Paraneoplastic Disorder? ». *The International journal of neuroscience* 124, n° 7 (juillet 2014): 509-11.
 48. Pittock, Sean J., et Vanda A. Lennon. « Aquaporin-4 Autoantibodies in a Paraneoplastic Context ». *Archives of Neurology* 65, n° 5 (mai 2008): 629-32.
 49. Sepúlveda, Maria, Nuria Sola-Valls, Domingo Escudero, Bojan Rojc, Manuel Barón, Luis Hernández-Echebarría, Begoña Gómez, Josep Dalmau, Albert Saiz, et Francesc Graus. « Clinical Profile of Patients with Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Aquaporin-4 Antibodies ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24, n° 13 (2018): 1753-59.
 50. Wingerchuk, D. M., S. J. Pittock, C. F. Lucchinetti, V. A. Lennon, et B. G. Weinshenker. « A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica ». *Neurology* 68, n° 8 (20 février 2007): 603.
 51. Bukhari, Wajih, Laura Clarke, Cullen O’Gorman, Elham Khalilidehkordi, Simon Arnett, Kerri M. Prain, Mark Woodhall, et al. « The Clinical Profile of NMOSD in Australia and New Zealand ». *Journal of Neurology* 267, n° 5 (mai 2020): 1431-43.
 52. Flanagan, Eoin P., Philippe Cabre, Brian G. Weinshenker, Jennifer St Sauver, Debra J. Jacobson, Masoud Majed, Vanda A. Lennon, et al. « Epidemiology of aquaporin-4

- autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum ». *Annals of neurology* 79, n° 5 (mai 2016): 775-83.
53. Kim, Su-Hyun, Maureen A. Mealy, Michael Levy, Felix Schmidt, Klemens Ruprecht, Friedemann Paul, Marius Ringelstein, et al. « Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder ». *Neurology* 91, n° 22 (27 novembre 2018): e2089-99.
 54. Vaknin-Dembinsky, Adi, Netta Levin, Noa Raz, Oded Abramsky, Dimitrios Karussis, Livnat Brill, Panaiyota Petrou, et Haim Ovadia. « [Inflammation of the optic nerve: when it should be considered as neuromyelitis optica--the experience of the Department of Neurology at Hadassah Hospital] ». *Harefuah* 152, n° 2 (février 2013): 101-5, 122.
 55. Ramanathan, Sudarshini, Kristina Prelog, Elizabeth H. Barnes, Esther M. Tantsis, Stephen W. Reddel, Andrew P. D. Henderson, Steve Vucic, et al. « Radiological Differentiation of Optic Neuritis with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies, Aquaporin-4 Antibodies, and Multiple Sclerosis ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22, n° 4 (avril 2016): 470-82.
 56. Optic Neuritis Study Group. « Visual Function 15 Years after Optic Neuritis: A Final Follow-up Report from the Optic Neuritis Treatment Trial ». *Ophthalmology* 115, n° 6 (juin 2008): 1079-1082.e5.
 57. Stiebel-Kalish, Hadas, Mark Andrew Hellmann, Michael Mimouni, Friedemann Paul, Omer Bialer, Michael Bach, et Itay Lotan. « Does Time Equal Vision in the Acute Treatment of a Cohort of AQP4 and MOG Optic Neuritis? ». *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation* 6, n° 4 (2019): e572.
 58. Mori, Sotaro, Takuji Kurimoto, Kaori Ueda, et Makoto Nakamura. « Short-Term Effect of Additional Apheresis on Visual Acuity Changes in Patients with Steroid-Resistant Optic Neuritis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Japanese Journal of Ophthalmology* 62, n° 4 (juillet 2018): 525-30.
 59. Bonnan, Mickael, Rudy Valentino, Stéphane Debeugny, Harold Merle, Jean-Louis Fergé, Hossein Mehdaoui, et Philippe Cabre. « Short Delay to Initiate Plasma Exchange Is the Strongest Predictor of Outcome in Severe Attacks of NMO Spectrum Disorders ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 89, n° 4 (2018): 346-51.
 60. Monteiro, Mário L. R., Danilo B. Fernandes, Samira L. Apóstolos-Pereira, et Dagoberto Callegaro. « Quantification of Retinal Neural Loss in Patients with Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis with or without Optic Neuritis Using Fourier-Domain Optical Coherence Tomography ». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53, n° 7 (1 juin 2012): 3959-66.
 61. Nakamura, Masahiko, Toru Nakazawa, Hiroshi Doi, Takehiro Hariya, Kazuko Omodaka, Tatsuro Misu, Toshiyuki Takahashi, Kazuo Fujihara, et Kohji Nishida. « Early High-Dose Intravenous Methylprednisolone Is Effective in Preserving Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Neuromyelitis Optica ». *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 248, n° 12 (1 décembre 2010): 1777-85.
 62. Levin, Marc H., Jeffrey L. Bennett, et A.S. Verkman. « OPTIC NEURITIS IN NEUROMYELITIS OPTICA ». *Progress in retinal and eye research* 36 (septembre 2013): 159-71.
 63. Mariano, Romina, Silvia Messina, Kurun Kumar, Wilhelm Kuker, Maria Isabel Leite, et Jacqueline Palace. « Comparison of Clinical Outcomes of Transverse Myelitis Among Adults With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody vs Aquaporin-4 Antibody Disease ». *JAMA Network Open* 2, n° 10 (02 2019): e1912732.
 64. Kim, Sung-Min, Min Jin Go, Jung-Joon Sung, Kyung Seok Park, et Kwang-Woo Lee. « Painful Tonic Spasm in Neuromyelitis Optica: Incidence, Diagnostic Utility, and Clinical Characteristics ». *Archives of Neurology* 69, n° 8 (août 2012): 1026-31.
 65. Abboud, Hesham, Hubert H. Fernandez, Maureen A. Mealy, et Michael Levy. « Spinal Movement Disorders in Neuromyelitis Optica: An Under-recognized Phenomenon ». *Movement Disorders Clinical Practice* 3, n° 6 (11 février 2016): 596-602.
 66. Netravathi, Manjunath, Jitender Saini, Anita Mahadevan, Bollampalli Hari-Krishna, Ravi Yadav, Pramod Kumar Pal, et Parthasarathy Satishchandra. « Is Pruritus an Indicator of Aquaporin-Positive Neuromyelitis Optica? ». *Multiple Sclerosis Journal*, 18 août 2016.

67. Kremer, L., M. Mealy, A. Jacob, I. Nakashima, P. Cabre, S. Bigi, F. Paul, et al. « Brainstem Manifestations in Neuromyelitis Optica: A Multicenter Study of 258 Patients ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20, n° 7 (2014): 843-47.
68. Misu, T., K. Fujihara, I. Nakashima, S. Sato, et Y. Itoyama. « Intractable Hiccup and Nausea with Periaqueductal Lesions in Neuromyelitis Optica ». *Neurology* 65, n° 9 (8 novembre 2005): 1479-82.
69. Shosha, Eslam, Divyanshu Dubey, Jacqueline Palace, Ichiro Nakashima, Anu Jacob, Kazuo Fujihara, Toshiyuki Takahashi, et al. « Area Postrema Syndrome: Frequency, Criteria, and Severity in AQP4-IgG-Positive NMOSD ». *Neurology* 91, n° 17 (23 2018): e1642-51.
70. Beigneux, Ysoline, Isabelle Arnulf, Perrine Guillaume-Jugnot, Smaranda Leu-Semenescu, Elisabeth Maillart, Catherine Lubetzki, Olivier Benveniste, et Caroline Papeix. « Secondary Hypersomnia as an Initial Manifestation of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 38 (1 février 2020).
71. Nakano, Hitoshi, Masami Tanaka, Masako Kinoshita, Masayuki Tahara, Masaru Matsui, Keiko Tanaka, et Tetsuro Konishi. « Epileptic Seizures in Japanese Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica ». *Epilepsy Research* 104, n° 1 (1 mars 2013): 175-80.
72. Magaña, S. M., M. Matiello, S. J. Pittock, A. McKeon, V. A. Lennon, A. A. Rabinstein, E. Shuster, O. H. Kantarci, C. F. Lucchinetti, et B. G. Weinshenker. « Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders ». *Neurology* 72, n° 8 (24 février 2009): 712.
73. Berger, Joseph R., Janna Neltner, Charles Smith, et Franca Cambi. « Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Masquerading as Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Rituximab Treated Neuromyelitis Optica ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3, n° 6 (novembre 2014): 728-31.
74. Meng, Hao, Jun Xu, Chenling Pan, Jiaxing Cheng, Yue Hu, Yin Hong, Yuehai Shen, et Hua Dai. « Cognitive Dysfunction in Adult Patients with Neuromyelitis Optica: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Neurology* 264, n° 8 (1 août 2017): 1549-58.
75. Moore, Perry, Abigail Methley, Catherine Pollard, Kerry Mutch, Shahd Hamid, Liene Elson, et Anu Jacob. « Cognitive and Psychiatric Comorbidities in Neuromyelitis Optica ». *Journal of the Neurological Sciences* 360 (15 janvier 2016): 4-9.
76. Jarius, S., F. Paul, D. Franciotta, K. Ruprecht, M. Ringelstein, R. Bergamaschi, P. Rommer, et al. « Cerebrospinal Fluid Findings in Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica: Results from 211 Lumbar Punctures ». *Journal of the Neurological Sciences* 306, n° 1-2 (15 juillet 2011): 82-90.
77. Flanagan, Eoin P., Timothy J. Kaufmann, Karl N. Krecke, Allen J. Aksamit, Sean J. Pittock, B. Mark Keegan, Caterina Giannini, et Brian G. Weinshenker. « Discriminating Long Myelitis of Neuromyelitis Optica from Sarcoidosis ». *Annals of Neurology* 79, n° 3 (2016): 437-47.
78. Uzawa, Akiyuki, Masahiro Mori, Hiroki Masuda, Ryohei Ohtani, Tomohiko Uchida, Setsu Sawai, et Satoshi Kuwabara. « Interleukin-6 Analysis of 572 Consecutive CSF Samples from Neurological Disorders: A Special Focus on Neuromyelitis Optica ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 469 (juin 2017): 144-49.
79. Watanabe, Mitsuru, Yuri Nakamura, Zuzanna Michalak, Noriko Isobe, Christian Barro, David Leppert, Takuya Matsushita, et al. « Serum GFAP and Neurofilament Light as Biomarkers of Disease Activity and Disability in NMOSD ». *Neurology* 93, n° 13 (24 2019): e1299-1311.
80. Shahmohammadi, Sareh, Rozita Doosti, Abootorab Shahmohammadi, Seyed Ehsan Mohammadianinejad, Mohammad Ali Sahraian, Amir Reza Azimi, Mohammad Hossein Harirchian, Nasrin Asgari, et Abdorreza Naser Moghadasi. « Autoimmune Diseases Associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Literature Review ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 27 (janvier 2019): 350-63.
81. Waters, Patrick J., Sean J. Pittock, Jeffrey L. Bennett, Sven Jarius, Brian G. Weinshenker, et Dean M. Wingerchuk. « Evaluation of Aquaporin-4 Antibody Assays ». *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 5, n° 3 (2014): 290-303.
82. Kim, Ho Jin, Friedemann Paul, Marco A. Lana-Peixoto, Silvia Tenenbaum, Nasrin Asgari, Jacqueline Palace, Eric C. Klawiter, et al. « MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder ». *Neurology* 84, n° 11 (17 mars 2015): 1165.

83. Nakamura, M., I. Miyazawa, K. Fujihara, I. Nakashima, T. Misu, S. Watanabe, T. Takahashi, et Y. Itoyama. « Preferential Spinal Central Gray Matter Involvement in Neuromyelitis Optica. An MRI Study ». *Journal of Neurology* 255, n° 2 (février 2008): 163-70.
84. Pekcevik, Yeliz, Charles H. Mitchell, Maureen A. Mealy, Gunes Orman, In H. Lee, Scott D. Newsome, Carol B. Thompson, et al. « Differentiating Neuromyelitis Optica from Other Causes of Longitudinally Extensive Transverse Myelitis on Spinal Magnetic Resonance Imaging ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22, n° 3 (mars 2016): 302-11.
85. Yonezu, Tadahiro, Shoichi Ito, Masahiro Mori, Yoshitsugu Ogawa, Takahiro Makino, Akiyuki Uzawa, et Satoshi Kuwabara. « “Bright Spotty Lesions” on Spinal Magnetic Resonance Imaging Differentiate Neuromyelitis Optica from Multiple Sclerosis ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20, n° 3 (mars 2014): 331-37.
86. Asgari, Nasrin, Hanne Pernille Bro Skejoe, Soeren Thue Lillevang, Troels Steenstrup, Egon Stenager, et Kirsten Ohm Kyvik. « Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population-based, descriptive study ». *BMC Neurology* 13 (8 avril 2013): 33.
87. Lersy, François, Vincent Noblet, Marie Fleury, Laurent Kremer, Aikaterini Fitsiori, Jean-Louis Dietemann, Jérôme De Seze, et Stéphane Kremer. « Mise en évidence et mesure de l’atrophie médullaire cervicale dans le cadre des NMOSD et corrélation avec les paramètres cliniques et d’imagerie IRM standards ». *Journal of Neuroradiology*, 43rd Congress of the SFNR, 43, n° 2 (1 mars 2016): 117.
88. Pittock, Sean J., Brian G. Weinshenker, Claudia F. Lucchinetti, Dean M. Wingerchuk, John R. Corboy, et Vanda A. Lennon. « Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression ». *Archives of Neurology* 63, n° 7 (juillet 2006): 964-68.
89. Kim, Woojun, Su-Hyun Kim, So-Young Huh, et Ho Jin Kim. « Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». Review Article. *Multiple Sclerosis International*. Hindawi, 3 décembre 2012.
90. Sahraian, Mohammad Ali, Abdorreza Naser Moghadasi, Mahsa Owji, Hoda Naghshineh, et Alireza Minagar. « Neuromyelitis Optica with Linear Enhancement of Corpus Callosum in Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast: A Case Report ». *Journal of Medical Case Reports* 9 (10 juin 2015): 137.
91. Ito, Shoichi, Masahiro Mori, Takahiro Makino, Sei Hayakawa, et Satoshi Kuwabara. « “Cloud-like Enhancement” Is a Magnetic Resonance Imaging Abnormality Specific to Neuromyelitis Optica ». *Annals of Neurology* 66, n° 3 (septembre 2009): 425-28.
92. Gao, Cong, Linzhan Wu, Xiaohui Chen, Youming Long, Rong Zhong, Ning Yang, et Yaotang Chen. « Hypothalamic Abnormality in Patients with Inflammatory Demyelinating Disorders ». *The International Journal of Neuroscience* 126, n° 11 (novembre 2016): 1036-43.
93. Lu, Zhengqi, Bingjun Zhang, Wei Qiu, Zhuang Kang, Liping Shen, Youming Long, Junqi Huang, et Xueqiang Hu. « Comparative Brain Stem Lesions on MRI of Acute Disseminated Encephalomyelitis, Neuromyelitis Optica, and Multiple Sclerosis ». *PloS One* 6, n° 8 (2011): e22766.
94. Papadopoulos, Marios C., Jeffrey L. Bennett, et Alan S. Verkman. « Treatment of Neuromyelitis Optica: State-of-the-Art and Emerging Therapies ». *Nature Reviews Neurology* 10, n° 9 (septembre 2014): 493-506.
95. Bonnan, Mickael, et Philippe Cabre. « Plasma Exchange in Severe Attacks of Neuromyelitis Optica ». *Multiple Sclerosis International* 2012 (2012).
96. Song, Weilin, Ya Qu, et Xiaoyong Huang. « Plasma Exchange: An Effective Add-on Treatment of Optic Neuritis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *International Ophthalmology* 39, n° 11 (1 novembre 2019): 2477-83.
97. Keegan, M., A. A. Pineda, R. L. McClelland, C. H. Darby, M. Rodriguez, et B. G. Weinshenker. « Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response ». *Neurology* 58, n° 1 (8 janvier 2002): 143.
98. « Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders - Young-Min Lim, So Young Pyun, Bong-Hui Kang, Jimin Kim, Kwang-Kuk Kim, 2013 ».

99. « Clinical outcomes and predictive factors related to good outcomes in plasma exchange in severe attack of NMOSD and long extensive transverse myelitis: Case series and review of the literature - Multiple Sclerosis and Related Disorders ».
100. M, Absoud, Brex P, Ciccarelli O, Diribe O, Giovannoni G, Hellier J, Howe R, et al. « A Multicentre Randomised Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin Compared with Standard Therapy for the Treatment of Transverse Myelitis in Adults and Children (STRIVE) ». *Health Technology Assessment* 21, n° 31 (30 mai 2017).
101. Elson, Liene, Jay Panicker, Kerry Mutch, Mike Boggild, Richard Appleton, et Anu Jacob. « Role of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Acute Relapses of Neuromyelitis Optica: Experience in 10 Patients ». *Multiple Sclerosis Journal*, 28 août 2013.
102. Palace, Jacqueline, Maria Isabel Leite, Angela Nairne, et Angela Vincent. « Interferon Beta Treatment in Neuromyelitis Optica: Increase in Relapses and Aquaporin 4 Antibody Titers ». *Archives of Neurology* 67, n° 8 (1 août 2010): 1016-17.
103. Jacob, Anu, Michael Hutchinson, Liene Elson, Siobhan Kelly, Rehiana Ali, Ivars Saukans, Niall Tubridy, et Mike Boggild. « Does Natalizumab Therapy Worsen Neuromyelitis Optica? ». *Neurology* 79, n° 10 (4 septembre 2012): 1065-66.
104. Collongues, N., D. Brassat, E. Maillart, P. Labauge, J. C. Ouallet, C. Carra-Dalliere, T. Moreau, et al. « Efficacy of Rituximab in Refractory Neuromyelitis Optica ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22, n° 7 (2016): 955-59.
105. Gao, Fulin, Bingyan Chai, Cheng Gu, Ruipeng Wu, Tong Dong, Yuping Yao, et Yi Zhang. « Effectiveness of Rituximab in Neuromyelitis Optica: A Meta-Analysis ». *BMC Neurology* 19, n° 1 (6 mars 2019): 36.
106. Collongues, Nicolas, Estelle Ayme-Dietrich, Laurent Monassier, et Jérôme de Seze. « Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options ». *Drugs* 79, n° 2 (février 2019): 125-42.
107. Tahara, Masayuki, Tomoko Oeda, Kazumasa Okada, Takao Kiriya, Kazuhide Ochi, Hirofumi Maruyama, Hikoaki Fukaura, et al. « Safety and Efficacy of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (RIN-1 Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *The Lancet Neurology* 19, n° 4 (1 avril 2020): 298-306.
108. Montcuquet, Alexis, Nicolas Collongues, Caroline Papeix, Helene Zephir, Bertrand Audoin, David Laplaud, Bertrand Bourre, et al. « Effectiveness of Mycophenolate Mofetil as First-Line Therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23, n° 10 (septembre 2017): 1377-84.
109. Kim, Woojun, et Ho Jin Kim. « Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 16, n° 3 (juillet 2020): 355-68.
110. Carreón Guarnizo, E., R. Hernández Clares, T. Castillo Triviño, V. Meca Lallana, V. Arocas Casañ, F. Iniesta Martínez, J. Olascoaga Urtaza, et J. E. Meca Lallana. « Experience with Tocilizumab in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 27 mars 2019.
111. Zhang, Chao, Meini Zhang, Wei Qiu, Hongshan Ma, Xinghu Zhang, Zilong Zhu, Chun-Sheng Yang, et al. « Safety and Efficacy of Tocilizumab versus Azathioprine in Highly Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (TANGO): An Open-Label, Multicentre, Randomised, Phase 2 Trial ». *The Lancet Neurology* 19, n° 5 (1 mai 2020): 391-401.
112. Araki, Manabu, Takako Matsuoka, Katsuichi Miyamoto, Susumu Kusunoki, Tomoko Okamoto, Miho Murata, Sachiko Miyake, Toshimasa Aranami, et Takashi Yamamura. « Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica ». *Neurology* 82, n° 15 (15 avril 2014): 1302-6.
113. Ringelstein, Marius, Ilya Azyzenberg, Jens Harmel, Ann-Sophie Lauenstein, Eckart Lensch, Florian Stögbauer, Kerstin Hellwig, et al. « Long-Term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *JAMA Neurology* 72, n° 7 (juillet 2015): 756-63.
114. Traboulsee, Anthony, Benjamin M. Greenberg, Jeffrey L. Bennett, Lech Szczechowski, Edward Fox, Svitlana Shkrobot, Takashi Yamamura, et al. « Safety and Efficacy of Satralizumab Monotherapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Randomised,

- Double-Blind, Multicentre, Placebo-Controlled Phase 3 Trial ». *The Lancet. Neurology* 19, n° 5 (2020): 402-12.
115. Yamamura, Takashi, Ingo Kleiter, Kazuo Fujihara, Jacqueline Palace, Benjamin Greenberg, Beata Zakrzewska-Pniewska, Francesco Patti, et al. « Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *New England Journal of Medicine* 381, n° 22 (28 novembre 2019): 2114-24.
 116. Pittock, Sean J., Achim Berthele, Kazuo Fujihara, Ho Jin Kim, Michael Levy, Jacqueline Palace, Ichiro Nakashima, et al. « Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *The New England Journal of Medicine* 381, n° 7 (15 2019): 614-25.
 117. Cree, Bruce A. C., Jeffrey L. Bennett, Ho Jin Kim, Brian G. Weinshenker, Sean J. Pittock, Dean M. Wingerchuk, Kazuo Fujihara, et al. « Inebilizumab for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (N-MOMentum): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Phase 2/3 Trial ». *Lancet (London, England)* 394, n° 10206 (12 2019): 1352-63.
 118. Andoche, Jacqueline, Laurent Hoarau, Jean-François Rebeyrotte, et Emmanuel Souffrin. « La Réunion. Le traitement de l'étranger en situation pluriculturelle : la catégorisation statistique à l'épreuve des classifications populaires ». *Hommes & migrations. Revue française de référence sur les dynamiques migratoires*, n° 1278 (1 mars 2009): 218-31.
 119. Aboul-Enein, Fahmy, Thomas Seifert-Held, Simone Mader, Bettina Kuenz, Andreas Lutterotti, Helmut Rauschka, Paulus Rommer, et al. « Neuromyelitis Optica in Austria in 2011: To Bridge the Gap between Neuroepidemiological Research and Practice in a Study Population of 8.4 Million People ». *PLoS ONE* 8, n° 11 (5 novembre 2013).
 120. Cook, Lawrence J., John W. Rose, Jessica S. Alvey, Anna Marie Jolley, Renee Kuhn, Brie Marron, Melissa Pederson, et al. « Collaborative International Research in Clinical and Longitudinal Experience Study in NMOSD ». *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 6, n° 5 (1 septembre 2019): e583.
 121. Kitley, Joanna, M. Isabel Leite, Ichiro Nakashima, Patrick Waters, Benjamin McNeillis, Rachel Brown, Yoshiki Takai, et al. « Prognostic Factors and Disease Course in Aquaporin-4 Antibody-Positive Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder from the United Kingdom and Japan ». *Brain* 135, n° 6 (1 juin 2012): 1834-49.
 122. Kunchok, Amy, Charles Malpas, Petra Nytrova, Eva Kubala Havrdova, Raed Alroughani, Murat Terzi, Bassem Yamout, et al. « Clinical and Therapeutic Predictors of Disease Outcomes in AQP4-IgG+ Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 38 (février 2020): 101868.
 123. Pereira, Wildéa Lice de Carvalho Jennings, Edna Maria Vissoci Reiche, Ana Paula Kallaur, Sayonara Rangel Oliveira, Andréa Name Colado Simão, Marcell Alysson Batisti Lozovoy, Lucas José Vaz Schiavão, et al. « Frequency of Autoimmune Disorders and Autoantibodies in Patients with Neuromyelitis Optica ». *Acta Neuropsychiatrica* 29, n° 3 (juin 2017): 170-78.
 124. Park, Jae-Hyun, Jaechun Hwang, Ju-Hong Min, Byoung Joon Kim, Eun-Suk Kang, et Kwang Ho Lee. « Presence of Anti-Ro/SSA Antibody May Be Associated with Anti-Aquaporin-4 Antibody Positivity in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ». *Journal of the Neurological Sciences* 348, n° 1-2 (15 janvier 2015): 132-35.
 125. Pittock, Sean J., Vanda A. Lennon, Jerome de Seze, Patrick Vermersch, Henry A. Homburger, Dean M. Wingerchuk, Claudia F. Lucchinetti, Hélène Zéphir, Kevin Moder, et Brian G. Weinshenker. « Neuromyelitis Optica and Non-Organ-Specific Autoimmunity ». *Archives of Neurology* 65, n° 1 (1 janvier 2008): 78-83.
 126. Yamasaki, Ryo, Takuya Matsushita, Toshiyuki Fukazawa, Kazumasa Yokoyama, Kazuo Fujihara, Mieko Ogino, Takanori Yokota, et al. « Efficacy of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 22, n° 10 (2016): 1337-48.
 127. Matthews, Lucy, Rita Marasco, Mark Jenkinson, Wilhelm Küker, Sebastian Luppe, Maria Isabel Leite, Antonio Giorgio, et al. « Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution ». *Neurology* 80, n° 14 (2 avril 2013): 1330.
 128. Li, Y., P. Xie, F. Lv, J. Mu, Q. Li, Q. Yang, M. Hu, H. Tang, et J. Yi. « Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Neuromyelitis Optica ». *Acta Neurologica Scandinavica* 118, n° 4 (2008): 218-25.

129. Kleiter, Ingo, Anna Gahlen, Nadja Borisow, Katrin Fischer, Klaus-Dieter Wernecke, Brigitte Wegner, Kerstin Hellwig, et al. « Neuromyelitis Optica: Evaluation of 871 Attacks and 1,153 Treatment Courses ». *Annals of Neurology* 79, n° 2 (février 2016): 206-16.
130. Drulovic, Jelena, Vanja Martinovic, Irena Dujmovic Basuroski, Sarlota Mesaros, Simone Mader, Brian Weinschenker, et Tatjana Pekmezovic. « Long-Term Outcome and Prognosis in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder from Serbia ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 36 (novembre 2019): 101413.
131. Han, Mengyu, You Chen, Luqi Nong, Ziqiang Liu, Lu Hao, et Zhijun Wang. « Safety and Efficacy of Plasma Exchange for the Treatment of Optic Neuritis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis ». *Medicine* 99, n° 28 (10 juillet 2020): e21067.
132. Songthammawat, Thanapon, Tayanon Srisupa- Olan, Sasitorn Siritho, Kulvara Kittisares, Jiraporn Jitprapaikulsan, Chanjira Sathukitchai, et Naraporn Prayoonwiwat. « A Pilot Study Comparing Treatments for Severe Attacks of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Intravenous Methylprednisolone (IVMP) with Add-on Plasma Exchange (PLEX) versus Simultaneous Ivmp and PLEX ». *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 38 (1 février 2020).
133. Mealy, Maureen A., Anna Whetstone, Gunes Orman, Izlem Izbudak, Peter A. Calabresi, et Michael Levy. « Longitudinally Extensive Optic Neuritis as an MRI Biomarker Distinguishes Neuromyelitis Optica from Multiple Sclerosis ». *Journal of the Neurological Sciences* 355, n° 1-2 (15 août 2015): 59-63.
134. Wang, Fei, Yaou Liu, Yunyun Duan, et KunCheng Li. « Brain MRI Abnormalities in Neuromyelitis Optica ». *European Journal of Radiology* 80, n° 2 (1 novembre 2011): 445-49.
135. Kissani, N., O. Cherkaoui Rhazouani, L. Berrhoute, M. Chraa, et N. Louhab. « An Update on Epidemiology, Diagnosis & Management of NMO-SD in the Tertiary Neurology Department of Marrakech (Morocco) ». *Revue Neurologique*, 30 juillet 2020.
136. Mutch, Kerry. « Bladder and bowel dysfunction affect quality of life. A cross sectional study of 60 patients with aquaporin-4 antibody positive Neuromyelitis Optica spectrum disorder - Multiple Sclerosis and Related Disorders ».
137. Declémy, Arnaud, et Gerard Amarengo. « Specificity of Lower Urinary Tract Symptoms in Neuromyelitis Optica in Comparison With Multiple Sclerosis Patients ».
138. Asseyer, Susanna, Felix Schmidt, Claudia Chien, Michael Scheel, Klemens Ruprecht, Judith Bellmann-Strobl, Alexander U. Brandt, et Friedemann Paul. « Pain in AQP4-IgG-Positive and MOG-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 4, n° 3 (septembre 2018): 2055217318796684.
139. Dutra, Bruna, Garbugio, Antônio, José da Rocha, Renato Hoffmann Nunes, et Antônio Carlos Martins Maia. « Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis ». *RadioGraphics* 38, n° 1 (1 janvier 2018): 169-93.
140. Collongues, N., R. Marignier, H. Zéphir, C. Papeix, F. Blanc, C. Ritleng, M. Tchikviladzé, et al. « Neuromyelitis Optica in France: A Multicenter Study of 125 Patients ». *Neurology* 74, n° 9 (2 mars 2010): 736-42.
141. Mao, Zhifeng, Junjie Yin, Xiaonan Zhong, Zhihua Zhao, Wei Qiu, Zhengqi Lu, et Xueqiang Hu. « Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder in AQP4-seropositive patients in a Chinese population ». *BMC Neurology* 15, n° 1 (4 septembre 2015): 160.
142. Zhang, Lin-Jie, Li-Na Yang, Ting Li, Jing Wang, Yuan Qi, Da-Qi Zhang, Chun-Sheng Yang, et Li Yang. « Distinctive Characteristics of Early-Onset and Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders ». *The International Journal of Neuroscience* 127, n° 4 (avril 2017): 334-38.
143. Kennedy, Alex, Benjamin Beland, Tyson Brust, Wei-Qiao Liu, et Carlos R. Camara-Lemarroy. « Late-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Presenting With Area Postrema Syndrome ». *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 47, n° 3 (2020): 422-24.
144. Collongues, N., R. Marignier, A. Jacob, M. I. Leite, A. Siva, F. Paul, H. Zéphir, et al. « Characterization of Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

- Patients with a Late Onset ». *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20, n° 8 (2014): 1086-94.
145. Valerio, Fernanda, Samira L. Apostolos-Pereira, Douglas Kazutoshi Sato, Dagoberto Callegaro, Leandro Tavares Lucato, Victor Rosseto Barboza, Valquiria A. Silva, et al. « Characterization of Pain Syndromes in Patients with Neuromyelitis Optica ». *European Journal of Pain (London, England)*, 2 juin 2020.
146. Mealy, Maureen A., Scott D. Newsome, Sharon L. Kozachik, Michael Levy, et Thomas J. Smith. « Case Report: Scrambler Therapy for Treatment-Resistant Central Neuropathic Pain in a Patient with Transverse Myelitis ». *International Journal of MS Care* 21, n° 2 (2019): 76-80.
147. Nikolich-Zugich, Janko, et Brian D. Rudd. « Immune memory and aging: An infinite or finite resource? » *Current opinion in immunology* 22, n° 4 (août 2010): 535-40.
148. Haynes, Laura, Sheri M. Eaton, Eve M. Burns, Troy D. Randall, et Susan L. Swain. « CD4 T Cell Memory Derived from Young Naive Cells Functions Well into Old Age, but Memory Generated from Aged Naive Cells Functions Poorly ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 25 (9 décembre 2003): 15053-58.
149. Jacques, Yannick, et Erwan Mortier. « Le renouveau de l'interleukine 2 - Modèle revisité et nouvelles applications thérapeutiques ». *médecine/sciences* 32, n° 6-7 (1 juin 2016): 612-18.

Functional Systems Scores (FSS)

Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Pyramidal Functions

Score	Criteria
0	Normal
1	Abnormal signs without disability
2	Minimal disability
3	Mild or moderate paraparesis or hemiparesis
4	Marked paraparesis or hemiparesis; moderate quadriparesis; or monoplegia
5	Paraplegia, hemiplegia, or marked tetraparesis
6	Quadriplegia

Cerebellar Functions

Score	Criteria
0	Normal
1	Abnormal signs without disability
2	Mild ataxia
3	Moderate truncal or limb ataxia
4	Severe ataxia, all limbs
5	Unable to perform coordinated movements due to ataxia
X	Used throughout after each number when weakness (grade 3 or more on pyramidal) interferes with testing

Sensory Functions

Score	Criteria
0	Normal
1	Vibration or figure-writing decrease only in one or two limbs
2	Mild decrease in touch or pain or position sense, and/or moderate decrease in vibration in one or two limbs; or vibratory (c/s figure-writing) decrease alone in three or four limbs

- 3 Moderate decrease in touch or pain or position sense, and/or essentially lost vibration in one or two limbs; or mild decrease in touch or pain and/or moderate decrease in all proprioceptive tests in three or four limbs
 - 4 Marked decrease in touch or pain or loss of proprioception, alone or combined, in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or severe proprioceptive decrease in more than two limbs
 - 5 Loss (essentially) of sensation in one or two limbs; or moderate decrease in touch or pain and/or loss of proprioceptive for most of the body below the head
 - 6 Sensation essentially lost below the head
-

Brainstem Functions

Score	Criteria
0	Normal
1	Signs only
2	Moderate nystagmus or other disability
3	Severe nystagmus, marked extraocular weakness, or moderate disability of other cranial nerves
4	Marked dysarthria or other marked disability
5	Inability to swallow or speak

Sphincter (Bowel and Bladder) Functions

Score	Criteria
0	Normal
1	Mild urinary hesitancy, urgency or retention
2	Moderate hesitancy, urgency, retention of bladder or bowel, or rare urinary incontinence
3	Frequent urinary incontinence
4	In need of almost complete constant catheterisation
5	Loss of bladder function

Visual Functions

Score	Criteria
0	Normal

- 1 Scotoma with visual acuity (corrected) better than 20/30
- 2 Worse eye with scotoma with maximal visual acuity (corrected) of 20/30 to 20/59
- 3 Worse eye with large scotoma, or moderate decrease in fields, but with maximal visual acuity (corrected) of 20-60 to 20-99
- 4 Worse eye with marked decrease in fields and maximal visual acuity (corrected) of 20/100-20/200; grade 3 plus maximal acuity of better eye 20/60 or less
- 5 Worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 20/200; grade 4 plus maximal acuity of better eye of 20/60 or less _____
- 6 Grade 5 plus maximal acuity of better eye of 20/60 or less _____
- X Added to grades 0 to 6 for presence of temporal pallor _____

Mental Functions

Score	Criteria
0	Normal
1	Mood alteration only (does not affect DSS score)
2	Mild decrease in mentation
3	Moderate decrease in mentation
4	Marked decrease in mentation (chronic brain syndrome-moderate)
5	Dementia or chronic brain syndrome-severe or incompetent _____

Other Functions

Score	Criteria
0	None
1	Any other neurologic findings attributed to MS (specify)

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke J F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 14 44 -1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante: 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère: un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

- 7-0 Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
- 7.5 Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
- 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes) .
- 10 Décès lié à la SEP.
-

ECHELLE DE CORRESPONDANCE D'ACUITE VISUELLE

	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANT E DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION INDÉPENDANT E DE LA DISTANCE	NOTATI ON INDÉPEN DANTE DE LA DISTANC E	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDANTE DE LA DISTANCE	NOTATION DEPENDAN TE DE LA DISTANCE
<i>Catégorie OMS</i>	<i>α = angle visuel ou Angle de Résolution Minimum (ARM - MAR) en minutes d'arc (') (1)</i>	<i>Valeur Log MAR (1)</i>	<i>Notation Monoyer (2)</i>	<i>Fraction décimale (3)</i>	<i>Score ETDRS</i>	<i>Notation de Snellen distance de mesure à : 2 mètres</i>	<i>Notation de Snellen distance de mesure à : 4 mètres</i>	<i>Notation de Snellen distance de mesure à : 20 pieds</i>
Cat 5 : Cécité totale		+2,6	pas de perception lumineuse					
Cat 4 : Cécité presque totale	200	+ 2,3	1/200 (voit bouger la main)	0,005				20/4000
	120	+ 2,1	1/120	0,008		2/240	4/480	20/2400
	100	+ 2	1/100 (CLD à 30 cm)	0,010		2/200	4/400	20/2000
	80	+ 1,9	1/80	0,0125		2/160	4/320	20/1600
	60	+ 1,8	1/60	0,016		2/120	4/240	20/1200
	50	+ 1,7	1/50 (CLD à 1 m)	0,020		2/100	4/200	20/1000
Cat 3 : Cécité partielle	40	+ 1,6	1/40	0,025	5	2/80	4/160	20/800
	30	+ 1,5	1/30	0,033	10	2/60	4/120	20/600

<i>g</i> <i>g.cm</i> <i>1:</i>	25	+ 1,4	1/25	0,04	15	2/50	4/100	20/500
	20	+1,3	1/20	0,05	20	2/40	4/80	20/400
	16	+ 1,2	1/16	0,063 (0,06)	25	2/32	4/63	20/320
	12,50	+ 1,1	1/12	0,08	30	2/25	4/50	20/250
<i>J</i> <i>ft.</i>	10	+ 1	1/10	0,10	35	2/20	4/40	20/200
	8	+0,9	1,25/10	0,125	40	2/16	4/32	20/160
	6,30	+ 0,8	1,6/10	0,16	45	2/12,5	4/25	20/125
	5	+ 0,7	2/10	0,20	50	2/10	4/20	20/100
	4	+ 0,6	2,5/10	0,25	55	2/8	4/16	20/80
<i> </i> <i> </i>	3,20	+ 0,5	3,2/10	0,32 (0,3)	60	2/6,3	4/12,5	20/63
	2,50	+ 0,4	4/10	0,40	65	2/5	4/10	20/50
	2	+ 0,3	5/10	0,50	70	2/4	4/8	20/40
	1,60	+ 0,2	6,3/10	0,63 (0,6)	75	2/3,2	4/6,3	20/32
<i> </i> <i> </i>	1,25	+ 0,1	8/10 (7/10)	0,80	80	2/2,5	4/5	20/25
	1	0	10/10 (9/10) 12,5/10	1	85	2/2	4/4	20/20
	0,80	-0,1		1,25	90	2/1,6	4/3,2	20/16
	0,63	- 0,2	16/10	1,6	95	2/1,25	4/2,5	20/12,5
	0,50	- 0,3	20/10	2	100	2/1	4/2	20/10

1) seule la colonne avec les notations en angle visuel et la colonne avec tes notations en Log MAR ont des valeurs exactes a un chiffre apres la virgule. Toutes les autres colonnes sont des valeurs approchées avec une précision normalisée.

Mesure de la force musculaire

Score MRC

Fonctions évaluées
Antéflexion de l'épaule
Flexion de l'avant-bras
Extension du poignet
Flexion de la cuisse
Extension de la jambe
Flexion du pied

0 = pas de contraction

1 = contraction sans mouvement

2 = mouvement insuffisant pour vaincre la gravité

3 = mouvement contre gravité

4 = mouvement contre gravité et résistance

5 = force normale

La NMO à la Réunion

Résumé

Introduction:

La Neuromyéélite Optique est une maladie inflammatoire rare, médiée par des anticorps pathogènes anti Aquaporine 4 touchant le Systeme Nerveux Central au niveau du nerf optique et de la moelle épinière. Son pronostic clinique particulièrement sévère est variable en fonction des populations décrites dans la littérature.

La population Réunionnaise possède des caractéristiques génétiques et environnementales uniques. Nous avons donc décrit précisément les particularités cliniques et paracliniques de ces patients afin de mieux les connaître et les prendre en charge au niveau local.

Méthode :

Nous avons réalisé une étude descriptive retrospective des patients Réunionnais atteints de NMO anti Aquaporine 4 selon les critères de Wingerchuk 2015, ayant été suivi dans le cadre de leur maladie entre Janvier 2010 et Décembre 2018, correspondant à un suivi moyen de 63.4 mois. La recherche des anticorps anti Aquaporine 4 était réalisée par Cell Based Assay ou par Immuno Fluorescence Indirecte.

Résultats :

La prévalence des formes "late-onset" était de 44% comprenant 12% de formes "very late-onset", responsables d'une moyenne d'âge de 48.4 ans au début de la maladie.

Les névrites optiques initiales isolées représentaient 32% de la population, et 20% présentaient une cécité binoculaire en fin de suivi.

Les myélites initiales isolées représentaient 60% de la population et 28% nécessitaient au moins l'utilisation d'un fauteuil roulant pour se déplacer.

Les myélites étaient singulièrement extensives avec en Moyenne 9 étages médullaires atteints.

Conclusion :

Les conditions génétiques et environnementales uniques de la population Réunionnaise sont à l'origine d'un développement particulièrement tardif et sévère de la maladie.

Discipline : Neurologie inflammatoire ; epidemiologie

Mots-Clés : NMO AQP4; Réunion; clinique; radiologique; LCR; début tardif; sévérité; dystonie douloureuses; douleurs neuropathiques; troubles sensitifs; troubles sphinctériens; traitements

[NMO at
Reunion's
Island]

Abstract

Background :

Optic Neuromyelitis is a rare inflammatory disease, mediated by pathogenic anti Aquaporin 4 antibodies affecting the Central Nervous System at the level of the optic nerve and the spinal cord. Its particularly severe clinical prognosis is variable depending on the populations described in the literature.

The Réunion population has unique genetic and environmental characteristics. We have therefore described precisely the clinical and paraclinical particularities of these patients in order to better understand them and manage them locally

Method :

We carried out a retrospective descriptive study of Reunionese patients suffering from anti-Aquaporin 4 NMO according to the Wingerchuk 2015 criteria, having been followed for their disease between January 2010 and December 2018, corresponding to an average follow-up of 63.4 months. The search for anti-Aquaporin 4 antibodies was carried out by CBA or by Indirect Immunofluorescence.

Results :

The prevalence of "late-onset" forms was 44% including 12% of "very late-onset" forms, responsible for an average age of 48.4 years at the onset of the disease.

Isolated initial optic neuritis represented 32% of the population, and 20% presented with binocular blindness at the end of follow-up.

Isolated initial myelitis accounted for 60% of the population and 28% required at least the use of a wheelchair to get around.

The myelitis was particularly extensive with an average of 9 medullary stages affected.

Conclusion :

The unique genetic and environmental conditions of the Reunionese population are at the origin of a particularly late and severe development of the disease.

Discipline : Inflammatory Neurology ; Epidemiology

Keywords : NMO AQP4; Réunion's Island; clinical; radiological; CSF; late onset; severity; painful dystonia; neuropathic pain; sensory disturbances; sphincter disorders; treatments