



**HAL**  
open science

# Myélite courte récurrente pure : une nouvelle entité ou une forme particulière de sclérose en plaques ? Étude rétrospective multicentrique

Zélia Poulet

## ► To cite this version:

Zélia Poulet. Myélite courte récurrente pure : une nouvelle entité ou une forme particulière de sclérose en plaques ? Étude rétrospective multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03436594

**HAL Id: dumas-03436594**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436594>**

Submitted on 19 Nov 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.

**Myélite courte récurrente pure : une nouvelle entité ou une forme particulière de sclérose en plaques ? Étude rétrospective multicentrique**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 26 Octobre 2021**

**Par Madame Zélia POULLET**

**Née le 4 octobre 1993 à Roubaix (59)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur PELLETIER Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur TOURNIAIRE Patricia</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur GRIMALDI Stéphan</b>	<b>Assesseur</b>



**Myélite courte récurrente pure : une nouvelle entité ou une forme particulière de sclérose en plaques ? Étude rétrospective multicentrique**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 26 Octobre 2021**

**Par Madame Zélia POULLET**

**Née le 4 octobre 1993 à Roubaix (59)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur PELLETIER Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur TOURNIAIRE Patricia</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur GRIMALDI Stéphan</b>	<b>Assesseur</b>



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b> MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b> MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b> MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b> M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
<b>2004</b> M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b> M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b> M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b> M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OOUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**ANDRE Nicolas (PU-PH)  
BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
FABRE Alexandre (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)  
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)



# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury

### **A Monsieur le Professeur Jean Pelletier,**

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait d'accepter la présidence de ce jury. Merci de votre implication dans ce travail, de la recherche de patients à inclure à la relecture de l'article, je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré. Merci pour votre engagement comme notre formation.

### **A Monsieur le Professeur Bertrand Audoin,**

Merci de me faire l'honneur et le plaisir de diriger ce travail, d'avoir su me guider dans les moments désespérés, toujours avec patience et humour.

Tous vos précieux conseils et votre disponibilité m'ont aidée à avancer.

Merci de m'avoir fait découvrir le champ si vaste et passionnant de la neurologie inflammatoire lors de mon passage dans votre service en tant que jeune interne, et d'avoir continué votre enseignement lors de cette thèse.

### **A Monsieur le Docteur Adil Maarouf,**

Je te remercie de l'honneur que tu me fais en acceptant de juger ce travail, et de toute l'aide précieuse que tu m'as apportée au cours de l'année écoulée. Merci de me former, en plus de la neurologie, à la science obscure de l'informatique. Merci pour ta disponibilité, ton implication et ta bonne humeur.

### **A Madame le Docteur Patricia Tourniaire,**

C'est un honneur et un plaisir de vous compter parmi les membres de ce jury.

Mon passage à Avignon dans votre service a été très enrichissant à la fois sur le plan professionnel que personnel, et je vous remercie de m'y avoir accueillie avec bienveillance et gentillesse. J'en garde un excellent souvenir. Merci de tout ce que vous m'avez transmis.

### **A Monsieur le Docteur Stéphan Grimaldi,**

Merci à toi de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci d'avoir été celui qui m'a inculquée mes premières notions de neurologie marseillaise, d'avoir été un chef de clinique à la fois stimulant, brillant, humain, drôle et profondément gentil. Tu es un modèle pour la jeune neurologue que je suis.

**A l'ensemble des personnes qui ont activement participé à ce travail,  
Un grand merci.**

**A Madame le Docteur Audrey Rico,**

Merci du temps que tu m'as accordé pour ce travail. Merci de ce que tu m'as transmis lors du passage dans le service, de ton humanité et de ton dévouement aux patients.

**A Madame le Docteur Clémence Boutière,**

Merci à toi pour ton implication dans ce travail et du temps que tu y as consacré. Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris lors de mon semestre avec vous.

**A Monsieur le Professeur Romain Marignier,**

Merci d'avoir initié ce travail avec le Professeur Audoin et de m'avoir permis d'y participer.

**A Madame le Docteur Julie Pique,**

Merci pour votre implication, votre réactivité et votre aide précieuse, qui ont été indispensables à la réalisation de ce travail. Au plaisir de se rencontrer un jour !

A tous les autres médecins et attachés de recherche qui ont participé à cette étude, au sein du réseau français NOMADMUS, un immense merci.

**A Madame le Docteur Caroline Papeix,**

**A Madame le Docteur Elisabeth Maillart,**

**A Monsieur le Docteur Nicolas Collongues,**

**A Monsieur le Docteur Xavier Ayrignac,**

**A Madame le Docteur Hélène Zephir,**

**A Monsieur le Docteur Romain Deschamps,**

**A Monsieur le Docteur Jonathan Ciron.**

A l'ensemble du secrétariat du service du Pr Pelletier, merci à toutes pour votre aide, votre réactivité et gentillesse, qui m'ont permis de réaliser ce travail.

## A ma famille,

A mes parents,

Comment décrire en quelques mots la chance incroyable que j'ai de vous avoir, et à quel point je vous aime ? Heureusement que vous savez tout ça déjà, car mes mots ne suffiraient pas. Vous êtes mes modèles, si différents et si complémentaires.

J'ai beau m'être enfuie à l'autre bout de la France -c'est bien votre faute de m'avoir transmis ce goût de l'aventure-, je sais que vous êtes toujours là quelque part avec moi.

En écrivant ces remerciements dans le train en rentrant de la maison, je réalise, comme à chaque fois que je vous quitte, à quel point notre relation est simple et parfaite, à quel point vous me manquez, à quel point j'ai de la chance de vous avoir et à quel point je n'aurai pas pu rêver avoir de meilleurs parents... Sauf peut-être pour le coup du camping, hé oui fallait bien que je la sorte celle-là !

Merci Mamoune pour ta patience, ton écoute, pour être si sensible, pour m'avoir transmis ton côté créatif (que j'ai un peu perdu en route, mais rien n'est perdu) et pour être si pétillante.

Merci Papa pour tes cours sans fin sur la vie, l'histoire et la politique, pour avoir toujours réussi à me faire rire quand je faisais du boudin, et pour m'avoir transmis le nez Pouillet (mais sans la moustache OUF !). Au fond tu sais bien qu'avec le temps je m'y suis faite et que je suis contente de te ressembler !

Merci pour votre soutien infailible durant toutes ces années d'études, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui -jusqu'à la relecture finale de cette thèse, à laquelle tu n'as pas tout compris Papou !

A Léa, petite sœur d'amour.

Pour ces chansons de rap qu'on a foiré à reproduire malgré nos déguisements parfaits. Pour tous ces fondants au chocolat devant nos séries stupides, on n'a pas tant grandi que ça au final.

Pour ces voyages et ces weekends à deux, qu'on a intérêt à continuer.

Pour tes foutues pâtes au pesto.

Pour tes goûts de luxe qui sortent d'on ne sait où.

Je suis tellement fière de la personne que tu es devenue aujourd'hui. Merci d'être ma petite sœur, mais plus que ça aussi.

A Louise, ma Loulou d'amour.

Pour ta douceur, ta gentillesse. Pour ton côté sacrément perché par moment et ton autodérision face à ça. Pour être si lumineuse.

Heureusement que la télépathie existe, comme ça je sais que tu es toujours avec moi même si on est à l'autre bout du monde !

Merci d'avoir prié les vaches de Belgique pour moi (et toutes tes autres divinités).

Merci pour ton soutien hors norme durant toutes ces années, je t'aime.

A Audry et Amalia, merci d'avoir été le grand frère et la grande-sœur en or, à nous inventer mille jeux, à tracer des parcours dans le jardin... Et de m'avoir supportée par la suite.

Merci Audry d'être aussi drôle et affectueux que tu es mauvais joueur. Joséphine, merci de le rendre si heureux !

Ama, merci de m'avoir préparé l'apéro du dimanche soir pendant toute ma première année de médecine. Je suis heureuse de ta savoir épanouie auprès de Macron.

A Sacha, Milo, Eloïse, Clémence et Solène, vos ptites bouilles me manquent !

A mes grands-parents, vous qui étiez si fiers de votre petite Zézette.

Papi Marcel, merci pour ton humour intarissable, tes frites du samedi midi, toutes les chansons que tu nous as apprises et tes histoires incroyables racontées en chti. Mamie Anne-Marie, merci pour tes câlins et tes petites joues toutes douces, pour ton soutien indéfectible.

Merci de nous avoir couverts d'amour, de m'avoir appris mon premier mot (selon la légende) et de vous être aimé aussi fort jusqu'à la fin. Vous me manquez tellement.

A mes « jeunes » grands-parents, Papi Benoît et Mamie Jo.

Mamie, merci d'avoir rendu notre enfance si dingue avec tes bons ptits plats et tes jus d'orange renommés, merci de continuer à m'engueuler de ne « jamais travailler et de trop voyager », il faut bien que quelqu'un le fasse !

Papi, merci de nous faire rire en mettant le feu à la table de la cuisine, de me demander conseil sur tes peintures.

Merci de nous avoir tant gâtés, merci pour toutes ces vacances aux Saisies et tous ces jeux de société ensemble. Vous me manquez !

A Lolo, merci pour toutes ces décors de Noël sans qui la fête ne serait pas pareil, pour ta gentillesse et ta générosité.

A Olivier, pour ta bonne humeur communicative et ton goût des bonnes choses, à Toïnon pour ton insouciance, tes rires et tes histoires à dormir debout, à Marius.

A la famille Cailleau, Pascal, Safia, Habiba, Loïc et Sami, merci d'être la plus chouette des familles.

A Cécile, tu seras toujours ma belle-sœurette. Merci pour ton soutien pendant toutes tes années.

## **A mes amis de jeunesse,**

A Suzanne, la « doyenne » des amis comme tu le dis si bien. A nos cartes postales, nos ballades en vélo, nos trajets en fourgon, nos jeux stupides, nos multiples voyages. On a grandi ensemble, on s'est physiquement éloignées de plus en plus, mais on est toujours aussi proches bb ! Merci d'être toujours motivée, de partager ma passion pour la bière, et de me faire autant rire. Merci pour ta joie de vivre. Tu me manques Mamie Suzette, toi et tes « une petite eau chaude ? ».

A Maurine, la vie nous a éloignée mais tu es toujours très importante pour moi Mamadou !

A Eden, my god quel parcours on a fait depuis les classes du collège Gambetta ! Merci pour ton franc parler et ton humour.

A Vio, comment résumer notre amitié ? Entre se balader dans les rues de Lille en se prenant pour des œuvres d'art et se faire poursuivre par un éléphant au Burkina, il s'en est passé des choses, et ça n'est pas près de s'arrêter ! Merci d'être toi, de me régaler avec tes horribles cartes postales, de m'offrir les plus belles tasses de la terre. Tu me manques bb !

A Océanne, pour ces incroyables années lycée, pour ta douceur et ton sourire, ton talent au Molky. Zaraf clan forever.

A Louise, ma Loulou, quelle chance de t'avoir découverte au Japon !

A Axel, merci d'être un sex symbol, merci de nous régaler de ton rire incroyable. Merci de nous avoir permis de découvrir Catalina, qui a accepté de traverser l'océan pour toi (quelle idée). Merci à vous d'avoir fabriquer deux petites créatures adorables.

A Pascale, reine des Citrouilles, merci de me faire lire des belles choses et d'être une amie en or.

A Maxence, pour ton grand cœur, à Estelle et nos séjours londoniens, et à tous ceux qui ont fait de mes années lilloises des années de bonheur, merci !

## A mes amis de la fac,

Merci pour tous ces moments géniaux passés ensemble. L'internat nous aura éloignés physiquement mais impossible de se débarrasser de vous pour autant, à coup de weekends ou de vacances ensemble. Je vous aime tellement les gars ! Vive nous, vive les woos !

A Seb, merci pour ces années passées à tes côtés. Merci de m'avoir suivie au Canada, de m'avoir supportée pendant nos difficiles années d'externat et d'avoir rendu ça très chouette. Merci d'avoir arrêté de te laisser pousser la barbe, finalement c'était po une si bonne idée. DR. Merci d'être toujours là aujourd'hui.

A Samuelle, que dire que tu ne sais déjà ? Merci d'être cette personne incroyable, à la fois drôle, sensible et profonde. Y-en-a pas deux comme toi ma Sam. Hâte des prochains voyages avec toi, je croise les doigts pour que tu nous rejoignes en Amérique !!

A Paupau, ma petite Paupau d'amour, quand râler rime avec rigoler et que manger rime avec hamburger. Merci pour cette amitié si précieuse, depuis nos premiers apéros pré-inté jusqu'aux tréfonds de la Slovénie.

A Denis, pour ton humour fin et subtile, autant que le sont tes pets. Pas merci d'avoir remercié les brésiliens avant nous, mais je t'aime quand même.

A Clarou, pour ta motivation à toute épreuve, ton enthousiasme woووоо-esque, ton humour et ton amour, ta capacité à faire 6h de voiture pour passer un weekend avec nous.

A Jade alias Jean-Jadou, pour ton rire exceptionnel et contagieux. Fièrre de t'appeler Dr Walat maintenant.

A Maëlle, pour ton autodérision et ton exubérance, ton soutien quand j'en ai besoin. A quand le prochain voyage ma Mama ?

A Elise, pour ta voix cassée et ton grain de folie, reviens-nous vite de ton île lointaine.

A Marion, pour ton sourire éclatant et ton énergie communicative, ton immense talent aux jeux de société.

A Anaïs, merci de nous raconter ta life H24, d'avoir peur de venir affronter les Cévennes, d'être si franche, c'est pour ça qu'on t'aime ! Et pour tout le reste. Tu vas me manquer grosse banane.

A Clément, dernier arrivé de cette grande famille, médecin malgré lui. Et dire que tu aurais pu aller faire la teuf en Espagne cet été là au lieu de devenir un de mes meilleurs amis ? Je rajouterai juste 3 mots : Porto de Porto.

A Julie, ma grosse Juju. On appellera ça « Coup de Foudre au Togo ». Ou encore « La demoiselle allergique aux levers de soleil ». Hâte qu'on se retrouve de l'autre côté de l'Atlantique vu qu'à Marseille on est programmées pour ne pas réussir à se voir ! Merci de m'avoir empêchée de devenir folle sur ces derniers jours de l'angoisse. J'te kiffe bibi, tmtc, pas besoin de mots.

A Chloé et Laurène pour m'avoir permis de survivre à ma D4. Merci Chloé d'être cette personne drôle, simple et pleine de bonne humeur. Laulau, merci pour ces heures passées dans ta voiture à refaire le monde en sortant de conf.

A Loïc, cher parrain, grâce à toi j'ai atterri dans la grande famille des Indianas, merci de m'avoir secourue tant de fois quand la bière avait eu raison de moi.

A Antoine, comment rêver d'un meilleur bizuth ? Merci d'avoir sauvé ma thèse en m'initiant aux secrets de la radiologie.

A tous les autres copains Lillois et ces superbes moments passés ensemble.

## **A mes amis Marseillais,**

A la meilleure des colocs de Marseille, que dis-je, de France, du monde !!  
A Mathou, pour ton cœur sur la main et ton objectivité en toute circonstance (mdr).  
A Cécile, pour ta sensibilité et ta capacité à toujours trouver les mots justes.  
Merci pour vos rires de girafes, pour vos chaussures immondes « mais stylées », pour ces joggings/baignades au coucher du soleil, pour ces salades trois étoiles et autre cuisine gastronomique, pour les gâteaux au chocolat de Mathou, pour le pain à 15 euros de Cec, pour cette poussière accumulée, pour ces animaux de compagnie qu'on a adoptés malgré nous. Pour avoir toléré ma musique dans la salle de bain. Pour être deux personnes incroyables dont j'ai eu la chance de croiser le chemin. Boudiou ce que vous allez me manquer !!

A Camille, pour ton énergie débordante, ton humour et ta spontanéité. Pour cette année de coloc à la Tchimone, où je n'avais qu'à traverser le couloir pour te retrouver. Pour ce voyage à Rome, cette « presque victoire » au championnat du monde du pull moche, ces randonnées et toutes les aventures à venir.

A Cécile C., pour ta joie de vivre contagieuse et ton sourire comme un rayon de soleil.

A Mario, pour ton rire connu de tout Marseille.

A Coline, pour tes histoires à rebondissements et ton analyse si intéressante de la vie.

A Hugo, 4<sup>ème</sup> coloc qui nous a déserté quand t'as eu un appart plus cool, t'es pardonné va !

A Ana, Valentine, Marie, Lisa et tous les autres.

A la team d'Avignon, pour ces mois de confinement / de bonheur, coincés à l'internat, à coup de tournois de coinche enflammés, de barbecue et de quelques bières (parfois). Merci à toi ma Lola, pour tes « 80 cœur coinché ! », à Cécile mon coup de cœur avignonnais, à Clara, à Lucas, à Max, à Yaëlle, à Dodo, à Clément, à Neil, à Paul, et à tous les autres copains.

## **A mes co-internes et amis,**

A la team des bébés neurologues, plus si bébés que ça. Boudiou quel chemin on a parcouru depuis notre arrivée sur Marseille il y a 3 ans !! Vous avez été mes piliers lors de notre première année, aujourd'hui on a cette chance d'être 4 amis bien différents mais tellement soudés. Je vous aime.

Merci ma Marine d'être un bonheur à côtoyer tant en tant qu'amie, que coach sportive et que co-interne.

Merci mon JD pour ces parties de coinche endiablées, ces éclats de rire dans ton bureau, ton soutien.

Merci ma Clem pour ton sens de l'humour et de l'autodérision, mais aussi pour ton écoute et tes précieux conseils.

A ceux avec qui j'ai eu l'incroyable chance de partager des stages tous plus oufs les uns que les autres.

A Victoria, la prems, qu'est-ce qu'on aura galéré mais qu'est-ce qu'on s'est marré lors ce premier semestre ! Heureusement que tu étais là, merci de m'avoir appris les bases, et surtout ton expression phare : « JPP ! ».

Aux grands qui nous ont tout appris, et surtout à faire une pause le midi : Léa, Florent, Alexandre et Anaëlle. C'était un bonheur ce semestre avec vous, et c'est toujours aussi chouette de vous côtoyer par la suite.

A Bastien, merci pour ce semestre en compagnie des deux autres zouaves, où j'étais heureuse d'aller travailler et de passer la journée avec les copains. Merci pour ton humour, tes imitations de poule, tes histoires à dormir debout. Mais aussi pour ta sensibilité et ton écoute.

A Val, t'es un gars cool, c'était cool. Mais team Poufsouffle forever, sorry bisous.

A Bérengé et Vincent pour ce super semestre d'épilepto, à Alexane pour avoir apporté un peu de Belgique à Marseille.

A notre incroyable team de neuro périph, pour ce semestre de rire, de Blind test, de bonne bouffe et de bières. Merci d'être devenus des amis.

A Fred, pépite parmi les pépites, futur grand chef, merci d'être si humble et si drôle. Pas merci en revanche de nous priver de Caillou.

A Maud, pour tes cocktails, tes rires en continu dès que Fred ouvre la bouche, ta douceur et ton talent au Blind test.

A Charlotte, pour ta cuisine exceptionnelle, ton combat pour la poubelle de bureau et ta capacité à nous réunir si souvent.

A Arthur, merci de nous avoir appris la neurologie ! On t'attend à Marseille !

A Tanguy, pour cette année à tes côtés, parce que y en a qu'un seul comme toi et que tu me feras toujours autant rire avec tes actions « à la Tanguy ».

A Virginie, pour ta douceur et ta patience, encore bravo pour ton ptit bout de chou !

A tous les autres co-internes dont j'ai croisé la route.



A Cécilia pour ce semestre passé sous le signe de la thèse, mais dans la bonne humeur.

A Camille et Constance, les « Azoulettes », à Cécile, heureuse que tu es traversé l'Atlantique et qu'on t'ait rencontrée, Julie P (spéciale dédicace à tes rêves érotiques), Julie R (et l'échec de notre team neuro brasse), Salomé, Luce, Marine M, Guillermo, et les plus jeunes : Sacha, Lisa, Hélène (prend soin de notre appart !) et Alexandre.

Aux jeunes chefs qui m'ont transmis leur savoir dans la bonne humeur : Etienne, Giovanni, Charline, Stan et Ludivine.

**A l'ensemble du personnel soignant de neurologie,**  
Pour son dévouement aux patients et la bonne humeur dans laquelle on travaille.  
Merci aussi à toute l'équipe de neurologie d'Avignon pour ce semestre exceptionnel en votre compagnie, travailler avec vous tous a été un plaisir.

**Aux patients,**  
Merci de m'apprendre un peu plus chaque jour, et de me confirmer que j'ai fait le bon choix en faisant médecine.

**A Valentin,**

Finalement il ne reste que toi à remercier, mais je ne savais pas par où commencer.

Merci d'illuminer mes journées, de me faire rire du matin au soir, d'écouter mes incroyables histoires (même si tu ne les apprécies pas à leur juste valeur), de m'apaiser, de me faire rêver.

Merci de m'avoir appris à relativiser, que tout n'était pas tout blanc ou tout noir, et que le « gris » existait.

Merci pour ta patience, ton courage hors du commun de me supporter quand je suis Zéstero.

Pour m'aimer autant même si « c'est pas facile tous les jours ».

Merci de me suivre dans mes idées folles, de randonner avec moi même si monsieur est soi-disant asthmatique, de partir voyager à l'autre bout du monde avec moi.

Merci de me faire des « mirades » de temps en temps, histoire d'avoir quelques défauts (« mais noooooooooon ?! »).

Merci d'avoir appris à sourire dès le réveil, ça c'était po facile. Aujourd'hui je ne voudrais plus me réveiller un seul matin sans ta ptite tête à mes côtés.

Tu sais à quel point je t'admire, et je suis si fière d'évoluer à tes côtés.

Mon Val, je t'aime. Tellement hâte de la suite.

## Table des matières

<b>I) GENERALITES SUR LES MYELITES .....</b>	<b>4</b>
<b>A- INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>B- ÉPIDEMIOLOGIE ET PRONOSTIC .....</b>	<b>4</b>
<b>C- CLINIQUE TYPIQUE D'UNE MYELITE .....</b>	<b>5</b>
<b>D- DISTINCTION MYELITE TRANSVERSE PARTIELLE ET MYELITE TRANSVERSE COMPLETE .....</b>	<b>5</b>
1) MYELITE TRANSVERSE AIGUË COMPLETE.....	5
2) MYELITE TRANSVERSE AIGUË PARTIELLE .....	6
3) CRITÈRES DE L'AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY.....	7
4) INTERET DE CETTE DISTINCTION .....	8
<b>E- DISTINCTION MYELITE COURTE ET MYELITE LONGITUDINALEMENT ETENDUE .....</b>	<b>9</b>
1) DEFINITION ET ORIENTATION DIAGNOSTIQUE .....	9
2) INTERETS ET LIMITES DE CETTE DICHOTOMIE .....	10
<b>F- ÉTIOLOGIES DES MYELITES.....</b>	<b>11</b>
<b>II) LA SCLEROSE EN PLAQUES.....</b>	<b>13</b>
<b>A- PRESENTATION CLINIQUE ET DEMOGRAPHIQUE DE LA SEP .....</b>	<b>13</b>
1) ÉPIDEMIOLOGIE DE LA SEP .....	13
2) MODES EVOLUTIFS.....	13
<b>B- DIAGNOSTIC DE SEP .....</b>	<b>15</b>
1) ÉVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	15
2) CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	16
3) CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES .....	18
4) CRITERES DE MC DONALD 2017 .....	24
5) CONCEPT DE « NO BETTER EXPLANATION » .....	25
<b>C- TRAITEMENT DE LA SEP .....</b>	<b>26</b>
1) TRAITEMENT DE LA POUSSEE : CORTICOTHERAPIE .....	26
2) TRAITEMENT DE FOND .....	26
3) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE .....	27
<b>III) NEUROMYELITE OPTIQUE A ANTICORPS ANTI-AQP4 .....</b>	<b>28</b>
<b>A- ÉPIDEMIOLOGIE ET MODE EVOLUTIF .....</b>	<b>28</b>
<b>B- ATTEINTES CLINIQUES EVOCATRICES.....</b>	<b>28</b>
<b>C- EXAMENS PARACLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
1) IRM.....	29
2) PONCTION LOMBAIRE .....	31
3) ANTICORPS ANTI-AQP4.....	32
<b>D- CRITERES DIAGNOSTIQUES .....</b>	<b>32</b>
<b>E- DRAPEAUX ROUGES ORIENTANT VERS DES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....</b>	<b>33</b>
<b>F- TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE.....</b>	<b>34</b>
1) TRAITEMENT DE LA POUSSEE .....	34
2) TRAITEMENT DE FOND : PREVENTION DES PUSSEES .....	35

<b>IV) MALADIES A ANTICORPS ANTI-MOG (MOGAD)</b> .....	<b>36</b>
<b>A- ANTICORPS ANTI-MOG : HISTOIRE ET EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>36</b>
<b>B- MODE EVOLUTIF ET PRONOSTIC</b> .....	<b>37</b>
<b>C- ATTEINTES EVOCATRICES</b> .....	<b>37</b>
1) CARACTERISTIQUES DES MYELITIS ASSOCIEES AUX MOGAD.....	37
2) AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES TYPIQUES ET CORRELATION IRM .....	38
<b>D- DIAGNOSTIC POSITIF</b> .....	<b>40</b>
<b>E- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>40</b>
1) TRAITEMENT A LA PHASE AIGUË .....	40
2) TRAITEMENT DE FOND .....	40
<b>V) UNE ENTITE EMERGENTE : LE NMOSD SERONEGATIF</b> .....	<b>41</b>
1) INTRODUCTION.....	41
2) CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES.....	41
3) PHYSIOPATHOLOGIE .....	41
4) CLINIQUE .....	42
5) ÉVOLUTION.....	42
6) PARACLINIQUE .....	42
<b>VI) MYELITIS LIEES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTEMIQUES</b> .....	<b>43</b>
<b>A- LE SYNDROME DE GOIJEROT- SJÖGREN</b> .....	<b>43</b>
1) GENERALITES .....	43
2) CARACTERISTIQUES DES MYELITIS DANS LE SYNDROME DE SJÖGREN .....	43
3) AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES .....	44
4) COMORBIDITE AVEC LA NMOSD.....	45
<b>B- LE LUPUS ÉRYTHEMATEUX DISSEMINE (LED)</b> .....	<b>46</b>
1) GENERALITES .....	46
2) MYELITIS ET LUPUS.....	46
3) SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES.....	48
<b>C- LA MALADIE DE BEHÇET</b> .....	<b>49</b>
1) GENERALITES SUR LE NEURO-BEHÇET .....	49
2) CARACTERISTIQUES DES MYELITIS DANS LA MALADIE DE BEHÇET .....	49
3) AUTRES DONNEES PARACLINIQUES .....	50
4) PRISE EN CHARGE.....	50
<b>D- LA NEURO-SARCOÏDOSE</b> .....	<b>51</b>
1) GENERALITES .....	51
2) ATTEINTE MEDULLAIRE DE LA NEUROSARCOÏDOSE.....	51
3) DIAGNOSTIC DE NEUROSARCOÏDOSE.....	53
4) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	53
<b>VII) MYELITE D'ORIGINE INFECTIEUSE :</b> .....	<b>54</b>
<b>A- MYELITE INFECTIEUSE</b> .....	<b>54</b>
<b>B- MYELITE PARAINFECTIEUSE</b> .....	<b>55</b>

<b>VIII)</b>	<b><u>LA MYELITE TRANSVERSE IDIOPATHIQUE</u></b>	<b>56</b>
A-	CLINIQUE ET DIAGNOSTIC DE MYELITE TRANSVERSE IDIOPATHIQUE	56
B-	EPIDEMIOLOGIE	57
C-	CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES	57
D-	PRONOSTIC ET EVOLUTION	57
E-	DISCUSSION : LA MYELITE « IDIOPATHIQUE » L'EST-ELLE VRAIMENT ?	58
<b>IX)</b>	<b><u>TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DE MYELITES EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE</u></b>	<b>59</b>
<b>X)</b>	<b><u>REFLEXION DIAGNOSTIQUE</u></b>	<b>61</b>
A-	CLINIQUE	61
B-	IMAGERIE	61
C-	ANALYSES BIOLOGIQUES	62
1)	ANALYSE DU LCR	62
2)	BIOLOGIE	63
D-	PRISE EN CHARGE AIGUË D'UNE MYELITE	63
<b>XI)</b>	<b><u>PROBLEMATIQUE</u></b>	<b>64</b>
<b>XII)</b>	<b><u>ARTICLE EN ANGLAIS</u></b>	<b>67</b>
<b>XIII)</b>	<b><u>ARTICLE EN FRANÇAIS</u></b>	<b>80</b>
<b>XIV)</b>	<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b>86</b>
<b>XV)</b>	<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b>92</b>
<b>XVI)</b>	<b><u>ANNEXE</u></b>	<b>93</b>
<b>XVII)</b>	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>96</b>

## I) Généralités sur les myélites

### *A- Introduction*

La myélite est un trouble neurologique rare qui est causé par définition par une inflammation au niveau d'un segment de la moelle (1). Elle se caractérise par un dysfonctionnement aigu ou subaigu de la moelle entraînant une paraparésie, un niveau sensoriel et une dysautonomie en dessous du niveau lésionnel. (2)

Le diagnostic étiologique précis d'une myélite reste un enjeu en neurologie à l'heure actuelle, car de multiples mécanismes physiopathologiques peuvent en être responsables, découlant d'étiologies variées et nécessitant donc des prises en charge thérapeutiques différentes.

### *B- Épidémiologie et pronostic*

La myélite peut toucher des personnes de tout âge, sexe ou race et sa prédilection dépend de l'étiologie sous-jacente. C'est une affection rare dont l'incidence a été estimée à 3,1 pour 100 000 patients par an (3), toutes étiologies confondues.

Bien que rare, la myélite aiguë peut avoir des conséquences sévères, avec environ un tiers des patients se rétablissant avec peu ou pas de séquelles, un autre tiers qui conserve un degré modéré d'invalidité résiduelle et un tiers qui reste gravement handicapé. (4) Les facteurs de mauvais pronostic mis en évidence sont la sévérité initiale des symptômes, une lésion centrale sur l'IRM médullaire, et une myélite secondaire à une neuromyéélite optique ou à une maladie systémique. (5) En effet, le pronostic à long terme est fortement influencé par l'étiologie sous-jacente de la myélite : une myélite due à une maladie récurrente telle que la neuromyéélite optique a un pronostic très différent de celui d'un patient dont la myélite est considérée comme post-vaccinale donc par définition, monophasique et peu susceptible de récidiver.

## *C- Clinique typique d'une myélite*

Les symptômes de myélite s'installent de manière progressive, en général entre quelques heures (atteinte aiguë) à quelques jours ou semaine (atteinte subaiguë).

La clinique dépendra du segment de moelle touché : en effet, l'inflammation d'un segment médullaire affectera le fonctionnement neurologique à ce niveau et aux niveaux inférieurs.

On décrit classiquement 3 symptômes de myélite : (6)

- Faiblesse musculaire des membres inférieurs, voire des membres supérieurs si l'atteinte médullaire est haute, avec des tableaux de parapésie pouvant aller jusqu'à une paraplégie complète
- Troubles sensitifs, caractérisés par un engourdissement, des paresthésies ou d'autres manifestations sensibles, associés à un niveau sensitif, et à des douleurs dorsales localisées au niveau de la myélite
- Atteinte du système autonome en dessous du niveau de la lésion (perturbations des fonctions vésicale, sexuelle, gastro-intestinale, cardiovasculaire et thermorégulatrice)

## *D- Distinction myélite transverse partielle et myélite transverse complète*

En 1992, Ford et ses collègues ont proposé une distinction clinique des myélites en deux sous-groupes, en fonction de l'étendue axiale et de la sévérité de l'atteinte médullaire, avec l'apparition du terme de « myélite transverse partielle aiguë », en opposition à la « myélite partielle transverse complète ». (7) Ce travail a fourni un cadre pour les études ultérieures, distinguant deux contextes cliniques dans lesquels la myélite transverse aiguë est rencontrée (2,8).

### **1) Myélite transverse aiguë complète**

La myélite transverse aiguë complète est un processus inflammatoire aigu ou subaigu de la moelle entraînant une perte fonctionnelle symétrique modérée à sévère au niveau du segment atteint.

Le tableau classique de myélite transverse complète associée, de manière modérée à sévère, les symptômes suivants : (6)

- Paraparésie / paraplégie
- Troubles sensitifs symétriques avec niveau sensitif
- Dysfonction autonome avec troubles vésico-sphinctériens au premier plan

En cas d'atteinte sévère, un tableau de « syndrome de choc spinal » peut être décrit à la phase aiguë. Cliniquement, le tonus des membres et les réflexes d'étirement musculaire peuvent être diminués, voire absents, ce qui peut entraîner une confusion diagnostique avec le syndrome de Guillain-Barré. (9)

Sur les coupes axiales d'IRM d'une myélite transverse complète, c'est la partie centrale de la moelle qui sera touchée au maximum, voire l'ensemble de l'épaisseur transverse de la moelle. Bien qu'il n'y ait pas de définition radiologique de la myélite transverse complète (la distinction est clinique), elle peut être décrite par une lésion axiale supérieure à 50% de la surface médullaire.

## **2) Myélite transverse aiguë partielle**

La myélite transverse aiguë partielle est une atteinte incomplète ou parcellaire d'un segment médullaire, avec des déficits moins sévères qu'en cas d'atteinte transverse complète. Elle entraîne donc des manifestations asymétriques ou des déficits spécifiques à des voies anatomiques particulières. En général, une myélite transverse partielle donnera une faiblesse motrice légère à modérée, des symptômes sensitifs asymétriques ou dissociés et parfois une atteinte vésicale.

Nous décrivons ci-dessous quelques syndromes typiques d'une atteinte partielle de la moelle.

- Syndrome cordonal postérieur : atteinte bilatérale de la pallesthésie et de la proprioception, possible phénomène de Lhermitte si atteinte cervicale (paresthésies descendant le long des membres et du tronc à la flexion du cou)
- Syndrome de l'hémi-moelle (Brown-Sequard) : il associe du côté homolatéral à la lésion un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal avec une parésie, et du côté controlatéral à la lésion, un syndrome spino-thalamique, responsable d'atteintes du tact grossier et de la sensibilité thermo-algique



- Syndrome centro-médullaire (ou syringomyélique), associant un déficit sensitif thermo-algique suspendu respectant la sensibilité proprioceptive, possible atteinte des faisceaux pyramidaux avec faiblesse motrice des niveaux inférieurs
  - Atteinte du cône médullaire : Troubles vésico-sphinctériens et dysfonction sexuelle précoces, anesthésie en selle, paraparésie légère sur atteinte des fibres autonomes sacrées

En coupe axiale à l'IRM, la lésion ne touche qu'une partie de la moelle (souvent décrite comme inférieure à 50% de la surface médullaire).

### **3) Critères de l'American Academy of Neurology**

Ces deux sous-groupes sont importants à mettre en évidence car différent en termes de présentation clinique, de pronostic et d'évolution. Cette dichotomie clinique a été soulignée en 2011 par l'American Academy of Neurology (AAN) (10), qui a publié des directives de prise en charge de la myélite, fondées sur des données probantes axées sur ces deux contextes cliniques.

<b>A</b> <b>Critères du Consortium de 2002 pour la myélite transverse aiguë idiopathique</b>	Atteinte sensitive, motrice ou dysautonomique attribuable à une lésion médullaire	Symptômes bilatéraux (pas nécessairement asymétriques), définissant un niveau sensitif	Exclusion d'autres formes de maladie démyélinisante	Inflammation médullaire montrée par une pléiocytose du LCR, un indice d'IgG élevé ou une prise de contraste Gadolinium à l'IRM	Évolution jusqu'au nadir entre 4h et 21 jours
<b>B</b> <b>Critères proposés pour une myélite transverse aiguë complète</b>	Atteinte motrice symétrique modérée à sévère et dysautonomie, attribuables à une lésion médullaire	Niveau sensitif symétrique	Idem	Présence ou non de preuves de l'inflammation médullaire à l'IRM ou dans le LCR	Idem
<b>C</b> <b>Critères proposés pour une myélite transverse aiguë partielle</b>	Trouble sensitif et/ou moteur léger attribuable à une lésion médullaire, bilatéral ou unilatéral ; si des déficits sévères sont présents, on retrouve une asymétrie marquée	Symptômes définissant un niveau sensitif (uni- ou bilatéral), ou lésion IRM typique de myélite	Idem	Présence ou non de preuves de l'inflammation médullaire à l'IRM ou dans le LCR	Idem

Critères proposés pour la myélite transverse (d'après Scott et al, 2007) (8)

#### **4) Intérêt de cette distinction**

En effet, cette distinction myélite partielle versus myélite complète est considérée comme utile pour déterminer l'étiologie sous-jacente et le risque de récurrence de la myélite.

Il a par exemple été montré qu'en cas de myélite transverse complète, le risque de développer une SEP cliniquement définie est très faible, probablement inférieur à 2 % après 5 ans de suivi. (11,12)

En revanche, le risque de développer une SEP chez les patients atteints de myélite transverse partielle est significativement plus élevé.(13) Cela a été confirmé chez l'enfant, avec une étude de Meyer et al (14) qui retrouve un risque cinq fois plus élevé de diagnostic ultérieur de SEP chez les enfants présentant une myélite transverse aiguë partielle lors de la présentation initiale, par rapport à une myélite transverse complète. C'est l'IRM cérébrale initiale qui semble être l'indicateur le plus fiable du risque de passage à une SEP cliniquement définie chez les patients porteurs d'une myélite transverse partielle. En effet, chez ces patients, les anomalies cérébrales à l'IRM évoquant des lésions de SEP indiquent un risque de conversion vers une SEP cliniquement définie d'environ 80 %, 3 à 5 ans après le début de la maladie. (10,15,16)

Inversement, en cas d'IRM cérébrale initiale normale, le risque à long terme de développer une SEP définie chez les patients présentant une myélite transverse partielle aiguë est faible. Scott et ses collègues ont rapporté en 2005 (11) une série rétrospective de 30 patients ayant présenté un premier épisode de myélite transverse partielle. Après un suivi moyen de 61 mois, seulement 3 patients (10%) ont développé une sclérose en plaques. Il est intéressant de noter que des rechutes cliniques limitées à la moelle ont été constatées chez presque la moitié des patients (46,6 %).

## *E- Distinction myélite courte et myélite longitudinalement étendue*

Une autre classification des différents types de myélite est fondée sur l'étendue longitudinale de la lésion en IRM. En effet, différencier les myélites courtes et les myélites longitudinalement étendues permet d'orienter le diagnostic étiologique et le pronostic.

Cette distinction est purement radiologique et ne peut être suspectée cliniquement de façon isolée, bien que de façon presque systématique, la myélite longitudinalement étendue est associée à une myélite transverse « complète » sur le plan axial, et donc associée à une clinique plus sévère.

### **1) Définition et orientation diagnostique**

#### ***a- La myélite aiguë transverse longitudinalement étendue***

La myélite aiguë transverse longitudinalement étendue est définie comme une lésion médullaire continue s'étendant sur une longueur d'au moins 3 métamères, visualisée en coupe sagittale à l'IRM médullaire.

L'extension longitudinale d'une myélite a montré une valeur prédictive diagnostique et pronostique péjorative, car c'est la présentation la plus caractéristique de l'atteinte de la moelle dans les troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). (17,18)

En effet, la myélite transverse longitudinalement étendue fait partie des critères diagnostiques de la neuromyéélite optique depuis 2006, avec une révision des critères en 2015. (19)

En revanche, cette présentation de myélite est extrêmement rare dans la SEP et concerne moins de 1% des cas. (8)

C'est pourquoi l'identification de cette forme particulière de myélite est intéressante car elle oriente le clinicien vers un diagnostic de NMOSD plutôt que vers une SEP.

## ***b- La myélite courte***

La myélite courte est définie comme une lésion médullaire s'étendant sur moins de 3 segments vertébraux à l'IRM.

Elle est une manifestation typique de la sclérose en plaques, et oriente vers ce diagnostic. (20,21)

Cliniquement, les myélites courtes sont généralement moins sévères, avec une atteinte motrice et sphinctérienne moins fréquente. (22,23)

1)

### **2) Intérêts et limites de cette dichotomie**

Bien qu'environ 85% des cas de des patients atteints de myélite associée à une NMOSD se présentent avec une myélite étendue longitudinalement, la myélite courte peut être une manifestation initiale méconnue de ces troubles. Bien que peu fréquente, il faut savoir y penser car cela peut conduire à un diagnostic ainsi qu'à un traitement incorrects.

En effet, dans le cadre de la NMO associée aux anticorps anti-AQP4, plusieurs études ont montré que jusqu'à 15% des patients présentaient une myélite courte inaugurale. (23–25)

Une étude plus récente de Fang et al. parue en 2020, portant sur 137 patients atteints de NMO<sup>AQP4+</sup> dont 46 présentaient une myélite aiguë, a retrouvé une myélite courte comme seule symptomatologie chez 12 patients.(26) Cela représente donc presque 9% de l'ensemble des patients atteints de NMO, et 26 % des patients atteints de myélite dans ce contexte. Cette étude retrouve aussi que, comparées aux myélites courtes associées à la SEP, celles associées à la NMO semblent plus susceptibles d'être centrales, de toucher la substance grise, d'être étendues transversalement sur l'IRM axiale et de couvrir au moins 2 segments vertébraux sur l'IRM sagittale.

De même, la myélite courte a aussi été décrite comme une manifestation associée aux pathologies à anticorps anti-MOG.

Dans l'étude rétrospective de Ciron et al. portant sur une série de 73 patients présentant des myélites associées aux anticorps anti-MOG, les myélites courtes sont

inaugurales dans près de 40% des cas, ce qui rend le diagnostic différentiel avec la SEP difficile. (22) Dans cette étude, un des points soulignés pour différencier ces myélites courtes des myélites de SEP était la normalité de l'IRM cérébrale.

En revanche, la prévalence des myélites étendues longitudinalement dans la SEP est extrêmement rare. Une étude récente de Asnafi et al. (27) retrouvait l'absence complète de myélites étendues sur plus de 3 segments vertébraux dans une série de 67 patients ayant présenté 92 épisodes de myélites dans un contexte de SEP. La longueur médiane des lésions T2 était de 1 segment vertébral. Cette discrimination est donc utile en cas de myélite longitudinalement étendue, qui est un drapeau rouge majeur et fait remettre en question le diagnostic de SEP.

Au total, cette distinction est très utile en cas de myélite longitudinale étendue, où le diagnostic de SEP est extrêmement peu probable. En revanche, une myélite courte ne doit pas faire éliminer un diagnostic de NMOSD, et les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG restent utiles à rechercher.

## *F- Étiologies des myélites*

Parmi les causes inflammatoires de myélite aiguë, il existe trois principales catégories diagnostiques. (28,29)

La première concerne les pathologies démyélinisantes, dont la plus fréquente est la sclérose en plaques (SEP), mais intégrant aussi la neuromyérite optique (NMO) et les pathologies associées aux anticorps anti-MOG, ainsi que la myélite transverse idiopathique et l'encéphalomyélite aiguë disséminée.

La seconde concerne les myélites infectieuses (par exemple via le zona et le virus de l'herpès simplex).

La dernière catégorie est celle des maladies inflammatoires systémiques, telles que la neurosarcoïdose, le syndrome de Goujerot-Sjögren ou le lupus érythémateux disséminé (LED).

Cependant, il n'est pas évident de déterminer si la cause de la myélopathie aiguë est inflammatoire ou non, par conséquent, le bilan clinique et diagnostique d'une myélite nécessite d'exclure les autres causes de myélopathies aiguës.

Au sein des myélopathies non inflammatoires, nous citerons les causes néoplasiques ou paranéoplasiques, toxiques, compressives ou traumatiques, métaboliques ou vasculaires, qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

Nous allons donc nous intéresser de façon plus poussée aux différentes étiologies de myélite, en nous concentrant sur les pathologies démyélinisantes qui sont les plus fréquentes, afin de caractériser et d'affiner le processus et l'orientation diagnostique des différentes formes de myélites. Dans le cas des troubles démyélinisants, bien que la SEP soit la principale cause de myélite, d'autres diagnostics différentiels importants doivent être écartés afin de choisir la meilleure stratégie thérapeutique pour chaque patient.

Nous évoquerons donc dans un premier temps les pathologies inflammatoires donnant fréquemment des atteintes médullaires, à savoir la sclérose en plaques, la neuromyéélite optique, les pathologies associées aux anticorps anti-MOG et les NMOSD séronégatifs. Nous décrirons leur épidémiologie, leur présentation clinique et radiologique typique, leur prise en charge diagnostique et thérapeutique, en nous concentrant particulièrement sur les myélites. Dans un second temps seront décrites de façon plus brève les pathologies inflammatoires pouvant donner de façon moins fréquente des myélites, à savoir les maladies systémiques telles que la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le syndrome de Goujerot-Sjögren et le lupus érythémateux disséminé, et finirons par quelques mots sur les myélites infectieuses.

## **II) La sclérose en plaques**

### ***A- Présentation clinique et démographique de la SEP***

#### **1) Épidémiologie de la SEP**

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du SNC, entraînant une démyélinisation, une neurodégénérescence et une gliose. Il s'agit de loin de la première pathologie inflammatoire chronique du SNC en termes de fréquence, touchant 2,8 millions de personnes dans le monde et générant des coûts économiques élevés. En France, sa prévalence est de 30 à 60 cas pour 100 000 habitants. Il existe un gradient Nord-Sud avec une prévalence plus élevée de la maladie dans les populations du Nord et caucasiennes.

La SEP est une maladie multifactorielle dont la physiopathologie n'est pas complètement établie à l'heure actuelle. L'association d'une prédisposition génétique HLA, d'une auto-immunité présumée et de facteurs environnementaux est décrite. Parmi ces derniers, on pourra citer en particulier l'âge, le sexe, l'origine géographique, l'immunisation contre le virus Epstein-Barr (EBV), le taux de vitamine D, l'obésité et le tabagisme. La SEP touche classiquement les femmes (sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme), jeunes entre 20 et 35 ans. (30,31) La prévalence de la maladie chez les femmes a tendance à croître sur les deux dernières décennies.

#### **2) Modes évolutifs**

La SEP se caractérise par différents modes évolutifs. (32,33)

La forme la plus courante est celle rémittente-récurrente (RR), se manifestant par des épisodes de rechute et de rémission (complète ou non) survenant à intervalles irréguliers, avec un handicap neurologique qui reste stable entre chaque poussée. Elle touche 85% des patients.

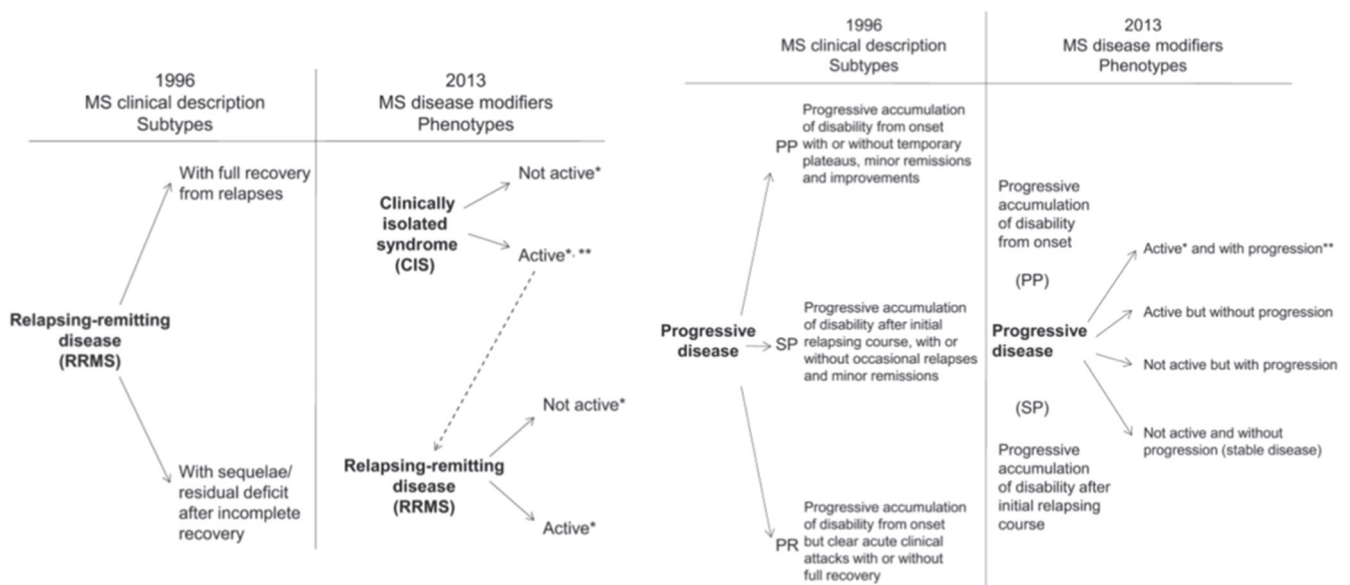
La forme primaire-progressive (PP) concerne 15% des patients, et se définit par une augmentation régulière du handicap neurologique et ce dès le début de la maladie. Des fluctuations et des périodes de stabilité peuvent se produire. (34)

Dans environ 80% des cas, l'évolution naturelle des formes RR sera caractérisée par un passage en forme secondairement progressive (SP). (35) Celle-ci

est caractérisée, après une évolution rémittente-récurrente, par l'apparition d'une aggravation continue sur plus d'un an, avec ou sans poussées surajoutées persistantes.

Une réévaluation de cette classification a été réalisée en 2013 par Lublin et al. (33), intégrant les données d'activité et de progression pour une meilleure analyse du processus pathologique actuel.

En effet, l'activité de la maladie, évaluée par les poussées cliniques, la progression du handicap et l'imagerie, peut avoir un impact sur le pronostic et la décision thérapeutique. On distingue donc aujourd'hui dans ces deux catégories récurrente et progressive, les patients « actifs » (nouvelle poussée clinique, prise de contraste gadolinium ou nouvelle lésion T2) et « non actifs » (évolution sans nouvelle poussée clinique, avec absence de rehaussement par le gadolinium, ni nouvelle lésion T2). Cela a permis aux praticiens de proposer un suivi IRM régulier (réalisation d'une IRM cérébrale par an, pas de consensus pour l'IRM médullaire) pour le suivi de l'activité inflammatoire.



*Description des phénotypes de SEP de 1996 vs 2013 pour la maladie récurrente (à gauche) et progressive (à droite) selon Lublin et al. (33)*

Chez les patients présentant une forme progressive de la maladie (PP ou SP), l'évaluation de la progression est nécessaire car la maladie n'évolue pas de manière uniforme et peut rester relativement stable sur une période donnée. Cela passe par la mesure objective du handicap via le score clinique EDSS (Expanded Disability Status Scale, cf. annexe 1).(36)



## *B- Diagnostic de SEP*

### **2) Évolution des critères diagnostiques**

Historiquement, les critères diagnostiques de la SEP étaient uniquement cliniques : les premiers ont été les critères de Schumacher et al. (37) en 1965. Ils définissent la sclérose en plaques « cliniquement définie » grâce à l'association d'une dissémination temporelle (DIT) et une d'une dissémination spatiale (DIS). La DIT correspond à deux poussées cliniques distinctes dans le temps, c'est à dire avec un intervalle libre d'au moins 1 mois entre les deux poussées, et une durée des symptômes d'au moins 24 heures. La DIS correspond à deux atteintes neurologiques distinctes (soit toutes deux présentes lors de l'examen clinique, soit l'histoire clinique est évocatrice d'une autre atteinte).

En 1983, Charles Poser et al.(6) ajoute aux données cliniques de dissémination temporelle et spatiale des symptômes, prédominant dans la substance blanche, celles de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec la recherche de bandes oligoclonales (BOC) ou de synthèse intrathécale d'immunoglobulines, et des potentiels évoqués. Il introduit ainsi le concept de SEP cliniquement probable ou certaine et biologiquement probable ou certaine.

En 1997, F. Barkhof (38) décrit l'intérêt diagnostique de l'IRM cérébrale réalisée lors d'un syndrome cliniquement isolés (CIS). En effet, le risque de développer une SEP cliniquement définie reposait à l'époque sur la présence d'au moins 9 lésions sur l'IRM cérébrale initiale. La valeur prédictive à long terme des résultats de cette première IRM est ensuite confirmée par l'étude de Brex (39) ,en 2002, et celles de Swanton(40).

En 2001, Ian McDonald a redéfini les critères diagnostiques en incluant les données de l'IRM.(41) L'IRM cérébro-médullaire contribue à prouver la dissémination des lésions et à exclure les diagnostics différentiels. Elle permet donc un diagnostic plus précoce. Ces critères de McDonald seront ensuite revus périodiquement en 2005, 2010 et 2017.(21,42,43) Cette dernière version verra le retour de la valeur prédictive de la ponction lombaire dans le risque de développer une SEP cliniquement définie après un premier évènement démyélinisant.

### **3) Caractéristiques cliniques**

Le diagnostic de SEP est évoqué devant une manifestation clinique évoquant une poussée inflammatoire, avec une installation des symptômes de façon progressive avec persistance pendant plus de 24 heures.

Le Syndrome Cliniquement Isolé (CIS) est typiquement le premier épisode de SEP, et est défini comme un épisode aigu ou subaigu de symptômes neurologiques dus à une lésion inflammatoire démyélinisante dans le SNC, qui dure plus de 24 heures et survient en l'absence de fièvre, d'infection ou d'encéphalopathie. Les symptômes s'améliorent généralement dans les jours ou semaines après leur apparition, avec ou sans traitement, soit complètement ou parfois avec un handicap neurologique définitif. Les manifestations spécifiques d'un CIS dépendent de la localisation anatomique de la pathologie, elles consistent le plus souvent en une névrite optique, une myélite ou un syndrome du tronc cérébral (vertige, diplopie).

#### ***a- Caractéristiques cliniques d'une myélite de SEP***

La myélite typique de SEP est une myélite transverse partielle comme décrit précédemment, et est inaugurale dans 40% des cas.

Elle touche plutôt le cordon postérieur de la moelle, et donne une symptomatologie surtout sensitive (troubles sensitifs à type de paresthésies ou d'hypoesthésie, ataxie proprioceptive ou signe de Lhermitte), des troubles vésico-sphinctériens et peu de déficit moteur, avec une spasticité.

La SEP rémittente peut donc typiquement donner une myélite aiguë partielle se manifestant par une des troubles sensitifs, des troubles de la marche et une incoordination, s'aggravant généralement en quelques jours ou semaines, suivis d'une stabilisation ou d'une guérison.

Le caractère « partiel » de la myélite de SEP typique est retrouvé dans l'asymétrie des symptômes sensitifs et moteurs, contrairement à la myélite transverse complète qui est symétrique et bilatérale. (12) Les caractéristiques cliniques de la myélite partielle ont été détaillées dans la première partie de l'introduction.

### ***b- Autres atteintes typiques de SEP***

La névrite optique (NO) rétro-bulbaire classique de SEP est unilatérale, caractérisée par une baisse d'acuité visuelle modérée (restant > 5/10<sup>ème</sup>), une douleur à la mobilisation du globe oculaire, un signe de Marcus Gunn et une dyschromatopsie d'axe rouge-vert. La récupération est généralement spontanée en quelques semaines. Elle est inaugurale dans 20% des cas.

L'atteinte du tronc cérébral est inaugurale dans 10% des cas, et peut donner une ophtalmoplégie intranucléaire, des vertiges, ou une diplopie par atteinte du nerf VI.

### ***c- Drapeaux rouges***

Il existe des présentations cliniques dites typiques de SEP, d'autres plus atypiques qui sont des « drapeaux rouges » et doivent faire rechercher activement des diagnostics différentiels. (44)

Le tableau suivant présente les présentations typiques et les présentations atypiques de SEP.

<b><i>Présentations typiques</i></b>	<b><i>Présentations atypiques</i></b>
Névrite optique (NO) unilatérale aiguë	NO bilatérale ou névrite optique unilatérale sévère
Diplopie due à une ophtalmoplégie internucléaire ou à une paralysie oculomotrice	Ophtalmoplégie complète
Perte de sensibilité faciale ou névralgie du trijumeau	Nausées, vomissements ou hoquets inépuisables
Ataxie cérébelleuse et nystagmus	Myélite transverse complète avec atteinte motrice et sensitive bilatérale
Myélite transverse partielle	Encéphalopathie
Signes sensitifs centraux	Troubles de conscience
Signe de Lhermitte	Céphalées ou méningisme
Déficit moteur asymétrique	Fatigue isolée
Incontinence urinaire	

#### ***d- Évolution après un CIS***

Après un CIS, le délai d'apparition d'une rechute, qui correspond à la conversion en SEP cliniquement définie, varie de quelques mois à plus de 10 ans. Ce délai est généralement associé au nombre et à la localisation des lésions démyélinisantes du cerveau et de la moelle et aux résultats de l'analyse du LCR. (45)

Cependant, le CIS peut rester isolé à long terme, surtout en cas de névrite optique ou de myélite, dans un peu plus d'un tiers des cas.

Les deux études suivantes ont regardé l'évolution des patients ayant présenté un premier épisode de myélite transverse aiguë partielle (le syndrome médullaire classique de la SEP).

Dans celle de Ruet et al. de 2013 (46) sur 114 patients suivis pendant 4 ans, 78 patients (86%) ont évolué vers une SEP. Les facteurs prédictifs de conversion en SEP mis en évidence étaient : un âge inférieur à 40 ans, des BOC à l'analyse du LCR et plus de 3 lésions périventriculaires sur l'IRM cérébrale.

Dans une deuxième série de 2009 (47) de 61 patients atteints de myélite aiguë, 41% d'entre eux avec une myélite transverse partielle et une IRM cérébrale normale se sont transformés en SEP après un suivi moyen de 25 mois.

#### **4) Caractéristiques radiologiques**

Le rôle de l'IRM s'est considérablement développé au cours des 30 dernières années, jusqu'à avoir aujourd'hui une place centrale dans le diagnostic et le suivi de la SEP.

##### ***a- IRM et diagnostic de SEP***

Les critères diagnostiques définis par Mc Donald en 2001 ont évolué au cours du temps, avec au centre la place de l'IRM.(21) En effet l'IRM cérébro-médullaire contribue à prouver la dissémination lésionnelle, et à exclure en partie les diagnostics différentiels.

La dissémination spatiale est définie à l'IRM par au moins une lésion en hypersignal en séquence pondérée T2, dans au minimum 2 zones parmi les 4 décrites comme « caractéristiques de SEP » : périventriculaire (la nécessité de 3 lésions périventriculaires a disparu dans la révision de 2017 des critères de Mc Donald), corticale ou juxta-corticale, sous-tentorielle ou médullaire.

La dissémination temporelle à l'IRM est définie par la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium sur la même IRM, ou par l'apparition d'une nouvelle lésion hyperintense en séquence pondérée T2 ou rehaussée par le gadolinium sur l'IRM de suivi, par rapport à l'examen de base.

### *1-Caractéristiques des lésions à l'IRM*

#### → IRM cérébrale

Dans l'analyse de l'IRM cérébrale, les hypersignaux de la substance blanche typiques de SEP répondent à des critères morphologiques bien précis. Il s'agit de lésions ovoïdes, bien circonscrites, homogènes et confluentes. Elles sont en hypersignal en séquence pondérée T2 et de taille au moins égale à 3mm de grand axe.

Description des lésions caractéristiques en fonction de leur localisation : (44,48)

- Une lésion IRM infratentorielle est située dans le tronc cérébral (typiquement près de la surface), dans le pédoncule cérébelleux ou dans le cervelet
- Une lésion IRM juxtacorticale est contiguë au cortex et non séparée de celui-ci par de la substance blanche
- Une lésion IRM périventriculaire est accolée aux ventricules latéraux, sans intervalle de substance blanche entre les deux, y compris le corps calleux, mais excluant les lésions de la substance grise profonde. Elles sont classiquement perpendiculaires à l'axe des ventricules, en « doigts de Dawson ».

Le protocole d'imagerie de l'IRM cérébrale comprend des séquences pondérées en T1 3D, T2-FLAIR 3D (Fluid Attenuated Inversion Recovery), pondérées en T2 3D, des séquences pondérées en T1 avec injection de Gadolinium et une séquence DWI.

#### → IRM médullaire :

Les myélites de la SEP répondent également à des critères d'imagerie bien définis.

### *i- Caractéristiques des lésions de myélite*

Il s'agit de myélites courtes (hauteur inférieure ou égale à deux corps vertébraux) et partielles (diamètre transverse inférieur à 50% du diamètre médullaire). (20) Elles touchent la substance blanche et respectent en principe la substance grise. Elles sont le plus souvent périphériques.

Les lésions sont localisées de façon préférentielle au niveau cervical haut (53-59%), suivi par la région thoracique (20-47%).(49)

Ce sont des myélites postérolatérales, aux limites nettes, ovalaires en coupe sagittale et triangulaires à base postérieure en coupe axiale. Les lésions se trouvent principalement dans les voies ascendantes sensibles (au niveau de la corne postérieure) et descendantes motrices (au niveau du tractus corticospinal), en raison de la forte concentration de myéline dans ces faisceaux. (2)

Il est à noter que les petites lésions focales peuvent fusionner pour former des lésions plus étendues, impliquant trois segments ou plus, en particulier dans les cas de SEP progressive, mais l'IRM axiale à haute résolution montre que ces images résultent en fait de la confluence de plusieurs lésions. (50)

L'atrophie médullaire présente aux premiers stades de la maladie est corrélée au degré de handicap, en particulier au niveau cervical. (51) Une étude de 2015 a montré qu'une augmentation de 1 % du taux annuel de perte de volume médullaire était associée à un risque de 28 % de progression de l'invalidité au cours de l'année suivante. (52)

Ainsi une myélite transverse atteignant plus de 50% du diamètre de la moelle, ou étendue sur plus de trois segments vertébraux contigus, est inhabituelle dans la SEP et constitue un « drapeau rouge ». (53)

### *ii- Protocole d'IRM médullaire*

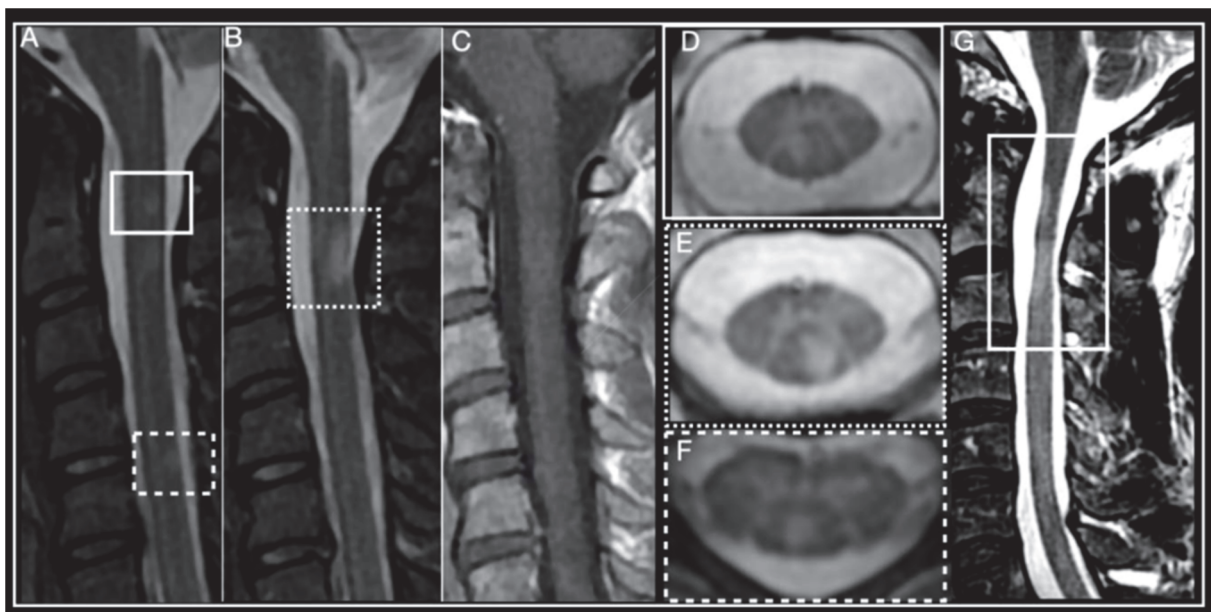
L'IRM médullaire conventionnelle a une faible sensibilité et spécificité concernant les changements pathologiques observés dans la SEP, avec une faible corrélation entre la charge lésionnelle médullaire et le handicap. (50,54)

Cela peut être lié au fait que l'IRM médullaire est plus difficilement interprétable que l'imagerie cérébrale chez les patients atteints de SEP. En effet, la colonne vertébrale est extrêmement fine et souvent soumise à des artefacts fantômes (dus à la respiration, à la déglutition et/ou à la pulsation du sang et du liquide céphalorachidien). (55) La quantité d'os et de graisse peut également produire des artefacts importants, supérieurs à ceux observés en imagerie cérébrale.

Le protocole d'IRM de la moelle recommandé doit comprendre une séquence sagittale pondérée en T1 et atténuation des protons, une séquence pondérée T2 ou une séquence STIR (Short Tau Inversion Recovery) qui semble plus sensible que le T2 (48). Enfin il est utile de réaliser une séquence axiale pondérée en T2 en regard des lésions suspectes. Une séquence T1 avec injection de produit de contraste (Gadolinium) est recommandée si des lésions T2 sont détectées. (54) Le rehaussement du gadolinium est variable et dépend principalement du moment de l'acquisition, les lésions aiguës se rehaussant généralement pendant 4 à 8 semaines. (56)

Les lésions sont hyperintenses sur les séquences STIR et T2, et iso-intenses sur les séquences T1.

L'utilisation de coupes sagittales seules peut sous-estimer le nombre de lésions, c'est pourquoi l'utilisation combinée d'images sagittales et axiales peut faciliter l'identification et la localisation des lésions. (50)



*Figure 2 : Myélites typiques de la SEP, d'après Marrodan et al.(57)*

## *2-Place de l'IRM dans le suivi et le pronostic*

Le rôle de l'IRM dans l'évaluation de la sclérose en plaques (SEP) va bien au-delà du processus de diagnostic. L'IRM peut être utilisée dans le cadre d'un suivi régulier pour aider à établir le stade des patients atteints de SEP et mesurer la progression de la maladie, pour mesurer la charge lésionnelle, fournissant ainsi des informations utiles pour la prédiction du handicap à long terme. Un groupe international de neurologues et de radiologues (MAGNIMS) a proposé en 2015 des protocoles d'IRM cérébrale et médullaire standardisés pour le processus de diagnostic, pour déterminer le pronostic et pour le suivi. (48,58–60) Ces critères ont été réévalués très récemment avec la publication en août 2021 de nouvelles recommandations MAGNIMS (61), incluant des changements dans les protocoles d'acquisition de l'IRM, en soulignant la valeur des séquences FLAIR 3D pour améliorer la précision du diagnostic et du suivi, ou en préconisant une utilisation plus judicieuse des agents de contraste à base de gadolinium.

Les recommandations actuelles sont donc les suivantes. Pour le diagnostic de SEP, il est recommandé de réaliser une IRM cérébrale injectée, ainsi qu'une IRM médullaire uniquement si l'IRM cérébrale ne permet pas de poser le diagnostic, ou si les symptômes se situent au niveau de la moelle épinière.

Pour le suivi, une IRM cérébrale avec injection de gadolinium est recommandée pour démontrer la DIT et l'activité de la maladie cliniquement silencieuse sous traitement, pour évaluer une poussée, pour réévaluer le diagnostic initial et comme nouvelle référence avant de commencer ou de modifier le traitement. Une imagerie IRM cérébrale de routine doit être envisagée tous les 6 mois à 2 ans (tous les ans en pratique) pour tous les patients atteints de SEP récurrente.

Sur le plan diagnostic, dans les suites d'un CIS, l'IRM de suivi peut se substituer à une deuxième poussée clinique pour retenir le diagnostic de SEP. De plus, depuis l'instauration de ces critères, l'IRM cérébro-médullaire permet de poser d'emblée un diagnostic de SEP en objectivant une dissémination temporo-spatiale radiologique. Cela permet donc d'instaurer une prise en charge thérapeutique plus rapidement, ce qui peut jouer sur l'évolution de la maladie.

Sur le plan du suivi, grâce à la surveillance régulière de l'IRM, celle-ci devient une aide importante au dépistage d'une activité inflammatoire radiologique en permettant la détection de nouvelles lésions infra-cliniques, et permet donc l'adaptation thérapeutique nécessaire.



## ***b- Analyse du LCR***

Rôle double de l'examen du LCR dans le diagnostic de SEP : à la fois pour la mise en évidence de bandes oligoclonales (BOC) et l'exclusion de diagnostics différentiels.

### ***1-Présence de bandes oligoclonales***

Dans un premier temps, l'analyse du LCR avec la recherche de BOC reste un examen diagnostique précieux pour la SEP, bien que son importance ait été discutée dans les révisions successives des critères de McDonald. Elle fait de nouveau partie intégrante du diagnostic dans les critères de 2017, et peut remplacer l'IRM ou la clinique en l'absence d'autre preuve de dissémination temporelle. (21)

Dans un contexte clinique approprié, la présence de bandes oligoclonales (BOC) spécifiques du LCR (2 bandes ou plus) ou dans une moindre proportion d'un index d'IgG augmenté dans le LCR ( $>0,7$ ), bien qu'elle ne soit pas spécifique de la SEP, est en faveur du diagnostic. (62,63) Elle témoigne d'une synthèse intrathécale liée à une inflammation du LCR.

De nombreuses études ont montré que ces BOC étaient un facteur indépendant de risque de conversion vers une SEP dans les suites d'un CIS, indépendamment des données de l'IRM. (64–68)

La prévalence exacte des BOC dans la SEP et le CIS est inconnue et varie selon les études. Dans une méta-analyse de 2013 de R. Dobson et al (68), incluant 12 253 patients atteints de SEP et 2685 patients atteints d'un CIS, les BOC étaient retrouvées chez 87,7 % des patients SEP et 68,6 % des patients atteints de CIS. Le risque relatif de conversion en SEP chez les patients ayant présenté un CIS avec des BOC positives était de 9,88.

La sensibilité de la recherche de BOC nécessite une technologie appropriée et standardisée par isoélectrofocalisation. (69)

Bien que l'absence de BOC dans le LCR n'exclut pas la SEP (particulièrement au début de la maladie et chez les enfants) (63,70) , leur absence doit faire considérer un diagnostic différentiel.

## *2-Absence d'anomalies à l'examen du LCR*

Dans un second temps, l'intérêt de l'analyse du LCR réside aussi dans la recherche de diagnostics différentiels : en effet, un résultat de LCR atypique de SEP (une protéinorachie élevée > 1 g/L, une pléiocytose avec > 50 cellules par mm<sup>3</sup>, ou la présence de neutrophiles, d'éosinophiles ou de cellules atypiques) orientera vers d'autres maladies. (70)

Il est à noter aussi que les BOC du LCR peuvent être présentes dans d'autres étiologies inflammatoires ou infectieuses, y compris les syndromes monophasiques présentant des points communs à la fois cliniques et radiologiques avec la SEP, d'où la nécessité d'un bilan exhaustif avant de poser le diagnostic positif de SEP. (71)

## **5) Critères de Mc Donald 2017**

Les critères diagnostiques Mc Donald 2017 de SEP RR sont les suivants :

Chez un patient présentant un premier évènement clinique démyélinisant inflammatoire (CIS) :

- *Dissémination spatiale* : au moins une lésion inflammatoire de taille supérieure à 3 mm localisée dans au moins 2 des 4 territoires spécifiques : cortical ou juxta cortical, périventriculaire, infratentorial ou médullaire.
- *Dissémination temporelle* :
  - Deuxième poussée clinique
  - Ou à l'IRM cérébrale : présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à tout moment, ou nouvelle lésion hyperintense en T2 ou rehaussée par le gadolinium sur l'IRM de suivi, par rapport à l'examen de base
  - Ou présence de bandes oligoclonales sur la ponction lombaire

L'association d'une dissémination dans le temps et dans l'espace après un premier épisode démyélinisant permet de poser le diagnostic de SEP rémittente récurrente, après exclusion des diagnostics différentiels : principe du « *no better explanation* » (72).

Les critères McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP primaire progressive sont les suivants :

Il faut nécessairement 1 an de progression du handicap (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) indépendamment d'une rechute clinique, associée à au moins deux des critères suivants :

- Une ou plusieurs lésions hyperintenses en T2 caractéristiques de la SEP dans une ou plusieurs des régions cérébrales suivantes : périventriculaire, corticale ou juxtacorticale, ou infratentorielle
- Deux ou plusieurs lésions hyperintenses en T2 dans la moelle
- Présence de bandes oligoclonales spécifiques du LCR

**6) Concept de « No better explanation »**

En pratique courante le diagnostic de SEP repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques et sur le concept de « no better explanation ». Il est en effet primordial, avant de conclure à une SEP, d'exclure les diagnostics différentiels pouvant mimer cliniquement et iconographiquement cette pathologie. (72)

Ainsi en 2006 Charil propose une démarche diagnostique pondérée en fonction de l'IRM cérébrale. (73) Il conseille de rechercher non seulement les critères diagnostiques positifs IRM (à l'époque critères McDonald 2005), mais également la présence de drapeaux rouges tels qu'une IRM cérébrale normale réfutant en première intention une SEP, la présence de lésions symétriques, extensives ou encore hémorragiques (*cf annexe 2*). Au total, si l'IRM cérébrale remplit les critères de SEP et qu'il n'existe pas de drapeaux rouges, aucun autre test n'est nécessaire. Par contre, s'il existe des drapeaux rouges le diagnostic de SEP ne peut être retenu que si les tests additionnels ne sont pas en faveur d'une autre pathologie. En effet dans ce cas de figure, il faut rechercher en priorité des diagnostics différentiels. En cas de résultats équivoques, il propose de répéter l'IRM et les tests biologiques dans le cadre d'un suivi expectatif de « wait and see ».

Les diagnostics différentiels sont représentés principalement par les maladies du spectre de la neuromyéélite optique et les maladies systémiques à expression centrale dans le cadre des formes récurrentes rémittentes, qui seront détaillées par la suite. Dans les formes primaires progressives, les diagnostics différentiels sont nombreux : génétiques (paraparésies spastiques héréditaires, adrénoleucodystrophie), infectieux (HTLV-1, VIH), métaboliques (carence en cuivre, en B12), etc. (74)

## *C- Traitement de la SEP*

### **1) Traitement de la poussée : corticothérapie**

Le traitement de la poussée repose sur la corticothérapie, le plus souvent sous forme de perfusion intraveineuse de méthylprednisolone à forte dose (500 à 1000 mg par jour) pendant 3 à 5 jours. (75) Cela permet l'accélération de la récupération des symptômes et la limitation des séquelles. Chez un patient avec une forme sévère ne répondant pas aux corticostéroïdes, il faut envisager les échanges plasmatiques.

### **2) Traitement de fond**

Les traitements de fond modifient l'évolution de la SEP par la suppression ou la modulation de la fonction immunitaire. Ils exercent une activité anti-inflammatoire principalement dans la phase de poussée de la SEP, réduisent le taux de pouss, l'accumulation des lésions IRM et stabilisent, retardent et, dans certains cas, améliorent modestement le handicap.

#### ***a- Traitement de première ligne***

Actuellement en France, nous disposons de 4 traitements de première ligne, qui divergent par leur fréquence de prise ainsi que la voie d'administration (orale, sous-cutanée ou intra-musculaire). Le profil de tolérance des traitements est globalement bon, que ce soit les immunomodulateurs (Interféron  $\beta$  et Acétate de glatiramère) comme les immunosuppresseurs (Diméthylfumarate et Teriflunomide). (76)

En revanche, ces traitements de première ligne ne garantissent pas un contrôle suffisant de la maladie chez tous les patients. En effet, sous traitement immunomodulateur injectable, le risque de poussée clinique est évalué entre 55 et 80%. (77)

#### ***b- Traitement de seconde ligne***

Chez ces patients présentant des formes plus sévères de SEP, 3 traitements de seconde ligne ont l'AMM en France : le Natalizumab, le Fingolimod et l'Ocrelizumab. (76)

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. Il est très efficace pour réduire les rechutes et ralentir la progression de la maladie chez les patients atteints de SEP-RR par rapport au placebo ou à l'interféron, avec une réduction du taux annualisé de poussée de 68% et de l'activité IRM de 83%. (78) Il est généralement bien toléré ; cependant, le traitement à long terme comporte un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Le fingolimod est un traitement immunosuppresseur par voie orale, qui présente lui aussi une grande efficacité sur la réduction du taux de poussée (de 55% environ) et de l'activité IRM (de 80%). Il existe un risque de rebond à l'arrêt.

L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui s'est avéré très efficace pour limiter les nouvelles poussées et la progression silencieuse de la SEP et pour réduire la progression du handicap. (79) Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui semble avoir une efficacité similaire dans la SEP, est largement utilisé en pratique courante, mais n'a jamais reçu l'AMM dans la SEP.

### ***c- Troisième ligne***

En 3<sup>ème</sup> ligne, des traitements nettement plus agressifs tels que la Mitoxantrone, l'Alemtuzumab ou la Cladribine peuvent être utilisés.

### **3) Traitement symptomatique**

La prise en charge du handicap passe par une rééducation kinésithérapeutique adaptée, ainsi que par un traitement de la spasticité reposant aussi sur le Baclofène ou l'injection de toxine botulique, et sur la prise en charge de la douleur.

### III) Neuromyélie optique à anticorps anti-AQP4

#### *A- Épidémiologie et mode évolutif*

La Neuromyélie Optique (NMO) est une autre maladie inflammatoire démyélinisante sévère du système nerveux central, beaucoup plus rare que la SEP. (80) Elle touche de manière préférentielle les populations non caucasiennes, dans lesquelles la SEP est rare, même si toutes les populations semblent touchées. On retrouve une surreprésentation des populations d'Asie de l'Est, et les patients d'origine africaine semblent présenter des formes plus graves. (81)

Elle touche de façon nettement prédominante les femmes, avec un ratio de 8 à 9 femmes pour un homme. Le début est plus tardif que la SEP, se déclarant classiquement vers 40 ans. Les patients atteints de neuromyélie optique ont fréquemment d'autres maladies auto-immunes associées (en particulier le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Goujerot-Sjögren ou encore la myasthénie). (82,83)

La première description évoquait une atteinte monophasique associant une NORB sévère bilatérale et une myélie, par E. Devic et F. Gault en 1984 (84), et devient connue sous le nom de maladie de Devic par la suite. Le mode évolutif a par la suite été mieux précisé : elle débute toujours par une poussée initiale, par la suite 85% des patients vont avoir une évolution récurrente avec de nouvelles poussées, tandis que 15% d'entre eux auront une évolution purement monophasique. Une évolution secondairement progressive est très inhabituelle. (81)

#### *B- Atteintes cliniques évocatrices*

La maladie de Devic atteint avec prédilection le nerf optique et la moelle épinière, avec des tableaux sévères de névrite optique ou de myélie, qui vont être souvent synchrones. Certaines présentations cliniques sont particulièrement évocatrices d'une NMO (81).

La myélie transverse complète est une des présentations les plus typiques, avec un handicap clinique sévère, associant une para- ou tétraparésie et des troubles vésicosphinctériens. (18) La clinique de cette atteinte a été décrite dans la partie introduction. Elle est inaugurale d'une NMO dans 50% des cas, et dans 10% des cas sera associée d'emblée à une névrite optique.

L'autre présentation typique fréquente est la névrite optique bilatérale et sévère, avec une baisse d'acuité visuelle séquellaire importante, une atteinte du chiasma optique et qui provoque un déficit altitudinal du champ visuel (85). 35% des patients débiteront une maladie de Devic de cette manière.

Plus rare mais très évocateur, on peut retrouver un syndrome de l'area postrema, associant hoquets et nausées ou vomissements incoercibles.(86,87)

Les autres tableaux typiques sont l'atteinte hypothalamique de type syndrome inapproprié de sécrétion d'hormone antidiurétique (SIADH), le syndrome diencephalique aigu avec narcolepsie ou le syndrome encéphalitique.

## *C-Examens paracliniques*

### **1) IRM**

L'IRM du nerf optique et de la moelle épinière va généralement retrouver un œdème et une perte de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, alors que l'IRM cérébrale sera le plus souvent normale ou aspécifique. (19)

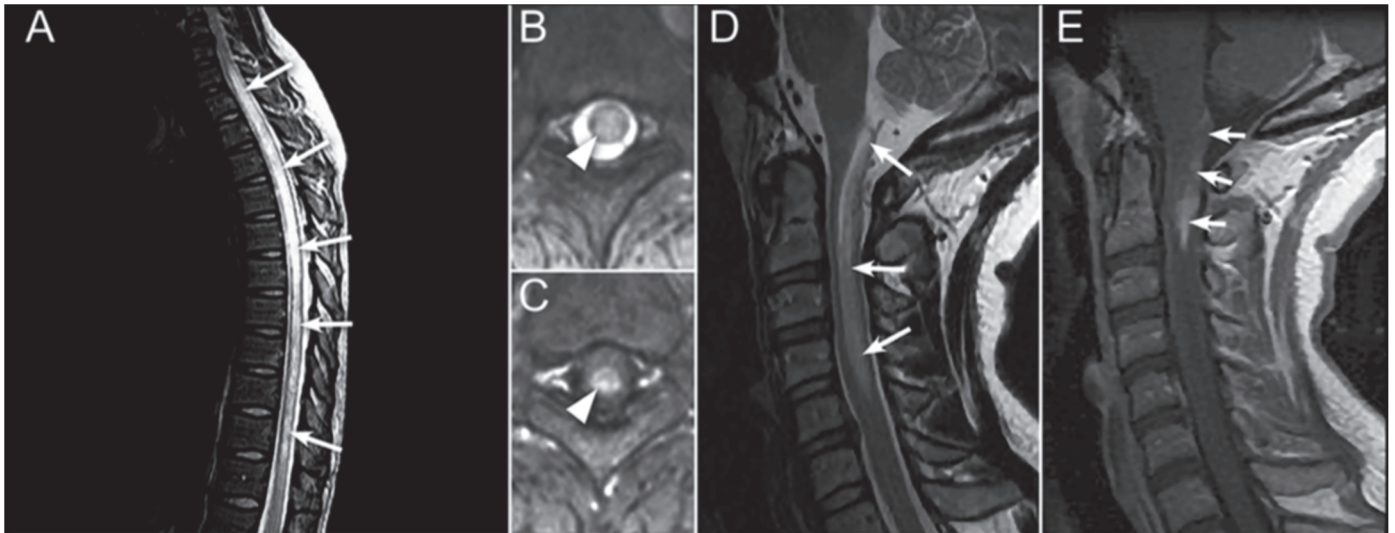
#### ***a- IRM médullaire***

L'IRM médullaire révèle typiquement des lésions de myélite étendues transversalement et longitudinalement, sur trois segments vertébraux contigus ou plus. Ces lésions ont une répartition centro-médullaire avec un respect de la périphérie de la moelle (plus de 70 % de la lésion se trouve dans la substance grise centrale), contrairement aux myélites de SEP. (88,89) Leur localisation principale est cervico-thoracique ou thoracique haute. (90) L'extension d'une lésion cervicale au tronc cérébral est caractéristique.

A la phase aiguë, on retrouve donc un hypersignal en pondération T2 sagittale (séquences standard en pondération T2, densité de protons ou STIR), avec un rehaussement de la lésion au gadolinium sur les séquences T1. On peut voir un hyposignal central sur les séquences T1. Un œdème médullaire est fréquent. Il est possible de voir une nécrose ou une cavitation de la moelle suite à une lésion de NMO.

(17,90) Des petites lésions très hyper-intenses en T2 appelées « bright spotty lesions » ont été décrites comme caractéristiques de la NMO. (91)

A la phase chronique, on peut voir apparaître une atrophie cordonale étendue longitudinalement, et une persistance de l'hypersignal T2. (89)



*Figure 3 : Myélites typiques d'une NMO , d'après Wingerchuk et al (19)*

*Myélite transverse étendue longitudinalement, impliquant ici la majeure partie de la moelle épinière thoracique (flèches), avec une prédilection pour la moelle centrale, comme le montre l'IRM axiale. On voit sur la figure E une extension de la myélite cervicale à la moelle allongée, caractéristique de la NMO.*

### ***b- IRM du nerf optique***

La mise en évidence d'un hypersignal T2 ou d'un rehaussement T1 au gadolinium du nerf optique ou du chiasma optique, avec typiquement une atteinte bilatérale du nerf, une prédominance postérieure ou des lésions étendues, est évocatrice d'une NMO.



### ***c- IRM cérébrale***

L'IRM cérébrale dans la maladie de Devic est souvent normale, ou retrouve des lésions en hypersignal T2 qui seront aspécifiques ou encore impossibles à distinguer des lésions de la SEP. (92,93) Celles-ci sont souvent cliniquement silencieuses.

Cependant, certaines anomalies cérébrales observées par IRM semblent être spécifiques à la NMO, en particulier dans les zones riches en aquaporine 4. Ainsi, les lésions de la moelle allongée (en particulier area postrema), les lésions périépendymaires étendues, de l'hypothalamus ou du thalamus, seront évocatrices de NMO. Au niveau de la substance blanche sous-corticale ou profonde, un aspect évocateur est celui de lésions larges et confluentes, parfois pseudo-tumorales. On peut aussi retrouver des lésions longues et diffuses du tractus cortico-spinal ou du corps calleux.

## **2) Ponction lombaire**

L'analyse du LCR est une aide au diagnostic de NMO en permettant d'éliminer les diagnostics différentiels. (94)

Les bandes oligoclonales d'IgG restreintes au LCR, une caractéristique de la SEP, sont absentes chez la plupart des patients (bien qu'elles puissent être détectées de façon transitoire au moment d'une poussée). L'absence de BOC est donc en faveur du diagnostic de NMO alors que la présence de celles-ci est un drapeau rouge. (19)

Une pléiocytose du LCR est présente dans environ 35 à 50 % des cas (souvent minime, avec une médiane de 19 cellules/ $\mu$ l dans l'étude de Jarius et al de 2015 (94), et retrouve régulièrement des neutrophiles, des éosinophiles, des lymphocytes activés ou des plasmocytes.

La protéinorachie et le taux de lactate du LCR est corrélé à l'activité de la maladie ainsi qu'à la longueur des lésions médullaires.

### **3) Anticorps anti-AQP4**

Malgré les nombreuses différences cliniques et paracliniques entre la SEP et la NMO, le lien entre ces deux maladies a été longtemps controversé. C'est la découverte de l'anticorps NMO-IgG en 2004 par Lennon et ses collègues qui a permis une avancée importante dans la compréhension de la neuromyéélite optique. (95)

Cet auto-anticorps spécifique de la NMO est dirigé contre l'aquaporine-4 (AQP4), un canal hydrique prédominant du système nerveux central, densément exprimé sur les pieds terminaux des astrocytes. L'anticorps AQP4 a été validé non seulement comme marqueur hautement spécifique de la NMO, mais aussi comme facteur pathogène. (96)

En dehors de la NMO, certains patients souffrant d'une névrite optique récurrente ou d'une myéélite longitudinale extensive récurrente seule sont également souvent positifs pour l'anticorps AQP4. En 2007, le terme de " troubles du spectre de la NMO " (NMOSD) a été introduit pour inclure les patients séropositifs aux IgG-AQP4 présentant des formes limitées ou inaugurales de NMO, avec un risque élevé de futures poussées.

Les critères diagnostics de NMO sont plus stricts chez les patients séronégatifs pour l'anticorps anti-AQP4. Ces patients sont plus fréquemment des hommes, plus jeunes et avec une présentation clinique moins sévère (97,98), avec des données plus récentes suggérant que ces patients présentent des anticorps dirigés contre la glycoprotéine de l'oligodendrocyte de la myéline (MOG), et ce jusqu'à 42% d'entre eux. (99,100) Cela sera détaillé dans un second temps dans la partie sur la pathologie associée aux anticorps anti-MOG.

### ***D- Critères diagnostiques***

Les critères diagnostiques actuels de NMO ont été proposés en 2015 par l'équipe de Wingerchuk (réévaluation des critères de 2006) (19).

En cas de positivité des anticorps anti-AQP4, le diagnostic de NMO requiert uniquement une atteinte clinique caractéristique parmi les 6 suivantes (cf. partie clinique) : les deux principales étant la névrite optique et la myéélite transverse longitudinalement étendue, les quatre autres étant le syndrome de l'area postrema, le

syndrome du tronc cérébral, le syndrome diencephalique (avec SIADH ou narcolepsie) associé à une atteinte diencephalique à l'IRM, et pour finir une atteinte cérébrale symptomatique avec des lésions typiques de NMO à l'IRM cérébrale.

En revanche, en l'absence de mise en évidence des anticorps anti-AQP4, le diagnostic positif de NMO est plus strict. En effet, les patients doivent présenter au moins deux atteintes cliniques caractéristiques parmi les six décrites ci-dessus, pour mettre en évidence une dissémination dans l'espace avec l'atteinte de différentes régions neuro-anatomiques. Au moins l'un des événements cliniques doit être l'une des 3 caractéristiques cliniques les plus courantes des NMO : névrite optique, myélite transverse ou syndrome de l'area postrema. En parallèle, l'IRM doit retrouver des lésions spécifiques de NMO.

Dans tous les cas, le diagnostic sera posé après exclusion des différents diagnostics différentiels.

### *E- Drapeaux rouges orientant vers des diagnostics différentiels*

Aucune caractéristique clinique ou paraclinique n'est exclusive, mais certaines sont considérées comme des drapeaux rouges qui doivent faire rechercher la possibilité d'autres diagnostics.

Les principaux signaux d'alarme cliniques concernent l'évolution temporelle, en particulier l'évolution progressive de l'aggravation neurologique qui est très rare dans la NMO (1 % à 2 % des cas) (101). De même, la durée d'installation des symptômes peut faire discuter une étiologie diverse : une installation très rapide doit faire envisager une cause vasculaire, une aggravation très lente sur plusieurs semaines évoque plutôt une néoplasie ou une sarcoïdose. Une myélite transverse partielle, surtout si elle n'est pas associée à une lésion extensive en longueur, est peu évocatrice de NMO.

Sur le plan paraclinique, la présence de BOC doit faire discuter le diagnostic (présentes dans moins de 20% des NMO contre plus de 80% des SEP).

La présence de certaines comorbidités associées à des syndromes neurologiques pouvant mimer une NMO est aussi un drapeau rouge : maladies auto-

immunes systémiques comme la sarcoïdose, une infection chronique comme le VIH ou la syphilis, ou encore un cancer.

Sur le plan de l'imagerie, une IRM cérébrale normale ou la détection de lésions non spécifiques de la substance blanche était un critère important au diagnostic de NMO.

Il a pourtant été démontré que les lésions évocatrices de SEP à l'IRM n'excluent pas le diagnostic de NMO bien qu'elles restent un drapeau rouge. En effet une étude longitudinale sur 44 patients porteur d'une NMO, a montré que jusqu'à 16% des patients remplissent les critères IRM de SEP selon Barkhof. (102)

## *F- Traitement et prise en charge*

Le pronostic de cette pathologie est sévère au niveau fonctionnel avec parfois même un engagement du pronostic vital notamment en cas de myélite cervicale transverse fulminante. De nombreux patients présentent un handicap permanent et sévère après le tout premier épisode. (81) C'est pourquoi une identification précoce pour une prise en charge rapide est primordiale.

### **1) Traitement de la poussée**

La prise en charge des poussées consiste en un traitement précoce par corticostéroïdes, généralement 1000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant au moins 3 à 5 jours, suivi de prednisone par voie orale avec diminution progressive sur une période de 2 à 6 mois. (103)

En cas de non réponse au traitement par corticoïdes intraveineux, il est préconisé la mise en place d'échanges plasmatiques, généralement 5 à 7 échanges sur une période de 2 semaines. Ils se sont montrés efficaces, y compris dans le cadre d'un essai clinique randomisé en double aveugle chez des patients atteints d'une maladie démyélinisante grave, bien que ne ciblant pas spécifiquement la NMO. (104–106)

L'efficacité thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'une rechute de NMO n'a pas été démontrée.

## **2) Traitement de fond : Prévention des poussées**

Compte tenu des mécanismes médiés par anticorps, le traitement de la NMO repose sur des traitements immunosuppresseurs. Cependant, il n'existe essentiellement des études que sur de petits échantillons de patients sur le rôle des différentes thérapies immunosuppressives.

Les trois traitements utilisés jusqu'à maintenant en première ligne (107) et qui ont montré une efficacité dans la NMO sont l'Azathioprine (108–110), le Rituximab (111–114) et le Mycophénolate mofétil. L'étude de Torres (115) comparant ces 3 traitements retrouvait une efficacité moindre sur la diminution du taux annuel de poussées sous Azathioprine que sous Rituximab et Mycophenolate Mofetil.

Le Rituximab tend à être le traitement le plus utilisé actuellement devant une efficacité prouvée dans de nombreuses études et une bonne tolérance. Il a été récemment validé par un essai randomisé contre placebo. (116)

En seconde ligne peuvent être aussi utilisés le méthotrexate, la prednisone et la mitoxantrone, avec une efficacité démontrée sur des séries de cas.

Il existe aujourd'hui d'autres perspectives thérapeutiques avec les anticorps monoclonaux. (117,118) En effet en dehors du Rituximab, d'autres anticorps monoclonaux ont montré une efficacité dans la NMO, tels que l'anti-CD19 (inébilizumab), les anti-récepteur de l'IL-6 (tocilizumab ou sartralizumab), l'anti-complément C5 (eculizumab,) et l'anti-aquaporine 4 non pathogène (aquaporumab). En pratique, 3 d'entre eux ont prouvé leur efficacité dans des essais randomisés contre placebo: l'eculizumab (qui est l'unique traitement approuvé par la FDA)(119), le sartralizumab et l'inebilizumab.

Il est important de noter que plusieurs médicaments classiques de la SEP semblent inefficaces voire même facteurs d'aggravation la NMO. Parmi-eux, l'interféron- $\beta$  (120,121), le Natalizumab et le Fingolimod (122), qui sont donc à contre-indiquer chez tout patient atteint de NMO.

## **IV) Maladies à anticorps anti-MOG (MOGAD)**

### *A- Anticorps anti-MOG : histoire et épidémiologie*

Progressivement, des études comparant des cohortes de NMO séropositives et séronégatives à l'AQP4 ont retrouvé des différences significatives chez certains des patients séronégatifs.(123) En effet, la névrite optique bilatérale ou l'association d'une névrite optique et d'une myélite simultanées, le jeune âge au moment de l'apparition et une évolution apparemment monophasique étaient plus fréquents chez les patients séronégatifs. (123,124)

Cela a relancé la recherche d'autres anticorps, et c'est ainsi qu'on a récemment mis en évidence la prévalence des anticorps anti-MOG (ciblant la glycoprotéine des oligodendrocytes de la myéline). (125) En effet, environ un tiers à un quart des patients AQP4-séronégatifs atteints d'un trouble du spectre de la neuromyérite sont positifs pour les anticorps anti-MOG. (126)

Les anticorps anti-MOG ciblent la glycoprotéine des oligodendrocytes de la myéline, exprimée sur la membrane externe de la myéline et présente uniquement dans le SNC. Historiquement, ils avaient été identifiés pour la première fois à la fin des années 1990, et avaient par la suite été étudiés dans l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) de l'enfant, où l'on a retrouvé une prévalence importante de ces anticorps. (127)

La maladie à anticorps MOG est donc une maladie auto-immune du SNC associée à un anticorps sérologique dirigé contre la MOG, ressemblant cliniquement aux troubles du spectre de la NMO en raison de la prédilection pour les rechutes de névrite optique et de myélite. Mais celle-ci diffère de la maladie de Devic sur le plan épidémiologique sur plusieurs points.

Premièrement, elle se manifeste à un âge plus précoce, avec un âge moyen de 30 ans environ. (128) Deuxièmement, elle ne présente pas de prédominance féminine significative contrairement à la NMO (sex-ratio allant de 0,4 à 2,8 femmes pour un homme). (89) Troisièmement, elle se manifeste plus fréquemment chez les Caucasiens.

## *B- Mode évolutif et pronostic*

Les patients atteints de la maladie associée aux anti-MOG ont été initialement décrits comme présentant une maladie monophasique (129), en particulier chez les patients perdant leur séropositivité avec le temps. Cependant, des études plus récentes avec un suivi plus prolongé ont révélé une forte proportion de patients présentant une maladie récurrente. Par exemple dans la cohorte de Jarius et al, si les patients étaient suivis pendant plus de 8 ans, 93 % d'entre eux présentaient une évolution par poussées. (89)

Le pronostic fonctionnel est meilleur que chez les patients présentant une maladie de Devic, avec une meilleure récupération, bien que certains patients puissent présenter un handicap permanent. [170,181].

## *C- Atteintes évocatrices*

### **1) Caractéristiques des myélites associées aux MOGAD**

La moitié des patients environ va présenter des poussées médullaires. (89,129–131)

Comme pour les poussées de NMO, les présentations de myélites les plus courantes sont celles de myélites transverses complètes, associant une paraparésie, des symptômes sensitifs bilatéraux et une atteinte sphinctérienne. Une présentation sous forme de myélites focales est aussi possible. (90)

Il existe dans la pathologie associée aux anticorps anti-MOG une prédilection pour la localisation des lésions au niveau du cône médullaire, ce pourquoi les troubles vésico-sphinctériens ou les troubles de l'érection sont présents chez environ 70 % des patients.

A l'IRM, les myélites sont étendues longitudinalement (>3 segments vertébraux), avec des lésions touchant de manière importante la substance grise centrale, un œdème médullaire à la phase aiguë. L'anomalie de signal T2 peut être limitée à la substance grise, formant un signe "H" caractéristique sur les images axiales.(132) Les lésions sont hyper-intenses sur les séquences pondérées T2, iso-

ou hypo-intenses en T1, et il existe un rehaussement au gadolinium en phase aiguë jusqu'à 70% des cas. Ces lésions sont similaires aux myélites associées aux anticorps anti-AQP4, bien qu'elles n'entraînent en général pas de nécrose médullaire. (90)



*Figure 4 : Myélites typiques d'une MOGAD, d'après Sato et al. (133)*

*Myélites transverses récurrentes étendues longitudinalement avec prise de contraste annulaire à la jonction thoraco-lombaire.*

## **2) Autres manifestations cliniques typiques et corrélation IRM**

Il existe fréquemment une combinaison d'une névrite optique unilatérale ou bilatérale associée à une myélite transverse longitudinale, à une atteinte du tronc cérébral et parfois parenchymateuse.

- **Névrite optique**, fréquemment simultanément bilatérale. C'est le symptôme le plus fréquent de la maladie (dans l'étude prospective de Jarius et al, 88% des patients ont présenté au moins une poussée aiguë de névrite optique contre 56% avec au moins une poussée de myélite). (134)



Celle-ci est sévère avec une baisse d'acuité visuelle importante à la phase aiguë, mais la récupération est plus complète et plus rapide que dans la maladie de Devic, avec une meilleure acuité visuelle à long terme. La sensibilité aux corticostéroïdes est également meilleure. (135)

En IRM, on retrouve des lésions longitudinales du nerf optique, avec une prise de contraste particulière au niveau de la gaine du nerf péri-optique, qui s'étend aux tissus mous environnants. (17)

- **Atteinte du tronc cérébral**, retrouvée chez un tiers des patients. (130) Celle-ci peut se manifester cliniquement par des nausées et des vomissements incoercibles associés à une atteinte de l'area, une ophtalmoplégie internucléaire, une dysarthrie, une dysphagie, etc.
- **Au niveau cérébral**, la maladie à anticorps anti-MOG peut se présenter sous la forme d'une **encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)**. L'ADEM est une maladie démyélinisante monophasique à médiation immunitaire qui touche principalement les enfants en réponse à une infection ou une vaccination antérieure. (136) Les patients atteints d'ADEM présentent généralement des symptômes non spécifiques, notamment des céphalées, des vomissements, de la somnolence, de la fièvre et des troubles de la vigilance. Sur le plan radiologique, on retrouve à l'IRM des lésions cérébrales bilatérales larges et floues.

Il existe une relation émergente entre la maladie à anticorps anti-MOG et l'ADEM. En effet, chez les enfants ayant présenté une ADEM, le taux de positivité des anticorps anti-MOG est élevé, et varie selon les études (de 40 à 58%). (127) Chez ces enfants, on a retrouvé une prévalence de 90 % de myélites transverses longitudinales associées à l'ADEM (90)

Sur le plan pronostic, l'association des anticorps anti-MOG à l'ADEM laisse généralement présager un meilleur résultat clinique et radiographique. Cependant, en cas de séropositivité MOG persistante, une rechute est hautement probable.

## *D-Diagnostic positif*

En 2018, Jarius et ses collègues ont proposé les premiers critères diagnostics de la maladie associée aux anticorps anti-MOG, qu'ils nomment MOG-EM pour *MOG associated encephalomyelitis*. (137)

Ces critères sont les suivants, le patient devant tous les remplir :

- Atteinte monophasique récidivante donnant les symptômes suivants : Névrite optique, myélite, atteinte du tronc cérébral ou encéphalite, ou toute combinaison de ces symptômes
- Résultats IRM ou électrophysiologiques (PEV chez les patients présentant une névrite optique isolée) compatibles avec une démyélinisation du SNC
- Séropositivité des anticorps anti-MOG dans le sérum ou le LCR

## *E- Prise en charge thérapeutique*

### **1) Traitement à la phase aiguë**

Les patients séropositifs aux anticorps anti-MOG répondent rapidement aux corticoïdes et aux échanges plasmatiques à la phase aiguë (134), mais ont tendance à rechuter rapidement après le retrait ou l'arrêt des corticoïdes. (135,138) Il est donc recommandé de réduire lentement la dose de stéroïdes pour minimiser les risques de rechute précoce, en plus d'une surveillance étroite lors de l'arrêt.

### **2) Traitement de fond**

Chez les patients adultes, la séropositivité persistante après le traitement initial et la résolution clinique est l'une des principales raisons d'envisager une immunosuppression à long terme (128), notamment le Mycophénolate (139), l'Azathioprine ou le Rituximab (140). La signification de ce résultat est moins claire chez les patients pédiatriques atteints d'ADEM et présentant une persistance d'anticorps anti-MOG sériques. A l'heure actuelle, il existe une absence de consensus concernant le traitement de la maladie associée aux anticorps anti-MOG.

## V) Une entité émergente : le NMOSD séronégatif

### 1) Introduction

Nous avons donc vu que la classification des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) de 2015 (19) souligne le rôle central des biomarqueurs dans le diagnostic, avec les anticorps anti-AQP4 (NMOSD<sup>AQP4+</sup>). Il a été mis en évidence par la suite qu'en cas de négativité de ces derniers, 20 à 25 % des patients présentant une symptomatologie de NMOSD seront séropositifs aux anticorps anti-MOG (NMOSD<sup>MOG+</sup>), avec des caractéristiques pathologiques différents.

En revanche, il reste une partie de ces patients qui resteront séronégatifs à la fois pour les anticorps anti-MOG et anti-AQP4, malgré des tests immunologiques approfondis. Ces patients sont donc doublement séronégatifs, appelés NMOSD séronégatifs (NMOSD<sup>NEG</sup>), et pourraient constituer une entité à part entière au sein des NMOSD. (124)

Nous discutons les caractéristiques de ces patients NMOSD<sup>NEG</sup>, sous réserve d'un manque de données dans la littérature à l'heure actuelle. Ceci peut s'expliquer en partie par la rareté de l'affection, mais surtout par la découverte très récente des anticorps anti-MOG dans le NMOSD, et donc par l'inclusion dans la plupart des études des patients positifs aux anti-MOG dans ce sous-groupe « séronégatif ».

### 2) Caractéristiques démographiques

Selon les études, la proportion de patients NMOSD<sup>NEG</sup> au sein de la population des NMOSD est d'environ 16 à 40%. (126,141)

Sur le plan démographique, il semblerait que le sex-ratio soit assez équilibré, contrairement à la maladie de Devic, avec un âge de début autour de 40 ans. Les patients présentent moins fréquemment de comorbidités auto-immunes ou d'autres anticorps que chez les patients NMOSD<sup>AQP4+</sup>. (133)

### 3) Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, il n'existe aujourd'hui que des hypothèses. Il a été suggéré que des anticorps anti-AQP4 à faible titre pourraient être présents (98) ou bien d'autres auto-anticorps, non encore découverts.

#### **4) Clinique**

La maladie se présente le plus souvent par une névrite optique (30-60%), qui est généralement bilatérale (bien que moins fréquemment que dans les MOGAD).

On retrouve fréquemment une myélite, se manifestant généralement par une myélite transverse complète longitudinalement étendue.

De nombreux patients atteints de NMOSD<sup>NEG</sup> présentent le syndrome classique de Devic (environ 25 % des patients, selon l'étude), caractérisé par une névrite optique associée à une myélite de façon concomitante, alors qu'une telle présentation clinique est rare chez les patients séropositifs aux anti-AQP4. (141)

Un syndrome de l'area postrema est possible mais moins fréquent qu'en cas de séropositivité aux anti-AQP4.

#### **5) Évolution**

La proportion de patients présentant une évolution monophasique ou récurrente n'est pas claire, car elle dépend de la durée du suivi et du nombre de patients recevant un traitement immunosuppresseur. Cependant, toutes les études ont montré que le NMOSD<sup>NEG</sup> semble avoir plus souvent une évolution monophasique.(126) A long terme, les patients semblent avoir un handicap assez sévère, similaire aux patients NMOSD<sup>AQP4+</sup>, avec une faible récupération motrice et visuelle et des scores EDSS plus élevés que les patients NMOSD<sup>MOG+</sup>. (133,141)

#### **6) Paraclinique**

L'analyse du LCR retrouve fréquemment une pléiocytose souvent neutrophile, et peut retrouver des BOC dans environ 20 % des cas.

Au niveau des données IRM, très peu d'études ont comparé les patients AQP4+, MOG+ et double-séronégatifs selon la définition de 2015 de la neuromyérite optique.

Aucune différence n'a été trouvée en termes de caractéristiques IRM cérébrale (133), qui est généralement normale, mais peut parfois montrer des lésions non spécifiques, bien que plus souvent chez les patients NMOSD<sup>NEG</sup> que chez les patients NMOSD<sup>MOG</sup>. L'IRM médullaire montre des myélites surtout localisées dans les régions cervico-thoraciques. (133) Néanmoins la longueur des lésions reste similaire aux autres types de NMOSD, souvent étendues sur plus de 3 segments vertébraux.

## **VI) Myélites liées aux maladies inflammatoires systémiques**

### ***A- Le syndrome de Goujerot- Sjögren***

#### **1) Généralités**

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune systémique chronique, caractérisée par des infiltrations lymphocytaires dans les glandes sécrétrices (salivaires et lacrymales), entraînant un syndrome sec buccal et oculaire. Il touche généralement les femmes d'âge moyen à avancé. Le syndrome de Sjögren peut apparaître seul (SS primaire) ou exister avec une autre maladie auto-immune (SS secondaire). (142,143)

Le syndrome de Sjögren peut donner des manifestations neurologiques extraglandulaires, avec une atteinte du système nerveux périphérique plus fréquente que celle du système nerveux central. (144)

Un large éventail de manifestations du système nerveux central (SNC) peut se produire, y compris la névrite optique et la myélite. (143–145) La prévalence précise des manifestations neurologiques dans le SS n'est pas claire, et a été rapportée comme allant de 8,5 % à 70,0 % (144) ; cette grande divergence pouvant être liée à l'inclusion ou à l'exclusion des troubles psychiatriques et cognitifs.

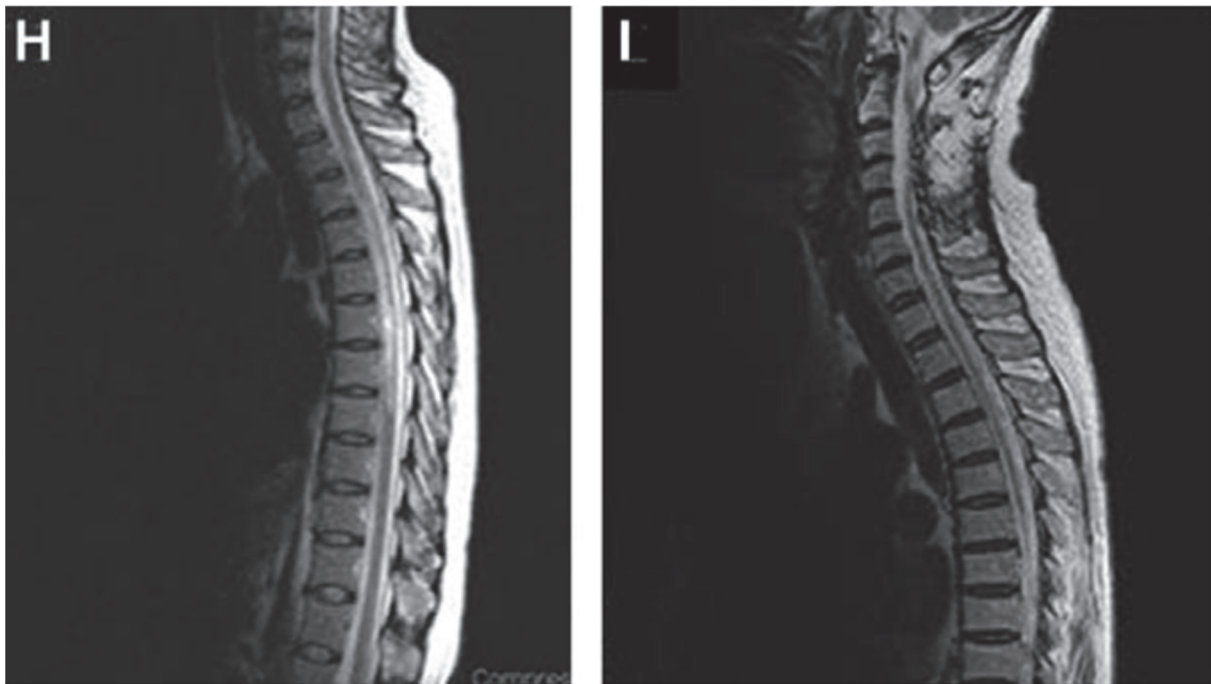
#### **2) Caractéristiques des myélites dans le syndrome de Sjögren**

L'atteinte de la moelle peut se produire chez 20 à 35 % des patients atteints de SS et peut constituer la présentation initiale de la maladie chez environ 20 % d'entre eux. (142)

Cette atteinte médullaire se produit soit sous la forme d'une myélite aiguë (dans 40% des cas environ), soit sous celle d'une myélopathie progressive avec un tableau de paraparésie d'installation progressive (dans plus de la moitié des cas).

A l'IRM médullaire, les lésions ont tendance à affecter la moelle cervicale et sont souvent étendues longitudinalement. (146)

Il existe généralement une faible réponse au traitement par stéroïdes dans ces myélites, bien que d'autres manifestations du SS au niveau du SNC y répondent. Le Cyclophosphamide intraveineux peut être efficace. (145)



*Figure 5 : Myélites dans le cadre d'un syndrome de Sjögren, d'après Kim et al. (146), avec une myélite thoracique étendue longitudinalement (H), et une atrophie de l'ensemble du cordon médullaire à distance de multiples attaques (I).*

### **3) Autres examens paracliniques**

Le LCR révèle typiquement une pléiocytose, une légère augmentation des protéines et un indice d'IgG légèrement élevé. Des OCB ont été retrouvés chez environ 30 % des patients atteints de SS.

La séropositivité aux anticorps SS-A (anti-Ro) ou SS-B (anti-La) n'est pas obligatoire pour le diagnostic du SS, car seulement 21 % des patients atteints de SS primaire et de manifestations neurologiques présentent une telle séropositivité.(145)

L'IRM cérébrale retrouve souvent des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche, et de façon moins fréquente des lésions des noyaux gris centraux ou du corps calleux sont visualisées. (145)

#### **4) Comorbidité avec la NMOSD**

Ces dernières années, avec l'émergence des nouveaux biomarqueurs que sont les anticorps anti-MOG et anti-AQP4, le lien entre la myélite du syndrome de Sjögren et les troubles du spectre NMO s'est posé. Kim et ses collègues ont décrit en 2009 (146) une série de 8 patients présentant des myélites récidivantes dans un contexte de syndrome de Sjögren. Tous présentaient des lésions étendues de la moelle, des taux de rechute annuels élevés et une faible réponse au traitement par stéroïdes. Sur les huit patients, 7 répondaient aux critères diagnostiques révisés de la NMO, et 4 patients étaient séropositifs aux anticorps anti-AQP4 sur les 5 patients testés. Il existe donc une confusion diagnostique avec entre ces maladies. De même, un cas de séropositivité aux anticorps anti-MOG dans un contexte de myélite chez un patient porteur d'un syndrome de Sjögren a été décrit récemment. (147)

## *B- Le Lupus Érythémateux Disséminé (LED)*

### **1) Généralités**

Le LED est une maladie systémique auto-immune. Sa présentation clinique est hétérogène, peut toucher un ou plusieurs organes, notamment la peau, les reins, les articulations et le système nerveux, et suivre une évolution chronique ou une évolution par poussées et rémissions.

Le lupus est plus fréquent chez les femmes et chez les personnes d'origine ethnique non blanche. (148)

En raison de la multitude de présentations, de manifestations et d'anomalies sérologiques chez les patients atteints de LED, le diagnostic peut être difficile à établir.

D'après les recommandations de l'American College of Rheumatology (149), le diagnostic du LED requiert au moins 4 des 11 caractéristiques suivantes : rash malaire en ailes de papillon, éruption de lupus discoïde, photosensibilité, ulcérations orales ou nasopharyngées, polyarthrite non érosive, pleurésie ou péricardite, atteinte rénale (protéinurie > 0.5 gramme par 24 heures ou cylindres urinaires), atteinte neuropsychiatrique (convulsions ou psychose), anomalies hématologiques (anémie hémolytique, leucopénie, lymphopénie ou thrombopénie), anomalies immunologiques (titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, d'anticorps anti-Sm ou présence d'anticorps antiphospholipides, sérologie syphilitique dissociée ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM) et taux anormal d'anticorps anti-nucléaires.

### **2) Myélites et lupus**

Bien que les manifestations neuropsychiatriques du lupus soient courantes, la myélite ne représente que 1 à 3 % des patients. (150–152) La myélite du lupus est une affection grave qui laisse présager un mauvais pronostic.

La myélite liée au lupus est plus fréquente chez les patients jeunes et d'âge moyen, et a tendance à se manifester au stade précoce du diagnostic (dans les 5 premières années). (153) Elle peut être la première manifestation clinique chez près de la moitié des patients. Elle va être récurrente dans 21% à 55% des cas. (154,155)



La myélite peut être accompagnée d'une névrite optique ou d'une atteinte du tronc cérébral dans le lupus, imitant la SEP ou les troubles du spectre NMO, représentant une source importante de confusion diagnostique. Dans l'étude de Zhang et al de 2020 (153), portant sur 45 patients ayant présenté des myélites transverses lupiques, les auteurs mettent en évidence un lien important avec les troubles du spectre NMO. En effet, 22 de ces patients répondaient aux critères cliniques et radiologiques de NMOSD. Sur ces 22 patients, 11 d'entre eux étaient séropositifs aux anticorps anti-AQP4, et il était mis en évidence des différences significatives des caractéristiques de la maladie entre les patients ayant des myélites lupiques seules ou associées à une NMOSD. Comparés aux patients ne rentrant pas dans le cadre des NMOSD, ces 22 patients avaient une plus faible incidence de symptômes typiques du LED (par exemple, éruption cutanée et sérite) et des taux plus faibles d'hypocomplémentémie et de présence d'anti-ADN natif et d'anti-Sm. Le lupus et la NMOSD ont donc tendance à être des comorbidités.

Sur le plan clinique : une courte période de symptômes prodromiques (céphalées et fébricule entre autre) peut annoncer l'apparition d'une myélite, avec un dysfonctionnement important de la vessie.(154)

Les manifestations cliniques les plus fréquentes associent des troubles sensitifs, un déficit moteur plus ou moins sévère et des troubles vésico-sphinctériens.

Sur le plan radiologique : en IRM, la présentation la plus fréquente de la myélite lupique est une lésion longitudinale hyperintense en T2, s'étendant sur plus de 3 segments vertébraux, accompagnée d'un œdème médullaire. (156,157) Dans les cas graves, la lésion implique toute la moelle épinière et s'étend dans la moelle allongée. Une proportion non négligeable de patients ne présentera aucune anomalie IRM à la phase initiale.

Sur le plan thérapeutique : actuellement, il n'existe aucune recommandation de traitement pour les myélites lupiques, mais le traitement par corticoïdes et Cyclophosphamide améliorerait le pronostic des patients.(158,159) Les rechutes sont fréquentes (50 %-60 %) pendant la diminution de la dose de corticostéroïdes, ce qui souligne la nécessité de maintenir l'immunosuppression.(160)

Sur le plan biologique : les titres d'anticorps anti-nucléaires (AAN) sériques sont élevés, ainsi que ceux des anticorps anti-ADN double brin, et on retrouve une hypocomplémentémie dans les myélites liées au LED. (160) La présence d'anticorps antiphospholipides est aussi fréquemment retrouvée en cas de myélite lupique.

Sur l'analyse du LCR, on note fréquemment une pléiocytose et une protéinorachie élevée, ainsi qu'une possible synthèse intrathécale d'IgG. La norme est l'absence de bandes oligoclonales, bien qu'elles aient été observées chez des patients séropositifs pour les anticorps anti-phospholipides. (154,155)

### **3) Syndrome des anti-phospholipides**

Le syndrome des anti-phospholipides est un trouble auto-immun systémique caractérisé par des événements thrombotiques récurrents et des fausses couches, ainsi que par une séropositivité aux anti-phospholipides (les anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique et anti-bêta-2-glycoprotéine I). Dans le cas du SAPL secondaire, la maladie coexiste avec un autre trouble auto-immun, et est particulièrement associé au lupus. (161)

La myélite est une complication très rare du SAPL, avec une prévalence inférieure à 1 %. Dans les rares cas étudiés dans la littérature, il a été décrit que l'atteinte thoracique est la plus fréquente, que l'évolution est typiquement monophasique et que la corticothérapie précoce à forte dose est efficace. (162)

## *C-La maladie de Behçet*

### **1) Généralités sur le neuro-Behçet**

La maladie de Behçet est une pathologie inflammatoire multisystémique évoluant par poussées, d'étiologie inconnue, conduisant à une inflammation périvasculaire. Elle est caractérisée par des aphtes buccaux récidivants, des ulcérations génitales, une uvéite, des lésions cutanées et une atteinte des articulations, mais pouvant impliquer d'autres organes. (163)

L'atteinte neurologique dans la maladie de Behçet (le neuro-Behçet) peut suivre ou précéder l'apparition des manifestations systémiques. Elle survient généralement au cours de la troisième ou de la quatrième décennie de vie, est plus fréquente chez les hommes et est généralement associée à une atteinte oculaire. (164) La fréquence de l'atteinte neurologique dans la maladie de Behçet varie considérablement dans la littérature, mais est d'en moyenne 9%.

L'atteinte du SNC dans le neuro-Behçet peut se faire de deux façons (165):

- Le plus souvent par le développement d'une méningo-encéphalite à médiation immunitaire, qui touche principalement le tronc cérébral, mais peut également toucher les noyaux gris centraux, le thalamus, le cortex et la substance blanche, la moelle ou les nerfs crâniens. (164)

C'est le sous-type « parenchymateux », le plus fréquent.

- Une atteinte vasculaire, se manifestant par une thrombose veineuse cérébrale, ou plus rarement par des infarctus artériels.

C'est le sous type « non parenchymateux ».

### **2) Caractéristiques des myélites dans la maladie de Behçet**

L'atteinte de la moelle a été signalée dans environ 10 % des cas de neuro-Behçet, avec une prédilection pour les étages cervical et thoracique (avec une atteinte postéro-latérale prédominante). Les patients atteints de myélite sont susceptibles de moins bien répondre au traitement que ceux qui présentent des lésions ailleurs dans le système nerveux, c'est donc une atteinte de mauvais pronostic. (166) La myélite isolée est une présentation peu courante du neuro-Behçet, alors que l'atteinte de la moelle dans le cadre du type diffus du schéma parenchymateux ne l'est pas.

A l'IRM médullaire, les lésions sont généralement étendues longitudinalement, avec des lésions multifocales non contiguës pouvant toucher jusqu'à la totalité de la moelle. Elles peuvent aussi se présenter par une lésion unique ressemblant à une plaque de démyélinisation. Un œdème médullaire et des lésions non rehaussées hyperintenses en T2 sont présents à la phase aiguë. (167)

### **3) Autres données paracliniques**

L'IRM cérébrale peut révéler des lésions hypo-T1 et hyper-T2, associées ou non à une prise de contraste. Les lésions cérébrales caractéristiques sont ponto-mésencéphaliques avec une extension thalamique (signe de la cascade), hypothalamique et aux noyaux gris centraux. (164,168) En revanche, on note une rareté des lésions périventriculaires, de l'atrophie corticale et de la névrite optique dans le neuro-Behçet, mais une possible atrophie du tronc cérébral, ce qui distingue cette maladie de la SEP. (169)

L'analyse du LCR retrouve des anomalies dans 70 à 80% des formes parenchymateuses. (164) On y trouve une hyperprotéinorachie modérée mais parfois supérieure à 1 g/L, ainsi qu'une pléiocytose souvent très importante (à prédominance neutrophile en phase aiguë puis remplacée par une lymphocytose). L'indice d'IgG peut être élevé mais les BOC sont rares. (165,166,170)

### **4) Prise en charge**

En phase aiguë, l'administration de corticostéroïdes à forte dose entraîne une amélioration chez la plupart des patients présentant un neuro-Behçet de forme parenchymateuse, avec une possible association à l'Azathioprine. (165,170)

Pour les patients présentant une évolution récurrente-rémittente ou progressive, le passage à des médicaments immunosuppresseurs plus puissants tels que le Mycophénolate, le Méthotrexate, le Cyclophosphamide, l'Azathioprine ou un anti-TNF $\alpha$  est justifié. Aucun essai contrôlé randomisé n'a été mené jusqu'à ce jour sur le traitement du neuro-Behçet.

## *D-La neuro-sarcoïdose*

### **1) Généralités**

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse multisystémique, qui touche généralement les adultes jeunes. Son incidence varie dans le monde entier mais est estimée entre 10 et 20 cas pour 100 000 habitants. Elle affecte principalement les poumons, la peau et les yeux, et il a été rapporté une atteinte neurologique (la neurosarcoïdose) dans 5 à 20 % des cas. (171,172)

Les manifestations les plus fréquentes de neurosarcoïdose sont l'atteinte des nerfs crâniens, la méningite aseptique, la neuropathie périphérique et la myopathie (173), mais elle peut aussi donner des atteintes médullaires dans environ 18% des cas. L'âge habituel d'apparition des manifestations de neurosarcoïdose est généralement plus tardif, vers 40 ans. (174) Les symptômes neurologiques sont inauguraux chez plus de la moitié des patients présentant une neurosarcoïdose.

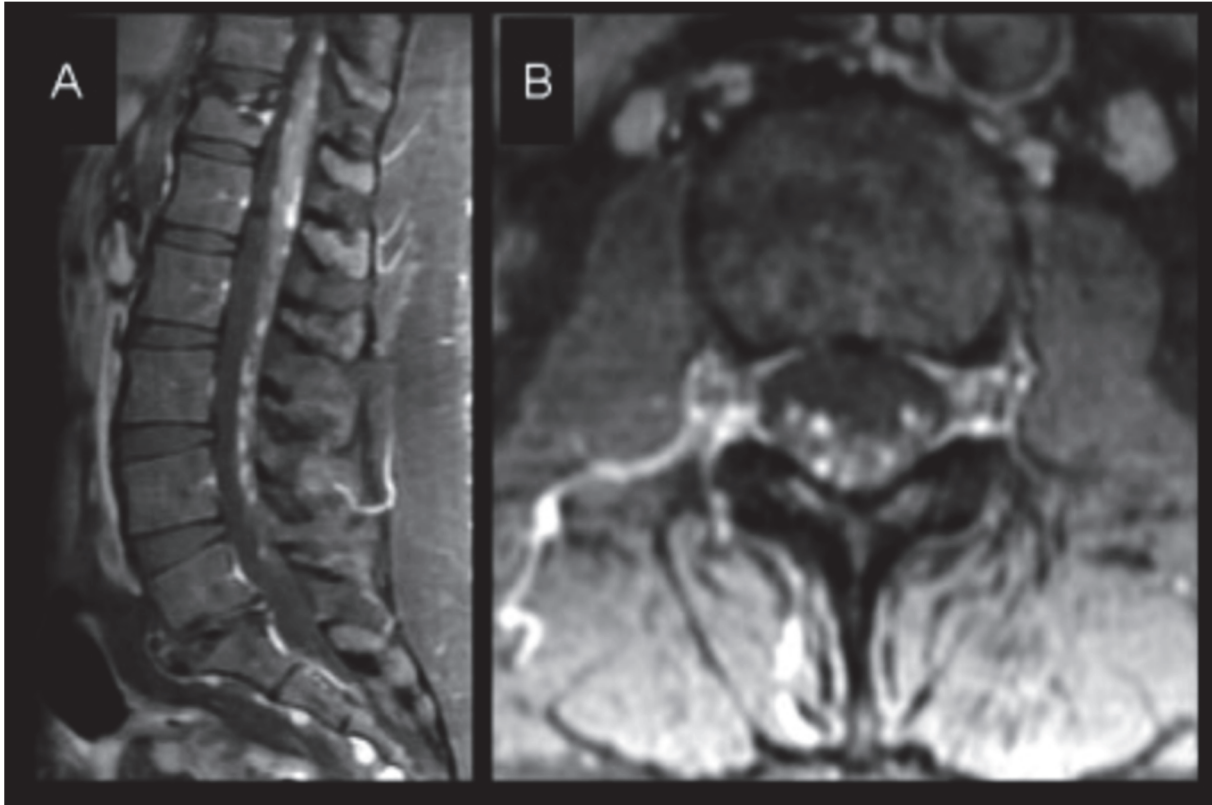
### **2) Atteinte médullaire de la neurosarcoïdose**

L'atteinte médullaire de la neurosarcoïdose est associée à un mauvais pronostic, avec un taux important de séquelles sévères. (175) Elle est rare, touchant moins de 0,5% des patients atteints de sarcoïdose systémique, et semble être plus fréquente chez les hommes. (176) La sarcoïdose médullaire reste un dilemme diagnostique car la localisation neurologique est la seule manifestation dans la moitié des cas. L'évolution peut être monophasique, progressive ou évoluant par poussées. (175)

La sarcoïdose médullaire peut se manifester sous forme de lésions intramédullaires, extramédullaires intradurales ou extradurales, d'un syndrome de la queue de cheval ou d'une arachnoïdite. Les myélites sont localisées préférentiellement au niveau cervical et thoracique, et sont fréquemment associées à des douleurs dorsales et des symptômes radiculaires. (175,176)

En IRM, la myélite se présente typiquement comme une lésion longitudinale (>3 segments vertébraux), hypointense en T1 et hyperintense en T2, se rehaussant de façon hétérogène, avec un élargissement fusiforme de la moelle en regard à la phase aiguë.(174,177) La myélite est parfois discontinue et irrégulière, et peut être multifocale. A la phase chronique, on peut observer une atrophie médullaire.

La neurosarcoïdose doit être suspectée devant toute lésion intramédullaire infiltrante avec un rehaussement leptoméningé.



*Figure 6 : Images typiques de neurosarcoïdose, d'après West et al. (28) où l'on retrouve des lésions médullaires extensives longitudinalement, avec une prise de contraste nodulaire étendue le long du cordon terminal et des racines nerveuses de la queue de cheval.*

La moitié des patients atteints de neurosarcoïdose médullaire présentent des lésions cérébrales concomitantes, ce pourquoi la réalisation d'une IRM cérébrale est indispensable. Celle-ci peut mettre en évidence des lésions typiques, se manifestant au niveau parenchymateux par une lésion pseudo-tumorale, des anomalies de la substance blanche ou une prise de contraste de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et au niveau méningé par une prise de contraste fréquemment leptoméningée, ou pachyméningée. (174)

L'analyse du LCR révèle une hyperprotéinorachie parfois majeure, une pléiocytose lymphocytaire, une hypoglycorachie occasionnelle et des OCB peu fréquents. Les taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le LCR sont normaux chez plus de la moitié des patients. (175,178,179)

### **3) Diagnostic de neurosarcoïdose**

Des critères de diagnostic de neurosarcoïdose ont été proposés sur la base d'une présentation clinique évocatrice, des résultats des examens complémentaires et de l'exclusion d'autres diagnostics (173,180). Le diagnostic de la neurosarcoïdose médullaire est un défi, en particulier si les manifestations systémiques sont absentes. On préconise la réalisation d'un TEP corps entier et d'un TAP à la recherche de granulomes extra-neurologiques qu'on pourra aller biopsier plus facilement.

Le diagnostic définitif de neurosarcoïdose n'est posé que chez une minorité de patients, car il nécessite la confirmation histologique de granulomes non caséux dans le tissu du système nerveux affecté.

Un diagnostic probable est défini par la mise en évidence d'une inflammation du système nerveux à l'imagerie par IRM ou dans le LCR (taux élevé de protéines, de cellules, d'immunoglobuline G ou présence de BOC), associée à la mise en évidence d'une sarcoïdose systémique avec confirmation histologique et/ou d'au moins deux des indicateurs indirects que sont la tomographie par émission de positrons au 18FDG (TEP-FDG), la scintigraphie au gallium, l'imagerie thoracique et l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique. (174)

### **4) Prise en charge thérapeutique**

La prise en charge aiguë repose sur une corticothérapie précoce, qui entraîne une excellente récupération, mais un traitement tardif n'entraîne qu'une résolution partielle des manifestations cliniques de myélite.(177) Elle peut être prescrite à dose moyenne (40-80 mg par jour) en cas de forme limitée de la maladie, mais en cas de myélite le plus souvent des fortes doses IV (1 gramme de methylprednisolone) sont utilisées pendant 3 à 5 jours avant de faire un relais à plus faible posologie.

Le traitement de fond est basé sur l'avis d'experts, et aucun essai contrôlé randomisé n'a été réalisé pour comparer les traitements chez les patients atteints de neurosarcoïdose. (181) Au fil du temps, des traitements de deuxième et troisième intention sont apparus, comprenant le Mycophenolate mofetil, le Methotrexate, l'Azathioprine, le Cyclophosphamide et surtout les antagonistes du TNF-alpha, qui semblent prometteurs. (180–182)

## **VII) Myélite d'origine infectieuse :**

### ***A- Myélite infectieuse***

Bien que la cause la plus fréquente de myélite soit une pathologie démyélinisante, les causes infectieuses sont à l'origine de 12 % des cas de myélite (5). La myélite infectieuse doit être le premier diagnostic envisagé car il est important d'identifier les infections traitables, telles que la syphilis, l'herpès, le VIH, la maladie de Lyme et la tuberculose. (1)

Les caractéristiques suggérant une étiologie infectieuse comprennent la fièvre, une éruption cutanée (zona, entérovirus, maladie de Lyme), un syndrome méningé, des antécédents de voyage récent (tuberculose, infections parasitaires), une exposition présumée à la rage, ou une immunodépression (zona, cytomégalovirus). (1)

La ponction lombaire montre une inflammation du LCR avec une pléiocytose (> 50 éléments par mm<sup>3</sup>), souvent neutrophile, et une hyperprotéinorachie.

La présence de symptômes évocateurs d'une infection récente ou d'une inflammation importante du LCR doit donc inciter à rechercher un agent causal, en particulier un agent traitable. Dans ce contexte le dépistage par PCR sur le liquide céphalo-rachidien des virus herpès (herpès simplex HSV, cytomégalovirus CMV, varicelle-zona VZV) est préconisé, ainsi que des sérologies VIH, syphilis et Lyme.

La liste des agents viraux, bactériens, fongiques et parasitaires pouvant provoquer une myélite aiguë est listée dans la figure suivante. Les causes infectieuses les plus courantes de myélite sont les virus VZV, les entérovirus, l'HSV de type 2 et le CMV. (126)



Specific Agents		
<b>Viruses</b>	<b>DNA Viruses</b> <b>Herpesviruses</b> Herpes simplex virus-2* Varicella-zoster virus* Cytomegalovirus* Human herpes viruses 6 and 7 Epstein-Barr virus <sup>36*</sup>	<b>RNA viruses</b> <b>Flaviviruses</b> Dengue virus Japanese encephalitis virus <sup>1</sup> St. Louis encephalitis virus Tick-borne encephalitis virus <sup>1</sup> West Nile virus <sup>1</sup> <b>Orthomyxoviruses</b> Influenza A virus <b>Paramyxoviruses</b> Measles virus Mumps virus <b>Picornaviruses</b> Coxsackieviruses A and B <sup>1</sup> Echoviruses Enterovirus-70 and -71 <sup>1</sup> Hepatitis A, C <sup>37</sup> Poliovirus types 1, 2, and 3 <sup>1</sup>
<b>Bacterial</b>	Spinal cord abscess due to hematogenous spread of systemic infection <i>Mycoplasma</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme), <i>Treponema pallidum</i> (syphilis) <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
<b>Fungal</b>	<i>Actinomyces</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Aspergillus</i>	
<b>Parasites</b>	Neurocysticercosis, <i>Schistosoma</i> , <i>Gnathostoma</i> , angiostrongylosis (eosinophilic myelitis)	

Agents infectieux responsables de myélites aiguës, selon Jacob et al (183)

## B- Myélite parainfectieuse

La myélite parainfectieuse désigne la myélite associée à une infection prévalente. C'est un événement typiquement monophasique, répondant aux stéroïdes et précédé d'une infection virale ou bactérienne. (6) Sur le plan physiopathologique, il est difficile de déterminer si la myélite parainfectieuse est causée par une invasion pathogène directe ou si elle est la conséquence de mécanismes inflammatoires à médiation immunitaire induits par une infection à distance.

L'infection prévalente s'est généralement résorbée avant l'apparition de la myélite. En cas de suspicion de myélite parainfectieuse, il faut rechercher des preuves sérologiques d'une infection récente (par exemple, titres d'anticorps anti-mycoplasme).

Nous citerons les différents pathogènes les plus fréquemment responsables de myélites parainfectieuses, que sont les virus des hépatites A, B et C (184, 185), le virus Epstein-Barr, le cytomegalovirus, ainsi que les bactéries *Mycoplasma Pneumoniae* (186), *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*, et *Campylobacter jejuni*. Les causes fongiques et parasitaires sont rares.

Un suivi longitudinal est nécessaire et une évaluation plus poussée peut être justifiée, car les infections peuvent déclencher une myélite qui annonce le diagnostic de SEP ou de NMO.

## VIII) La myélite transverse idiopathique

### *A- Clinique et diagnostic de myélite transverse idiopathique*

Une fois l'ensemble de ces différents diagnostics éliminé, il est possible de poser le diagnostic de Myélite Transverse Idiopathique. Le groupe de travail du Transverse Myelitis Consortium (TMCWG) a proposé en 2002 un ensemble de critères stricts pour le diagnostic du Myélite Transverse Idiopathique (4), avec nécessité de la présence de tous les critères d'inclusion et d'aucun critère d'exclusion pour poser le diagnostic.

#### **Critères d'inclusion :**

- Déficit neurologique attribuable à une lésion médullaire, avec un tableau de myélite transverse : troubles sensitifs et moteurs bilatéraux (possiblement asymétriques) associés à un dysfonctionnement du système nerveux autonome, avec un niveau sensitif clairement défini
- Exclusion d'une étiologie compressive extra-axiale par neuro-imagerie
- Preuve d'une inflammation médullaire (pléiocytose du LCR ou augmentation de l'index d'IgG, ou rehaussement de gadolinium à l'IRM) observée au début ou dans les 7 jours
- Aggravation progressive jusqu'à un nadir entre 4 heures et 21 jours

#### **Critères d'exclusion :**

- Antécédents d'irradiation de la colonne vertébrale dans les 10 dernières années
- Distribution des déficits dans le territoire l'artère spinale antérieure
- Signes IRM évocateurs d'une fistuleurale
- Preuve sérologique ou clinique d'une maladie auto-immune systémique
- Atteinte infectieuse du SNC (par exemple, syphilis, Lyme, VIH, HTLV-1, mycoplasme)
- Lésion cérébrale évoquant une SEP à l'IRM
- Antécédent de névrite optique

## *B- Epidémiologie*

L'application de ces critères était initialement à but de recherche, et a permis d'obtenir un groupe de patients assez homogène en termes de données cliniques et radiologiques (187). L'âge moyen global d'apparition de la maladie semble se situer entre 35 et 40 ans, avec une prépondérance féminine.

## *C- Caractéristiques paracliniques*

L'IRM médullaire retrouve typiquement une lésion centromédullaire, s'étendant sur 2 segments vertébraux et impliquant plus des deux tiers de la section transversale de la moelle, avec une prédilection pour la moelle thoracique. (187–189) Un œdème médullaire est observé dans la moitié des cas, et une prise de contraste de gadolinium est présente dans environ un tiers à la moitié des cas.

L'analyse du LCR montre une hyperprotéinorachie chez la plupart des patients, et une pléiocytose ainsi que des BOC sont parfois observés.

## *D- Pronostic et évolution*

La réponse à la corticothérapie est généralement décevante. En général, un tiers des patients atteints de myélite transverse aiguë idiopathique se rétablissent avec peu ou pas de séquelles, un tiers ont un degré modéré d'invalidité permanente et un tiers ont des invalidités sévères.(187)

La myélite transverse idiopathique est typiquement monophasique mais récidive dans environ un quart à un tiers des cas (récidive de la symptomatologie initiale, expansion d'une lésion antérieure ou nouvelle lésion). (74,187) Dans une étude prospective de Ravaglia et ses collègues parue en 2009 (190), sont décrits 13 patients souffrant d'une myélite transverse idiopathique. Quatre d'entre eux (soit 31%) vont avoir une rechute de myélite transverse, avec des IRM cérébrales répétées et un dépistage sérique des maladies systémiques qui restent négatifs. Cette série soutient donc l'existence d'une myélite transverse idiopathique récidivante en tant qu'entité pathologique qui ne semble pas liée à la NMO, ni à la SEP, et qui demande à être spécifiée davantage. Cette étude est à pondérer devant une absence de

recherche des anticorps anti-MOG à cette époque, bien que les anticorps anti-AQP4 aient été recherchés. Une autre étude coréenne portant sur 15 patients atteints de myélite transverse idiopathique récurrente (191) soutient l'hypothèse que cela pourrait être une entité unique. D'autres études longitudinales sont nécessaires pour élucider clairement les caractéristiques des myélites transverses idiopathiques récurrentes.

### *E- Discussion : la myélite « idiopathique » l'est-elle vraiment ?*

Initialement, lorsque les critères de diagnostic proposés par le TMCWG ont été appliqués à une cohorte de patients atteints de myélite aiguë, nous avons vu qu'une proportion relativement faible de patients répondait aux critères de la myélite transverse idiopathique. (187) Dans une cohorte de 288 patients atteints de myélite transverse aiguë diagnostiquée cliniquement, 45 patients (15,6 %) uniquement répondaient aux critères de la myélite transverse idiopathique.

Une autre préoccupation concernant ces critères est que malgré leur rigueur, certains patients finissent par recevoir un autre diagnostic. Par exemple, dans une étude rétrospective portant sur 45 patients qui répondaient aux critères diagnostiques proposés par le TMCWG pour la myélite transverse aiguë, cinq patients (11 %) ont développé une SEP au cours d'un suivi moyen de 3 ans et demi. (192) D'autres études suggèrent un taux de conversion en NMO élevé de la myélite transverse « idiopathique ». (188)

Finalement, la proportion de patients diagnostiqués « Myélite Transverse Idiopathique » a diminué au cours des années et cette appellation a tendance à être questionnée aujourd'hui, avec l'apparition des sérologies anti-MOG et anti-AQP4. En effet, bon nombre de patients ayant eu un diagnostic de myélite « idiopathique » dans les années 2000 ont pu avoir un diagnostic redressé dans le cadre de l'évolution des connaissances sur les NMOSD.

## IX) Tableau récapitulatif des différentes caractéristiques de myélites en fonction de l'étiologie

	Sex-ratio estimé F:H	Age de début (ans)	Caractéristiques cliniques de la myélite	Mode d'évolution	Sérologie et autres marqueurs biologiques	Présence de BOC	Analyse du LCR	IRM cérébrale	IRM médullaire
<b>SEP</b>	3:1	30	Perte de sensibilité et faiblesse asymétriques, troubles de la marche, troubles sphinctériens	Récurrente (85%) ou progressive (15%)	Exclusion des diagnostics différentiels	80-95%	Généralement normal ou légers signes d'inflammation (pléiocytose < 50 éléments, protéinorachie < 1 g/L)	Doigts de Dawson, lésions perpendiculaires aux ventricules Lésions corticales/juxtacorticales Rehaussement annulaire ou nodulaire des lésions Prise de contraste courte et unilatérale du nerf optique Atrophie corticale	Lésions petites, périphériques, postéro-latérales <3 segments Prise de contraste en phase aigue Prédominance cervicale
<b>NMO AQP4+</b>	8 à 9: 1	40	Myélite transverse complète	Récurrente (90%)	IgG-AQP4 + dans le sérum Co-existence avec d'autres anticorps de maladies systémiques	Rare mais possible (souvent transitoire)	Pléiocytose modérée Hyperprotéinorachie jusque 62%	Lésions péripendimales Lésions tuméfactives Implication du tractus corticospinal Rehaussement bilatéral et prolongé du nerf optique	Myélite transverse centrale longitudinalement étendue Œdème et prise de contraste en phase aigue Nécrose ou cavitation
<b>Maladie associée aux anti-MOG</b>	1.3:1	33	Myélite transverse avec paraparésie, signes sensitifs et troubles vésico-sphinctériens	Monophasique (58%) ou récurrente (42%)	MOG-IgG + dans le sérum	Jusque 12%	Normal ou légers signes d'inflammation	Lésions aspécifiques supratentorielles sous-corticales Lésions T2 du tronc cérébral NO bilatérale antérieure avec rehaussement de la gaine périnerveuse	Myélite transverse longitudinalement étendue ou myélite courte Atteinte fréquente du cône médullaire
<b>NMOSD séronégatif</b>	1:1	40	Myélite transverse complète le plus souvent	Récurrente le plus souvent, mais peut être monophasique	MOG-IgG négatif et AQP4-IgG négatif	Jusque 20%	Pléiocytose (souvent neutrophile)	Données manquantes Possiblement similaire à la NMO AQP4+	Myélite transverse longitudinalement étendue Prédominance cervico-thoracique
<b>Myélite transverse idiopathique</b>	F > H	35-40	Myélite transverse partielle ou complète	Monophasique mais 25% de récidence	Diagnostique d'exclusion	Possible de manière transitoire	Pléiocytose modérée Hyperprotéinorachie	Absence de lésion cérébrale	Myélite transverse longitudinalement étendue ou myélite courte Atteinte thoracique fréquente

Suite	Sex-ratio estimé F:H	Age de début (ans)	Caractéristiques cliniques de la myélite	Mode d'évolution	Sérologie et autres marqueurs biologiques	Présence de BOC	Analyse du LCR	IRM cérébrale	IRM médullaire
<b>Syndrome de Sjögren</b>	F >> H	> 45	Myélite transverse aiguë (40%) complète ou partielle Ou myélopathie progressive	Monophasique ou récurrent	Séropositivité SS-A ou SS-B (21%)	30% des patients	Pléiocytose Possible hyperprotéinorachie	Hypersignaux aspécifiques de la substance blanche fréquents	Myélite transverse longitudinalement étendue Atteinte cervicale
<b>Neuro-Behçet</b>	H > F	30 à 40	Myélite transverse partielle ou complète, souvent associée à une atteinte parenchymateuse	Monophasique, progressive ou récurrente	Possible syndrome inflammatoire biologique HLA B51 (60%)	Rare	Pléiocytose mixte	Lésion des noyaux gris centraux, tronc cérébral, thalamus Signe de la cascade	Myélite transverse longitudinalement étendue Atteinte cervicale et thoracique Localisation postéro-latérale Œdème médullaire Prise de contraste
<b>Neuro-sarcoïdose</b>	Possible prédominance masculine	40 environ	Myélite transverse complète le plus souvent Syndrome de la queue de cheval	Monophasique, progressive ou récurrente	Augmentation ECA sérique (40 à 90%) Possible hypergamma-globulinémie polyclonale	Rare	Hyperprotéinorachie ++ Pléiocytose lymphocytaire Hypoglycorachie possible Augmentation de l'ECA (50%)	Possibles lésions pseudotumorales Epaississement leptoméningé Atteinte hypothalamo-hypophysaire Réhaussement paires crâniennes	Myélite transverse avec atteinte centrale de la moelle Souvent > 3 segments Prise de contraste épaisse Atteinte cervicale et thoracique Prise de contraste leptoméningé
<b>Neurolupus</b>	F > H	Age jeune ou moyen	Myélite transverse souvent complète Possible céphalées et fébricule associés	Récurrente (21-55%) ou monophasique	Séropositivité possible aux AAN, anti ADN natif, anti-phospholipides, anti-Sm Hypo-complémentémie Cytopénies	Peu fréquent	Pléiocytose	Lésions sous-corticales	Myélite transverse longitudinale > 3 segments Œdème médullaire

## X) Réflexion diagnostique

### A- Clinique

Parmi toutes les causes de myélopathies et de myélites, la tâche initiale du clinicien est de déterminer lequel de ces troubles est le plus probable.

Dans un premier temps, la réflexion diagnostique s'appuie sur un examen physique détaillé et un interrogatoire complet (mode d'installation des symptômes, antécédents, signes associés, etc.), pouvant nous orienter sur l'étiologie sous-jacente. Par exemple, l'association d'une myélite avec des maladies auto-immunes systémiques souligne la nécessité d'une anamnèse et d'un examen physique détaillés, à la recherche de signes pouvant évoquer une maladie systémique (par exemple, syndrome sec oculaire ou buccal, éruption cutanée, aphtes oraux ou génitaux, arthrite, uvéite, etc.). (28)

Une des premières questions à se poser est celle du profil temporel d'installation des symptômes, car cela contribue à différencier les étiologies vasculaires ou traumatiques des autres causes. En effet, en cas d'installation aiguë des symptômes en moins de 4 heures, il faut évoquer l'ischémie médullaire, pour laquelle des stratégies de traitement spécifiques peuvent être indiquées. (193) De même, il est essentiel de ne pas passer à côté d'une compression médullaire pouvant mimer une myélite transverse, et qui nécessite une prise en charge neurochirurgicale en urgence. (194)

### B- Imagerie

Dans un second temps, il est donc nécessaire de réaliser une imagerie de la moelle, avec une IRM médullaire, de préférence avec injection de Gadolinium. Celle-ci retrouvera presque toujours la présence d'une lésion médullaire, et permet d'éliminer des diagnostics différentiels, en particulier une compression médullaire. Comme nous l'avons décrit précédemment, les caractéristiques IRM des myélites sont différentes en fonction des étiologies présentées, la localisation et l'étendue de la lésion sont donc des aides précieuses au diagnostic étiologique.

En effet, nous avons vu par exemple que l'étendue longitudinale des lésions à l'IRM, ou son étendue transversale dans le plan axial, est utile pour orienter le diagnostic étiologique, en particulier pour distinguer les troubles du spectre de la NMO de la SEP. (10,13,18)

Une IRM cérébrale avec et sans administration de gadolinium doit également être réalisée chez tous les patients dans un second temps, afin de rechercher des signes de lésions concomitantes ou antérieures qui pourraient fournir des indices sur l'étiologie. Par exemple, la présence de lésions cérébrales évoquant des lésions de SEP chez les patients atteints de myélite transverse partielle laisse présager un risque de 80 % de transition vers une SEP cliniquement définie après 3 à 5 ans. (10)

## *C-Analyses biologiques*

### **1) Analyse du LCR**

Une fois que la neuro-imagerie a éliminé une étiologie compressive, une ponction lombaire est indiquée pour recherche des signes d'inflammation du LCR, par le biais de la recherche de BOC ou le taux de synthèse des immunoglobulines G. En cas de suspicion de myélite infectieuse, l'étude du LCR doit inclure certaines PCR virales (VZV, HSV- 2, CMV, EBV), des cultures bactériennes et parfois fongiques en fonction du contexte, ainsi que des sérologies.

Si le LCR n'est pas inflammatoire, les myélopathies vasculaires, toxiques/ métaboliques ou néoplasiques sont beaucoup plus probables et le bilan ultérieur doit se concentrer sur ces étiologies.

Si le LCR présente des signes d'inflammation (pléiocytose, hyperprotéinorachie, BOC ou indice IgG élevé), le bilan ultérieur doit se concentrer sur les causes démyélinisantes, infectieuses ou auto-immunes d'une myélite, car le diagnostic différentiel est large. (28)

A noter, l'hyperprotéinorachie est l'anomalie la plus fréquente du LCR chez les patients présentant une atteinte médullaire, et est présente chez environ 50 % des patients atteints de myélite transverse (195).

L'analyse du LCR oriente donc de façon importante le diagnostic étiologique, bien qu'en dehors des étiologies infectieuses, il n'y ait pas de biomarqueurs spécifiques de l'une ou l'autre pathologie au sein du LCR. Prenons pour exemple la présence de BOC qui est fortement évocatrice d'une SEP (66) , mais qui comme nous l'avons vu peut être retrouvée aussi dans d'autres pathologies, notamment la NMO (88), les troubles paranéoplasiques, le LED, la neurosarcoïdose, la maladie de Behçet, diverses formes de vascularites cérébrales et d'infections du SNC. (69)



## **2) Biologie**

Pour finir, au vu de l'hétérogénéité des étiologies de myélites, un bilan biologique large est recommandé pour exclure ces différentes pathologies. Celui-ci comprend entre autre, une recherche d'une infection par le VIH, d'une carence en vitamine B12, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ainsi qu'un bilan auto-immun large avec à la fois une recherche des anticorps anti-MOG et anti-AQP4, mais aussi des anticorps évoquant une maladie systémique (en particulier les anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natif, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB et anti-phospholipides). (4,28)

### *D-Prise en charge aiguë d'une myélite*

Une fois que l'histoire clinique, l'examen physique, la neuro-imagerie et les études du LCR ont confirmé le diagnostic de myélite, la première décision clinique doit être de savoir si l'infection est considérée comme l'étiologie probable ou non.

Tout symptôme systémique suggérant une infection (fièvre, syndrome méningé, etc.) doit entraîner un bilan infectieux complet. Dans ce cas, les traitements antibiotiques ou antiviraux appropriés doivent être commencés dès que possible. (29)

Une fois l'infection exclue et qu'une pathologie auto-immune ou démyélinisante est la plus probable, le traitement de première intention est l'instauration d'une corticothérapie intraveineuse, dont le but est de stopper le processus inflammatoire qui se produit dans la moelle. (6) Les recommandations actuelles préconisent l'administration de méthylprednisolone IV à forte dose (1 gramme par jour) pendant 3 à 7 jours, et ce dès que possible. Si le patient ne répond pas aux corticoïdes, les échanges plasmatiques sont recommandés. (10) Enfin, un traitement immunosuppresseur supplémentaire peut être indiqué en fonction du processus pathologique sous-jacent le plus probable à l'origine de la myélite.

## XI) Problématique

Face à un tableau clinique de myélite, l'intérêt d'un diagnostic précoce conditionne la prise en charge optimale.

Or, nous avons décrit ci-dessus que la cause d'une myélite peut concerner des étiologies multiples. En définissant les caractéristiques générales de ces myélites en fonction des différentes étiologies, nous avons pu mettre en évidence le fait que malgré des divergences clinique et paraclinique multiples, il existe pour autant un chevauchement sur de nombreux points (*cf. tableau récapitulatif*).

Déterminer l'étiologie d'une myélite est donc un défi.

C'est pourquoi en l'absence d'un marqueur diagnostique pathognomonique de certaines des étiologies les plus courantes de myélite, nous insistons sur la nécessité d'un examen clinique détaillé et d'un bilan paraclinique complet. En effet l'analyse efficace des résultats de neuro-imagerie, des études sérologiques et du LCR est indispensable pour poser le diagnostic étiologique et évaluer le risque de récurrence, avec nécessité ou non de mettre en place un traitement préventif des récurrences.

Malgré les avancées effectuées ces 20 dernières années avec en particulier la mise en évidence de biomarqueurs nouveaux (les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG, le progrès de la neuro-imagerie), une part non négligeable de patients n'aura pas de diagnostic étiologique précis (15 à 36% selon les études).(187,196) Les myélites seront alors qualifiées d'« idiopathiques ». De plus, comme nous l'avons détaillé précédemment, la coexistence fréquente d'auto-anticorps systémiques dans la NMO et, parfois, la SEP, complique encore le processus de diagnostic d'une myélite.

Parmi les myélites partielles, l'étiologie la plus fréquemment retrouvée est la sclérose en plaque. Or aujourd'hui, il n'existe pas de caractéristique clinique ou de test diagnostique pathognomonique unique : le diagnostic de SEP repose sur l'intégration de résultats cliniques, d'imagerie et de laboratoire. Les différentes réévaluations des critères de McDonald (21,41–43) avec l'incorporation croissante d'évaluations paracliniques, en particulier l'imagerie, en complément des résultats cliniques, a permis un diagnostic plus précoce, plus sensible et plus spécifique de SEP. Malgré cela, il reste encore aujourd'hui des formes atypiques de maladies inflammatoires récurrentes du SNC ne rentrant pas dans les critères de consensus internationaux.

Le risque chez les patients qui en sont atteints est d'être exclu d'une prise en charge thérapeutique efficace, ou d'avoir à tort un diagnostic de SEP, ce qui peut avoir de graves conséquences car le traitement peut non seulement être inefficace, mais aussi exacerber le processus pathologique sous-jacent. (4) De même, l'absence d'indication d'un traitement approprié peut entraîner de nouvelles rechutes et un handicap à long terme. L'identification des formes récurrentes de la maladie a des implications pronostiques et peut guider le traitement préventif. En revanche, les patients chez lesquels une maladie monophasique est suspectée peuvent ne nécessiter qu'une prise en charge aiguë, un traitement symptomatique et une rééducation ultérieure plutôt qu'une immunosuppression.

Parmi ces formes atypiques, il a été décrit une forme de myélites partielles récidivantes pures, sans atteinte parenchymateuse à l'IRM cérébrale. Comme discuté en introduction, Scott et ses collègues avaient déjà rapporté en 2005 (11) une série rétrospective de 30 patients ayant présenté un premier épisode de myélite transverse partielle avec une IRM cérébrale initiale normale. Quasiment la moitié d'entre eux avait présenté des récurrences de myélites cliniques, mais seulement 10% (3 patients) avaient évolué en une SEP cliniquement définie après 5 ans de suivi environ.

Malgré des récurrences cliniques, les patients ne répondaient pas aux critères diagnostiques de dissémination spatiale de SEP devant une symptomatologie purement médullaire.(21) Il serait intéressant d'évaluer aujourd'hui cette cohorte de patients.

En 2018, Schee et ses collègues (197) ont mis en avant cette forme particulière de myélites récidivantes pures. Ils ont en effet rapporté rétrospectivement cinq cas de patients malaisiens présentant une myélite partielle courte pure récurrente avec des caractéristiques cliniques et paracliniques évoquant une atteinte médullaire de type SEP. Ces patients ne répondaient pas aux critères diagnostiques de SEP de dissémination spatiale, avec notamment aucun développement de lésion cérébrale typique de SEP malgré des évaluations de neuro-imagerie répétées au fil du suivi. Un bilan exhaustif pour l'exclusion des diagnostics différentiels de myélites avait été négatif pour chacun des patients, avec en particulier un screening des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG. Ainsi, les auteurs avaient émis l'hypothèse d'une nouvelle forme de SEP qui serait celle d'une SEP spinale pure.

Nous nous sommes donc interrogés ici sur cette forme atypique de myélites courtes récidivantes sans atteinte parenchymateuse, en recherchant rétrospectivement des cas similaires dans les bases de données des centres de référence français de la SEP impliqués dans le réseau NOMADMUS (Neuromyelitis Optica and Associated Neurologic Disorders).

Devant la rareté de cette entité (seuls 5 patients ont été décrits jusqu'à maintenant dans la littérature (197)), notre objectif premier était de retrouver des cas similaires au sein d'une large population suivie dans les centres spécialisés français, avec pour questionnement l'existence même de cette entité. L'objectif secondaire était de décrire les caractéristiques démographiques, le pronostic et la réponse au traitement, ainsi que les caractéristiques IRM des lésions médullaire, afin d'essayer de répondre à la question suivante : la myélite partielle courte récurrente est-elle une nouvelle entité ou une forme particulière de sclérose en plaques ?

## XII) Article en anglais

### **Pure relapsing short myelitis: part of the multiple sclerosis spectrum or new entity?**

Zélia Pouillet<sup>1</sup>, Julie Pique<sup>2</sup>, Adil Maarouf<sup>1</sup>, Clémence Boutiere<sup>1</sup>, Audrey Rico<sup>1</sup>, Sarah Demortiere<sup>1</sup>, Pierre Durozard<sup>1</sup>, Caroline Papeix<sup>3</sup>, Elisabeth Maillart<sup>3</sup>, Nicolas Collongues<sup>4</sup>, Xavier Aygnac<sup>5</sup>, Hélène Zephir<sup>6</sup>, Romain Deschamps<sup>7</sup>, Jonathan Ciron<sup>8</sup>, Jean Pelletier<sup>1</sup>, Romain Marignier<sup>2</sup>, Bertrand Audoin<sup>1</sup> for the NOMADMUS Study Group

<sup>1</sup>*Aix-Marseille University, CNRS, CRMBM, UMR 7339, APHM, Hôpital de la Timone, CEMEREM, Marseille, 13005, France.*

<sup>2</sup>*Service de neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, and Centre de Référence des Maladies Inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 69677 Lyon/Bron, France*

<sup>3</sup>*Department of Neurology, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, F-75013 Paris, France*

<sup>4</sup>*Biopathologie de la Myéline, Neuroprotection et Stratégies Thérapeutiques, U1119, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France*  
<sup>5</sup>*Department of Neurology CHU Montpellier, INM, University of Montpellier, Inserm, Montpellier, France.*

<sup>6</sup>*Department of Neurology, CRCSEP Lille, CHU de Lille, University of Lille, Inserm U1172, Lille, France.*

<sup>7</sup>*Department of Neurology, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris, France.*

<sup>8</sup>*Department of Neurology, CHU de Toulouse, CRC-SEP, F-31000 Toulouse, France*

Corresponding author: Bertrand Audoin, Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Marseille, France. [bertrand.audoin@ap-hm.fr](mailto:bertrand.audoin@ap-hm.fr)

Title character count: 85 characters including spaces and punctuation

Abstract word count: 97 words

Manuscript word count: 950 words

Number of references: 6

2 table and 2 figures

## **ABSTRACT**

We identified 18 cases of pure relapsing short myelitis. The sex ratio (females/males) was 5/1; median [range] disease duration 80.5 [50-308] months, age at first relapse 35.5 [25-54] years, and annual relapse rate 0.36 [0.1-0.5]. Relapses were characterized by partial myelitis involving the cervical (55%) or thoracolumbar (45%) levels. At last follow-up, median [range] EDSS was 1 [0-7.5] and median [range] number of spinal cord lesions 3 [1-7]. No typical multiple sclerosis brain lesions were detected despite repeated assessments over years. We discuss the existence of a pure spinal form of multiple sclerosis or a new entity.

## **Introduction**

Recently, Schee et al. (197) reported five cases of pure relapsing short myelitis with clinical and paraclinical features suggesting multiple sclerosis (MS). Recognition of this potential new form of MS is of particular importance because nowadays these patients do not fulfill international diagnostic criteria of MS (21) and could be consequently excluded from effective therapeutic strategies.

Here, we assessed the existence of this potential new form of MS by retrospectively searching for similar cases in the databases of the French centers involved in neuromyelitis optica and associated neurologic disorders (NOMADMUS) network.

## **Method**

### *Protocol and participants*

To be included, patients had to fulfill the following criteria: age >18 years at inclusion; evidence of at least two short (<3 vertebral segments) myelitis episodes; minimum follow-up of 3 years; no typical MS-like brain lesion; no clinical history or visual evoked potential or eye examination suggesting prior optic neuritis; no history of clinical episode suggesting brain lesion; tested negative for both anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) and anti-aquaporin 4 (anti-AQP4) antibodies in serum; presence of oligoclonal bands (OCBs) in cerebrospinal fluid (CSF); comprehensive work-up to exclude alternative diagnoses of myelitis, namely, infections, vascular diseases, subacute combined degeneration of spinal cord and autoimmune and connective tissue diseases. (72,73,198)

Anonymized centralized (Marseille) re-interpretation of brain MRI images by expert neurologists (consensus required among BA, JP, AM, AR, CB) was performed to exclude all patients with any typical MS-like brain lesion.(61)

### *Standard protocol approvals, registrations, and patient consent*

Each participant gave free and informed written consent for anonymized use of clinical, MRI and biological data for research purposes (NOMADMUS cohort, CNIL decision DR-2014-558).

## Results

Among 62 patients first screened in the French tertiary MS centers, 18 fulfilled all inclusion criteria (Figure 1).

### Clinical features (Table 1)

The sex ratio (females/males) was 5/1; the median [range] age at first relapse was 35.5 [25-54] years, disease duration was 80.5 [50-308] months, and annual relapse rate (ARR) 0.36 [0.1-0.5]. The median [range] number of relapses per patient was 2 [2-5] and median [range] Expanded Disability Status Scale (EDSS) during relapse and at last follow-up was 2.5 [0.5-5.5] and 1 [0-7.5], respectively. Among the 50 relapse cases, 43 (86%) and 24 (48%) showed sensitive signs (paresthesia, numbness, or proprioceptive ataxia) and motor signs (arm or lower limb weakness), respectively; sphincter signs were present in 11 (22%). Of the 50 relapse cases, 30 (60%) involved the four limbs and 20 (40%) the lower limbs only.

### Laboratory findings

No patient presented atypical CSF findings for MS. In CSF, median [range] protein level was 0.34 g/l [0.18- 0.77] and median [range] number of mononuclear cells was 3 [0-28].

### Brain and spinal-cord MRI (Figure 2)

No typical MS-like brain lesion was detected in any patient despite repeat examination (median [range] number of brain MRI examinations per patient 4 [2-9]). Spinal-cord MRI demonstrated a median [range] number of 2 [1-5] lesions per examination and a median [range] number of 3 [1-7] lesions on the last examination. The median (range) sagittal extension of the spinal cord lesions was 1 [0.5-2] vertebral segments. Among all spinal-cord lesions (n=67) depicted, 37 (55%) and 30 (45%) involved the cervical and thoracolumbar levels, respectively. Gadolinium injection was performed in 45 examinations, and 21 of 46 (45%) lesions showed gadolinium enhancement. Overall, 18 lesions in 9 patients were explored on the axial plane, and 12 (67%) showed partial myelitis.



### Treatment and progress (Table 2)

In all, 30 of 50 (60%) relapse cases were treated with high-dose intravenous corticosteroids. The median [range] EDSS during relapse and after recovery was 2.5 [0.5-5.5] and 1 [0-4.5].

Disease-modifying therapy (DMT) was used in 12 of 18 (67%) patients. In these patients, the median [range] follow-up before and after DMT onset was 55.5 [3-191] and 40 [4-248] months. The median [range] ARR before and after DMT onset was 0.5 [0.1-1] and 0 [0-0.5] after excluding patients with a follow-up < 6 months before or after DMT onset. 7 of 11 (63%) patients were free from relapse after DMT onset. The median EDSS [range] at DMT onset and at last follow-up was 2 [0-6] and 2.5 [0-7.5].

Secondary progressive evolution occurred in 3 of 18 (17%) patients. The median [range] follow-up of these patients was 242 [236-308] months versus 64 (36-296) months for other patients. The median [range] EDSS of these patients was 7 [6-7.5] versus 1.5 [0-4.5] for other patients.

## Discussion

The present study reports 18 supplementary cases of pure relapsing short myelitis. As proposed by Schee et al. (197), several features of these cases argue for the existence of a pure spinal form of MS. First, the characteristics of spinal-cord involvement highly suggest relapsing MS: no clinical presentation suggested transverse myelitis, clinical presentations mostly suggested an involvement of the posterior part of the spinal cord, spinal cord MRI demonstrating most partial myelitis in the axial plane and short myelitis in the sagittal plane. Second, all patients showed typical CSF findings for MS. Third, in all patients receiving MS DMTs, disease activity decreased. Fourth, 17% of patients showed secondary progression — an evolution highly suggestive of MS — several years after disease onset. Finally, we were not able to provide a better explanation than MS in all patients despite extensive explorations.

Nevertheless, several features argue for the existence of a distinct inflammatory entity. First, the sex ratio was more imbalanced in favor of females as compared with MS. Second, it was highly unexpected in a pathological perspective that brain involvement could be totally absent after several years of evolution with MS.

Pure spinal MS could be a rare entity in the MS disease spectrum. However, the existence of a distinct entity in the inflammatory central nervous system disorders cannot be excluded. Future studies are needed to disentangle these two interpretations.

## **Legends**

Figure 1: Flow Chart of the study

Table 1: Clinical and MRI evolution of the included patients

Figure 2: Brain and spinal cord MRI images (sagittal view) of the 18 patients

Table 2: Characteristics and evolution of treated patients (n=12)

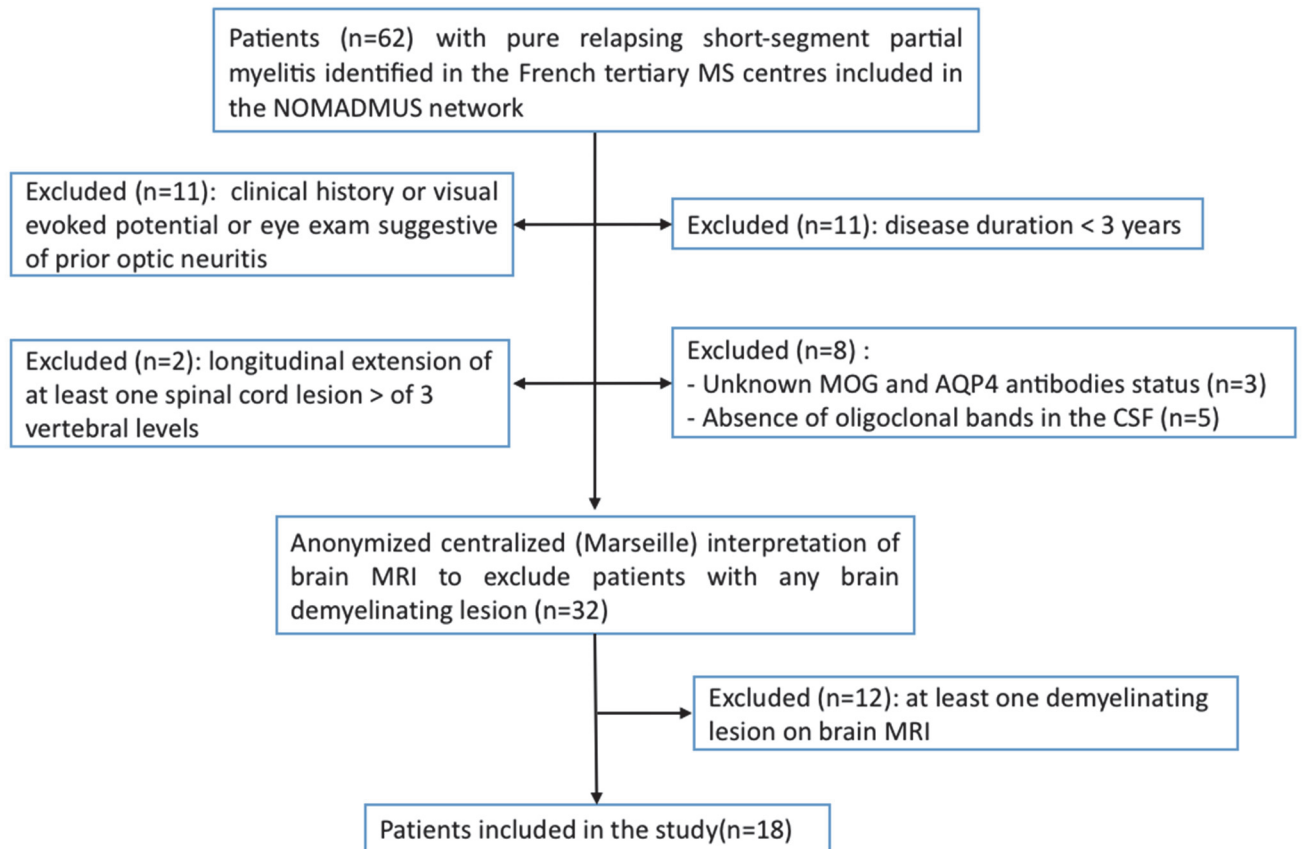


Figure 1: Flow chart

**Table 1: Clinical and MRI evolution of all patients**

	<b>Clinical history</b>	<b>Spinal cord MRI findings</b>	<b>Brain MRI findings*</b>
<b>Patient N°1, M</b> Age at onset: 35 Comorbidity: no Family history: no	<b>2011:</b> first relapse (upper limb paresthesia), EDSS 1, use of HDST <b>2012:</b> partial recovery, EDSS 0.5 <b>2017:</b> second relapse (asymetric lower limb weakness and numbness), EDSS 3, use of HDST <b>2018:</b> poor recovery, EDSS 3 <b>2019:</b> third relapse (asymetric upper limb weakness), EDSS 3.5, use of CTS <b>2020:</b> poor recovery, EDSS 3.5 <b>2021:</b> Stability	<b>2011:</b> C1, C2, C5-C6 <b>2017:</b> stability <b>2019:</b> stability <b>2021:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2011, 2017, 2019, 2020, 2021</b>
<b>Patient N°2, F</b> Age at onset: 34 Comorbidity: Migraine, 4 miscarriages Family history: no	<b>1996:</b> first relapse (asymetric lower limb paresthesia), EDSS 1 <b>1997:</b> good recovery, EDSS 0 <b>1998:</b> second relapse (asymetric lower limb weakness and numbness), EDSS 3, good recovery without HDST <b>1999:</b> third relapse (lower limb weakness), EDSS 3, good recovery <b>2001:</b> fourth relapse (Lhermitte sign, lower limb weakness), EDSS 4.5 <b>2002:</b> poor recovery, EDSS 4.5 <b>2003-2020:</b> progressive worsening (severe paraparesia and sphincter disorder), last EDSS 7.5	<b>1998:</b> C3, C4, C5, C6, T1, T4 <b>2005:</b> stability <b>2008:</b> stability <b>2013:</b> +C7 <b>2015:</b> stability <b>2017:</b> atrophy of the entire spinal cord	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>1996, 2001, 2008, 2013, 2015, 2017, 2018</b>
<b>Patient N°3, F</b> Age at onset: 37 Comorbidity: Rheumatoid polyarthritis Family history: no	<b>1996:</b> first relapse (asymetric lower and upper limb weakness and sphincter disorder), EDSS 3 <b>1997:</b> partial recovery, EDSS 1 <b>2002:</b> stability, EDSS 1 <b>2007:</b> second relapse (ataxia, asymetric upper and lower limb weakness), EDSS 3, use of HDST <b>2008:</b> partial recovery, EDSS 2 <b>2013:</b> third relapse (ataxia, asymetric tetraparesia, sphincter disorder), EDSS 5.5, use of HDST <b>2014:</b> good recovery, EDSS 2 <b>2016:</b> fourth relapse (asymetric tetraparesia with numbness and ataxia), EDSS 5, use of HDST <b>2017:</b> good recovery, EDSS 2 <b>2017-2021:</b> stability, EDSS 2	<b>2008:</b> C6 <b>2012:</b> stability <b>2016:</b> +C2-C3, T3 <b>2017:</b> stability <b>2020:</b> +T5-T6, T10	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2008, 2012, 2014, 2017, 2018, 2020</b>
<b>Patient N°4, F</b> Age at onset: 54 Comorbidity: myeloma Family history: no	<b>2002:</b> first relapse (ataxia), EDSS 1, no recovery <b>2007:</b> second relapse (asymetric lower limb weakness and numbness), EDSS 3 <b>2008:</b> no recovery (EDSS 3) <b>2009-2021:</b> progressive worsening, last EDSS 6	<b>2017:</b> C3, C5, T2, L3 <b>2018, 2019, 2020:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2017, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°5, F</b> Age at onset: 44 Comorbidity: no Family history: no	<b>2001:</b> first relapse (lower limb paresthesia and asymetric weakness, saddle hypoesthesia), EDSS 3, use of HDST <b>2002:</b> partial recovery, EDSS 1 <b>2005:</b> second relapse (asymetric lower limb weakness), EDSS 3, use of HDST <b>2006:</b> good recovery, EDSS 1 <b>2008:</b> third relapse (ataxia and lower limb weakness), EDSS 3, use of HDST <b>2009:</b> good recovery, EDSS 1 <b>2011:</b> fourth relapse (ataxia, lower limb weakness and numbness), EDSS 4, use of HDST <b>2012:</b> partial recovery, EDSS 2 <b>2014:</b> fifth relapse (ataxia, lower and upper limb weakness and numbness), EDSS 5.5, use of HDST <b>2015:</b> partial recovery, EDSS 4 <b>2016-2021:</b> progressive worsening with persistence of acute deterioration, last EDSS 6.5	<b>2001:</b> T7-T8 with gadolinium enhancement <b>2005, 2010, 2011, 2014, 2016:</b> stability <b>2018:</b> + C6-C7 <b>2020:</b> +T4-T5 <b>2018:</b> +C2 <b>2020:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2001, 2003, 2005, 2010, 2011, 2014, 2016, 2018, 2020</b>
<b>Patient N°6, F</b> Age at onset: 42 Comorbidity: 0 Family history: 0	<b>2016:</b> first relapse (4 limb asymetric paresthesia and Lhermitte sign), EDSS 2, use of CTS <b>2017:</b> partial recovery, EDSS 1 <b>2018:</b> second relapse (4 limb hypoesthesia), EDSS 2.5, use of HDST <b>2019:</b> no recovery, EDSS 2.5 <b>2021:</b> stability, EDSS 2.5	<b>2016:</b> C2-C3 with gadolinium enhancement <b>2017, 2018, 2019:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2016, 2018, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°7, F</b> Age at onset: 30 Comorbidity: no Family history: no	<b>2017:</b> first relapse (4 limbs hypoesthesia), EDSS 1 <b>2018:</b> good recovery, EDSS 0 <b>2020:</b> second relapse (asymetric hypoesthesia), EDSS 1, use of HDST <b>2021:</b> good recovery, EDSS 0	<b>2017:</b> C3, T7, T8, T9 with gadolinium enhancement of all lesions <b>2019:</b> stability <b>2020:</b> +C7-T1, L1	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2017, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°8, F</b> Age at onset: 25 Comorbidity: no Family history: no	<b>2015:</b> first relapse (ataxia, Lhermitte sign and upper limb weakness and numbness), EDSS 5, use of HDST <b>2016:</b> good recovery, EDSS 1 <b>2017:</b> second relapse (lower limb weakness and numbness), EDSS 2 <b>2018:</b> spontaneous recovery, EDSS 0 without HDST <b>2019-2021:</b> stability, EDSS 0	<b>2015:</b> C2-C3 with gadolinium enhancement <b>2016:</b> stability <b>2017:</b> +T3 <b>2020:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2015, 2016, 2017, 2020</b>

<b>Patient N°9, F</b> Age at onset: 36 Comorbidity: no Family history: no	<b>2016:</b> first relapse (asymetric upper limb numbness), EDSS 1, use of HDST <b>2017:</b> good recovery, EDSS 0 <b>2018:</b> second relapse (asymetric lower limb weakness and numbness), EDSS 3, use of HDST with good recovery, EDSS 0 <b>2019:</b> third relapse (Brown-Sequard syndrom), EDSS 2.5, use of HDST with good recovery, EDSS 0 <b>2020:</b> fourth relapse (lower limb numbness and paresthesia), EDSS 2 <b>2021:</b> good recovery, EDSS 0	<b>2016:</b> C5 <b>2018:</b> +C6 with gadolinium enhancement <b>2020:</b> +T12-L1 <b>2021:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2016, 2017, 2018, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°10, F</b> Age at onset: 29 Comorbidity: T8 to L3 fractures ** Family history: no	<b>2015:</b> first relapse (ataxia, 4 limbs numbness and mild weakness), EDSS 2.5, use of HDST <b>2016:</b> partial recovery, EDSS 1.5 <b>2019:</b> second and third relapses (ataxia, 4 limbs hypoesthesia, sphincter disorder), EDSS 4, use of HDST <b>2020:</b> no recovery, EDSS 4 <b>2021:</b> stability	<b>2015:</b> C2-C3, T9 <b>2016:</b> +T3 <b>2017, 2018:</b> stability <b>2019:</b> gadolinium enhancement within the C3 lesion <b>2020:</b> stability, regression of the gadolinium enhancement	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021</b>
<b>Patient N°11, F</b> Age at onset: 26 Comorbidity: Migraine Family history : Migraine	<b>2013:</b> first relapse (hands paresthesia, ataxia), EDSS 1, spontaneous recovery <b>2014:</b> second relapse (upper limb paresthesia), EDSS 1, spontaneous recovery <b>2016:</b> third relapse (asymetric 4 limbs numbness), EDSS 2.5, use of HDST <b>2017:</b> partial recovery, EDSS 1 <b>2018:</b> fourth relapse (lower limb paresthesia and ataxia), EDSS 2.5, use of HDST <b>2019:</b> good recovery, EDSS 1 <b>2021:</b> stability	<b>2016:</b> C2-C3, C6-C7, T8-T9 <b>2017:</b> + T10-T11 avec PdC <b>2018:</b> +T6 <b>2020:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2017, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°12, F</b> Age at onset: 62 Comorbidity: no Family history: no	<b>2015:</b> first relapse (lower limb numbness), EDSS 0.5 <b>2016:</b> no recovery but stability, EDSS 0.5 <b>2018:</b> second relapse (asymetric lower limb weakness), EDSS 2 <b>2019:</b> no recovery, EDSS 2 <b>2021:</b> stability	<b>2020:</b> C4-C5, C7, T3, T6 <b>2021:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2020, 2021</b>
<b>Patient N°13, F</b> Age at onset: 28 Comorbidity: Migraine Family history: no	<b>2016:</b> first relapse (4 limbs numbness), EDSS 2, use of HDST <b>2017:</b> good recovery, EDSS 0 <b>2018:</b> stability <b>2020:</b> second relapse (lower limbs numbness), EDSS 2, use of HDST <b>2021:</b> poor recovery, EDSS 2	<b>2016:</b> C2, C4, C5, T3 <b>2018:</b> +C3 <b>2020:</b> +T9-T10 with gadolinium enhancement	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2016, 2018, 2020</b>
<b>Patient N°14, M</b> Age at onset: 42 Comorbidity: Migraine Family history: no	<b>2017:</b> first relapse (ataxia, asymetric numbness, sphincter disorder), EDSS 3, use of HDST with partial recovery : EDSS 1 <b>2017:</b> second relapse (4 limbs numbness and weakness), EDSS 2, use of HDST <b>2018:</b> poor recovery, EDSS 2 <b>2019-2021:</b> stability, EDSS 2	<b>2017:</b> C1, C2, C5-C6, T1, T9, T12 with gadolinium enhancement of all lesions <b>2018:</b> + C3 with gadolinium enhancement <b>2019:</b> amelioration <b>2020:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2017, 2018, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°15, F</b> Age at onset: 34 Comorbidity: Migraine Family history: no	<b>2016:</b> first relapse (sensory deficit), EDSS 2, use of HDST <b>2017:</b> good recovery, EDSS 0 <b>2019:</b> second relapse (sensory deficit), EDSS 2, use of HDST <b>2020:</b> complete recovery, EDSS 0 <b>2021:</b> stability, EDSS 0	( <i>lack of previous MRI</i> ) <b>2020:</b> C6, T6, T7-T8 <b>2021:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2016, 2017, 2018, 2019, 2020</b>
<b>Patient N°16, F</b> Age at onset: 39 Comorbidity: Migraine Family history: no	<b>2014:</b> first relapse (lower limb numbness), EDSS 2 <b>2015:</b> partial recovery, EDSS 1 <b>2017:</b> second relapse (upper limb numbness), EDSS 2 <b>2018:</b> partial recovery, EDSS 1 <b>2019-2021:</b> stability, EDSS 1	<b>2015:</b> T11, <b>2016:</b> stability <b>2017:</b> +C3 <b>2019:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2015, 2017, 2018</b>
<b>Patient N°17, F</b> Age at onset: 33 Comorbidity: Raynaud's phenomenon Family history: no	<b>2014:</b> first relapse (asymetric paresthesia), EDSS 1 with spontaneous full recovery : EDSS 0 <b>2014:</b> second relapse (asymetric 4 limbs numbness), EDSS 1, full recovery <b>2015:</b> third relapse (asymetric 4 limbs weakness and numbness, Lhermitte sign), EDSS 2, use of HDST <b>2016:</b> good recovery, EDSS 0 <b>2017-2021:</b> stability, EDSS 0	<b>2015:</b> C2 with gadolinium enhancement <b>2016, 2017, 2018, 2019, 2021:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2015, 2016, 2017, 2018, 2021</b>
<b>Patient N°18, M</b> Age at onset: 42 Comorbidity: no Family history: no	<b>2013:</b> first relapse (sphincter disorder), EDSS unknown <b>2015:</b> second relapse (4 limbs weakness and numbness), EDSS 4 <b>2016:</b> partial recovery, EDSS 2.5 <b>2017-2021:</b> clinical improvement with EDSS 0	<b>2015:</b> C2-C3 with gadolinium enhancement <b>2016, 2019:</b> stability	No typical MS-like brain lesion. Controlled in <b>2015, 2016, 2019</b>

F: female; M: male; HDST: high dose steroid therapy

\* Anonymized centralized (Marseille) interpretation of brain MRI by expert neurologists (BA, JP, AM, AR, CB) to rule out patients with any typical MS-like brain lesion

# Family history: First degree family history

\*\* : Patient 10 has a history of T8-L3 vertebral fractures

Figure 2: Brain and spinal cord MRI images (sagittal view) of the 18 patients

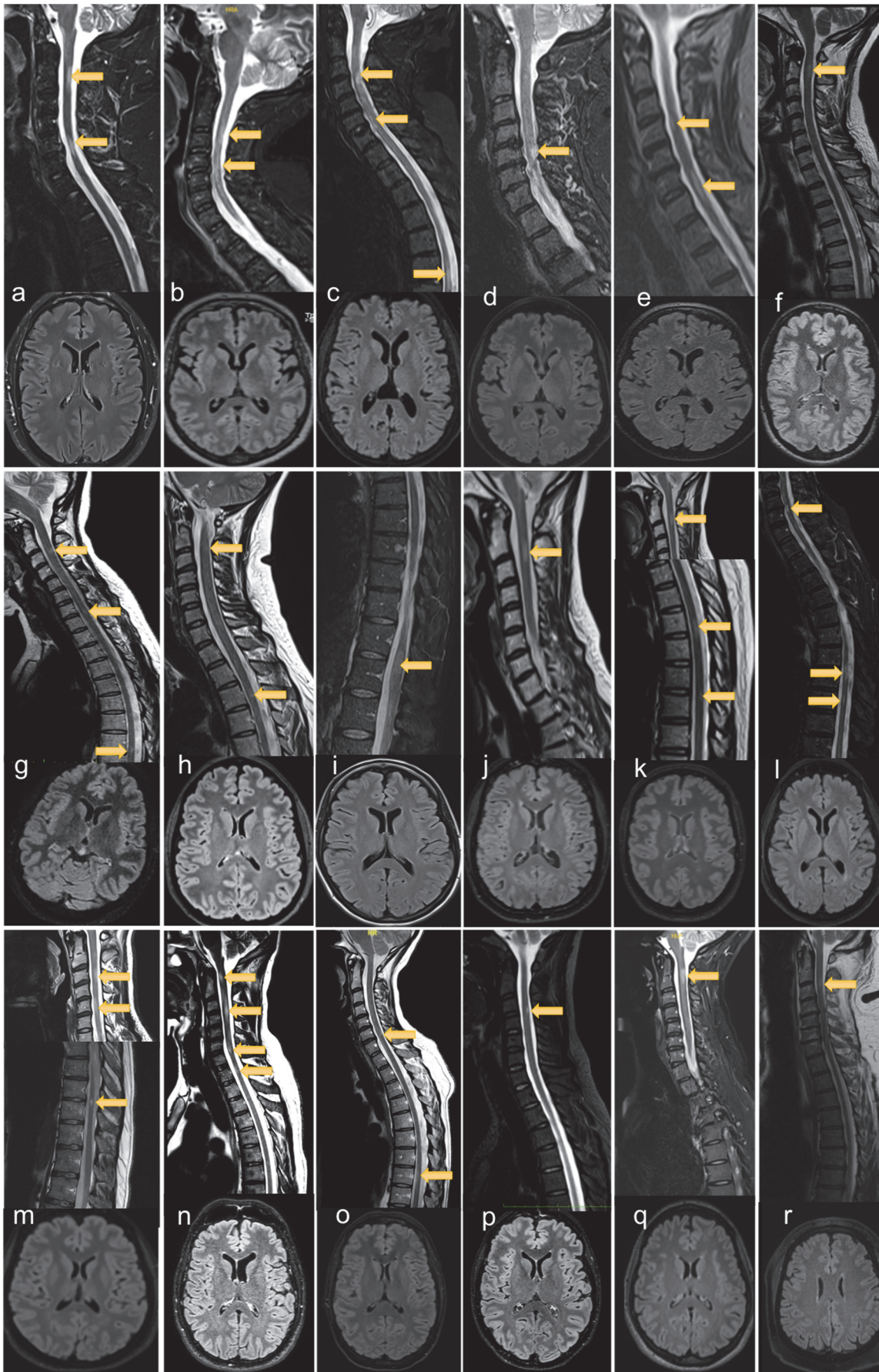


Figure 2: Brain and spinal cord MRI images (sagittal view) of the 18 patients

Sagittal MRI images of spinal cord showing T2 lesions with length of  $\leq 2$  vertebral segments (arrows). MRI brain images of all 18 patients had never showed any typical MS-like cortical, juxtacortical, periventricular or infratentorial lesions. Some of them had aspecific T2 hypersignals.

(a) Patient 1 with C2 and C5-C6 lesions, (b) Patient 2 with C3 and C4-C5 lesions, while the others lesions disappear in global cord atrophy, (c) Patient 3 with C2-C3, C6, and T5-T6 lesions , (d) Patient 4 with C5 lesion while C3 and T2 lesions are not visible on this section, (e) Patient 5 with C3 and C6-C7 lesions while the thoraco-lumbar lesions are not visible here, (f) Patient 6 with C2 lesion, (g) Patient 7 with C3, C7-T1 and T8-T9 lesions, (h) Patient 8 with C3 and T3 lesions , (i) Patient 9 with a T12-L1 lesion, while the C5 and C6 have regressed, (j) Patient 10 with C2-C3 lesion, while the thoracic lesions are not seen here, (k) Patient 11 with C2-C3, T8-T9 and T10-T11 lesions, (l) Patient 12 with C6, T7-T8 and T9 lesions, (m) Patient 13 with C3, C5 and T9-T10 lesions, (n) Patient 14 with C1, C3-C4, C6-C7 and T1 lesions, (o) Patient 15 with C6 and T7-T8 lesions, (p) Patient 16 with a C3 lesion, while the T11 lesion is not seen on this section , (q) Patient 17 with C2 lesion, (r) Patient 18 with C2-C3 lesion



	Disease duration at DMT onset (months)	Type of DMT	Mean follow-up after DMT onset (months)	ARR* before DMT	ARR* after DMT	EDSS at DMT onset	EDSS at last follow-up
<b>Patient N°1. M</b> Age at onset: 35	108	Fingolimod: 01/20 -	18	0.33	0	3.5	3.5
<b>Patient N°2. F</b> Age at onset: 34	60	Azathioprine: 09/01 - 01/02 Cyclophosphamide: 01/02 - 08/02 Mitoxantrone: 2002 - 2006 Cyclophosphamide: 09/08 - 2012 Rituximab: 04/16 - 05/16 Fingolimod: 01/17 -	247	0.6	0	6	7.5
<b>Patient N°4. F</b> Age at onset: 54	191	Dimethyl-fumarate: 12/17 - 06/18 Rituximab: 08/18 -	44	0.13	0	6	6
<b>Patient N°5. F</b> Age at onset: 44	72	Glatiramer acetate: 2007 - 2012 Fingolimod: 2012 - 2016 Rituximab: 03/17 -	175	0.33	0.21	2	7
<b>Patient N°6. F</b> Age at onset: 42	24	Teriflunomide: 11/18 -	33	1	0	2.5	2.5
<b>Patient N°10. F</b> Age at onset: 29	40	Interferon beta: 02/19 - 09/19 Dimethyl fumarate: 09/19 - 08/20 Natalizumab: 08/20 -	30	0.33	0	2.5	4.5
<b>Patient N°11. F</b> Age at onset: 26	60	Interferon beta: 01/18 -	43	0.6	0	1	0.5
<b>Patient N°13. F</b> Age at onset: 28	56	Azathioprine: 10/20 -	9	0.5	0	2	2
<b>Patient N°14. M</b> Age at onset: 42	3	Mycophenolate mofetil: 10/17 -	45	NA*	0	2	2
<b>Patient N°15. F</b> Age at onset: 34	55	Mycophenolate mofetil: 05/21 -	3	0.5	NA*	0	0
<b>Patient N°16. F</b> Age at onset: 39	44	Mycophenolate mofetil: 08/18 -	35	0.66	0	1	1
<b>Patient N°18. M</b> Age at onset: 42	42	Interferon beta: 12/16 - 09/17 Dimethyl fumarate: 09/17 -	55	0.66	0.5	0	0
<b>Total: median (range)</b>	55.5 (3- 191)	-	40 (3- 247)	0.5 (0.1- 1)	0 (0-0.5)	2 (0-6)	2.5 (0- 7.5)

**Table 2: Characteristics and evolution of treated patients (n=12)**

DMT: disease modifying therapy;  
M: male; F: female  
\*ARR: Patients with a follow-up lower than 6 months before or after DMT onset were excluded from the analysis

### XIII) Article en français

#### RÉSUMÉ

Nous avons identifié 18 cas de myélite courte récurrente pure. Le sex-ratio (femme/homme) était de 5/1 ; la durée médiane [extrêmes] d'évolution de la maladie était de 80,5 mois [50-308], l'âge à la première poussée de 35,5 ans [25-54] et le taux annualisé de poussée de 0,36 [0,1-0,5]. La médiane [extrêmes] de l'EDSS au dernier suivi était de 1 [0-7,5]. L'IRM médullaire a montré une médiane [extrêmes] de 3 [1-7] lésions par examen. Aucune lésion cérébrale typique de la SEP n'a été détectée malgré des évaluations répétées pendant des années.

Nous discutons l'existence d'une forme spinale pure de sclérose en plaques ou celle d'une nouvelle entité.

## Introduction

Récemment, Schee et al. ont rapporté cinq cas de myélite courte récurrente pure avec des caractéristiques cliniques et paracliniques suggérant une sclérose en plaques (SEP) (197). La reconnaissance de cette nouvelle forme potentielle de SEP est particulièrement importante car, de nos jours, ces patients ne répondent pas aux critères diagnostiques internationaux de la SEP (21) et pourraient donc être exclus des stratégies thérapeutiques efficaces.

Dans cette étude, nous avons évalué l'existence de cette nouvelle forme potentielle de SEP en recherchant rétrospectivement des cas similaires dans les bases de données des centres français impliqués dans le réseau NOMADMUS (neuromyelitis optica and associated neurologic disorders).

## Méthode

### Protocole et participants

Pour être inclus, les patients devaient remplir les critères suivants : âge >18 ans à l'inclusion; preuve d'au moins deux épisodes de myélite partielle courte (<3 segments vertébraux); suivi minimum de 3 ans; absence de lésion cérébrale typique de la SEP durant tout le suivi; absence d'histoire clinique ou de potentiel évoqué visuel ou d'examen oculaire suggérant une névrite optique antérieure; absence d'antécédent clinique suggérant une lésion cérébrale; testés négatifs à la fois pour les anticorps anti-glycoprotéine de l'oligodendrocyte de la myéline (anti-MOG) et anti-aquaporine 4 (anti-AQP4) dans le sérum; présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR); bilan complet pour exclure les autres diagnostics de myélite, à savoir les infections, les maladies vasculaires, la dégénérescence combinée de la moelle, et les pathologies auto-immunes et du tissu conjonctif (72,73,198).

Une réinterprétation anonyme et centralisée (Marseille) des IRM cérébrales par des neurologues experts (consensus requis entre BA, JP, AM, AR, CB) a été réalisée afin d'exclure tous les patients présentant une lésion cérébrale typique de la SEP (61).

### Approbation du protocole, enregistrements et consentement des patients

Chaque participant a donné un consentement écrit libre et éclairé pour l'utilisation anonyme des données cliniques, IRM et biologiques à des fins de recherche (cohorte NOMADMUS, décision CNIL DR-2014-558).

## **Résultats**

Parmi 62 patients retrouvés initialement dans les centres de recours français de la SEP et analysés, 18 remplissaient tous les critères d'inclusion (figure 1).

### Caractéristiques cliniques (tableau 1)

Le sex-ratio (femme/homme) était de 5/1 ; l'âge médian [extrêmes] à la première poussée était de 35,5 ans [25-54], la durée d'évolution de la maladie de 80,5 mois [50-308] et le taux annuel de poussée (ARR) de 0,36 [0.1-0.5]. Le nombre médian [extrêmes] de poussée de myélite par patient était de 2 [2-5] et la médiane [extrêmes] de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) pendant la rechute et lors du dernier suivi était respectivement de 2,5 [0,5-5,5] et de 1 [0- 7,5].

Parmi les 50 épisodes de myélites, 43 (86 %) et 24 (48 %) poussées ont présenté des signes sensitifs (paresthésie, engourdissement ou ataxie proprioceptive) et des signes moteurs (faiblesse du bras ou du membre), respectivement ; et des signes sphinctériens étaient présents dans 11 poussées (22 %). Sur ces 50 épisodes de myélites, 30 (60%) concernaient les quatre membres et 20 (40%) les membres inférieurs uniquement.

### Résultats biologiques

Aucun patient n'a présenté de résultats du LCR atypiques pour une SEP. Dans le LCR, le taux médian [extrêmes] de protéines était de 0,34 g/l [0,18- 0,77] et le nombre médian [extrêmes] d'éléments était de 3 [0-28].

### IRM cérébrale et médullaire (Figure 2)

Aucune lésion cérébrale typique de la SEP n'a été détectée chez aucun patient, malgré des examens répétés (nombre médian [extrêmes] d'IRM cérébrales par patient: 4 [2-9]).

L'IRM médullaire a révélé un nombre médian [extrêmes] de 2 [1-5] lésions par examen et un nombre médian [extrêmes] de 3 [1-7] lésions sur la dernière IRM disponible. L'extension sagittale médiane [extrêmes] des lésions médullaires était de 1 [0,5-2] segment vertébral. Parmi toutes les lésions de la moelle (n=67) représentées, 37 (55%) et 30 (45%) concernaient les niveaux cervical et thoraco-lombaire, respectivement. Une injection de gadolinium a été réalisée dans 45 examens, et 21 des 46 (45 %) lésions ont présenté une prise de contraste de gadolinium. Au total, 18 lésions chez 9 patients ont été explorées sur le plan axial, et 12 (67%) ont montré une myélite partielle.

### Traitement et évolution (tableau 2)

Au total, 30 des 50 (60 %) épisodes de poussée médullaire ont été traités par corticostéroïdes intraveineux à forte dose. L'EDSS médian [extrêmes] pendant la rechute et après la guérison était de 2,5 [0,5-5,5] et de 1 [0-4,5].

Une thérapie modificatrice de la maladie (DMT) a été utilisée chez 12 des 18 patients (67%). Chez ces patients, la médiane [extrêmes] de suivi avant et après le début de la DMT était de 55,5 [3-191] et 40 [4-248] mois. La médiane [extrêmes] de l'ARR avant et après le début du traitement par DMT était de 0,5 [0,1-1] et de 0 [0-0,5], après exclusion des patients dont le suivi était inférieur à 6 mois avant ou après le début du traitement par DMT. 7 patients sur 11 (63%) n'ont pas eu de rechute après le début de la DMT. La médiane de l'EDSS [extrêmes] au début du traitement et lors du dernier suivi était de 2 [0-6] et 2,5 [0-7,5].

Une évolution secondairement progressive est survenue chez 3 des 18 (17%) patients. Le suivi médian [extrêmes] de ces patients était de 242 mois [236-308] contre 64 mois (36- 296) pour les autres patients. L'EDSS médian [extrêmes] de ces patients était de 7 [6-7,5] contre 1,5 [0-4,5] pour les autres patients.

## **Discussion**

La présente étude rapporte 18 cas supplémentaires de myélite courte récurrente pure.

Comme proposé par Schee et al. (197), plusieurs caractéristiques de ces cas plaident pour l'existence d'une forme spinale pure de SEP.

Premièrement, les caractéristiques de l'atteinte de la moelle suggèrent fortement une SEP récidivante : aucune présentation clinique ne suggérait une myélite transverse mais suggérait en revanche principalement une atteinte de la partie postérieure de la moelle, l'IRM médullaire retrouvant le plus souvent des myélites partielles dans le plan axial et des myélites courtes dans le plan sagittal.

Deuxièmement, tous les patients présentaient des résultats du LCR typiques pour une SEP.

Troisièmement, l'activité de la maladie a diminué chez tous les patients recevant des traitements de la SEP.

Quatrièmement, 17% des patients ont présenté une progression secondaire - une évolution hautement suggestive de la SEP - plusieurs années après le début de la maladie.

Enfin, nous n'avons pas été en mesure de fournir une meilleure explication que la SEP chez tous les patients malgré des explorations approfondies.

Néanmoins, plusieurs caractéristiques plaident en faveur de l'existence d'une entité inflammatoire distincte.

Premièrement, le sex-ratio était plus déséquilibré en faveur des femmes que dans la SEP.

Deuxièmement, il est très inattendu d'un point de vue pathologique que l'atteinte cérébrale puisse être totalement absente après plusieurs années d'évolution de la SEP.

La SEP spinale pure pourrait être une entité rare dans le spectre des maladies de la sclérose en plaques. Cependant, l'existence d'une entité distincte au sein des troubles inflammatoires du système nerveux central ne peut être exclue.

Des études futures sont nécessaires pour démêler ces deux interprétations.

## **XIV) DISCUSSION**

Dans cette étude à l'échelle nationale, nous rapportons 18 cas supplémentaires de myélites partielles courtes récurrentes pures.

Comme proposé par Schee et al.(197), la question se pose d'intégrer cette forme particulière au spectre de la Sclérose en Plaques. Plusieurs éléments de cette étude nous permettent de formuler l'hypothèse de l'existence d'une forme spinale pure de SEP.

Premièrement, les caractéristiques à la fois clinique et radiologique de l'atteinte médullaire évoquent une myélite transverse partielle, ce qui est fortement évocateur d'une SEP. En effet, aucune présentation clinique ne suggérait une myélite transverse complète comme décrit précédemment (7,8,13), les patients présentant plutôt des symptômes légers à modérés prédominant sur le plan sensitif, avec une possible atteinte motrice asymétrique et des troubles vésico-sphinctériens.

Cette symptomatologie de myélite transverse partielle évoquait le plus souvent une atteinte de la corne postérieure, devant la fréquence des troubles sensitifs (présents dans 86% des poussés), associant ataxie proprioceptive, hypoesthésie ou paresthésie, par rapport aux symptômes moteurs (présents dans seulement 48% des poussées). Cette atteinte médullaire postérieure est la plus fréquente dans la SEP.(12,49)

Chez nos 18 patients, l'IRM médullaire a conforté cette analyse clinique en retrouvant des lésions courtes sur le plan sagittal ( $\leq 2$  segments vertébraux), et le plus souvent des myélites partielles dans le plan axial (<50% de la largeur de la moelle). Cette présentation radiologique de myélite est la plus fréquente des atteintes médullaires dans la SEP.(20)

Deuxièmement, 100% des patients présentaient des BOC : bien que les BOC ne soient pas spécifiques comme discuté dans l'introduction, elles sont fortement évocatrices d'une SEP.(62,63) De même, l'analyse du LCR de l'ensemble des patients était concordant avec ce que l'on s'attend à retrouver dans la SEP : une protéinorachie normale voire légèrement élevée mais inférieure à 1g/L (avec dans notre étude une



médiane de 0,34 g/L, et une réaction cellulaire absente ou modérée (médiane de 3 cellules/mm<sup>3</sup> dans notre étude). (70)

Troisièmement, l'activité de la maladie a diminué chez tous les patients recevant des traitements de la SEP. Une thérapie modificatrice de la maladie (DMT) a été utilisée chez 12 des 18 patients, avec un recul suffisant pour évaluer son efficacité. En effet, le suivi médian avant l'instauration du traitement était assez long, de 55,5 mois, et de 40 mois après l'instauration.

Chez tous les patients traités avec une DMT, l'activité de la maladie évaluée par le taux annualisé de poussée a diminué. En effet, ce taux est passé d'une médiane de 0.5 avant traitement à 0 après traitement.

Or, comme nous l'avons discuté dans la partie introduction, certaines causes de myélites ne répondent pas aux traitements de la SEP (comme par exemple les myélites associées aux maladies inflammatoires systémiques), et d'autres même s'aggravent sous DMT (citons la maladie de Devic et les traitements par Interféron  $\beta$ , Natalizumab ou encore Fingolimod).(120–122)

Cette sensibilité aux traitements utilisés dans la SEP est donc un argument en faveur d'une forme particulière de SEP chez nos patients.

Quatrièmement, 3 patients (17%) ont présenté une évolution secondairement progressive plusieurs années après le début de la maladie. Cette évolution est hautement suggestive de la SEP car environ 80% des patients RR vont avoir une évolution progressive dans un second temps, généralement après 15 ans d'évolution de la maladie. (35). En effet, ces 3 patients ont une durée d'évolution bien plus longue que les autres, avec respectivement une durée médiane de 242 mois contre 64 mois pour les 15 autres patients. Sur les 4 patients ayant une durée d'évolution supérieure à 15 ans, un seul ne présente pas une évolution secondairement progressive.

Au vu de ces données, on peut supposer qu'un suivi plus long serait accompagné d'une plus grande fréquence de forme secondairement progressive. Ceci souligne l'intérêt majeur d'un suivi plus prolongé de ces patients.

Enfin, nous n'avons pas été en mesure de fournir une meilleure explication que la SEP chez tous les patients malgré des explorations approfondies. Aucune lésion cérébrale typique de la SEP n'a été détectée malgré des IRM répétées pendant des années, ni évocatrice d'une autre pathologie inflammatoire du système nerveux central. Les recherches répétées des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG se sont avérées négatives chez tous les patients. Aucun patient n'a développé de symptomatologie évocatrice d'une maladie inflammatoire systémique, et les bilans sérologiques de débrouillage se sont avérés constamment négatifs. Aucun des patients n'a présenté d'atteinte clinique évocatrice d'une lésion parenchymateuse, du tronc cérébral ou du nerf optique.

Dans ce contexte, bien que ne répondant pas aux critères de McDonlad 2017 (21) pour la dissémination spatiale, le diagnostic le plus probable était celui d'une Sclérose en Plaques.

Néanmoins, plusieurs caractéristiques plaident en faveur de l'existence d'une entité inflammatoire distincte de la SEP.

Premièrement, il semblerait qu'il y ait une nette prépondérance de femmes touchées par ces myélites courtes récidivantes. En effet, le sex-ratio était de 5 femmes pour un homme dans notre étude. De même, les 5 patients décrits par Schee sont uniquement des femmes. Le sex-ratio est donc bien plus déséquilibré que dans la SEP où il est de 2 à 3 femmes pour un homme. (30,31)

Deuxièmement, l'âge de début de la maladie était plus élevé que celui de la SEP. L'âge de début médian de 35,5 ans, avec des extrêmes entre 25 et 54 ans, ce qui est dans l'ensemble plus tardif que dans la SEP où de multiples études décrivent un âge de début entre 20 et 35 ans en moyenne. (59)

Enfin, il était très inattendu d'un point de vue pathologique que l'atteinte cérébrale puisse être totalement absente après plusieurs années d'évolution de la SEP.

Au total, la présente étude suggère que la SEP spinale pure pourrait être une entité rare dans le spectre des maladies de la sclérose en plaques. Cependant, certaines caractéristiques des patients peuvent plaider en faveur de l'existence d'une entité distincte dans les troubles inflammatoires du système nerveux central. De futures études d'observation prospectives sont nécessaires pour démêler ces deux interprétations, et pour évaluer l'incidence et le pronostic de cette entité.

En effet, dans le passé, les myélites inflammatoires non infectieuses ne rentrant pas dans la « case » d'une étiologie précise ont été classées dans la catégorie des myélites transverses « idiopathiques ». Nous avons vu que les progrès de la neuroimagerie ainsi que la découverte des nouveaux biomarqueurs que sont les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG ont permis de poser des diagnostics plus spécifiques. Nous devons donc rester vigilants sur l'émergence de nouvelles pathologies.

L'intérêt majeur de ces précisions réside dans la nécessité de poser un diagnostic étiologique précoce permettant une prise en charge thérapeutique efficace, comme discuté en introduction.

La reconnaissance de cette nouvelle entité potentielle dans le spectre pathologique de la SEP est particulièrement importante car aujourd'hui ces patients ne remplissent pas les critères diagnostiques internationaux de la SEP (21) et peuvent par conséquent être exclus de stratégies thérapeutiques efficaces. Il est intéressant de noter que les critères de Mc Donald actuels sont utiles pour diagnostiquer les SEP de présentation typique, mais que des lacunes majeures persistent pour les présentations plus atypiques, avec une nécessité d'orienter la recherche dans ces directions.

En parallèle, il faut préciser que l'attribution incorrecte d'un diagnostic de SEP peut mener à une morbidité inutile. En effet, des études récentes ont indiqué que, parmi tous les nouveaux patients adressés à des centres spécialisés pour un diagnostic de SEP, 30 à 67 % n'en sont finalement pas atteints, alors que chez certains un traitement de la SEP a déjà été introduit après un diagnostic erroné. (199,200)

La force de notre étude réside dans ses critères d'inclusion très rigoureux. C'est la première étude décrivant des patients souffrant de myélites partielles récidivantes où l'on a à disposition un ensemble de critères paracliniques nécessaires à l'exclusion

des diagnostics différentiels. En effet, l'analyse du LCR, des dosages répétés des anticorps anti-MOG et anti-AQP4 étaient disponibles pour chacun de nos patients. Dans l'étude de Schee et al, certaines de ces données manquaient. De plus, la relecture centralisée de toutes les IRM cérébrales par 5 neurologues spécialisés en pathologie inflammatoire du SNC, afin d'exclure les patients présentant des lésions évocatrices de SEP, apporte un nouveau degré de rigueur à l'étude.

Un autre point majeur de cette étude est son caractère national multicentrique. Ces 18 patients sont issus de 6 centres différents, après un screening réalisé dans 10 centres de référence français impliqués dans le réseau NOMADMUS. Bien que la fréquence de cette forme particulière de SEP n'ait pas pu être évaluée dans la présente étude, le nombre limité de patients identifiés par des neurologues experts dans une base de données comprenant des milliers de patients suggère bien que cette entité est très rare, et donc difficile à étudier.

Mais la présente étude n'est pas sans limitation. Plusieurs critiques peuvent être proférées.

Premièrement, la taille de l'échantillon est faible, inhérente à la rareté de cette présentation. Cela conduit donc à un manque de puissance.

Deuxièmement, l'analyse rétrospective des données a pu conduire à plusieurs biais. Tout d'abord, la sélection des patients sur souvenir des neurologues, en l'absence d'une base de données informatisée existante permettant de rechercher des patients présentant des myélites récurrentes, a pu conduire à un biais de sélection.

Ensuite, il est nécessaire de préciser que le recueil des données de la première poussée a pu être réalisé a posteriori pour certains patients. En effet, plusieurs patients n'ont pas consulté de neurologue lors de leur première myélite transverse partielle, devant des symptômes peu sévères. De ce fait, les données concernant la présentation clinique du patient ont été récupérées à distance de l'épisode, avec des données manquantes, ce qui peut conduire à un biais de mémorisation, inhérent au caractère rétrospectif de l'étude.

De même, pour un certain nombre de patients (*cf. tableau 1*), l'IRM médullaire lors de la première poussée n'est pas disponible car le suivi a débuté lors d'une deuxième ou d'une troisième poussée. Presque tous ces patients présentent déjà des

lésions médullaires multifocales lors de l'IRM réalisée à distance de la première poussée, en faveur d'antécédent de myélite, mais les données en aigu ne sont donc pas disponibles (comme la prise de contraste).

C'est aussi pour cela que nous avons gardé dans notre série le patient 17, chez qui une seule lésion médullaire a pu être mise en évidence en IRM. Ce patient a bénéficié de sa première IRM médullaire uniquement lors de sa troisième poussée clinique. Toutefois, l'absence de visualisation d'une lésion prévalente expliquant les deux premières poussées peut être raisonnablement expliqué par la disparition des hypersignaux T2 avec le temps, ou encore par la qualité de l'IRM médullaire. Il est en effet connu que l'interprétation de l'IRM médullaire est plus difficile que celle de l'IRM cérébrale, de par la structure de la moelle et de par de nombreux artéfacts.(201)

Une autre faiblesse de l'étude réside dans un délai parfois long entre une poussée clinique et la réalisation d'une IRM médullaire, ce qui limite l'interprétation des données radiographiques. Ce manque de données est lié en partie au caractère rétrospectif de l'étude. En revanche, il est aussi un reflet de ce qui est réalisé en pratique courante, avec un accès à l'IRM qui peut être limité.

Pour finir, bien que le suivi médian soit de 80,5 mois (plus de 6 ans), certains patients ont un suivi relativement court, avec 3 patients ayant une maladie évoluant depuis moins de 5 ans. Chez les patients ayant les durées d'évolution les plus courtes, il est légitime d'imaginer une évolution possible vers une SEP cliniquement définie. En ce sens, plusieurs études discutent de la probabilité de conversion en SEP et de la durée de suivi nécessaire avant celle-ci. Par exemple, dans l'étude de Young et al en 2009 (47) portant sur 61 patients atteints de myélite aiguë, 41% des patients ayant présenté une myélite aiguë partielle avec une IRM cérébrale initiale normale se sont convertis en SEP après un suivi moyen de 25 mois. Mais dans celle de Ruet et al. de 2013 (46) portant sur 114 patients présentant un premier épisode démyélinisant médullaire, suivis pendant 4 ans, 78 patients (86%) ont évolué vers une SEP. C'est pourquoi un suivi plus prolongé serait souhaitable chez ces patients, bien qu'un minimum de 3 ans d'évolution (où la conversion en SEP cliniquement définie est la plus fréquente) ait été respecté dans notre étude.

## XV) CONCLUSION

Au total, la myélite transverse partielle courte récurrente est une pathologie rarissime, dont l'étiologie sous-jacente est indispensable à déterminer pour mettre en place des stratégies thérapeutiques efficaces. Dans notre étude, nous avons décrit 18 nouveaux cas de patients retrouvés rétrospectivement à l'échelle du territoire français. Nos résultats tendent vers une forme de SEP spinale pure qui pourrait être une entité rare dans le spectre de la SEP, mais l'hypothèse d'une entité distincte dans les troubles inflammatoires du système nerveux central reste possible. De nouvelles études sont nécessaires pour préciser nos résultats.

## XVI) ANNEXE

### Annexe 1 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), Kurtzke et al (36)

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).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.



Brain white matter		Disease
Normal		NMO (absent or few lesions), ATM
Large lesions		AMS (sometimes confluent and perilesional oedema), BCS (concentric whorls of alternating rings of enhancement), PACNS (with mass effect) ADEM, AFL ADEM ADEM ADEM CADASIL CADASIL, SVD CADASIL, SVD Susac's syndrome PACNS ADEM, PACNS, sarcoidosis SID, PACNS, SVD PACNS, sarcoidosis, NBD SID NBD, encephalitis (HIVE), SVD, CADASIL NBD NBD Encephalitis (HSE) Abscesses Abscesses PML PML B12D, ACD
Symmetrically distributed lesions		
Poorly defined lesion margins		
Absent or rare Dawson fingers, corpus callosum and periventricular lesions		
Absent MRI activity at follow-up		
T2-hyperintensity of the temporal pole, U-fibres at the vertex, external capsule and insular regions		
Multiple bilateral microhaemorrhagic foci		
Frequent sparing of corpus callosum and cerebellum		
Lesions in the centre of corpus callosum, sparing the periphery		
Haemorrhages		
Simultaneous enhancement of all lesions		
Infarcts		
Punctiform parenchymal enhancement		
Predominance of lesions at the cortical/subcortical junction		
Diffuse WM involvement		
Cerebral venous sinus thrombosis		
Large and infiltrating brainstem lesions		
Anterior temporal and inferior frontal lobe involvement, associated with enhancement or mass effect		
Isolated lesions with ring enhancement (often complete)		
Mass effect		
Multifocal, asymmetrical lesions starting in a juxtacortical location and progressively enlarging		
Large lesions with absent or rare mass effect		
Extensive and bilateral periventricular abnormalities in isolation		

Cortical grey matter		
Cortical/subcortical lesions crossing vascular territories	MELAS	
Prevalent involvement versus white matter	Encephalitis	
Infiltrating lesions that do not remain in grey or white matter boundaries	Abscesses	
<b>Deep grey matter</b>		
Bilateral lesions	ADEM (at the grey-white-matter junction), CADASIL	
Lacunar infarcts	CADASIL, SVD	
T1-hyperintensity of the pulvinar	FD	
Multiple discrete lesions in the basal ganglia and thalamus	Susac's syndrome	
Large and infiltrating basal ganglia lesions	NBD	
Infiltrating lesions without respecting grey-matter or white-matter boundaries	Abscesses	
T2-hyperintense lesions in the dentate nuclei	AFL (CTX)	
<b>Spinal cord</b>		
Large and swelling lesions	NMO (with corresponding T1 hypointensity), ADEM, ATM, Sjogren's syndrome	
Diffuse abnormalities in the posterior columns	B12D, ACD	
<b>Other</b>		
No "occult" changes in the NAWM	NMO, Lyme disease, SID (except in NSLE)	
Pontine lacunar infarcts	CADASIL, SVD	
Dilation of Virchow-Robin spaces	HHC, PACNS	
Diffuse lactate increase on brain MRS	MELAS	
Meningeal enhancement	Susac's syndrome, PACNS, NBD, meningitis, Lyme disease, sarcoidosis	
Hydrocephalus	Sarcoidosis	
Absence of optic-nerve lesions	PML	
Regional atrophy	HHC (hippocampus and amygdala), NBD (brainstem)	

Annexe 2 : Drapeaux rouges IRM suggérant un diagnostic alternatif à la sclérose en plaques, d'après Charil et al. (73)

## **XVII) Bibliographie**

1. Schmalstieg WF, Weinshenker BG. Approach to acute or subacute myelopathy. *Neurology*. 2 nov 2010;75(18 Suppl 1):S2-8.
2. de Seze J. Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain*. 1 août 2001;124(8):1509-21.
3. Klein NP, Ray P, Carpenter D, Hansen J, Lewis E, Fireman B, et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine*. janv 2010;28(4):1062-8.
4. Transverse Myelitis Consortium Working Group\*. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 27 août 2002;59(4):499-505.
5. Debette S, de Sèze J, Pruvo J-P, Zephir H, Pasquier F, Leys D, et al. Long-term outcome of acute and subacute myelopathies. *J Neurol*. juin 2009;256(6): 980-8.
6. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. Transverse Myelitis. *Neurologic Clinics*. févr 2013;31(1):79-138.
7. Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology*. janv 1992;42(1):250-250.
8. Scott TF. Nosology of idiopathic transverse myelitis syndromes. *Acta Neurol Scand*. juin 2007;115(6):371-6.
9. Hayes KC, Davies AL, Ashki N, Kramer JK, Close TE. Re: Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord* 2004; 42: 383–395. *Spinal Cord*. mai 2007;45(5):395-6.
10. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG. Evidence-based guideline: Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 13 déc 2011;77(24):2128-34.
11. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. août 2005;11(4):373-7.
12. Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology*. févr 1998;50(2):429-33.
13. Bakshi R, Kinkel PR, Mechtler LL, Bates VE, Lindsay BD, Esposito SE, et al. Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. janv 1998;5(1):35-48.
14. Meyer P, Leboucq N, Molinari N, Roubertie A, Carneiro M, Walther-Louvier U, et al. Partial acute transverse myelitis is a predictor of multiple sclerosis in children. *Mult Scler*. oct 2014;20(11):1485-93.
15. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DPE, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: A 5-year follow-up study. *Brain*. 1993;116(1):135-46.

16. Bourre B. Long-term Follow-up of Acute Partial Transverse Myelitis. *Arch Neurol.* 1 mars 2012;69(3):357.
17. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology.* 17 mars 2015;84(11):1165-73.
18. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* mars 2006;59(3):566-9.
19. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 14 juill 2015;85(2):177-89.
20. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology.* juin 1995;195(3):725-32.
21. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology.* févr 2018;17(2):162-73.
22. Ciron J, Cobo-Calvo A, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Cohen M, et al. Frequency and characteristics of short versus longitudinally extensive myelitis in adults with MOG antibodies: A retrospective multicentric study. *Mult Scler.* juill 2020;26(8):936-44.
23. Hu H, You X, Ye J. Short transverse myelitis in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* avr 2018;21:78-83.
24. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* janv 2015;72(1):81-7.
25. Huh S-Y, Kim S-H, Hyun J-W, Jeong IH, Park MS, Lee S-H, et al. Short segment myelitis as a first manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* mars 2017;23(3):413-9.
26. Fang\* W, Zheng\* Y, Yang F, Cai M-T, Shen C-H, Liu Z-R, et al. Short segment myelitis as the initial and only manifestation of aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2020;13:175628641989859.
27. Asnafi S, Morris PP, Sechi E, Pittock SJ, Weinshenker BG, Palace J, et al. The frequency of longitudinally extensive transverse myelitis in MS: A population-based study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* janv 2020;37:101487.
28. West T, Hess C, Cree B. Acute Transverse Myelitis: Demyelinating, Inflammatory, and Infectious Myelopathies. *Semin Neurol.* 8 sept 2012;32(02):097-113.
29. West TW. Transverse myelitis--a review of the presentation, diagnosis, and initial management. *Discov Med.* oct 2013;16(88):167-77.
30. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* juill 2013;6(4):237-48.
31. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* déc 2018;4(1):43.

32. Lublin FD, Reingold SC, National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis\*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1 avr 1996;46(4):907-11.
33. Jacques FH, Lublin FD. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 3 mars 2015;84(9):963-963.
34. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: A GEOGRAPHICALLY BASED STUDY: 2 PREDICTIVE VALUE OF THE EARLY CLINICAL COURSE. *Brain*. 1989;112(6):1419-28.
35. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 1 févr 2013;19(2):188-98.
36. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
37. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 16 déc 2006;122(1):552-68.
38. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1 nov 1997;120(11):2059-69.
39. ten Hove M, Brex PA, Ciccarelli MD, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis.: *Journal of Neuro-Ophthalmology*. sept 2002;22(3):253-4.
40. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet Neurology*. août 2007;6(8):677-86.
41. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juill 2001;50(1):121-7.
42. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. déc 2005;58(6):840-6.
43. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.
44. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. avr 2017;389(10076):1336-46.
45. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. juin 2003;9(3):260-74.
46. Ruet A, Deloire MS, Ouallet J-C, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. *Mult Scler*. mars 2011;17(3):312-8.

47. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. *Mult Scler.* nov 2009;15(11):1295-302.
48. on behalf of the MAGNIMS study group, Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* août 2015;11(8):471-82.
49. Cordonnier C, de Seze J, Breteau G, Ferriby D, Michelin E, Stojkovic T, et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol.* déc 2003;250(12):1447-52.
50. Bergers E, Bot JCJ, De Groot CJA, Polman CH, Lycklama a Nijeholt GJ, Castelijns JA, et al. Axonal damage in the spinal cord of MS patients occurs largely independent of T2 MRI lesions. *Neurology.* 10 déc 2002;59(11):1766-71.
51. Brownlee W, Altmann D, Alves Da Mota P, Swanton J, Miskiel K, Wheeler-Kingshott CG, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* avr 2017;23(5):665-74.
52. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2015;86(4):410-8.
53. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. *Mult Scler.* nov 2009;15(11):1295-302.
54. Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* avr 2015;14(4):443-54.
55. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* sept 2003;2(9):555-62.
56. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, Weinshenker BG, International Conference on Spinal Cord Involvement and Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol.* févr 2019;18(2):185-97.
57. Marrodan M, Gaitán MI, Correale J. Spinal Cord Involvement in MS and Other Demyelinating Diseases. *Biomedicines.* 22 mai 2020;8(5):130.
58. on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* oct 2015;11(10):597-606.
59. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology.* mars 2016;15(3):292-303.
60. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars

- 2016;37(3):394-401.
61. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. août 2021;20(8):653-70.
  62. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement. *Arch Neurol* [Internet]. 1 juin 2005 [cité 30 août 2021];62(6). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.62.6.865>
  63. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 août 1994;57(8):897-902.
  64. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler*. déc 2001;7(6):359-63.
  65. Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 25 mars 2008;70(Issue 13, Part 2):1079-83.
  66. Arrambide G, Tintore M. CSF examination still has value in the diagnosis of MS – Commentary. *Mult Scler*. juill 2016;22(8):997-8.
  67. Andreadou E, Chatzipanagiotou S, Constantinides VC, Rombos A, Stamboulis E, Nicolaou C. Prevalence of cerebrospinal fluid oligoclonal IgG bands in Greek patients with clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. oct 2013;115(10):2094-8.
  68. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 août 2013;84(8):909-14.
  69. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*. nov 2006;180(1-2):17-28.
  70. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. mai 2013;9(5):267-76.
  71. Chu AB, Sever JL, Madden DL, Iivanainen M, Leon M, Wallen W, et al. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases. *Ann Neurol*. avr 1983;13(4):434-9.
  72. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, Ragonese P, et al. “Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study. *Neurology*. 28 mai 2019;92(22):e2527-37.
  73. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI

- and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of « no better explanation ». *Lancet Neurol.* oct 2006;5(10):841-52.
74. Eckstein C, Saidha S, Levy M. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. *J Neurol.* mai 2012;259(5):801-16.
  75. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* janv 2020;37:101459.
  76. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine.* déc 2020;133(12):1380-1390.e2.
  77. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 6 juin 2013 [cité 1 oct 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008933.pub2>
  78. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
  79. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother.* mai 2018;52(5):473-83.
  80. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology.* sept 2007;6(9):805-15.
  81. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1 sept 1999;53(5):1107-1107.
  82. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler.* janv 2012;18(1):5-10.
  83. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* janv 2019;27:350-63.
  84. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* déc 2013;10(1):797.
  85. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 3 juin 2008;70(23):2197-200.
  86. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology.* 8 nov 2005;65(9):1479-82.

87. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* nov 2010;68(5):757-61.
88. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Ritzler C, et al. Neuromyelitis optica in France: A multicenter study of 125 patients. *Neurology.* 2 mars 2010;74(9):736-42.
89. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* déc 2016;13(1):280.
90. Kitley J, Leite MI, Küker W, Quaghebeur G, George J, Waters P, et al. Longitudinally Extensive Transverse Myelitis With and Without Aquaporin 4 Antibodies. *JAMA Neurol.* 1 nov 2013;70(11):1375.
91. Hyun J-W, Kim S-H, Jeong IH, Lee SH, Kim HJ. Bright spotty lesions on the spinal cord: an additional MRI indicator of neuromyelitis optica spectrum disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2015;86(11):1280-2.
92. Huh S-Y, Min J-H, Kim W, Kim S-H, Kim HJ, Kim B-J, et al. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* mai 2014;20(6):695-704.
93. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol.* 1 mars 2006;63(3):390.
94. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: Results from 211 lumbar punctures. *Journal of the Neurological Sciences.* juill 2011;306(1-2):82-90.
95. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* déc 2004;364(9451):2106-12.
96. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 21 juin 2008;131(11):3072-80.
97. Hyun J-W, Kim S-H, Huh S-Y, Kim W, Yun J, Joung A, et al. Idiopathic aquaporin-4 antibody negative longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler.* mai 2015;21(6):710-7.
98. Bernard-Valnet R, Liblau RS, Vukusic S, Marignier R. Neuromyelitis optica: a positive appraisal of seronegative cases. *Eur J Neurol.* déc 2015;22(12):1511-e83.
99. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology.* 18 sept 2012;79(12):1273-7.
100. Narayan R, Simpson A, Fritsche K, Salama S, Pardo S, Mealy M, et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* oct 2018;25:66-72.



101. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 20 févr 2007;68(8):603-5.
102. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Kuker W, Luppe S, Leite MI, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*. 2 avr 2013;80(14):1330-7.
103. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Isabel Leite M, Levy M, et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. oct 2012;1(4):180-7.
104. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. déc 1999;46(6):878-86.
105. Magaña SM. Beneficial Plasma Exchange Response in Central Nervous System Inflammatory Demyelination. *Arch Neurol*. 1 juill 2011;68(7):870.
106. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. janv 2007;13(1):128-32.
107. Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol*. nov 2015;17(11):48.
108. Bichueti DB, Perin MM de M, Souza NA de, Oliveira EML de. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. juill 2019;25(8):1150-61.
109. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 16 août 2011;77(7):659-66.
110. Luo D, Wei R, Tian X, Chen C, Ma L, Li M, et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. nov 2020;46:102484.
111. Kim S-H, Huh S-Y, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 1 sept 2013;70(9):1110.
112. Shaygannejad V, Fayyazi E, Badihian S, Mirmosayyeb O, Manouchehri N, Ashtari F, et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. *J Neurol*. mars 2019;266(3):642-50.
113. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Revue Neurologique*. avr 2018;174(4):255-64.
114. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1 nov 2016;73(11):1342.
115. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *Journal of the Neurological Sciences*. avr 2015;351(1-2):31-5.

116. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, 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*. avr 2020;19(4):298-306.
117. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. janv 2019;27:412-8.
118. Brod SA. Review of approved NMO therapies based on mechanism of action, efficacy and long-term effects. *Mult Scler Relat Disord*. nov 2020;46:102538.
119. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 15 août 2019;381(7):614-25.
120. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFN $\beta$ -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology*. 19 oct 2010;75(16):1423-7.
121. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta Treatment in Neuromyelitis Optica: Increase in Relapses and Aquaporin 4 Antibody Titers. *Arch Neurol [Internet]*. 1 août 2010 [cité 6 sept 2021];67(8). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.188>
122. Min J-H, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. janv 2012;18(1):113-5.
123. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. déc 2012;9(1):14.
124. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Nakashima I, Fujihara K. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum - The challenges on disease definition and pathogenesis. *Arq Neuro-Psiquiatr*. juin 2014;72(6):445-50.
125. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation*. déc 2011;8(1):184.
126. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. oct 2017;264(10):2088-94.
127. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Reddy Kalluri S, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*. déc 2009;66(6):833-42.
128. Hyun J-W, Woodhall MR, Kim S-H, Jeong IH, Kong B, Kim G, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2017;88(10):811-7.
129. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al.

- Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies: A Comparative Study. *JAMA Neurol.* 1 mars 2014;71(3):276.
130. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation.* déc 2016;13(1):279.
  131. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, Benedetti MD, Schanda K, Alberti D, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol.* déc 2017;264(12):2420-30.
  132. Prasad S, Chen J. What You Need to Know About AQP4, MOG, and NMOSD. *Semin Neurol.* déc 2019;39(06):718-31.
  133. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, Jorge FM d. H, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 11 févr 2014;82(6):474-81.
  134. in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation.* déc 2016;13(1):281.
  135. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* août 2015;2(4):e131.
  136. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung H-P, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis: An Update. *Arch Neurol.* 1 nov 2005;62(11):1673.
  137. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation.* déc 2018;15(1):134.
  138. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* 22 mai 2018;90(21):e1858-69.
  139. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, Laplaud D, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* sept 2017;23(10):1377-84.
  140. Kim S-H. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *Arch Neurol.* 1 nov 2011;68(11):1412.
  141. Pelt ED, Wong YYM, Ketelslegers IA, Hamann D, Hintzen RQ. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands. *Eur J Neurol.* mars 2016;23(3):580-7.

142. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F. CNS Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: Prevalence, Clinical Aspects, Diagnostic Assessment and Therapeutic Approach. *CNS Drugs*. 2001;15(8):597-607.
143. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2002;61(6):554-8.
144. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, Gottenberg J-E, Dernis E, Dubost J-J, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open*. avr 2016;2(1):e000179.
145. Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: A Study of 82 Patients. *Medicine*. sept 2004;83(5):280-91.
146. Kim S, Waters P, Vincent A, Kim S, Kim H, Hong Y, et al. Sjögren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjögren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler*. sept 2009;15(9):1062-8.
147. Department of Rheumatology, Clinical Research Facility, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK, Jobling K, Ledingham D, Department of Rheumatology, Clinical Research Facility, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK, Ng W-F, Department of Rheumatology, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK, et al. Positive anti-MOG antibodies in a patient with Sjögren's syndrome and transverse myelitis. *Eur J Rheumatol*. 5 avr 2019;6(2):100-2.
148. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *The Lancet*. juin 2019;393(10188):2332-43.
149. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: REVISED CRITERIA FOR SLE. *Arthritis & Rheumatism*. nov 1982;25(11):1271-7.
150. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. févr 1994;20(1):129-58.
151. Saison J, Costedoat-Chalumeau N, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Marignier R, Cacoub P, et al. Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients. *Lupus*. janv 2015;24(1):74-81.
152. Warren RW, Kredich DW. Transverse myelitis and acute central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. sept 1984;27(9):1058-60.
153. Zhang S, Wang Z, Zhao J, Wu D i, Li J, Wang Q, et al. Clinical features of transverse myelitis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. avr 2020;29(4):389-97.
154. Schulz SW, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluerant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. sept 2012;32(9):2623-7.

155. Katsiari CG, Giavri I, Mitsikostas DD, Yiannopoulou KG, Sfikakis PP. Acute transverse myelitis and antiphospholipid antibodies in lupus. No evidence for anticoagulation: aPL in lupus myelitis. *European Journal of Neurology*. avr 2011;18(4):556-63.
156. Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S, Ramo-Tello C, Capellades J, Olivé A, et al. Transverse Myelitis Affecting More Than 4 Spinal Segments Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Clinical, Immunological, and Radiological Characteristics of 22 Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. févr 2010;39(4):246-56.
157. Provenzale JM, Barboriak DP, Gaensler EH, Robertson RL, Mercer B. Lupus-related myelitis: serial MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. nov 1994;15(10):1911-7.
158. Andrianakos AA. Transverse Myelopathy in Systemic Lupus Erythematosus: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Ann Intern Med*. 1 nov 1975;83(5):616.
159. Zerbini CAF, Fidelix TSA, Rabello GD. Recovery from transverse myelitis of systemic lupus erythematosus with steroid therapy. *J Neurol*. juin 1986;233(3):188-9.
160. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. déc 2010;69(12):2074-82.
161. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. juill 1999;42(7):1309-11.
162. Kim JH, Lee SI, Park SI, Yoo WH. Recurrent transverse myelitis in primary antiphospholipid syndrome—case report and literature review. *Rheumatol Int*. juill 2004;24(4):244-6.
163. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 5 mai 1990;335(8697):1078-80.
164. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. févr 2009;8(2):192-204.
165. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. avr 2020;39:101906.
166. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease: Spinal cord involvement in Behçet's disease. *European Journal of Neurology*. juill 2007;14(7):729-37.
167. Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R, Rudge P, MacManus DG, Kendall B, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System in Behçet's Disease. *Eur Neurol*. 1993;33(4):287-93.

168. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI Findings in Neuro-Behçet's Disease. *Clinical Radiology*. juin 2001;56(6):485-94.
169. Çoban O, Bahar S, Akman-Demir G, Taşçı B, Yurdakul S, Yazıcı H, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system. *Neuroradiology*. 13 avr 1999;41(4):255-60.
170. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients. *J Neurol*. juin 2010;257(6):1012-20.
171. Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, et al. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)*. sept 1990;69(5):261-76.
172. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol*. août 2013;15(4):492-504.
173. Lower EE. Diagnosis and Management of Neurological Sarcoidosis. *Arch Intern Med*. 8 sept 1997;157(16):1864.
174. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. déc 2016;16(1):220.
175. Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, Haroche J, Amoura Z, Chapelon-Abric C, et al. Spinal Cord Sarcoidosis: Clinical and Laboratory Profile and Outcome of 31 Patients in a Case-Control Study. *Medicine*. mars 2010;89(2):133-40.
176. Bhagavati S, Choi J. Intramedullary cervical spinal cord sarcoidosis. *Spinal Cord*. févr 2009;47(2):179-81.
177. Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM. MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. avr 1999;20(4):655-69.
178. Dale JC, O'Brien JF. Determination of Angiotensin-Converting Enzyme Levels in Cerebrospinal Fluid Is Not a Useful Test for the Diagnosis of Neurosarcoidosis. *Mayo Clinic Proceedings*. mai 1999;74(5):535.
179. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 2009;80(3):297-304.
180. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, Hagiwara M, Pramanik B, Sanchez M, et al. Neurosarcoidosis: Presentations and Management. *The Neurologist*. janv 2010;16(1):2-15.
181. Agnihotri S, Singhal T, Stern B, Cho T. Neurosarcoidosis. *Semin Neurol*. 4 nov 2014;34(04):386-94.
182. Hilezian F, Maarouf A, Boutiere C, Rico A, Demortiere S, Kerschen P, et al. TNF- $\alpha$  inhibitors used as steroid-sparing maintenance monotherapy in parenchymal CNS sarcoidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2021;92(8):890-6.
183. Jacob A, Weinshenker B. An Approach to the Diagnosis of Acute Transverse Myelitis. *Semin Neurol*. févr 2008;28(1):105-20.
184. Everhart JE, Wei Y, Eng H, Charlton MR, Persing DH, Wiesner RH, et al. Recurrent and new hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology*. avr 1999;29(4):1220-6.

185. Stübgen J-P. Immune-mediated myelitis associated with Hepatitis virus infections. *Journal of Neuroimmunology*. oct 2011;239(1-2):21-7.
186. Tsiodras S, Kelesidis Th, Kelesidis I, Voumbourakis K, Giamarellou H. Mycoplasma pneumoniae-associated myelitis: a comprehensive review. *Eur J Neurol*. févr 2006;13(2):112-24.
187. de Seze J, Lanctin C, Lebrun C, Malikova I, Papeix C, Wiertlewski S, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: Application of the recent diagnostic criteria. *Neurology*. 27 déc 2005;65(12):1950-3.
188. Alvarenga MP, Thuler LCS, Neto SP, Vasconcelos CCF, Camargo SG, Alvarenga MP, et al. The clinical course of idiopathic acute transverse myelitis in patients from Rio de Janeiro. *J Neurol*. juin 2010;257(6):992-8.
189. Choi KH, Lee KS, Chung SO, Park JM, Kim YJ, Kim HS, et al. Idiopathic transverse myelitis: MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. juill 1996;17(6):1151-60.
190. Ravaglia S, Bastianello S, Franciotta D, Ceroni M, Pichiecchio A, Tavazzi E, et al. NMO-IgG-negative relapsing myelitis. *Spinal Cord*. juill 2009;47(7):531-7.
191. Kim K. Idiopathic Recurrent Transverse Myelitis. *Arch Neurol [Internet]*. 1 sept 2003 [cité 2 oct 2021];60(9). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.60.9.1290>
192. Bruna J, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Rubio F, Arbizu T. Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases. *Mult Scler*. avr 2006;12(2):169-73.
193. Barreras P, Fitzgerald KC, Mealy MA, Jimenez JA, Becker D, Newsome SD, et al. Clinical biomarkers differentiate myelitis from vascular and other causes of myelopathy. *Neurology*. 2 janv 2018;90(1):e12-21.
194. Kelley BJ, Erickson BJ, Weinshenker BG. Compressive Myelopathy Mimicking Transverse Myelitis. *The Neurologist*. mars 2010;16(2):120-2.
195. Krishnan C. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci*. 2004;9(1-3):1483.
196. Harzheim M, Schlegel U, Urbach H, Klockgether T, Schmidt S. Discriminatory features of acute transverse myelitis: a retrospective analysis of 45 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. févr 2004;217(2):217-23.
197. Schee JP, Viswanathan S. Pure spinal multiple sclerosis: A possible novel entity within the multiple sclerosis disease spectrum. *Mult Scler*. juill 2019;25(8):1189-95.
198. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*. août 2016;15(9):967-81.
199. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 27 sept 2016;87(13):1393-9.
200. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 1 janv 2019;92(1):26-33.

201. Taber KH, Herrick RC, Weathers SW, Kumar AJ, Schomer DF, Hayman LA. Pitfalls and artifacts encountered in clinical MR imaging of the spine. *RadioGraphics*. nov 1998;18(6):1499-521.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.



## **Résumé**

**Introduction** : Récemment, Schee et collaborateurs ont rapporté cinq cas de myélite partielle courte récurrente pure avec des caractéristiques cliniques et paracliniques suggérant une sclérose en plaques (SEP).

**Objectif** : Notre objectif principal (1) est d'identifier des patients présentant une pathologie se manifestant sous forme de myélite courte récurrente pure au sein d'une large population suivie dans les centres spécialisés français, et (2) d'en décrire les caractéristiques démographiques, les caractéristiques IRM, le pronostic, ainsi que la réponse au traitement.

**Matériel et méthode** : Nous avons recherché rétrospectivement des patients répondant à ces critères dans les bases de données des centres français impliqués dans le réseau NOMADMUS (neuromyelitis optica and associated neurologic disorders), et analysé leurs variables cliniques et paracliniques.

**Résultats** : 18 patients présentant un tableau de myélite courte récurrente pure ont été inclus. Le sex-ratio (femme/homme) était de 5/1 ; la durée médiane [extrêmes] d'évolution de la maladie était de 80,5 mois [50-308], l'âge à la première poussée de 35,5 ans [25-54] et le taux annualisé de poussée de 0,36 [0,1-0,5]. Au dernier suivi, la médiane [extrêmes] de l'EDSS était de 1 [0-7,5] et le nombre médian [extrêmes] de lésions médullaires de 3 [1-7]. Aucune lésion cérébrale typique de la SEP n'a été détectée malgré des évaluations répétées pendant des années.

**Conclusion** : La SEP spinale pure pourrait être une entité rare dans le spectre de la sclérose en plaques. Cependant, certaines caractéristiques des patients peuvent plaider en faveur de l'existence d'une entité distincte au sein des pathologies inflammatoires du système nerveux central.

**Mots-clés** : Sclérose en plaques, myélite récurrente, myélite courte, maladies inflammatoires du système nerveux central, IRM.

## **Abstract**

**Introduction**: Recently, Schee et al. reported five cases of pure relapsing short partial myelitis with clinical and paraclinical features suggesting multiple sclerosis (MS).

**Objective**: Our main objective is (1) to identify patients with pure relapsing short partial myelitis in a large population followed in the French tertiary MS centers, and (2) to describe their demographic characteristics, prognosis, MRI features and response to treatment.

**Material and method**: We retrospectively searched for patients meeting these criteria in the databases of the French centers involved in the NOMADMUS (neuromyelitis optica and associated neurologic disorders) network, and analyzed their clinical and paraclinical features.

**Results**: Eighteen patients presenting with pure recurrent short myelitis were included. The sex ratio (females/males) was 5/1; the median (range) disease duration was 80,5 months (50-308), age at first relapse 35.5 years (25-54), and annual relapse rate 0.36 (0.1-0.5). The median (range) EDSS at last follow-up was 1 (0–7.5). Spinal cord MRI demonstrated a median (range) of 3 (1–7) lesions per exam. No typical MS-like brain lesions were detected despite repeated assessments over years.

**Conclusion**: Pure spinal MS may be a rare entity in the spectrum of multiple sclerosis diseases. However, certain patient characteristics may argue for the existence of a distinct entity within the inflammatory disorders of the central nervous system.

**Keywords**: Multiple sclerosis, relapsing myelitis, short myelitis, inflammatory diseases of the central nervous system, MRI.