République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Mouloud Mammeri –Tizi Ouzou-
Faculté de médecine

Thèse pour l'obtention du doctorat en sciences médicales

Neurologie

Impact des nouveaux critères diagnostiques 2014 du spectre de la neuromyélite optique sur une population de patients adultes suivis pour pathologie inflammatoire primitive du système nerveux central

Soutenue le 21/02/2019

par Dr Samira Aziza HATTEB
Maitre assistante en neurologie

Directeur de thèse Pr F MESSAOUDI

Membres du jury

Pr M.SADIBELOUIZ (président)
Pr S.DAOUDI
Pr E.ATTAL
Pr M.DJABOUR

Remerciements

Il faut toujours être reconnaissant envers la vie, nous dit-on souvent..

Il arrive parfois, à la fin d'un parcours, que l'on soit même un peu reconnaissant envers des évènements ou des personnes qui ont été pour nous source d'obstacles ou de difficultés, puisque ils ont finalement contribué à baliser notre chemin, et à forger notre caractère.

Si tel est le cas, comment alors trouver les mots pour exprimer toute sa reconnaissance et sa gratitude envers les personnes qui, à l'inverse, nous soutiennent, nous encouragent, nous réconfortent… C'est une occasion pour moi, à l'issue de ce travail, de les remercier toutes.

Mes remerciements vont tout d'abord au Pr Fayçal MESSAOUDI, qui a accepté de me prendre de nouveau sous son aile pour diriger ce travail, en me prodiguant ses conseils et en me facilitant au maximum ma tâche. Mais avant cela, j'avais appris avec Mr. MESSAOUDI durant quatre années de résidanat le sens de l'organisation, de la discipline, à donner de l'importance aux détails, et aussi, des leçons de vie..

Je ne remercierai jamais assez le Pr Smail DAOUDI pour sa confiance et pour avoir suscité de nouveau en moi la passion pour le monde des maladies inflammatoires tout particulièrement. J'ai tant appris de lui, de sa philosophie, une école...je lui serai toujours reconnaissante.

Je remercie aussi le Pr SADIBELOUIZ qui me fait l'honneur d'être dans ce jury et de le présider, ses conseils bienveillants, ses orientations ont nettement façonné ce travail.

Mes remerciements vont aussi au Pr ATTAL, pour avoir accepté d'être dans mon jury, et pour ses remarques perspicaces et constructives.

Très reconnaissante aussi envers le Pr DJABOUR qui a pris le temps de lire et de corriger ce travail, son point de vue d'ophtalmologue a beaucoup compté pour moi.

Je suis également très reconnaissante envers le Pr A.MESSAOUDI, doyen de la faculté de médecine, pour son soutien et ses encouragements et sa disposition continue à aider au maximum ses confrères.

Mes remerciements vont aussi au Pr NEBAB, chef de service d'épidémiologie du CHU Bab El Oued, qui m'a accordé de son temps, m'a soutenue et m'a guidée pour démarrer puis accomplir ce travail, à ses coté, Mme TOUIL m'a été d'une grande aide et de bons conseils.

Je remercie vivement madame le Pr N.ATTAL chef de service d'immunologie de l'Institut Pasteur d'Algérie pour sa précieuse collaboration.

Reconnaissante, je le resterai aussi envers tous mes enseignants, tout au long de ma vie.

Des remerciements bien particuliers au Dr Neyla MESBAHI, qui m'a été d'une aide considérable pour l'avancement de ce travail, je lui souhaite un avenir radieux.

Mes chères amies ont été toujours là pour moi, Monia MATI qui m'a été d'un grand soutien et d'un grand réconfort, et toujours de bon conseil, tout comme Ouiza BELKHAMSA, Naouel Boudaoud, Selma BENSEMANE, Farida YSMAIL DAHLOUK, sans oublier le Dr Hassane ZOBIRI pour son amitié et sa grande gentillesse.

Je ne peux pas oublier les encouragements de mon amie Dr Amina CHENTOUF qui en plus, m'a fait découvrir les logiciels SPSS et Endnote.

Il faut tout un village.. pour mener un travail de thèse ! et c'est toute l'équipe de mon service que je remercie : assistants, résidents, internes et paramédicaux…Merzouk TOUAT, merci pour tous tes efforts pour le bon déroulement de notre travail chaque jour.

Enfin, c'est envers ma famille que je suis le plus reconnaissante, pour m'avoir souvent supportée.

C’est à mes chers parents que je dédie tout ce travail, ils m’ont TOUT donné, jusqu’au bout, et je leur dois TOUT..

A ma mère, ma vie, qui n’a jamais épargné le moindre effort pour mon bien-être, à ce jour, jusqu’à me donner un coup de main pour la saisie des données sur SPSS, eh oui !

A mon cher père, qui n’a jamais arrêté d’espérer de me voir professeur un jour, avant de mourir disait-il; j’espère que tu pourras tenir encore un peu, jusqu’au jour J.. et moi aussi!

Liste des abréviations

AQP4 : Aquaporine 4

BAFF : B cell activating Factor

BOC : Bandes oligoclonales

CBA : Cell based assay

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EMAD : Encéphalomyélite aigue disséminée

EDSS : Expanded disability status scale

FACS : Fluorescence Activated Cell Sorting

FIPA : fluoro-imunoprecipitation

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion recovery

GFAP : Glial fibrillary acidic protein

ICC : Immunocytochimie

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobuline

IHC : Immunohistochimie

IHC-F : Fluoroimmunohistochimie

Ig IV : immunoglobulines intra veineuses

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

LES : Lupus érythémateux systémique

ME : moelle épinière

MATLE : myélite aigue transverse longitudinalement étendue

MOG : Myelin oligodendrocyte glycoprotein

MTI : Myélite transverse idiopathique

NMO : Neuromyélite optique

NMOSD : Neuromyelitis optica spectrum disorders

NO : Neuropathie optique

NOI : Neuropathie optique inflammatoire

OCT : Optic coherence tomography

OR : Odds ratio

PRES : Posterior reversible encephalopathy syndrom

RNFL : Retinal nerve fiber layer

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

STIR : Short TI inversion recovery

Liste des figures :

Figure 1 : Aspect à L'IRM d'une myélite transverse longitudinalement étendue chez une patiente NMO AQP4 séropositive (p28)

Figure2 : Lésions du tronc cérébral et de l'aréa postrema à l'IRM au cours du NMOSD (29)

Figure3 : Critères diagnostic NMO 2006 (p30)

Figure4 : Critères diagnostiques IPND 2015 du NMOSD (p32)

Figure5 : lésions cérébrales au cours du NMOSD (p35)

Figure6 : structure et localisation de l'aquaporine- 4 (p44)

Figure7 : Mécanismes pathogénèse au cours du NMOSD (p47)

Figure8 : comparaison entre patients NMOSD AQP4+ et MOG+ (p67)

Figure 9: Agents thérapeutiques proposés au cours du spectre NMO (p69)

Figure10 : Cibles des agents thérapeutiques au cours du spectre NMO (p 70)

Figure11 : représentation selon l'âge de la population étudiée (p11)

Figure12 : Répartition selon le sexe de la population étudiée (p87)

Figure13 : Représentation de la neuropathie optique inflammatoire au sein de la population (p89)

Figure14 : Représentation des cas de myélite au sein de la population étudiée (p91)

Figure15 : prévalence de la myélite étendue chez les patients avec myélite aigue (p93)

Figure16 : représentation du syndrome de l'aréa postrema au sein de la population étudiée (95)

Figure17 : Représentation des patients AQP-4 séropositifs dans la population étudiée (p97)

Figure18 : Représentation des patients avec sérologie anti MOG positive au sein de la population étudiée (p99)

Figure19 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti AQP4 chez les patients avec NOI (tous diagnostics confondus) au sein de la population étudiée (p101)

Figure20 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti AQP4 chez les patients avec NOI isolée (p103).

Figure21 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti MOG chez les patients avec NOI (tous diagnostics confondus) au sein de la population étudié(p105)

Figure22 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti MOG chez les patients avec NOI isolée (p107)

Figure23 : sérologie anti AQP4 + chez les patients avec myélite aigue (109)

Figure24 : sérologie anti AQP4 + chez les patients avec myélite aigue (p111)

Figure25 : Représentation des myélites aigues étendues avec séropositivité des anticorps anti MOG (p113)

Figure26 : Répartition de la population étudiée selon le diagnostic retenu (p115)

Figure27 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères IPND 2015 du diagnostic du spectre NMO (p117)

Figure28 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères IPND 2015 du diagnostic du spectre NMO (période rétrospective) (p118)

Figure29 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères IPND 2015 du diagnostic du spectre NMO (période prospective) (p120)

Figure30 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères NMO 2006 (p122)

Figure31 : Représentation selon le sexe des patients NMOSD (p125)

Figure32 : Répartition des patients NMOSD selon l'âge de début de la maladie – p126)

Figure33 : Répartition selon la prévalence de la neuropathie optique chez les patients NMOSD (p127)

Figure34 : Répartition selon la latéralité de la neuropathie optique (p128)

Figure35 : myélite étendue chez les patients NMOSD (p129)

Figure 36: le syndrome de l'aréa postrema chez les patients NMOSD (p131)

Figure37 : Répartition des patients NMOSD selon le nombre de poussées (p133)

Figure38 : Répartition des patients NMOSD selon l'intervalle (en mois) entre les deux premières poussées (135)

Figure39 : Répartition des patients NMOSD selon la présence d'une auto-immunité associée (p137)

Figure40 : Séropositivité à l'anticorps anti AQP4 chez les patients NMOSD (p139)

Figure41 : Séropositivité à l'anticorps anti MOG chez les patients NMOSD (p141)

Figure42 : profil des BOC dans le LCR des patients NMOSD (143)

Figure43 : Topographie de l'atteinte sur le nerf optique à l'IRM chez les patients NMOSD (p145)

Figure44 : Rehaussement au gadolinium des nerfs optiques atteints chez les patients NMOSD à l'IRM (p146)

Figure45 :Topographie de la lésion médullaire à l'IRM chez les patients NMOSD (p148)

Figure46 : Rehaussement médullaire au gadolinium chez les patients NMOSD (p149)

Figure47 : Lésions cérébrales sus-tentorielles chez les patients NMOSD (p151)

Figure48 : usage des immunoglobulines intraveineuses au cours du traitement à la phase aigue des patients NMOSD (p152)

Figure49 : recours aux échanges plasmatiques au cours du traitement à la phase aigue des patients NMOSD (p153)

Figure50 : Répartition des patients NMOSD selon le traitement de fond instauré (p155)

Figure51 : Degré de sévérité de l'atteinte visuelle de départ chez les patients NMOSD (p157)

Figure52 : Acuité visuelle résiduelle moyenne chez les patients NMOSD (p159)

Figure53: Répartition des patients NMOSD selon le traitement de fond instauré (p161)

Table des matières

CHAPITRE I : Introduction générale et revue de la littérature 13

1- **Définition et histoire de la neuromyélite optique..... 13**
2- **Epidémiologie du spectre de la neuromyélite optique**.....**16**
2.1. Données démographiques.....**16**
2.2. Différences inter raciales.....**17**
3- **Présentation clinique du spectre de la neuromyélite optique**.....**22**
3.1. La névrite optique..... **24**
3.2. La myélite aigue.....**25**
3.3. Autres présentations cliniques.....28
4- **Critères diagnostiques du spectre NMO**.....**30**
5- **Imagerie et diagnostics différentiels**.....**33**
6- **NMOSD versus sclérose en plaques**.....**36**
7- **Immunopathogénèse**.....**41**
7.1. Rappel physiologique 41
7.2. Fonction de l'AQP4-IgG.....**42**
7.3. Fonction des lymphocytes.....**46**
8- **Anticorps anti AQP4 et méthodes d'analyse**.....**48**
9- **Précisions sur le dosage des anticorps antiAQP4**..... **.54**
9.1. Sensibilité..... **54**
9.2. Spécificité..... **55**
9.3. NMOSD séronégatif..... **56**
9.4. Titres des anticorps et activité de la maladie..... **...57**
9.5. Titres des anticorps et phénotypes cliniques..... **.59**
10- **Etude du liquide céphalorachidien**.....60
11- **Spectre de la neuromyélite optique pédiatrique et anticorps antiMOG**.....**62**
12- **Traitement du spectre NMO** **68**
12.1.Traitement à la phase aigue.....**68**
12.2. Traitement de fond.....**70**

CHAPITRE II : Méthodologie **75**
1- Présentation et intérêt de l'étude.....**76**
2- Objectifs de l'étude.....**79**
3- Matériel et méthodes **81**
3.1. Type d'étude.....81
3.2. Population et région géographique de l'étude.....**81**
3.3. Déroulement de l'étude.....**81**

CHAPITRE III : Résultats.....**84**
1. Caractéristiques de la population étudiée.....**85**
1.1.Caractéristiques démographiques.....85
1.1.1. Répartition selon l'âge.....85
1.1.2. Répartition selon le sexe.....87
1.2. Caractéristiques cliniques.....88
1.2.1. Prévalence de la neuropathie optique dans la population étudiée 88
1.2.2.Prévalence de la myélite aigue dans la population étudiée.....90
1.2.3.Prévalence de la myélite étendue au sein des myélites aigues.....92
1.2.4. Syndrome de l'aréa postrema dans la population étudiée.....93
1.3. Caractéristiques biologiques et profil sérologique AQP4 et MOG au sein de la population étudiée et corrélations cliniques.....95

1.3.1. Sérologie Anti-AQP4 dans la population étudiée.....95
1.3.2. Sérologie anti-MOG dans la population étudiée.....97
1.3.3. Sérologie anti AQP4 chez tous les patients avec neuropathie optique.....99

1.3.4. Sérologie anti AQP4 chez les patients avec neuropathie optique isolée……..101
1.3.5. Sérologie anti MOG chez les patients avec neuropathie optique ……..……103
1.3.6. Sérologie anti MOG chez les patients avec neuropathie optique……105
1.3.7. Sérologie anti AQP4 chez les patients avec myélite aigue……..107
1.3.8. Sérologie anti AQP4 chez les patients avec myélite aigue étendue……..109
1.3.9. Sérologie anti MOG chez les patients avec myélite étendue……111

1.4. Répartition selon le diagnostic final retenu dans la population étudiée……113
1.5. Patients répondant aux critères diagnostic IPND 2015 du spectre NMO……..115
1.6. Taux de patients répondant aux critères NMO 2006 dans la population étudiée et apport des critères 2015 comparés aux critères NMO 2006……120

2- Caractéristiques des patients répondant aux critères diagnostiques IPND 2015 du NMOSD……..122

2.1. Caractéristiques démographiques ……123
2.1.1. Répartition selon le sexe……..123
2.1.2. Répartition selon l'âge de début de la maladie……125

2.2. Caractéristiques cliniques ……127
2.2.1. La névrite optique ……127
2.2.2. La myélite aigue étendue ……129
2.2.3. Le syndrome de l'aréa postrema ……130
2.2.4. Répartition selon le nombre de poussées……..132
2.2.5. Répartition selon l'intervalle entre les premières poussées……134
2.2.6. Maladies auto-immunes associées chez les patients NMOSD……136

2.3. Caractéristiques biologiques ……..138
2.3.1. Patients NMOSD séropositifs à l'anticorps anti-AQP4……138
2.3.2. Patients NMOSD séropositifs à l'anticorps anti-MOG……140
2.3.3. Les bandes oligoclonales dans le LCR des patients NMOSD……142

2.4. Caractéristiques radiologiques des lésions des patients NMOSD……144
2.4.1. Topographie de l'atteinte du nerf optique à l'IRM chez les patients NMOSD.144
2.4.2. Prise de gadolinium au niveau du nerf optique ……146
2.4.3. Topographie de la lésion médullaire à l'IRM……147
2.4.4. Rehaussement au gadolinium des lésions médullaires à l'IRM……149
2.4.5. Lésions cérébrales à l'IRM chez les patients NMOSD……150

2.5. Profil thérapeutique des patients NMOSD……152
2.5.1. Traitement à la phase aigüe ……152
2.5.2. Traitement de fond……154

2.6. Profil évolutif clinique des patients NMOSD……156
2.6.1. Degré de sévérité de l'atteinte visuelle chez les patients NMOSD……156
2.6.2. Handicap moteur résiduel chez les patients NMOSD……160
2.6.3. Comparaison des caractéristiques des patients NMOSD selon le statut sérologique……162

CHAPITRE IV- Discussion……163
CHAPITRE V- Conclusions et limites de l'étude……173
ANNEXES ……176
Bibliographie ……190

CHAPITRE I- Introduction générale et revue de la littérature

1-Définition et histoire de la neuromyélite optique:

L'association névrite optique-myélite a été initialement décrite par Giovanni Battista Pescetto en Italie en 1844. Quelques autres cas ont été rapportés jusqu'en 1894, lorsque Eugène Devic a publié son cas, avec son élève Fernand Gault, et fit une revue de littérature de 16 autres cas décrits, donnant ainsi une description systématique de la maladie (1-3).

C'est au cours du congrès de la société de neurologie de Paris en 1907, que le nom de maladie de Devic a été attribué à cette nouvelle entité(1). Le syndrome que Devic avait décrit, était une maladie monophasique, caractérisée par la survenue d'une névrite optique bilatérale et d'une myélite transverse concomitamment, sans atteinte cérébrale associée.

Au cours des siècles suivant, de nombreux auteurs ont signalé des cas sporadiques ou des séries de patients avec des atteintes variables(1).

Durant plus d'un siècle , les terminologies de neuromyélite optique (NMO) et de maladie de Devic ont été employés pour designer des patients porteurs d'une pathologie considérée comme une variante de sclérose en plaques (SEP), dans laquelle les symptômes étaient limités au nerf optique et à la moelle épinière, survenant simultanément ou avec un intervalle de quelques semaines, et ayant le plus souvent un mauvais pronostic.

Avec le temps, il est devenu de plus en plus admis que les patients pouvaient aussi présenter une névrite optique unilatérale plutôt que bilatérale, et des intervalles de plusieurs semaines ou années entre les poussées de névrite optique (NO) et de myélite, plutôt que de tableaux cliniques les associant simultanément (4).

Dès le départ, les auteurs ont proposé des critères de diagnostic pour la NMO, qui soulignaient la restriction des symptômes et des signes cliniques aux nerfs optiques et à la

moelle épinière et l'exigence d'un cerveau normal à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)(5).

Les anomalies de signal T2 étendues longitudinalement sur au moins trois segments vertébraux sont caractéristiques de la NMO, ce qui est quasi exceptionnel dans la sclérose en plaques (SEP), où les lésions sont généralement courtes et asymétriques.

Durant une bonne partie du siècle dernier, le syndrome de NMO ou de Devic, a été la plupart du temps considéré comme une variante de sclérose en plaques. En Asie, ces tableaux cliniques étaient connus sous le nom de SEP optico-spinale.

En 2004, un auto-anticorps appelé NMO – IgG a été rapporté comme biomarqueur à la fois sensible et spécifique de la maladie (tel que définie par les critères de Wingerchuk 1999)(6).

La découverte de l'aquaporine (AQP-4), canal hydrique le plus abondant dans le système nerveux central (SNC), et cible antigénique de l'anticorps NMO – IgG, a marqué une trajectoire nouvelle dans la recherche sur les maladies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central (SNC)(7).

Dès lors, des observations combinant des éléments cliniques, pathologiques, radiologiques et sérologiques ont définitivement distingué la NMO et ses formes partielles ou inaugurales (constituant un spectre de troubles liés à la NMO(NMOSD : NMO spectrum disorders), de la sclérose en plaques classique, pour laquelle aucun biomarqueur spécifique n'est reconnu(8).

La détection de AQP4-IgG chez un patient suspect de NMOSD, prédit des rechutes ; ces dernières étant généralement sévères, favoriseraient un cumul d'handicaps neurologiques, ce qui justifie la mise en route rapide de traitements immunosuppresseurs(9, 10).

L'AQP4 est fortement exprimée dans les pieds astrocytaires, autour des synapses du SNC et des nœuds de Ranvier, au niveau de la barrière hémato-encéphalique, et dans les zones concernées d'osmosensibilité et d'osmorégulation, y compris les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus et l'aréapostrema (11, 12).

L’AQP4 est aussi exprimée dans les cellules pariétales de l'estomac, dans les cellules épithéliales des canaux collecteurs du rein, et dans le muscle squelettique. Cependant, ces organes ne sont pas affectés durant le cours de la maladie.

Aujourd'hui, la NMO représente probablement une entité différente du trouble monophasique décrit initialement par Devic(5).

Ceci s’appuie sur une différence significative dans la prévalence de l’AQP4-IgG dans les maladies récurrentes (> 90%) par rapport aux présentations monophasiques (<10%)(13).

Ceci dit, il est aussi possible que la durée du suivi ne soit pas assez longue pour établir clairement le cours monophasique ou pas dans la plupart des cas rapportés(14).

A la Mayo clinic par exemple, au cours des 60 dernières années, on n’a décrit que très peu de cas de maladie de Devic monophasiques avec névrite optique et myélite au d’emblée, mais sans nouvelles poussées après un suivi assez long dépassant parfois vingt ans (13).

Aussi, la prépondérance féminine observée chez les NMO séropositifs pour AQP4-IgG n’est pas aussi claire dans les maladies monophasiques.

Actuellement, le terme «troubles du spectre NMO»(8)(NMOSD) englobe des formes de NMO qui ne remplissent pas les Critères 2006, incluant par exemple une névrite optique unilatérale isolée ou bilatérale ou récurrente; myélite transverse isolée ou récurrente; lésions cérébrales NMO typiques (hypothalamus, corps calleux, tronc cérébral, substance blanche périventriculaire) avec ou sans auto-anticorps détectables anti-AQP4-IgG. Ainsi, les critères de diagnostic ont été affinés et le spectre des manifestations cliniques chez les NMO s’est élargi ces dernières années.

Les derniers critères diagnostic en date sont ceux de l’international panel of neuromyelitis optica diagnosis (IPND) 2015(15).

2- Epidémiologie du spectre de la neuromyélite optique

2.1. Données démographiques

Le spectre NMO (NMOSD) est ubiquitaire et existe dans diverses races et cultures ; mais l'incidence et la prévalence de cette maladie reste incomplètement caractérisée.

Il n'est particulièrement pas assez clair si la gravité de la maladie, sa fréquence et la prédominance d'un sexe ratio, varient entre régions géographiques.

Obtenir des données épidémiologiques et démographiques pour un trouble comme le NMOSD reste un défi. Très peu de rapports publiés sur le NMO sont apparus dans les pays émergents(16) et les pays en développement.

Par ailleurs, le manque d'uniformité des méthodes d'analyse, les définitions nosologiques de la maladie et les critères diagnostic compliquent l'interprétation des données de littérature.

L'accès à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) au niveau des différents centres reste variable, ainsi que les structures de laboratoires pour l'analyse du LCR et la détection des anti-AQP4-IgG. Par conséquent, les délais pour l'IRM après une crise de myélite et l'analyse de sang pour le test anti-AQP4-IgG peuvent varier, et faire varier les données.

Une faible proportion de patients atteints de NMOSD sont séronégatifs aux anti-AQP4-IgG, et peut faire partie aussi bien du spectre NMO ou de ses mimétiques (sclérose en plaques ou autres maladies telles que la sarcoïdose et les troubles paranéoplasiques) (17).

Aussi, les études qui incluent tous les patients NMO cliniquement définis, sont difficiles à comparer avec ceux qui ne sélectionnent que des patients anti AQP4-IgG positifs (17, 18).

Par ailleurs, les différences de critères de diagnostic utilisés dans les études, et des tests AQP4-IgG peuvent expliquer l'hétérogénéité des données épidémiologiques et peuvent expliquer certaines des divergences observées dans l'interprétation(18),(19).

2.2. Différences inter raciales

Des études épidémiologiques récentes ont révélé que la prévalence du NMOSD varie selon les races, avec une prévalence plus élevée chez les populations de non-blancs plutôt que chez les blancs (20, 21).

En Australie et en Nouvelle-Zélande, une étude avait montré que le NMOSD était 3 fois plus fréquent chez les personnes d'origine asiatique que dans le reste de la population d'origine principalement européenne(22).

Comparé à la sclérose en plaques, le NMOSD semble plus fréquent en Asie que dans les pays occidentaux(23). Par conséquent, des études comparatives entre différentes ethnies devenaient nécessaires pour déterminer si les différences épidémiologiques observées reflètent des différences raciales vraies dans le pronostic et le phénotype du NMOSD.

Des études portant sur les caractéristiques cliniques du NMOSD ont été menées dans plusieurs pays, dont la Chine(24), le Danemark(25),la France(26), l'Allemagne(2),l'Iran(27), le Japon(28, 29),la Corée(30), l'Espagne(31), la Thaïlande(32), la Turquie(33) et le Royaume-Uni(28).

Il reste tout de même difficile de comparer les caractéristiques cliniques inter-raciales en utilisant les résultats de ces études, vu les caractéristiques étudiées, des groupes raciaux mixtes, la variabilité des critères d'inclusion, des méthodes et critères de sélection des patients. Certaines études ont rapporté des différences entre les groupes raciaux dans les manifestations cliniques du NMOSD: les patients non-blancs avaient un âge plus précoce et des poussées touchant plus le cerveau ou le tronc cérébral (28, 34), et avaient tendance à avoir plus de séquelles (déficience visuelle/ déficit moteur grave) (28, 31, 35). Cependant, peu d'études ont été menées dans ce sens, et elles restent limitées par une taille d'échantillons relativement petits, le manque de données de cohortes de plusieurs pays, et le

manque en analyses multivariées, pour l'étude des associations entre les races et les résultats, après ajustement des facteurs de confusion (3).

Dans une étude récente, Kim et al ont étudiés 603 patients NMOSD-AQP4+, avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 8 ans (0,3–38,4). 304 de ces patients étaient asiatiques, 207 étaient de race blanche et 92 étaient afro-américaines / afro-européennes. Comparés aux patients de race blanche, les patients afro-américains / afro-européens et asiatiques étaient plus jeunes au moment du début de la maladie (p 0,001) (3).

Kim et al (3) ont pu rapporter les données suivantes, au cours d'une étude récente et pertinente :

« Un âge de début tardif chez l'adulte (> 49 ans) était plus fréquemment rencontré dans la race blanche (40%) que chez les asiatiques (17%) et les Afro-américains / Afro-européens (13%;p <0,001).

La maladie était récurrente (poussées) chez 511 patients (85%), alors que 92 patients (15%) n'ont présenté qu'un seul épisode clinique. Lorsque les 149 patients qui ont reçu un traitement de fond immunosuppresseur dès la première poussée ont été exclus, 98% des patients (438/448) avaient présenté une récidive durant le cours de la maladie.

En début de maladie, une poussée grave (Score EDSS ≥6 ou acuité visuelle ≤0,1 dans au moins un œil) est survenue chez 266 (45%) des 587 patients. Les poussées graves dès le début de la maladie incluaient : névrite optique (39%), myélite (38%), troubles multifocaux (14%) et poussées cérébrales / du tronc cérébral (9%).

Au dernier suivi, 26% des patients (155/596) gardaient un score EDSS irréversible ≥6.

Parmi les 598 patients ayant reçu un traitement de fond identifié, 583 patients (98%) avaient reçu un traitement immunosuppresseur; le délai moyen pour la mise sous traitement était de 1,4 ans (extrêmes: 0–29,7 ans). La présentation clinique associant classiquement dès le

début de la maladie, névrite optique et myélite était retrouvée chez seulement 21 patients (4%).

Parmi les 244 patients qui ont présenté une myélite et disposant d'une IRM initiale, 190(78%) présentaient des images de myélite transverse étendue longitudinalement.

Durant le cours évolutif de la maladie, une poussée cérébrale est survenue chez 212 patients (35%) (3).

- Comparaison des caractéristiques cliniques et résultats parmi les groupes raciaux :

Les malades de race blanche (54%) étaient plus susceptibles que les patients asiatiques (43%) de présenter une myélite dès la première poussée (p = 0,04), mais présentaient une moindre fréquence d'atteinte cérébrale ou du tronc cérébral au début (16%) que les Asiatiques (22%) et les Afro-américains et afro-européens (27%, p = 0,043).

Chez les patients afro-américains / afro-européens (58%), la survenue d'une poussée grave en début de maladie était plus fréquente que chez les Asiatiques (46%) et les blancs (38%, p = 0,005) (3).

La proportion de patients avec chacune des 6 principales caractéristiques cliniques des critères NMOSD 2014 (NO, myélite, syndrome de l'aréapostrema, syndrome du tronc cérébral, syndrome diencéphalique, syndrome cérébral symptomatique) au cours de la maladie, à l'exclusion du syndrome cérébral, ne différait pas selon la race; Le syndrome cérébral était le plus souvent observé chez les asiatiques (21%), suivis des Afro-américains et des Afro-européens (11%) et les patients de race blanche (3%, p <0,001).

A partir d'un statut sérologique inconnu en anticorps anti-AQP4, les patients afro-American / afro-européens (23%) étaient plus susceptibles de remplir les nouveaux critères diagnostic comparés aux patients asiatiques (7%) et caucasiens (12%) au début (p <0,001), car les

poussées impliquant plusieurs des localisations simultanées au début étaient plus fréquentes chez les patients afro-américains / afro-européens que dans les autres groupes raciaux(3).

Les patients de race blanche (61%), semblaient moins susceptibles de remplir tous les critères 2015 que les asiatiques (72%) et afro-américains / afro-européens (76%) après une troisième attaque (p = 0,032), car avoir un événement ultérieur au même site neurologique était plus courant chez les patients de race blanche que dans les autres groupes raciaux après une troisième attaque.
Des bandes oligoclonales dans le LCR étaient plus fréquentes chez les caucasien (26%) et afro-américain / afro-européen (26%) que chez les patients asiatiques (13%, p = 0,011).

Il n'y avait pas de différence entre les groupes raciaux dans la proportion de patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur.

Le délai entre le premier épisode et l'initiation du traitement immunosuppresseur était plus court chez les patients afro-américains / afro-européens (médiane d'1 an) que chez les patients asiatiques (médiane 2,2 ans, p = 0,024).

Concernant le traitement de fond, moins de patients caucasiens (13%) ont été traités avec du mycophénolate mofétil en première intention comparé aux patients asiatiques (23%) et afro-américains / afro-européens (27%) (p = 0,005) (3).

Le type de traitement différait également, en ce qui concerne le taux d'utilisation de l'azathioprine: les patients de race blanche (34%) ont utilisé l'azathioprine plus fréquemment que les patients afro-américains / afro-européens (20%, p = 0,023).

Les trois groupes ethniques ont montré une réduction de la médiane du taux de rechute annualisé après traitement immunosuppresseur.

Les patients caucasiens avaient enfin des scores EDSS plus élevés que chez les patients asiatiques (médiane 4,0 vs médiane 3,0, p = 0,039) et une fréquence plus élevée du score EDSS de 6 (32% vs 22%,p = 0,037)(3).

- Comparaison des caractéristiques cliniques et résultats selon l'âge au début de la maladie :

Fonction de l'âge de début de la maladie, les données rapportées montrent les caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives au sein des trois groupes de patients.

Les patients adultes avec début tardif présentaient plus fréquemment une myélite (p <0,001), moins fréquemment une NO (p = 0,008) et un syndrome de l'AP (p= 0,017) en début de maladie (p = 0,017), avec une proportion plus élevée du déficit moteur grave dès la première poussée (p <0,001) et au dernier suivi (p <0,001) et ce, par rapport aux patients à début pédiatrique et chez les jeunes patients adultes(3).

- Analyse multivariée des prédicteurs pour manifestations cliniques et invalidité grave :

Pour définir si les différentes manifestations cliniques entre les groupes raciaux ont été plus affectées par les différences d'âge au début de la maladie que par des différences de race, une analyse multivariée a été effectuée. Après ajustement pour l'âge d'apparition, la proportion de patients présentant des symptômes d'atteint cérbrale était plus élevée chez les patients asiatiques que chez les patients de race blanche ([OR] 2,165, IC 95%: 1,433–3,270). Les afro-American / AfroEuropean (OR 2.713, IC 95% 1.601–4.596) et les asiatique (OR1,589, IC à 95% 1,082–2,332, ont présenté des symptômes plus sévères au début de la maladie que les patients de race blanche.

La proportion de patients ayant subi une poussée grave au moins une fois au cours de la maladie était plus élevée chez les afro-américain / afro-européen que chez les caucasiens (OR 1,885, IC 95% 1,035–3,431).

Lorsque tous les facteurs pronostiques examinés ont été inclus dans l'analyse multivariée sur les handicaps moteurs sévères (EDSS ≥6) au dernier suivi, l'effet de l'âge a été renforcé: les patients plus âgés semblaient présenter un risque plus élevé d'avoir un Score EDSS de 6 (par an) (OR 1,05, IC 95% 1,034–1,067). Un plus grand nombre de poussées avant (OR 1,133, IC 95%1,075 à 1,193) et après (OR 1,185, IC à 95% 1,076 à 1,306) traitement immunosuppresseur a été associé à une incapacité motrice grave.

La durée de la maladie (plus d'un an) (OR 1,05, IC à 95% de 1,011 à 1,09), le nombre élevé de poussées avant traitement (OR 1,125, IC 95% 1,059–1,194) et une NO comme présentation inaugurale (OR 5,61, IC à 95% de 3,746 à 8,394) ont été associés indépendamment à une déficience visuelle résiduelle sévère au dernier suivi.

Cependant, la race n'était pas un facteur indépendant de prédiction de handicaps moteurs ou visuels graves au dernier suivi. L'analyse de régression de Cox n'a révélé aucune différence quant aux délais entre le début de la maladie et l'apparition d'une incapacité visuelle ou motrice grave parmi les groupes raciaux(3).

3- Présentation Clinique du spectre de la neuromyélite optique :

Chez la plupart des patients (plus de 90%), le NMOSD se présente sous la forme d'une maladie rémittente avec épisodes de NOI, de myélites ou de l'association des deux, survenant de manière aigue (2).

Une évolution monophasique est observée dans le reste des cas, associant simultanément NOI et myélite (2, 5). Une évolution progressive des troubles doit être considérée comme inhabituelle, et constitue un drapeau rouge pour le diagnostic (36).

Si non pris en charge rapidement, les épisodes de NOI et de myélite sont habituellement plus sévères et invalidants qu'au cours de la SEP, ce qui aboutit à un cumul rapide d'handicap.

Selon certaines études, environ 60% des patients présenteraient une cécité d'au moins un œil ou un handicap sévère de la marche, après une évolution de la maladie durant 7 à 8 ans(5). Le taux de survie à 5 ans a été estimé à 68% dans une étude nord-américaine chez des patients suivis entre 1977 et 1997, ceci contraste avec ce qui est rapporté dans des études plus récentes rapportant un taux de survie à 5 ans de plus de 90% des patients, ce qui serait clairement dû aux avancées thérapeutiques (2, 37).

Des contradictions possibles entre nouvelles et anciennes études, résulteraient d'une meilleure connaissance de la maladie, et de la disponibilité des dosages des Ac anti AQP4.

La maladie pourrait avoir, dans un certain sous-groupe de patients, un cours évolutif plus modéré, avec handicap mineur, jusqu'à environ 10 années d'évolution (2, 38).

Ainsi il serait évident que le taux de patients diagnostiqués a augmenté, et les patients seraient diagnostiqués et traités assez tôt(39). De plus, les possibilités thérapeutiques s'améliorent. Cependant, le NMOSD demeure une maladie invalidante et sévère, nécessitant un traitement immunosuppresseur rapide.

La plupart des décès liés au NMOSD quand ils surviennent, seraient dus à des myélites cervicales étendues ascendantes ou à l'atteinte du tronc cérébral, causant des défaillances respiratoire (2, 5).

La décision diagnostique ou thérapeutique devient un défi lorsque le patient présente une myélite ou une NO seulement, ou d'autres symptômes d'atteinte isolée du tronc cérébral, avec hoquet et/ou vomissements incoercibles, ou un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (2, 40, 41).

Dans ces cas, il est capital de pratiquer le dosage des anticorps anti AQP4 selon des techniques sensibles et spécifiques (19).

Dans d'autres situations, d'autres symptômes ont été décrits en association avec la positivité des anti AQP4 , tel que crises d'épilepsie (42), syndrome d'encéphalopathie réversible

postérieure (PRES)(43), myéloradiculite (44), méningoencéphalites (45), atteintes du tronc cérébral, tel une diplopie, surdité, troubles olfactifs et autres paralysies des nerfs crâniens, ou des anomalies endocriniennes dues à des lésions diencéphaliques(2, 46, 47).

En plus, des syndromes douloureux (2, 48, 49) et les troubles cognitifs qui semblent moins rares que ce qui avait été décrit auparavant (50, 51).

Contrairement à la SEP, une plus grande proportion de patients NMOSD (30-50), montrent des signes cliniques ou biologiques d'autres maladies autoimmunes, systémiques ou spécifiques d'organe, tel que myasthénie, lupus érythémateux systémique (LES), maladie de Gougerot- Sjogren, thyroïdites auto-immunes, ou une avitaminose B 12 d'origine autoimmune(52-59).

3.1. La névrite optique :

Typiquement, la NO se présente au cours du NMOSD comme une baisse rapide et unilatérale de l'acuité visuelle, douleur à la mobilisation de l'œil, une diminution de la vision des couleurs et un déficit pupillaire afférent relatif.

Habituellement, la NO peut être idiopathique ou être la manifestation première d'une SEP ou d'un NMOSD. Quand un patient sans antécédents pathologiques se présente avec une NO, il n'est pas toujours aisé de déterminer si la NO est plutôt idiopathique ou liée à une SEP ou NMO. La distinction à ce moment-là est déjà capitale car ces deux dernières pathologies nécessitent des traitements de fond différents, tandis que la NO idiopathique monophasique n'en requiert pas(60).

Typiquement, la NO liée à la SEP est associée à des lésions cérébrales évocatrices à l'IRM (Dawson fingers, atteinte des fibres en U,..), alors que l'IRM cérébrale au cours du NMOSD peut rester longtemps normale, ou alors montre des lésions sous corticales non spécifiques.

Le dosage sérique de l'anticorps anti AQP4 est nécessaire pour confirmer le diagnostic de NMOSD, toutefois, des faux positifs restent possibles particulièrement avec la méthode ELISA qui reste moins spécifique(60).

Au cours du NMOSD, la NO est plus sévère qu'au cours de la SEP, et plus souvent bilatérale.

Sur l'IRM, l'inflammation du nerf optique a tendance à toucher des segments plus longs qu'au cours de la SEP, parfois s'étendant de la portion intra-orbitaire jusqu'au chiasma et même les voies optiques(61).

A long terme, le pronostic visuel du NMOSD est bien plus péjoratif qu'au cours de la SEP : 60% des patients NMOSD présenteraient une cécité unilatérale ou bilatérale en moyenne après 7.7 ans d'évolution de la maladie, versus seulement 4% de patients SEP avec NO après une évolution moyenne de 15 ans(62).

En raison de cette atteinte inflammatoire plus sévère du nerf optique, l'OCT (optic cohérence tomography), montre une plus grande atrophie du RNFL (retinal nerve fiber layer) et perte du volume maculaire dans le NMOSD que dans la SEP (63, 64).

3.2. **La myélite aiguë** :

La myélite transverse est un terme générique clinique (de traduction aussi radiologique), décrivant un ensemble de situations se traduisant par un dysfonctionnement au niveau de la moelle épinière (ME), dû à une myélopathie non compressive. Les troubles s'installent habituellement en quelques heures à quelques jours.

L'étiologie peut être inflammatoire, vasculaire, paranéoplasique, iatrogène (radiothérapie), ou idiopathique.

L’incidence de la myélite transverse a été estimée jusqu’à 3 pour 100000 patients/année (0.003%)(65, 66). il n’y a pas de facteurs de variation génétique, ethnique ou géographique de l’incidence(67).

La myélite peut survenir à tout âge, en fonction du facteur causal. L’apparente prépondérance féminine serait probablement expliquée par le fait que cette pathologie s’associe souvent à la SEP, connue pour être plus fréquente chez les femmes.

La myélite transverse idiopathique MTI, généralement monophasique, serait due à un mécanisme à médiation autoimmune, à l’origine d’un processus démyélinisant.

Retenir ce diagnostic doit passer par l’exclusion d’une compression médullaire, d’une maladie autoimmune, d’une connectivite, d’une myélopathie post radique, d’une infection ou d’une ischémie du cordon médullaire.

La MTI peut survenir à tout âge, avec un pic à la seconde et quatrième décade. Avec les anti-inflammatoires stéroidiens (corticoides), jusqu’à 2 patients sur 3 auront une récupération totale voire satisfaisante.

Il est important de distinguer les patients présentant une MT comme situation clinique isolée, et ceux pour qui la myélite s’intégrerait dans un tableau plus diffus d’atteinte du SNC tel que la SEP.

La SEP contrairement aux syndromes isolés, ne se présente pas habituellement comme une atteinte pure de la ME. Il s’y associe classiquement des lésions à l’imagerie cérébrale, remplissant les critères diagnostic.

Pour être définie comme myélite aigue transverse longitudinalement étendue MTLE, la lésion devrait s’étendre sur au moins trois segments vertébraux. L’imagerie médullaire reste souvent peu informative quant à l’étiologie de la myélite, de ce fait, la confrontation aux données cliniques reste essentielle.

Ainsi, beaucoup de troubles sont à l'origine d'une MTLE, tel que NMOSD, encéphalomyélite aigue disséminée (EMAD), syndromes paranéoplasiques et infections. Une ischémie du cordon médullaire peut aussi avoir cette présentation radio-clinique(68).

Dans le NMOSD, une myélite transverse peut survenir comme manifestation initiale de la maladie dans presque un tiers des cas. L'intervalle de temps entre l'atteinte optique et l'atteinte médullaire peut varier de plusieurs jours à plusieurs années.

L'examen neurologique localisera les voies impliquées et le niveau de l'atteinte médullaire. Une compression médullaire doit être rapidement éliminée du fait de l'urgence chirurgicale, l'IRM s'impose donc, n'explorant pas uniquement l'étage médullaire atteint, mais aussi les segments plus élevés voire toute la ME car les symptômes cliniques peuvent être localisés à un niveau de dermatomes inférieur au segment médullaire atteint, tout le cordon médullaire est donc à explorer(69).

L'examen clinique devrait aussi envisager la présence d'autres maladies auto-immunes, tel un lupus érytémateux systémique (LES), une sarcoïdose, connectivites, syndrome des antiphospholipides.

Ici, l'étude du liquide céphalorachidien trouve aussi sa place, permettant la distinction entre myélite inflammatoire et non inflammatoire. Si le LCR montre des signes d'inflammation (protéinorachie, pleiocytose, bandes oligoclonales ou élévation de l'index des IgG) les causes infectieuses, inflammatoires doivent être envisagées. Devant toute myélite transverse étendue, les dosages des anticorps anti AQP4 et anti MOG trouvent toute leur indication (68).

Fig. 3. Sagittal views of acute myelitis in anti-aquaporin-4-antibody-seropositive patients. (*A*) Longitudinally extensive T2-hyperintense spinal cord lesions (T3-T9) in a 35-year-old woman. (*B*) diffuse gadolinium enhancement on T1-weighted image in the same patient in *A*. (*C*) T2, longitudinally extensive T2-hyperintense cervical cord lesion with mild swelling in a 35-year-old woman.

Figure 1 : Aspect à L'IRM d'une myélite transverse longitudinalement étendue chez une patiente NMO AQP4 séropositive

3.3. Autres présentations cliniques :

L'atteinte de l'area postrema constitue l'un des symptômes cérébraux les plus caractéristiques des patients séropositifs à l'anticorps antiAQP4. Elle se traduit par des nausées, des vomissements ou d'un hoquet incoercibles car affectant la zone des chémorécepteurs localisés dans la médulla oblongata, ce syndrome peut précéder l'installation d'une myélite aigue chez certains patients.

D'autres aspects de lésions peuvent se voir au niveau du tronc cérébral dans différentes zones, incluant d'autres régions du bulbe, pédoncules cérébraux et cérébelleux, et les symptômes en dépendront : des vertiges, une hémiparésie, une dysphagie, des troubles respiratoires et de la conscience.

Certains patients développeront en plus des lésions diencéphaliques, particulièrement thalamiques, ou au contact du troisième ventricule ou des citernes de la base. Les lésions diencéphaliques sont habituellement bilatérales. Des troubles endocriniens peuvent donc survenir tel que hyperprolactinémie, troubles du cycle, ou une sécrétion inappropriée de l'hormone anti diurétique (70).

Au cours du NMOSD, les lésions cérébrales sont très différentes de celles de la SEP, et seraient présentes chez la moitié des patients, ce sont des lésions typiquement extensives, à limites floues, elles apparaissent dans la substance profonde ou sous corticale, mais sont rares dans la substance grise corticale (15).

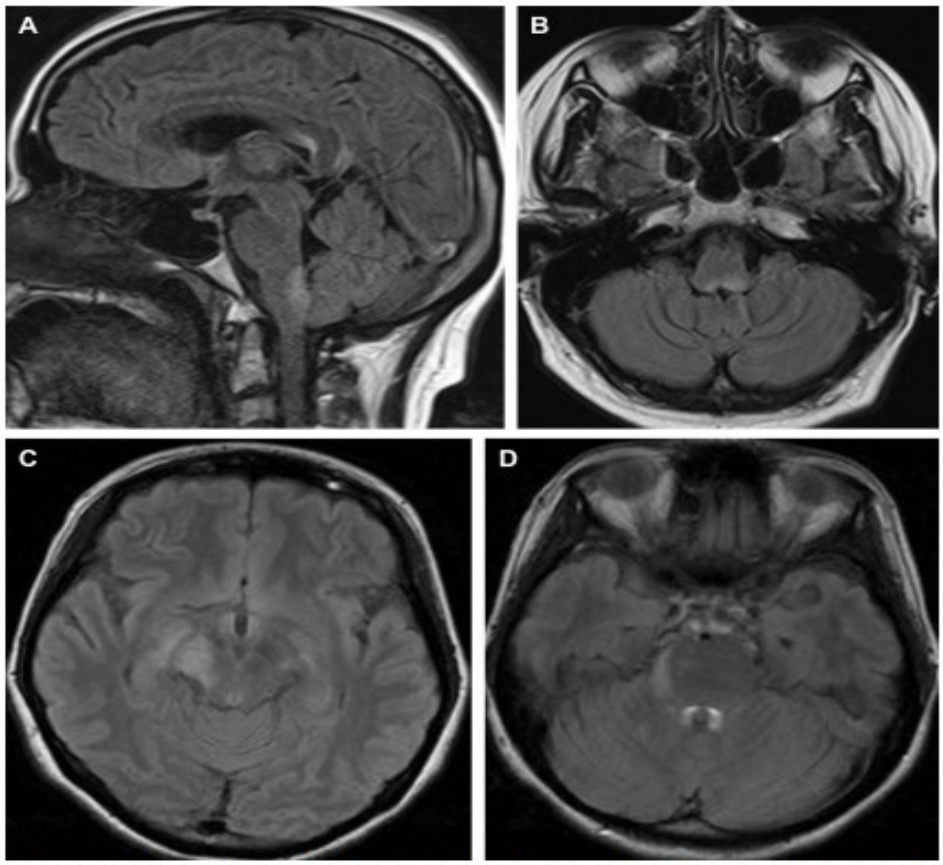


Fig. 6. Area postrema lesions and other brainstem lesions in anti-aquaporin-4-antibody-seropositive patients. (*A*) An area postrema lesion with intractable hiccup, nausea, and vomiting on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image in a 44-year-old woman. (*B*) Axial FLAIR in the same 44-year-old patient in *A*. (*C*) FLAIR-hyperintense lesion in the right cerebral peduncle in a 33-year-old woman. (*D*) FLAIR-hyperintense lesion in the pons in the same 33-year-old patient in *C*.

Figure2 : Lésions du tronc cérébral et de l'aréa postrema à l'IRM au cours du NMOSD

4- Critères diagnostiques du spectre NMO :

Depuis 2006, les critères pour le diagnostic de la NMO ont été modifiés, incluant le marqueur de la maladie découvert en 2004 le NMO-IgG anti AQP4. Dans ces critères, l'association de la névrite optique et de la myélite aiguë était obligatoire pour poser le diagnostic, de ce fait les patients avec atteinte limitée au nerf optique ou à la moelle épinière ou avec atteintes en dehors de ces structures ne remplissaient donc pas ces critères.

Un panel d'expert internationaux (IPND) est venu modifier ces critères pour inclure ces patients, et proposer un terme unifié de spectre NMO (15, 70)

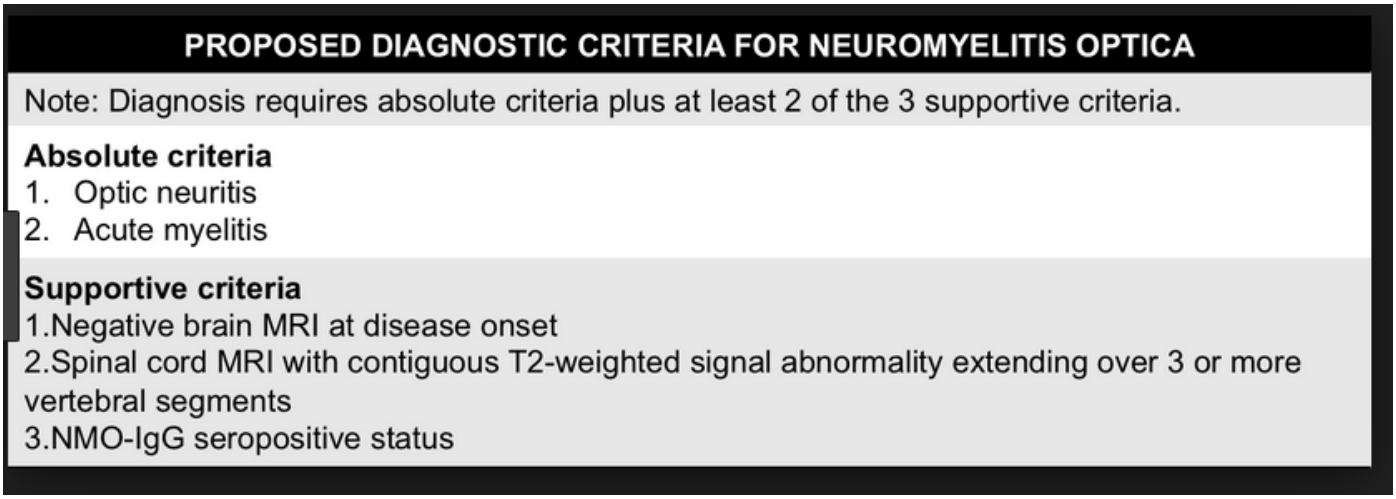


Figure3 : Critères diagnostic NMO 2006 (70)

La grande spécificité de l'AQP4-IgG a été utilisée pour élargir le spectre clinique et le spectre de la neuroimagerie du NMOSD. Le nouveau consensus a allié les présentations actuelles du NMOSD avec l'ancien concept de NMO, et permet ainsi le diagnostic de NMOSD chez

les patients séropositifs pour AQP4-IgG avec atteintes multiples du SNC, et ceux avec une atteinte limitée d'une seule région (myélite transversale récurrente par exemple).

Pour la première fois, ces critères permettent le diagnostic de NMOSD chez des patients qui n'ont pas connu d'atteinte clinique des nerfs optiques ou de la moelle épinière.

L'IPND a atteint ces conclusions pour certaines raisons: (1) il n'existe pas de différences biologiques établies entre les patients diagnostiqués avec NMOSD comparés à NMO (en utilisant les définitions de 2006 et 2007) chez les patients séropositifs pour AQP4-IgG (2) les syndromes NMOSD limités, affectant les régions du SNC autres que nerf optique et moelle épinière annoncent souvent des poussées cliniques ultérieures, compatibles avec le NMO conventionnel chez les patients AQP4-IgG positifs; et (3) les stratégies immunothérapeutiques actuelles sont comparables pour les NMO et NMOSD récurrents, quel que soit le statut sérologique AQP4-IgG. Pour améliorer la spécificité de ces critères, les patients séronégatifs pour AQP4-IgG doivent avoir connu au moins l'un des 3 caractéristiques cliniques les plus communes du NMOSD séropositif : myélite transverse avec MATLE, névrite optique ou syndrome de la région postrema, associés à des lésions IRM(70).

L'avantage des critères IPND est de faciliter un diagnostic plus précis et une analyse plus rapide, en identifiant les individus qui auraient été diagnostiqués névrite optique idiopathique, myélite transverse idiopathique ou SEP atypique. Ces critères devraient fournir une plus grande spécificité pour distinguer à la fois les NMOSD AQP4-IgG-séropositif et AQP4-IgG-séronégatif, de la SEP. Ceci sera particulièrement important pour les patients AQP4-IgG séropositifs présentant leur première atteinte du système nerveux central, et nécessitant un traitement spécifique avec immunosuppresseur pour la prévention des récidives (15). Un diagnostic précoce (et différentiel éventuellement avec une SEP) est essentiel, car des données récentes suggèrent que les traitements spécifiques de la SEP (l'interféron b, le natalizumab et le fingolimod) peuvent aggraver le NMO(71, 72).

Les critères IPND devraient aussi faciliter plus les études épidémiologiques pour être complètes et comparables en fournissant une définition de cas uniforme et un glossaire de termes définis(15).

Anti-AQP4 positifs	Anti-AQP4 négatifs
Au moins 1 atteinte clinique caractéristique	Au moins 2 atteintes cliniques caractéristiques dont : - Au moins un épisode de NO, LETM ou Syndrome de l'area postrema - Dissémination dans l'espace (au moins 2 territoires caractéristiques) - Caractéristiques IRM remplies.
Test positif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection (cell-based assay fortement recommandée)	Test négatif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection ou test non disponible.
Exclusion des diagnostics différentiels	Exclusion des diagnostics différentiels.

Atteintes cliniques caractéristiques
1. **Névrite optique**
2. **Myélite aigue**
3. **Syndrome de l'area postrema**
4. Syndrome du tronc cérébral aigu
5. Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencéphalique clinique
6. Syndrome encéphalique symptomatique

Critères diagnostiques du spectre neuromyélite optique (NMO) – d'après Wingerchuk et al., 2015 [3].

Figure4 : Critères diagnostiques IPND 2015 du NMOSD

5- Imagerie et diagnostics différentiels :

Les données de l'IRM sont déterminantes pour le diagnostic de l'étiologie de la myélite, ainsi que pour l'orientation des explorations er de la thérapeutique.

La séquence pondérée T2 serait la plus incontournable, et devrait être obtenue au plan sagittal et axial (73). Ces coupes devraient être réalisées sur le niveau médullaire correspondant à l'atteinte clinique, mais aussi sur toute zone de suspicion d'hypersignal T2, et être aussi fines que possible (3mm). La séquence pondérée T1 sagittale doit être réalisée avant et après injection de produit de contraste, si elle révèle des anomalies, les coupes axiales seront très utiles à réaliser. Une analyse systématique évaluant l'étendue de la lésion, sa longueur et sa topographie précise sur les coupes transversales, ainsi que la présence de rehaussement au gadolinium ou d'oedème aiderait au diagnostic différentiel(69).

L'utilisation des séquences de diffusion n'est pas complètement établie dans l'imagerie de la moelle épinière (ME), mais elle pourrait être utile dans les syndromes médullaires aigus, notamment en cas de l'éventuelle suspicion d'une ischémie médullaire. La restriction de diffusion peut aussi cependant, être visible chez des patients présentant une myélopathie inflammatoire aiguë, bien que les changements soient généralement moins marqués. Les coupes sagittales FLAIR et STIR seraient indiquées par certains auteurs pour l'identification de lésions périphériques(74).

Au cours du NMOSD, l'atteinte médullaire se manifeste comme une myélite aigue transverse étendue (MTLE), se traduisant à l'IRM par un hypersignal étendu sur la séquence pondérée T2, en hyposignal en T1, avec souvent un rehaussement « patchy » après - injection de gadolinium. La lésion peut s'étendre sur 3 segments vertébraux ou plus, voire sur la totalité du cordon médullaire. Dans ce cas si une IRM cérébrale est pratiquée, elle

montrerait des lésions siégeant préférentiellement sur les zones riches en AQP4 (troisième ou quatrième ventricule, aqueduc de sylvius…).

Le diagnostic différentiel se pose parfois chez les sujets âgés, avec un infarctus médullaire. La présentation clinique pourrait apporter des éléments en faveur, décrivant dans ce cas un début aigu. Les images IRM peuvent montrer une restriction en diffusion, mais les lésions inflammatoires peuvent aussi montrer cette restriction en diffusion, mais qui serait moins marquée qu'en cas d'ischémie(69).

La fistule artérioveineuse durale médullaire, peut aussi se manifester par des troubles neurologiques, avec un début plus insidieux. L'IRM montrera des anomalies de signal diffuses du cordon médullaire qui pourront se voir en rapport avec un œdème et une congestion. Plusieurs images de flux vasculaires peuvent être présentes sur les séquences T2 pondérées à l'IRM, indiquant un shunt vasculaire. L'angiographie pourrait apporter des informations quant au niveau probable de la lésion, mais le gold standard pour l'évaluation d'une fistule durale, reste l'angiogramme de soustraction numérique, avec des images de meilleure résolution(74).

La myélopathie paranéoplasique se caractérise, elle, par une modification de signal qui sera symétrique non expansif, étendu dans le sens longitudinal (hyperintensité sur les images pondérées en T2) avec prédilection pour certaines voies au sein de la moelle épinière plutôt que de la totalité du cordon médullaire. S'il y a rehaussement, il sera présent le long des voies touchées(75).

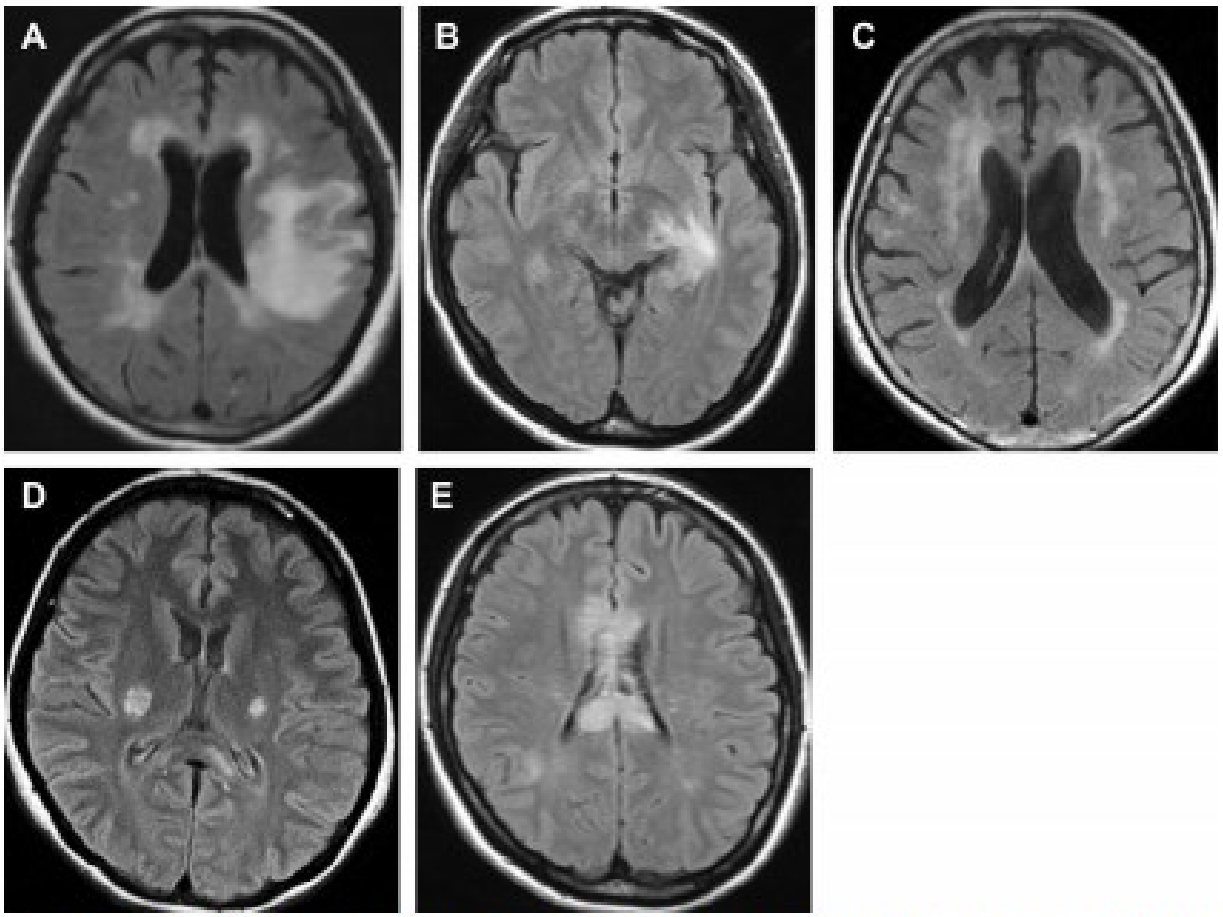


Fig. 8. Cerebral lesions in anti-aquaporin-4-antibody-seropositive patients. (*A*) FLAIR in a 52-year-old woman. Diffuse periventricular lesions were seen and a large lesion in the left brain hemisphere involved the subcortical and deep white matter regions with irregular margins. (*B*) FLAIR-hyperintense lesion in the left deep white matter in a 35-year-old woman. (*C*) FLAIR-hyperintense periventricular lesions in a 75-year-old woman. These lesions are somewhat different from multiple periventricular lesions in typical patients with MS. (*D*) FLAIR-hyperintense lesions affecting the posterior limb of both internal capsules, in a 33-year-old woman. (*E*) FLAIR-hyperintense edematous callosal lesions in a 35-year-old woman.

Figure5 : lésions cérébrales au cours du NMOSD

6- NMOSD versus sclérose en plaques :

Spectre de la neuromyélite optique et sclérose en plaques, sont des maladies à la fois, auto-immunes, idiopathiques et démyélinisantes du système nerveux central, généralement récurrentes.

Les manifestations cliniques principales du NMOSD, à savoir la myélite et la névrite optique, ne sont pas spécifiques aux NMO et sont très fréquents au cours de la SEP, ceci expliquerait pourquoi le NMOSD a été longtemps considéré comme une variante de SEP. Lorsque les anticorps ciblant la protéine AQP4 d'un canal hydrique ont été identifiés comme biomarqueur hautement spécifique de la maladie, ce concept a radicalement changé (7).

La découverte de cet anticorps a apporté l'évidence que sur le plan de l'immunopathogenèse, le NMOSD était une astrocytopathie primaire à médiation humorale, et qui était bien distinct des mécanismes de la SEP. Ce spectre s'est aussi élargi pour inclure des formes limitées de NMO, tels que NO récurrente isolée, MATLE et syndromes cérébraux ou du tronc cérébral à anticorps positifs(8).

La présence donc de cet anticorps facilite considérablement la distinction entre NMOSD et SEP, mais il y a encore beaucoup de patients chez qui il reste absent, et sont donc à l'interface du NMOSD et de la SEP. Le diagnostic différentiel est difficile parfois, en raison d'un cevaucement des caractéristiques cliniques et paracliniques. Certains patients remplissent les critères du NMOSD séronégatifs, mais présentent une maladie monophasique et supposée donc de mécanismes pathologiques distincts des NMOSD à rechute ou de la SEP(76).

Les différences de caractéristiques démographiques des NMOSD et de la SEP pourraient être potentiellement utiles pour le diagnostic différentiel. Tandis que la SEP a une répartition géographique particulière, le NMOSD semble être une maladie ubiquitaire. En zones de prévalence élevée de SEP, comme l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord, le rapport entre SEP et NMOSD est d'environ 50-100, alors que dans les régions de faible prévalence,

il est beaucoup plus bas(8). Par exemple, la SEP opticospinale au Japon représente 15 à 40% des cas de SEP et plus de la moitié d'entre eux sont AQP4-positif (18, 77). Tandis que la SEP a une plus grande prévalence dans la population blanche, le NMOSD semble avoir une distribution de race mixte. Dans les études britanniques et américaines, 20 à 50% des patients avec NMO étaient d'origine non blanche (21, 28).

Une autre caractéristique distinctive entre SEP et NMOSD, est l'âge au début des symptômes. Les patients avec NMOSD ont en moyenne 10 ans de plus que les patients avec SEP en début de maladie, avec un début moyen autour de 40 ans pour le NMOSD et 30 ans pour la SEP(28).

Alors que la sclérose en plaques tardive (débutant au-delà de 50 ans) n'est pas exceptionnelle, une SEP très tardive (> 70 ans) est considérée comme exceptionnelle (78). Ceci est en contraste avec le NMOSD, où 12% des tests positifs pour l'AQP4 ont été réalisés chez des patients âgés de plus de 65 ans et dans la cohorte britannique, plus de 20% des patients caucasiens, étaient âgés de plus de 60ans au début de la maladie(28). Ainsi, un début tardif peut être considéré comme discriminant dans le diagnostic différentiel entre le NMOSD et SEP.

Bien que les deux maladies aient une prédominance féminine, ceci est beaucoup plus évident avec les NMOSD positifs pour AQP4, avec un sexe ratio entre 8 et 9 dans la plupart des études(2). Ce n'est cependant pas le cas des NMOSD séronégatifs, ou la répartition serait égale entre les deux sexes(2).

Sur le plan clinique, il est à noter que le handicap chez les patients NMOSD est associé aux rechutes en raison de la récupération médiocres après les rechutes (76). Ceci est contrastant avec la SEP, où les rechutes sont moins sévères et la récupération généralement meilleure, et ainsi l'invalidité prédominante s'accumule pendant la progression de la maladie.

Névrite optique

la NO isolée est caractéristique à la fois du NMOSD et de la SEP, mais peut aussi se voir dans d'autres troubles à médiation immunitaire, tels que la NOI isolée ou la NOI inflammatoire récurrente.

Au cours du NMOSD, la NO est habituellement sévère et de récupération limitée. Une étude avait montré une acuité visuelle moyenne résiduelle de 6 /18 (79). On a estimé qu'à 5 ans, 41% des patients AQP4 positifs seraient en cécité d'un œil ou des deux, et 9% des patients des deux yeux (80). Ceci rejoint les données sur 106 patients AQP4 positifs provenant du Japon et du Royaume-Uni, chez qui on a décrit une incapacité visuelle permanente (acuité visuelle <6/36 du meilleur œil) chez 18% des patients ayant une durée moyenne de maladie de 75 mois.

Par opposition, la NO dans la SEP a généralement bon pronostic. Dans l'ONTT (optic neuritis treatment trial), 77% des patients avec SEP avaient une acuité visuelle d'au moins 6/6 au bout d'un suivi de 15 ans (81). Uniquement 2/294 des patients avaient une acuité visuelle inférieure à 6/12 au cours de la SEP.

La NO bilatérale isolée simultanée est une autre situation clinique évocatrice de spectre NMO, et reste rare dans la SEP. Selon les études, la NO bilatérale est présente dans environ 6 à 8% des cas de NMO AQP4 positifs dès le début de la maladie, et peut se produire à tout moment dans 20% des cas. Dans une étude qui s'est intéressée à la fréquence des NO dans la SEP, seulement deux patients sur 472 ont présenté une NO bilatérale(76).

L'aspect à l'imagerie de la NO pourrait aider au diagnostic. Chez les patients pédiatriques, l'atteinte de segments longs, parfois bilatéraux du nerf optique, avec rehaussement au gadolinium, et extension au chiasma optique est typique du NMOSD(82).

Chez l'adulte, une atteinte des parties postérieures du nerf optique des patients NMOSD par rapport aux patients atteints de SEP a également été démontrée. Des études ont montré que la NO dans le NMOSD provoque des dommages plus importants sur les nerfs optiques, et un amincissement plus important de la couche de fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) que

la NO dans SEP(63). L'amincissement du RNFL dans la SEP a montré une nette prépondérance temporale, alors que dans le NMOSD, il était plus étendu.

La myélite transverse

Le NMOSD se caractérise par une myélite transverse grave se manifestant par une paraplégie, avec niveau sensitif et des troubles sphinctériens. Les symptômes sont généralement accompagnés de lésions étendues couvrant au moins trois segments de la moelle épinière. Une telle présentation radiologique est une caractéristique du NMOSD et est donc intégrée dans les critères de diagnostic(83). Dans des études récentes, la MATLE a été retrouvée chez environ 90% des patients AQP4 positifs. Les lésions de MATLE chez les patients atteints de NMO sont généralement situées au centre de la moelle épinière, et impliquent la substance blanche et grise de la moelle épinière. La myélite transverse associée à la SEP affecte généralement un petit segment de la moelle épinière entraînant des symptômes plus modérés. A l'IRM, cela correspond à une localisation périphérique des lésions de la moelle épinière, qui sont généralement plus courtes qu'un segment vertébral(84). Deux à trois pour cent des patients atteints de SEP pourraient développer une MATLE(85). Dans une étude récente, les lésions de MATLE chez des patients avec SEP étaient plus courtes que celles des patients avec NMO, moins oedémateuses et moins susceptibles de présenter un rehaussement au gadolinium.

La MATLE dans la SEP présente très rarement une hypointensité pondérée en T1 à la partie centrale du cordon médulaire, typique de NMO(84).

Les progrès de l'IRM non conventionnelle de la moelle épinière pourraient fournir également de nouveaux outils de diagnostic. L'magerie par tenseur de diffusion a révélé que le NMOSD provoquait des lésions plus profondes de la moelle épinière pathologie que la SEP, comme en témoigne une augmentation de la diffusivité radiale dans les voies lésées46. L'IRM par spectroscopie du cordon médullaire cervical a mis en évidence

une diminution des concentrations de myo-inositol dans les lésions NMOSD par rapport aux lésions SEP, ce qui peut être lié à l'atteinte astrocytaire(86).

Vu l'atteinte plus grave de la moelle épinière au cours du NMOSD qu'au cours de la SEP, les patients avec NMOSD sont plus atteints au plan moteur et ont besoin d'aide ambulatoire à des stades plus précoces de la maladie. Après une durée médiane de la maladie de 75 mois: 34% des cas positifs pour l'AQP4 au Royaume-Uni et au Japon, ont développé un handicap moteur permanent (EDSS ≥ 6,0), plus de 60% chez les personnes atteintes de la maladie de plus de 50 ans et 23% étaient sur fauteuil roulant(28).

L'atteinte cérébrale :

les symptômes d'atteinte du tronc cérébral tels que nausées et vomissements incoercibles avec ou sans hoquet sont bien décrits dans le NMOSD, dus à des lésions isolées du tronc cérébral ou à une extension rostrale de la myélite cervicale(87). Des modifications moins fréquentes de l'appétit et des symptômes tels qu'une sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques indiquant une atteinte hypothalamique sont signalés.

Cela va de pair avec les régions d'expression AQP4 élevée, qui est autour des troisième et quatrième ventricules (area postrema, hypothalamus) et de l'aqueduc de Sylvius.

Des lésions hypothalamiques surviennent chez jusqu'à 13% des patients atteints de SP ce tableau clinique est rare dans la SEP(87) et devrait indiquer la nécessité de tester les anticorps anti-AQP4. À noter que l'implication du tronc cérébral est souvent réversible cliniquement et sur imagerie au cours du NMOSD, contrairement aux NO et MATLE(76).

Des lésions cérébrales sont rapportées chez 60% des patients atteints de NMO(87).

Il a été démontré que les critères de Barkhof pour la SEP pour la dissémination dans l'espace sont remplies par 10 à 42% des patients atteints de NMOSD(25).

D'où la nécessité de mieux distinguer les critères d'IRM cérébrale, suggérant que la présence d'au moins une lésion adjacente au corps du ventricule latéral et dans le lobe temporal inférieur; ou la présence d'atteinte d'une fibre en U sous-corticale; ou une lésion à type de Dawson fingers pourrait distinguer les patients atteints de SEP de ceux

atteints de NMOSD, avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 96%(76).
L'étude en IRM 7 tesla a révélé que les lésions centrées sur une petite veine sont typiques de la SEP (92% de toutes les plaques de SEP), mais simplement absentes dans le NMOSD(88). Les lésions corticales en imagerie de récupération en double inversion ont également différencié la sclérose en plaques du NMOSD car ils ont été découverts exclusivement chez les patients atteints de SEP(88).

7- Immunopathogenèse

7.1. Rappel physiologique :

L'AQP4 appartient à la famille des aquaporines qui sont des protéines transmembranaires dont le role est d'assurer le transfert de l'eau du secteur extracellulaire vers le milieu intracellulaire. Bien que sa répartition soit ubiquitaire (estomac, rein, muscle, poumon), l'AQP4 se distingue des autres aquaporines par son tropisme particulier pour le SNC (cervelet, gyrus dentelé hippocampique, noyaux supra-optiques et paraventriculaires).

L'AQP 4 est constituée de deux principales isoformes protéiques (AQP4-M1), et (AQP4-M23). Chaque monomère, composé de 323 acides aminés (AQP4-M1) ou de 301 acides aminés (AQP4-M23), comporte deux domaines dont chacun comporte trois hélices α transmembranaires, reliées entre elles par des boucles, directement impliqués dans la conformation canalaire de la protéine permettant une filtration sélective de l'eau(89) . Les monomères sont assemblés pour former un hétéro-tétramère composé en nombre variable d'isoformes AQP4-M1 ou AQP4-M23, enchâssé dans la membrane cytoplasmique. L'AQP4 est distribuée tout le long de la membrane astrocytaire mais prédomine à l'extrémité de ses prolongements. On la retrouve également en nombre moins important sur les cellules

endothéliales et épendymaires. On ne la retrouve pas sur les neurones ni sur les oligodendrocytes (90).

Son role est primordial dans les échanges hydriques aux différentes interfaces entre le sang, le LCR et le parenchyme cérébral.

L'AQP4 est impliquée dans différentes fonctions physiologiques :

L'homéostasie hydrique, grâce à un gradient de pression osmotique. La modification de l'expression de l'AQP4 a été étudiée lors des oedèmes vasogéniques et cytotoxiques. L'œdème vasogénique entraine une baisse de synthèse de l'AQP4 alors que l'œdème cytotoxique a tendance à augmenter son expression membranaire(91).

Enfin, à la phase aiguë de l'ischémie cérébrale constituée, son inhibition permet une diminution de l'oedème cérébral cytotoxique.

7.2. Fonction des anticorps anti AQP4-IgG

La présence de l'AQP4-IgG dans le sang est le principal agent pathogène facteur de NMOSD. L'AQP4-IgG peut pénétrer la barrière hémato-encéphalique (BHE) et réagir avec l'AQP4 dans les pieds des astrocytes, avec recrutement et activation du complément, pour produire une cytotoxicité dépendant du complément.

En outre, les cellules effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles, sont activés et induisent une cytotoxicité dépendante des anticorps, ce qui déclenche des lésions d'astrocytes.

L'activation du complément et les cytokines dérivées d'astrocytes attirent les cellules inflammatoires, y compris les éosinophiles, les neutrophiles et macrophages, entraînant des dommages supplémentaires à la BHE et améliorant ainsi l'entrée d'AQP4-IgG dans le SNC.

De plus, la dégranulation des cellules inflammatoires et les dommages des astrocytes induisent une lésion secondaire des oligodendrocytes, entraînant une perte accélérée de la gaine de myéline, des lésions axonales, et des déficits neurologiques associés(39).

En conséquence, les NMOSD sont caractérisés par des modifications pathologiques, notamment la perte d'AQP4 et la gaine de myéline, lésions axonales, des dépôts périvasculaires de l'AQP4-IgG et des composants du complément activés, et accumulation de macrophages et d'infiltrat inflammatoires avec des granulocytes(62).

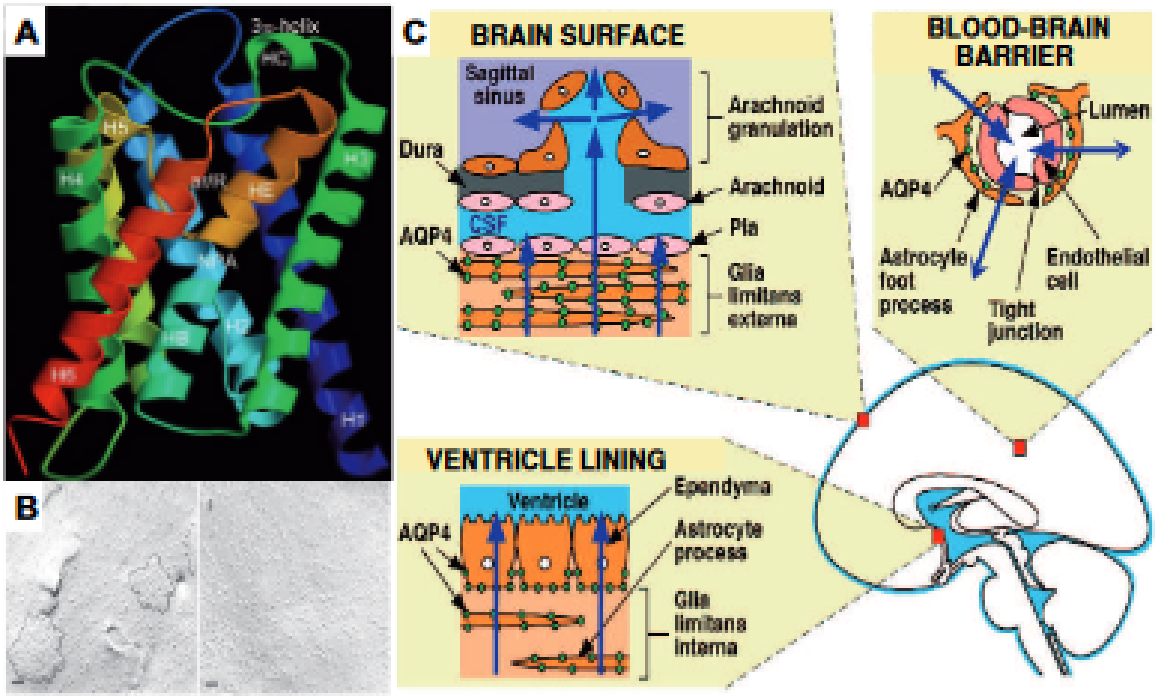


Figure 2. Structure et localisation de l'aquaporine-4 (AQP4).

A. *L'AQP4 est composée de 4 monomères composés chacun de 6 hélices transmembranaires (H1-H6), 2 hélices impliquées dans la formation du pore noté ar/R (HB pour la boucle B et HE pour la boucle E), une hélice comprise dans la boucle C. La courte hélice 3_{10} est impliquée dans la jonction des différents monomères. NPA correspond à la séquence Asn-Pro-Ala, hautement conservée parmi les aquaporines et impliquée dans les interactions électrostatiques permettant la conduction des protons dans le pore (Hiroaki et al., 2006).*

B. *L'étude en microscopie électronique a montré par cryofracture, sur des coupes de cellules transfectées avec de l'AQP4, des square arrays avec l'AQP4-M23 (image de gauche, les square arrays sont délimités en noir) et l'absence de ces dernières avec l'AQP4-M1 (image de droite) (Silberstein et al., 2004).*

C. *La répartition de l'AQP4 (en vert) est retrouvée aux différentes interfaces liquidiennes dans l'encéphale. L'AQP4 participe en leur sein à la diffusion de l'eau (flèches bleues) (Verkman, 2005).*

Figure6 : structure et localisation de l'aquaporine- 4

L’AQP4-IgG a la capacité d'activer le complément, et d’accélérer la perturbation de la BHE et la membrane des astrocytes, à l’origine d’un dysfonctionnement du mouvement de l'eau dans le cerveau et d’une neuroexcitation(39).

La détection d'AQP4-IgG est moins sensible dans le liquide céphalorachidien (LCR) que dans le sérum, ce qui suggère qu’une grande proportion d'AQP4-IgG provient des tissus lymphoïdes périphériques. Comme la pénétration d'AQP4-IgG dans le SNC nécessite un taux critique sérum / LCR pour atteindre un niveau pathogène, le test sérique AQP4-IgG est la méthode la plus efficace de diagnostic séropositif pour les NMO.

En outre, les titres AQP4-IgG montrent une corrélation positive plus forte avec l’activité de la maladie avant les récidives que pendant la rémission(92).

Cependant, l’AQP-IgG sérique n’est pas un indicateur de la sévérité de l'astrocytopathie.

Les lésions astrocytaires peuvent être reflétés plus précisément par des niveaux élevés de du taux du Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) dans le LCR, qui sont liées à la sévérité évolutive de la maladie et la gravité du processus pathologique dans les NMO, et sont plus sévèrement affectés que les bio marqueurs liés à la démyélinisation.

Pendant la rechute, Le niveau de GFAP dans le LCR chez les NMO étaient significativement supérieur à celui dans la sclérose en plaques, considérant que les taux de protéine liant la myéline et les Neurofilaments à chaîne lourde sont similaires dans les deux cas (SEP et NMO).

La concentration GFAP dans le LCR diminue rapidement à un niveau normal après les traitements, alors que le taux de MBP dans le LCR peuvent rester élevés.

De plus, il a été suggéré que les niveaux de ligand de Chimiokine C-X-C 12 (CXCL12) qui favorise la remyélinisation est inversement régule chez les patients NMOSD avec le sérum AQP4-IgG (NMO-IgG), entraînant une insuffisance de la remyélinisation et une récupération médiocre.

Il existe également une preuve que la structure supramoléculaire AQP4 dans le SNC est différente de celle du muscle squelettique, ce qui pourrait expliquer la différence de la sensibilité au NMOSD parmi les tissus exprimant l'AQP4(93).

7.3. Fonction des lymphocytes

La présence d'AQP4-IgG plasmatique seule est insuffisante pour perturber la BHE. Les cellules B jouent divers rôles dans les NMO, y compris la présentation de l'antigène, dans la production de cytokines pro et anti-inflammatoires, et la génération d'immunoglobulines.

AQP4-IgG chez Les patients atteints de NMO sont généralement produits par une sous-population de lymphocytes B avec le phénotype CD19 CD27 CD38, qui est sélectivement augmenté dans le sang périphérique pendant la rechute NMOSD et montre des caractéristiques morphologiques similaires à celles des plasmablastes**(39).**

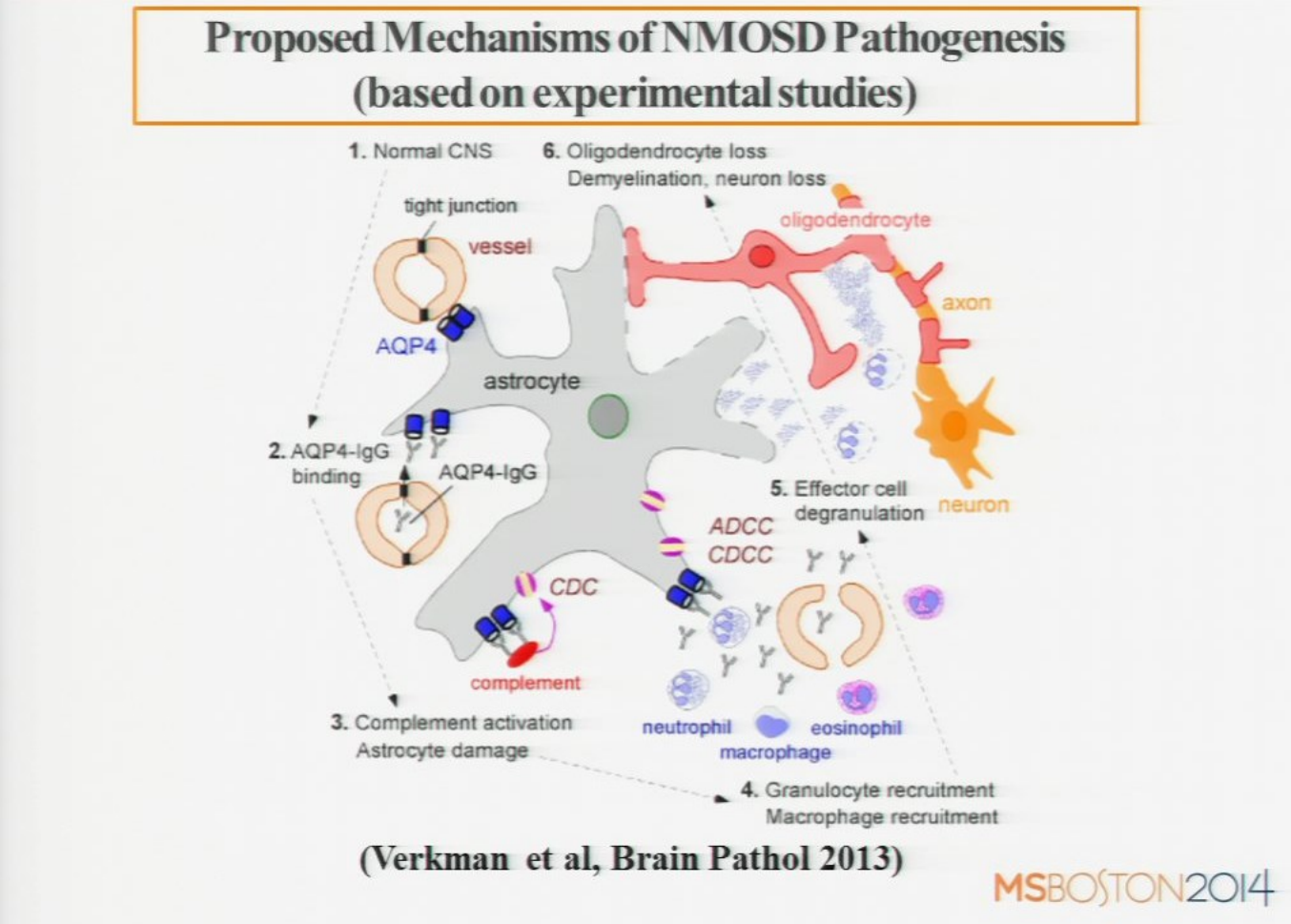


Figure7 : Mécanismes pathogénèse au cours du NMOSD

La réaction initiale des cellules B peut survenir dans les ganglions lymphatiques drainant ou non le système nerveux central, Les cellules B et T spécifiques à l'AQP4 se déplacent entre les ganglions lymphatiques.

Une fois la présentation des auto-antigènes est activée par les cellules présentatrices d'antigène, tels que les cellules dendritiques et les macrophages dans l’espace péri vasculaire, le plexus choroïde ou les leptoméninges, les astrocytes peuvent activer les lymphocytes T se déplaçant dans le SNC (Graber et al, 2008).

Les cellules T activées spécifiques à l'AQP4 perturbent ensuite la BHE et permettent une entrée accrue d'AQP4-IgG et d'autres effecteurs immunitaires dans les tissus contenant des astrocytes exprimant AQP4 dans leurs membranes.

Même une petite quantité de cellules T spécifiques à AQP4 peut détruire la BHE et un recrutement soutenu d'effecteurs pathogènes.

En outre, l'AQP4 active les cellules B spécifiques qui agissent comme des cellules activatrices d'antigène, efficaces et jouent un rôle crucial dans l'activation ultérieure de lymphocytes T spécifiques à AQP4.

Similaire à AQP4-IgG, anticorps anti-MOG, une autre protéine pouvant être détectée dans les sérums et le LCR de patients atteints NMO, peut activer les cellules T spécifiques de MOG pour entrer dans le SNC et reconnaître les antigènes présentés. Les cellules du SNC exprimant la MOG, diffèrent de celles qui expriment AQP4 (Graber et al, 2008).

8- Anticorps anti-aquaporine 4 et méthodes d'analyse

À ce jour, près de 60 études faisant état de plus de 40 études différentes pour les tests immunologiques pour la détection des anticorps anti AQP4 chez les patients atteints de NMOSD ont été décrits dans la littérature. La sensibilité de ces tests, qui utilisent différentes techniques immunologiques, varie largement, mais pratiquement toutes les techniques confirment une grande spécificité de l'anticorps antiAQP4.
Selon les substrats de diagnostic utilisés, ces tests peuvent être divisés en dosages tissulaires, dosages cellulaires et dosages protéiques(19).

- Essais à base de tissus

Les tests immunohistochimiques (IHC) utilisent des coupes de microtome ou de cryostat en tant que substrat, provenant de tissus ou un composite de tissus connu pour exprimer hautement l'antigène cible. Les coupes de tissus sont montées sur des lames de microscopie, souvent prétraitées chimiquement, bloquées pour éviter des réactions non spécifiques et ensuite incubées avec des dilutions du sérum du patient. Enfin, un anticorps secondaire aux IgG humaines marqué avec un fluorescent (fluoroimmunohistochimie, IHC-F) ou un colorant non fluorescent (IHC classique, IHC-C) est appliqué pour visualiser les anticorps liés au patient. Le diagnostic est alors fait lors de la reconnaissance de la liaison spécifique des anticorps et des tissus modèles(19).
Les anticorps NMO-IgG / AQP4 ont été découverts pour la première fois avec un standard immunofluorescence indirecte (IFI), qui utilisait un composite des tissus de souris adultes comme substrat et qui était déjà bien établi pour la détection d'un large éventail d'autres troubles du SNC (6).

Dans cet essai, les NMO-IgG / AQP4-Ab ont été identifiés par leur liaison distinctive aux structures adjacentes à la microvascularisation, les espaces de Virchow-Robin et la pie-mère sur cryosections de tissus de cervelet. Par la suite, plusieurs études indépendantes ont confirmé que IHC-F était un outil utile pour la détection des anticorps antiAQP4(94, 95). L'un des principaux avantages de ce type d'analyse est sa grande disponibilité, car peut être réalisé par tous les laboratoires familiarisés avec l'IFI, une technique largement utilisé en immunologie clinique (19).

Cependant, certaines limites s'appliquent. Premièrement, les résultats sont dépendants de l'observateur et donc subjectifs, c'est-à-dire qu'ils nécessitent une interprétation par un expert. Aussi, certains sérums de patients non-NMO et même des témoins sains peuvent présenter des réactions mimant des réponses anti AQP4, par exemple des anticorps anti-endothéliaux(95). Alternativement, la contre-coloration d'échantillons avec suspicion de positivité anti AQP4 avec anticorps monoclonaux peut être utile dans les cas peu clairs.

D’autre part, seuls des résultats semi-quantitatifs peuvent être obtenus (par titration du sérum), et les titres finaux sont à nouveau dépendants de l’observateur. Enfin, les tests effectués par IHC-F peuvent être laborieux et nécessitent beaucoup de temps, en particulier s’ils incluent la pré-absorption et le titrage des sérums. Il peut donc ne pas représenter la méthode de choix si une analyse à haut débit est demandée.

A ce jour, une vingtaine d’études ont évalué les propriétés du test IHC-F décrit à l'origine(6). Les auteurs ont trouvé que le test avait une sensibilité à 37,5% à 95% (médiane 61,11%) aux échantillons NMO et avec une spécificité de 93,33% –100% (médiane 100%) pour ce diagnostic basé sur des témoins atteints de maladies autres que NMO ou SEP.

Cependant, certains patients NMO partagent les même caractéristiques clinico-radiologiques et des études récentes ont montré que 30% -40% des patients atteints de NMO ont été initialement diagnostiqués à tort comme étant des SEP dans le passé(2, 21); Par conséquent, l'évaluation de la spécificité du test ne devrait pas être principalement basée sur des contrôles SEP. Globalement,848 résultats IHC-F de patients NMO et 2656 de contrôles autres que SEP ont été rapportés dans la littérature, 524 (61,8%) et 12 (0,5%) étaient positifs, respectivement(19).

- Immunohistochimie conventionnelle

L'immunohistochimie conventionnelle est encore utilisée par certains laboratoires pour la détection des anticorps paranéoplasiques. À ce jour, seulement un groupe a utilisé cette méthode pour détecter les anticorps antiAQP4(19, 96).

- Cell based assay :

Des dosages à base de cellules(CBA) utilise des lignées cellulaires telles que le rein embryonnaire humain (HEK), cellules d'ovaire de hamster chinois qui ont été transfectées avec l'antigène cible. Ces cellules simulées (transfectées avec le vecteur seul) ou les cellules non transfectées de la même lignée cellulaire sont utilisées comme contrôle. Comme ces cellules n'expriment pas naturellement l'antigène, la liaison du sérum du patient à l'antigène transfecté mais pas aux cellules non-transfectées indiquent la présence d'anticorps spécifique de l'antigène cible respectif dans le sérum du patient(19).

- Fluoroimmunocytochimie

Un premier dosage immunocytochimique recombinant (ICC) pour la détection des Ac antiAQP4 a été présenté en 2005 par Lennon et al, qui ont transfecté de manière stable une lignée cellulaire HEK293 avec un transgène codant pour la protéine fluorescente verte fusionnée à M1-AQP4 humain(7).

D'autres groupes ont ensuite démontré que cette méthode (appliquée avec petites modifications) pouvait être utilisée comme test sérologique très sensible pour l'Ac antiAQP4(97-99). Tandis que Waters et al ont utilisé des cellules HEK transfectées de manière non stable exprimant les isoformes de l'Ac antiAQP4 humain (M1 et M23) fusionnées pour renforcer la protéine fluorescente verte fusionnée ,Takahashi et al ont utilisé la même lignée cellulaire de manière stable transfecté avec AQP4 humaine non modifiée(18, 99).

Cependant, les deux tests ont donné une très grande sensibilité et spécificité, dépassant celles obtenues dans le test IHC de manière directe. Les séquences primaires de l'AQP4 murin (utilisé comme substrat dans l'analyse IHC) et de l'AQP4 humain (utilisé dans la CBA) diffèrent légèrement. Dans une étude récente, des cellules transfectées avec AQP4 de souris a effectivement montré une capacité de liaison à l'anticorps antiAQP4 plus faible que

celle des cellules transfectées avec AQP4 humain(100). En particulier, l'anticorps antiAQP4 humain pourrait ne pas bien se lier à l'isoforme M21 de la souris.

Enfin, le tissu AQP4 est ancré dans la lame basale via le complexe protéique associé à la dystrophine, une grande membrane qui relie le cytosquelette des astroctyes, principales cellules du cerveau exprimant AQP4, à la matrice extracellulaire(101); AQP4 pourrait donc ne pas être aussi facilement accessible dans les coupes de tissus que dans des conditions de culture cellulaire.

Certaines limitations s'appliquent à ce type de test. Tout d'abord, l'utilisation de cellules transfectées de manière non stable nécessite le maintien de la lignée cellulaire au fil du temps et fraîchement transfectées avant le test. Cette difficulté de reproductibilité du test limite sa disponibilité à quelques
laboratoires spécialisés. Même dans les cellules transfectées «de manière stable», le le taux d'expression peut diminuer avec le temps(102).

Aussi, étant similaire à l'IHC, l'ICC est une méthode semi-quantitative et dépendante de l'observateur.

Cela peut poser problème si faible positivité des échantillons testés, bien que le risque de résultats faussement positifs soit inférieur à celui de l'IHC, car des cellules non transfectées sont utilisées comme substrats de contrôle.

- Cytométrie en flux (FACS) :

Kalluri et al. Ont transfecté de manière stable la lignée cellulaire d'astrocytome humainLN18 utilisant un vecteur lentiviral pour surexprimer AQP4 humain(103).
Les cellules transfectées ont ensuite été incubées avec les sérums du patient à

Dilution au 1/100 avec analyse de la liaison de l'anticorps antiAQP4 par FACS. Les auteurs ont signalé une sensibilité de 69% dans une cohorte de29 patients atteints de NMOSD(103).

D'autres ont utilisé les cellules HEK293 transfectées telles qu'utilisées dans le CBA déjà décrit, mais ont obtenu des taux de sensibilité plus faible(104, 105).

Ce type de dosage est potentiellement approprié pour une analyse à grande échelle et permet pour la quantification des résultats, ce qui est utile pour les études à long terme. Cependant, comme dans beaucoup d'autres études, le nombre total de contrôles était trop faible pour permettre la spécificité (et par conséquent la sensibilité) de ce nouveau type d'analyse à évaluer définitivement(19).

- Western blot

Un test combiné d'immunoprécipitation et de Western blot(WB) a été publié par Lennon et al(7). Employant le tissu de homogénat de souris en tant que substrat, Marnetto et al. ont récemment découvert l'anticorps anti AQP4 dans 13 échantillons NMO sur 16 dans un western blot(106).

En général, les WB ne nécessitent pas de ressources techniques sophistiquées et sont déjà largement utilisés pour la détection d'un certain nombre d'anticorps paranéoplasiques en neurologie.

9- Précisions sur le dosage des anticorps antiAQP4

À ce jour, environ 60 études (dont beaucoup ont rapporté plus d'un type de test),ont été publiées et font état de la fréquence des anticorps anti AQP4 dans le NMOSD et de leur spécificité.

Au total, environ 15 000 résultats de tests ont été rapportés, la plupart d'entre eux provenant de patients témoins atteints de maladies autre que NMOSD.

Le nombre de patients et / ou de contrôles était faible dans certaines études; donc, les intervalles de confiance sont généralement plus significatifs que les valeurs absolues données sur les sensibilités et les spécificités en ce qui concerne l'évaluation de la précision des tests(19).

9.1. Sensibilité

Des études ont rapporté les résultats de 83 séries de tests et environ 40tests indépendants utilisant huit méthodes différentes (IHC, ICC,FACS, WB, ELISA).

Les sensibilités pour les NMO variaient entre 12,5% et 100% avec une médiane de 62,25%. Cette grande variance inter-études des sensibilités peut refléter non seulement des différences techniques entre différents essais immunologiques et populations étudiées, mais très probablement aussi un biais de sélection involontaire dû à une faible taille d'échantillons des NMO dans certaines des études.

En conséquent, la largeur de l'intervalle de confiance à 95% était supérieure à 40% dans 29 séries d'essais (médiane de 34,4%).

Quand seules les 15 séries comprenant plus de 40 patients NMO ont été prise en compte, la sensibilité médiane était de 73,58% et la largeur médiane de l'intervalle de confiance à 95% était de 22%(19).

Sur la base des 2384 résultats de tests rapportés chez des patients NMO, dont 1525 étaient positifs, une prévalence estimée des anticorps antiAQP4 dans les NMO était d'environ 64% (IC à 95% de 62 à 65,1) (correspondant à la moyenne des sensibilités de toutes les séries de tests), avec des valeurs plus faibles pour les dosages sur tissus et sur protéines (61,8% et 56,5%) que pour les CBA (69,4%); cela correspond aux résultats des études comparatives directes.

Plusieurs études indépendantes ont révélé une fréquence plus élevée d'anticorps antiAQP4 chez les patients atteints de NMO à rechute que chez les patients NMO monophasique, tant chez les adultes(2, 105) que chez les enfants(14).

9.2. Spécificité

Des échantillons provenant de malades ou de témoins sains ont été testés chez 49 des 59 études analysées. La spécificité variait entre 62,50% (tels les valeurs faibles résultaient principalement de l'inclusion de patients atteints de syndrome de Gouerot-Sjoren,qui est maintenant considéré comme identique à NMO dans de nombreux cas) et 100% pour NMO vs SEP (médiane de 99,08%), entre 83,33%et 100% pour les contrôles NMO vs contrôles non-SEP / non-NMOSD(18).

Seulement trois des 59 (5%) études comprenaient plus de 500 contrôles(107, 108), et un seul d'entre eux (108) comprenait plus de 1000.

Quand seules les séries de tests qui comprenaient plus de 100 contrôles ont été pris en compte (n = 28), la spécificité médiane était de 99,28% (plage de 88,51% à 100%) pour le NMO par rapport à tous les témoins(largeur médiane d'IC 5,56%).

La spécificité des NMO par rapport à tous les témoins était plus élevée dans les CBA (valeur médiane de spécificité de toutes les séries de tests rapportées (100%) que dans les dosages tissulaires (médiane 98,12%) et dosages protéiques (médiane 98,09%)(19).

9.3. NMOSD séronégatif

Avec des différences de sensibilité du test pouvant atteindre 20% entre les divers tests de diagnostic actuellement disponibles(18, 93, 98),les questions méthodologiques sont certainement toujours parmi les plus courantes des causes de séronégativité chez les patients NMO.

En outre, le NMOSD pourrait être hétérogène sur le plan étiologique, représentant un phénotype commun de diverses maladies auto-immunes ou infectieuses, comme indiqué par un certain nombre de différences épidémiologiques et cliniques entre les patients séropositifs et séronégatifs(1, 2).

Preuve du rôle des auto-anticorps également dans les NMOSD «séronégatifs» provient de la découverte que la mort cellulaire des astrocytes dépendante du complément, induite par le sérum de patients AQP4-séronégatifs avec NMOSD étaient plus prononcés que celui induit par le sérum de patients atteints de SEP ou de témoins sains(92).

De plus, l'effet des échanges plasmatiques était rapporté chez certains patients AQP4-négatifs(109). Cependant, il reste inconnu si ces résultats signifient la présence de nouveaux

anticorps non encore identifiés chez ces patients ou négatif à faible titre ou faible affinité non détectable avec les techniques actuelles.

Dans la myasthénie, autre maladie auto-immune à pathogenèse humorale avérée, il a fallu presque25 ans avant qu'une classe d'immunoessais plus sensible ne soit développée; ensuite, les deux tiers des serums de patients précédemment classés dans la catégorie «Séronégatifs» contenaient des anticorps sériques du récepteur de l'acétylcholine (AChR) de faible affinité)(110).

Essayer d'améliorer la sensibilité des tests des anticorps antiAQP4 ainsi que l'identification de nouveaux auto-antigènes dans le NMO sont en cours.

Comme c'est le cas pour les anticorps anti-MOG-IgG découvert plus tardivement, ainsi que des anticorps paranéoplasiques tels que CV2 / CMRP5 ont détectés chez un petit sous-groupe de patients séronégatifs atteints de NMOSD ou maladie de type NMO(111-114).

9.4. Titres des anticorps anti-AQP4 et activité de la maladie :

Il est de plus en plus évident que les titres des anticorps anti-AQP4 peuvent refléter l'activité de la maladie. Une évaluation longitudinale rétrospective des anticorps antiAQP4 dans 96 échantillons obtenus sur une médiane de 5 ans sur huit patients atteints de NMOSD (6 × NMO; 2 × LETM récidivante) ont présenté des taux sériques d'autoanticorps significativement plus élevés au cours des rechutes que pendant la rémission(115).

Les rechutes cliniques ont été précédées par une augmentation continue des niveaux des anticorps antiAQP4, et l'activité aigue de la maladie a été suivie d'une baisse intra-individuelle des taux sériques(115).

Toutefois, il est important de noter que les taux absolus d'anticorps antiAQP4 lors de la rechute variaient considérablement à la fois en intra et inter-individuellement et, par

conséquent, aucune valeur seuil pour le déclenchement de la rechute clinique n’a été établie.

Kim et al. ont récemment rendu compte de la mesure en série des niveaux sériques d’anticorps antiAQP4 par ELISA chez des patients au cours de l'évolution à long terme de la maladie et ont également montré une forte corrélation entre les niveaux d'anticorps et l'activité de la maladie(116).

La plupart des rechutes ont été associées à des taux élevés ou croissants d'anticorps antiAQP4. Encore une fois, les niveaux absolus d'AQP4-Ab variaient entre les individus et les intra-individuellement dans le temps(116).

Dans une étude japonaise, incluant 35 personnes atteintes de NMOSD, des taux élevés d'anti-AQP4, tels que déterminés dans une CBA, étaient corrélés à une cécité complète et atteinte importante de la moelle épinière et du cerveau(99).

Trois autres études ont montré que les titres sériques étaient significativement plus élevés pendant la rechute par une CBA, une ELISA commerciale et une FIPA, respectivement (19, 117).

Les anticorps anti-AQP4 se sont également avérés plus fréquemment présents dans le LCR au cours de la rechute(117). De plus, une diminution des concentrations sérique des anticorps anti-AQP4 en réponse à divers traitements immunosuppresseurs ont été rapportées dans plusieurs études(99, 115, 116).

Chez les patients traités avec le rituximab, la réapparition même faible du nombre de lymphocytes B était associée à une augmentation des valeurs des anticorps antiAQP4 et à un fort risque de rechute(19).

La numération des cellules CD19 + pourrait donc constituer une alternative au dosage des anticorps antiAQP4 chez ces patients(115). Puisque le rituximab n'affecte pas certaines cellules plasmatiques (y compris celles dites à vie longue), les anticorps antiAQP4 peuvent

rester détectables chez les patients traités par rituximab, même si le nombre de cellules CD19 est inférieur à la limite de détection.

Une étude récente a confirmé que le rituximab abaisse de manière significative les niveaux d'anticorps antiAQP4, mais a mis en évidence un augmentation transitoire chez plusieurs patients 2 semaines après la première perfusion, augmentant des inquiétudes quant au risque d'une aggravation clinique précoce induite par le B-cell activating factor(BAFF) chez les patients atteints de NMOSD recevant ce médicament(118).

Une baisse particulièrement forte des taux des anticorps survient après les échanges plasmatiques.(~85% ± 15% dans une étude ELISA récente)(119).

Cependant, l'augmentation des taux sériques d'anticorps antiAQP4 ne s'accompagnent pas de
rechutes cliniques dans tous les cas, suggérant qu'en dehors de l'anticorps antiAQP4d'autres facteurs tels que l'altération de la barrière hémato-encéphalique, les profils de cytokines ou l'activation des lymphocytes T peuvent également jouer un rôle(19).

9.5. Titres des anticorps antiAQP4 et phénotype clinique :

La séropositivité à l'AQP4-Ab s'est révélée plus fréquente chez les patients en rechute que chez les patients avec NMO monophasique(2, 14, 105), chez les patients présentant une myélite ou une NO au début que chez ceux présentant une myélite simultanée et NO au début; chez ceux avec NO unilatérale au début que dans ceux avec NO bilatérale; et chez les patients présentant une auto-immunité coexistante(2). Cependant, aucun de ces critères ne distingue nettement entre patients séropositifs et séronégatifs.

De plus, le diagnostic des NMO monophasiques dépend en grande partie du suivi périodique. Dans une étude multicentrique récente, l'intervalle entre première et deuxième attaque chez des patients NMO était compris entre 1 et 216 mois.

En dehors d'une plus grande charge de lésions médullaires chez les patients séropositifs, il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne l'IRM médullaire ou cérébrale au début de la maladie ou plus tard entre les patients séropositifs et séronégatifs dans la même étude(2).

Les taux sériques médians mesurés par ELISA ne différaient pas significativement entre les patients NMO avec AQP4 positifs et patients avec MTLE isolé ou NO isolé sur quatre études indépendantes basées sur les données CBA, FIPA et ELISA, respectivement (99, 116, 120).

Une étude par CBA a suggéré une corrélation entre les taux sériques des anticorps antiAQP4 et l'étendue des lésions de la moelle épinière et la perte visuelle permanente chez les patients japonais(99); Cependant, des résultats contrastés sont ressortis d'une autre étude japonaise utilisant les analyses IHC, ELISA et FACS(19).

10- Etude du liquide céphalorachidien (LCR)

Les résultats de l'analyse du LCR diffèrent chez les patients NMO et les patients SEP considérablement. Les bandes oligoclonales (BOC) quasiconstantes au cours de la SEP, ne sont présentes que dans environ 18% des cas de NMOSD à Ac-AQP4 positifs et disparaissent fréquemment en périodes de rémission (2, 117).

De même, des preuves quantitatives de synthèse intrathécale d'IgG, c'est-à-dire un taux élevé d'IgG LCR / sérum, n'est présent que dans environ 8% des échantillons de LCR, et exclusivement pendant la rechute(117).

En revanche, les BOC sont présentes dans plus de 90% des cas dans la SEP(121, 122)et peuvent être détectées sur toute la durée de la maladie(123). La numération des globules blancs dans le LCR est souvent normale ou légèrement élevée chez les patients NMOSD (médiane à 19 / ul pendant la poussée aiguë, 3 / ul pendant la rémission(117).

Toutefois, une numération cellulaire> 100 / µl est possible (2, 117), en particulier pendant la rechute(117). En plus des lymphocytes et monocytes, l'analyse peut souvent révéler des granulocytes neutrophiles et éosinophiles(5, 117), ce type de cellules est habituellement absent dans la SEP.

Une élévation du ratio albumine du LCR / albumine du sérum, indiquant une rupture de la barrière hémato-encéphalique est présent dans environ 50% des cas, ainsi qu'une augmentation en protéines totales, le plus souvent lors d'attaques aiguës.

Le niveau de lactates dans le LCR est habituellement élevé durant les poussées de myélites dans environs 40% des cas, mais normal durant les rémissions(117, 124). Dans certains cas de NMOSD séropositifs à l'anti AQP4, des niveaux élevés de lactates avec pleiocytose neutropilique pourrait faussement être interprétée comme une infection bactérienne du SNC, d'autant plus que les ménines seraient touchées (45, 117, 125).

Une corrélation positive entre quotient d'albumine, niveau de de protéines totales du LCR et niveau de lactates dans le LCR d'une part, et la masse des lésions médullaires à l'IRM d'autre part(117).

Ainsi les résultats d'analyse du LCR chez les patients NMOSD à AQP4 positifs, varie considérablement selon que le patient soit en poussée ou en rémission, et reflètent probablement et à la fois les différences de volume lésionnel, et le radient rostro-caudal du LCR entre myélite et NO chez les patients AQP4 positifs(117).

Il ne serait donc pas inhabituel que le LCR soit de composition normale chez des patients avec NO à AQP4 positifs(117). Selon une étude récente, pas de différences significatives ont

été retrouvées entre patients séropositifs ou séronégatifs à l'AQP4 quant aux BOC et à la cellularité du LCR(2).

11- Spectre de la neuromyélite optique pédiatrique

Bien que l'âge moyen d'apparition du NMOSD se situe généralement dans les quatrièmes et cinquièmes décennies. NMOSD peut également survenir chez les enfants, chez 3 à 5% des patients.

L'âge d'apparition se situe généralement entre 10 et 12 ans, mais il a été rapporté chez des patients dès l'âge de 16 mois. Les filles sont plus susceptibles que les garçons d'être touchée.

L'incidence et la prévalence de l'apparition de MNOSD chez les enfants ne sont pas bien caractérisées, mais des études de population suggèrent que l'incidence globale de NMOSD chez les enfants et les adultes varie de 0,05 à 4/100 000 par an et la prévalence de 0,52 à 4,4 / 100 000.

Au Japon, l'incidence des formes pédiatriques NMOSD était de 0,06 pour 100 000 enfants. Le NMOSD est généralement une maladie sporadique. Cependant, environ 3% des cas sont familial. Bien que très peu de facteurs de risque génétiques soient liés au NMOSD, le HLADRB1 * L'allèle de 03:01 était associé à NMOSD chez un groupe de patients brésiliens [8] et plusieurs polymorphismes mono nucléotidiques dans CD58 étaient associés à risque accru de NMOSD chez les patients coréens(123).

Les caractéristiques cliniques :

Dans une grande série de cas de NMOSD du réseau américain de centres pédiatriques de SEP (NPMSC). Les symptômes initiaux les plus courants chez les enfants NMOSD comprennent des troubles moteurs, visuels et systémiques (y compris les fièvres et les convulsions).

Des vomissements et un hoquet persistant sont observés dans le syndrome de la zone aréa postrema, qui peut être un des symptômes initiaux de NMOSD.

Les vomissements étaient plus susceptibles de survenir dans le NMOSD (38%) et que dans l'encéphalomyélite aiguë disséminée(ADEM) (46%) chez les patients SEP (10%; p G 0,01 par rapport à NMOSD).

Dans cette série 65% des cas ont présenté une atteinte du nerf optique, et 55% ont présenté une atteinte de la moelle épinière, 13% ayant l'atteinte des deux nerfs optiques et de la moelle épinière ; L'atteinte cérébrale était observée chez 71% des patients.(14)

Dans une autre série de 20 NMOSD en pédiatrie les patients présentant une névrite optique unilatérale 40%, 20% avec une névrite optique bilatérale, 15% avec MTLE seule et 15% avec névrite optique et MTLE simultanés.

NMOSD a été associé à d'autres maladies auto-immunes, notamment le Syndrome de Sjogren, lupus, maladie cœliaque, maladie d' Hashimoto, apparition de diabète infantile, dermatite atopique, polyarthrite rhumatoïde juvénile, forme grave d'hépatite auto-immune, pansérite et dermatomyosite juvénile.

Des maladies auto-immunes coexistantes ont été retrouvées dans 9% des cas dans une étude brésilienne [15] ,16% des NMOSD pédiatriques de l'étude NPMSC et 42% dans une étude de Mayo chez des enfants séropositifs à l'AQP4(126).

Critères de diagnostic du NMOSD

Les critères de diagnostic de l'étude internationale sur la sclérose en plaques chez l'enfant Groupe (IPMSSG) pour la NMOSD pédiatrique en 2007 exigeaient que les trois critères étaient remplies: névrite optique, myélite aiguë et deux des trois critères de soutien:

Lésion IRM médullaire contiguë s'étendant sur trois segments vertébraux, IRM cérébrale ne répondant pas aux critères de diagnostic de la SEP et séropositivité des IgG AQP4.

Cependant, en 2013, l'IPMSSG a révisé les critères de diagnostic pour les enfants qui ont des affections démyélinisantes, et qui ont élargi le NMO pédiatrique en NMOSD.

Le NMOSD comprend une MTLE à rechute avec un AQP4 séropositif.

Les rechutes de NMOSD peuvent ressembler à celles de l'EMAD et les lésions de l'IRM cérébrale peuvent être localisées dans la région supratentorielle, l'hypothalamus et le tronc cérébral près du quatrième ventricule.

A noter que 15% des patients pédiatriques atteints de SEP présentent une MTLE.

Diagnostic différentiel

La sclérose en plaques, l'EMAD, le lupus, la sarcoïdose, les vascularites et tumeur maligne, y compris maladie paranéoplasique ou une infection chronique constituent des situations pouvant mimer un NMOSD.

Le déficit tardif en biotinidase est rare, mais simule le NMOSD. Il survient chez l'adulte [18] et a également été signalé chez l'enfant.

Une NMOSD a également été rapportée chez un patient adulte présentant une atteinte atypique de lymphohistiocytose hémophagocytaire chez laquelle on a découvert une mutation de la perforine A91V.

Chez les enfants, tous ces diagnostics différentiels doivent être pris en compte, y compris l'ADEM, la vascularite du SNC et la sarcoïdose.

Évolution de la maladie

Plus de 90% des enfants atteints de NMOSD auront des rechutes qui peuvent entraîner une invalidité.

Comparativement à la SEP ou à l'ADEM, les patients pédiatriques ont un score EDSS plus élevé dans les 2 ans suivant l'apparition de la maladie (2,25 contre 1,28 et 0,5, respectivement).

Ce résultat pourrait être attribué à un traitement retardé, mais une autre étude brésilienne a signalé une aggravation du handicap chez les enfants NMOSD malgré le traitement (27).

Une étude réalisée en France a révélé que l'apparition des poussées chez les enfants NMOSD conduirait à une aggravation du handicap à long terme plus lente (EDSS), mais une invalidité plus importante par rapport aux patients adultes atteints de NMOSD.

Dans l'étude avec le suivi le plus long en NMOSD pédiatrique (moyenne 19,3 ans), 12 patients pédiatriques atteints de NMOSD ont été comparés à 113 adultes Patients NMOSD (26).

Chez les malades en pédiatrie, l'intervalle médian entre apparition et l'invalidité était de 20,7 ans pour le score EDSS 4, 26 ans pour le score EDSS 6, et le score EDSS 7 à 28,7 ans.

En outre, le temps médian jusqu'à la survenue d'une perte visuelle sévère après le premier épisode de névrite optique était de 1,3 ans.

Par rapport au NMOSD adulte, les patients pédiatriques ont eu plus de temps pour atteindre le score EDSS 4 et 6, ce qui a été attribué à la gravité de l'épisode initial de myélite chez adultes.

Les taux de rechute annualisés moyens étaient de 0,6 chez les enfants et de 1,0 chez les adultes avec NMOSD débutant.

Anticorps anti-MOG

Anticorps contre la glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline, une glycoprotéine situé sur la lamelle la plus externe de la gaine de myéline du SNC, ont été de plus en plus retrouvée dans NMOSD(19).

Certains patients NMOSD dont le test est négatif pour les anticorps AQP4 se sont révélés séropositifs pour l'anti MOG.

Dans une cohorte d'adultes et enfants atteints de NMOSD et testés systématiquement, 73% étaient séropositifs pour l'AQP4, 12% des anticorps anti-MOG et 15% étaient des séronégatifs doubles (29).

La Séropositivité ab MOG s'observe également dans d'autres maladies démyélinisantes pédiatriques, y compris l'EMAD, le syndrome clinique isolé (CIS) et la SEP (30–33).

Table 3
Comparison of the symptomatic episodes between patients with NMOSD with anti-AQP4-Ab and those with anti-MOG-Ab (based on database at Tohoku University Hospital)

	Anti-AQP4-Ab (+)	Anti-MOG-Ab (+)
Total numbers (%) of symptomatic episodes (classified in CNS manifestations)		
Optic nerve	101/360 (28.1)	22/36 (61.1)
Cerebrum	15/360 (4.2)	6/36 (16.7)
Brainstem	43/360 (11.9)	3/36 (8.3)
Spinal cords	201/360 (55.8)	5/36 (13.9)
Optic neuritis		
Sex ratio	Female predominant (>90%)	No difference
Length and distribution	Varied length of ON Intraorbit (>60%) Optic chiasm (>10%–20%)	Much longer Canalicular and intracranial (>90%) Not in optic chiasma
MR imaging appearance in the acute phase	Swelling (+) Contrast enhancement (+)	Swelling (+) Tortuous optic nerves Contrast enhancement (+) in ON lesion and intraorbital fat tissue
MR imaging appearance in the chronic phase	Atrophy (+)	Atrophy (±)
Visual outcome	Poor	Good
OCT	Atrophy (++)	Atrophy (±)
CNS lesions other than ON		
Sex ratio	Female predominant (>90%)	No difference
Onset age	About 40 y on average	In their 3rd or 4th decades
Distribution of myelitis	Cervical–upper thoracic cord Central gray matter	Cervical and/or lower spinal cord (central gray matter?)
Distribution of other CNS lesions	Juxtacortical/subcortical (rare in the cerebral cortex) Hypothalamic Periventricular Basal ganglia Brainstem (area postrema) Corpus callosum Cerebellum	Juxtacortical/subcortical (could involve the cerebral cortex) Pulvinar Paralimbic system Brainstem Cerebellum
MR imaging appearance in the acute phase	Distinct and prominent Contrast enhancement (+) Swelling in spinal cord LETM	Indistinct and vague Contrast enhancement (±) No swelling in spinal cord Varying lengths H-shaped in the cross section
MR imaging appearance in the chronic phase	Spinal cord atrophy (++) MR imaging abnormalities could remain	Spinal cord atrophy (±) MR imaging abnormalities usually shrink
Neurologic disability	Severer (poor prognosis)	Milder (better prognosis)

Activer Windows
Accédez aux paramètres d

Figure8 : comparaison entre patients NMOSD AQP4+ et MOG+

12-Traitement du spectre NMO

12.1. Traitement à la phase aigüe:

Forts de plusieurs décennies d'expérience dans l'utilisation des corticostéroïdes pour traiter les poussées inflammatoires dans la sclérose en plaques et autres troubles, la méthylprednisolone par voie intraveineuse à haute dose a été largement adopté en tant qu'agent de première ligne pour supprimer l'inflammation lors des poussées aiguës de NMOSD.

Les séquelles dues aux rechutes chez les NMOSD conduisent à une accumulation d'invalidité. Par conséquent, le consensus parmi les experts en NMOSD est que chaque rechute doit être traitée et les corticostéroïdes à forte dose constituent le traitement de choix.

La dose initiale typique pour le traitement du NMOSD est de 1000 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 5 jours, avec relais par voie orale pendant 2 à 8 semaines en fonction de la gravité de l'attaque. L'objectif initial de l'utilisation de corticostéroïdes dans les rechutes aiguës NMOSD est de diminuer l'œdème et l'inflammation secondaire à la lésion.

S'il y a peu ou pas d'amélioration avec les doses élevées de corticostéroïdes selon l'évaluation clinique du médecin, l'utilisation de l'échange de plasma s'est avérée être bénéfique dans NMOSD.

Dés lors, des études supplémentaires ont démontré la supériorité de l'association des échanges plasmatiques +hautes doses de corticoides , comparées à l'utilisation des corticosteroides seuls dans le traitement des poussées, et prouvant leur bénéfice.

Les immunoglobulines Intraveineuses (IgIV) sont largement utilisées pour le traitement de divers troubles neuro-immunologiques, mais leur rôle dans le traitement des maladies inflammatoires du système nerveux central est moins clair.

Dans une série de dix patients atteints de NMOSD ne répondant pas aux corticoïdes ± échanges plasmatiques, les IgIV ont été utiles dans cinq cas (13).

Immunosuppressive agents currently recommended for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) (Kleiter and Gold, 2016; Kimbrough et al., 2012; Sherman and Han, 2015).

Therapy	Mechanism	Recommendation	Disadvantages
Acute phase			
Prednisolone	Binds to cell glucocorticoid receptors and induces extensive immunosuppression	First-line	Steroid side effects including hyperglycemia, hypertension, ulcers, obesity, electrolyte metabolic disorders
Plasmapheresis	Reduces AQP4-IgG, complement, and cytokines	First-line	Allergy, dysfunction of coagulative system; plasma is limited in China
Intravenous immunoglobulin	Reduces humoral factors	First-line	Coagulopathy, high price
Relapse prevention			
Azathioprine	Thiopurine antagonist of endogenous purines in DNA and RNA; interferes with lymphocyte proliferation	First-line	liver toxicity, leukopenia, recurrent infections, nausea, diarrhea, rash, increased risk of lymphoma
Rituximab	Anti-CD20 and CD19 antibody; B cell depletion	First-line	infections, leukopenia, hepatotoxicity
Mycophenolate mofetil	Inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase; interferes with lymphocyte production	First-line	Photosensitivity, leukopenia, infections, headache, abdominal pain, constipation
Methotrexate	Folic acid antagonist	Second-line	Pneumonitis, abdominal discomfort leukopenia, hepatotoxicity
Mitoxantrone	Antineoplastic topoisomerase II inhibitor; impairs DNA and RNA synthesis, suppresses T and B cell function	Second-line	Nausea, hepatotoxicity, leukopenia, amenorrhea, hair loss, infections, rarely cardiotoxicity and acute leukemia
Cyclophosphamide	Cytotoxic alkylating agent, mitosis inhibitor	Second-line	Hyponatremia, cardiotoxicity, pancytopenia, infections
Tocilizumab	IL-6 receptor inhibitor	Third-line (Trebst et al., 2014)	Infections, leukopenia, hypercholesterolemia, hepatotoxicity

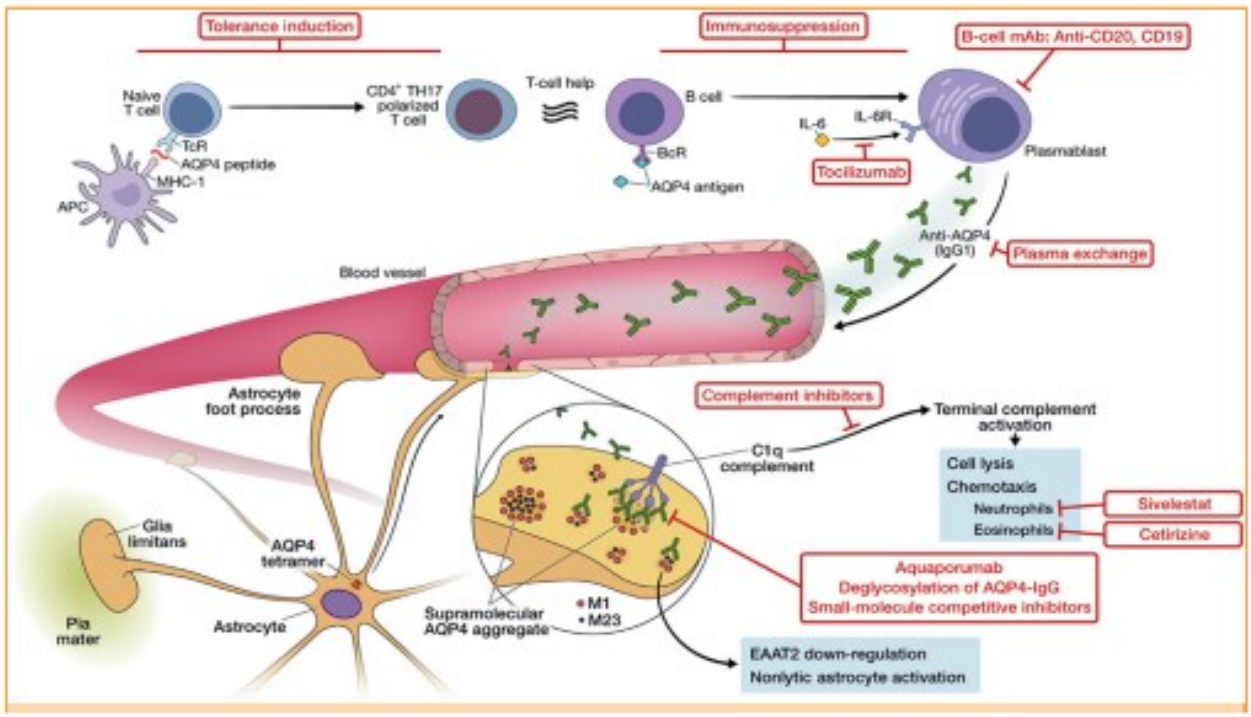
Figure 9: Agents thérapeutiques proposés au cours du spectre NMO

12.2. Traitements de fond:

L'immunosuppression avec des agents stéroïdiens a montré son efficacité dans le NMOSD.

L'azathioprine, le mycophénolatemofétil et le rituximab sont les médicaments de première intention les plus largement utilisés. méthotrexate, cyclosporine, tacrolimus et le cyclophosphamide peuvent également être prescrit.

Une attention particulière est donnée au rituximab.



(Weinshenker et al., May Clin Proc. 2017)

Figure10 : Cibles des agents thérapeutiques au cours du spectre NMO

- **Le rituximab**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique constitué d'une IgG humaine avec des régions variables d'un clone murin anti-CD20.

CD20 est un marqueur de la lignée des cellules B qui est progressivement exprimé sur la membrane externe à partir du stade pré-cellulaire B au stade de la cellule B. Rituximab vise le CD20 antigène sur les cellules B. Le traitement conduit à la déplétion profonde des cellules B, principalement par mécanisme de cytotoxicité sur les cellules dépendantes des anticorps.

Il a été principalement conçu pour une utilisation dans le lymphome non hodgkinien et par conséquence a été établit pour être avantageux dans le traitement des désordres auto-immuns rhumatologiques et neurologiques, y compris les NMO.

On pense que le rituximab diminue la fréquence des poussées et leur sévérité chez les patients atteints de NMO.

Les plasmablastes n'exprimant pas l'antigène CD20 ne sont pas éliminés après le traitement par rituximab. Ils peuvent être reconnus à l'aide du marqueur antigène de surface CD19.

La persistance de plasmablastes producteurs d'IgG NMO peut élucider une partie de la variabilité de la réponse clinique(46).

- **Effet du rituximab sur les lymphocytes CD19/CD20**

Le rituximab exerce sa fonction à travers deux étapes. Dans la première étape, toutes les cellules CD19 + B, qu'elles soient régulatrices ou pro-inflammatoire, sont supprimés. L'interaction entre les cellules T - B est interrompu et le nombre d'auto-anticorps produisant les cellules plasmatiques en tant que précurseurs diminuent fortement.

Dans la seconde étape, les cellules B commencent à réapparaître et repeupler le sang périphérique.

Cependant, la composition de ces dernières est modifiée et le ratio entre cellules mémoires et cellules B régulatrices est inversé. la dominance des cellules B mémoires pathogènes avant traitement par rituximab s'inverse en faveur des cellules b régulatrices protectrices après traitement, conduisant par conséquence à une meilleure tolérance immunitaire(127).

Au total, l'action bénéfique du rituximab apparait précocement en éliminant ou en inhibant l'effecteur pathogène qui sont les cellules- B, alors que l'amélioration retardée et soutenue dépend de l'expansion préférentielle des cellules B à action régulatrice. (21,22).

Quan et al.ont exploré l'impact de la méthylprednisolone à haute dose et du Rituximab sur les cellules B circulantes chez 22 patients NMO. Une perfusion de 100 mg le 1er jour; si pas d'allergie ou autres réactions indésirables, une autre perfusion de 500 mg est administrée le deuxième jour. La principale conclusion de cette étude est que, premièrement, le nombre et la fonction des B-régulatrices étaient significativement altéré chez les patients NMO en phase de rechute aiguë avant traitement.

Après un suivi moyen de 48 mois 21 Patients de race blanche atteints de NMO et de NMOSD, qui ont bénéficié d'au moins un cycle de traitement par voie intraveineuse, Radaelli et al. ont confirmé que le rituximab est efficace et sans danger chez les patients NMOSD caucasiens.

La perfusion de rituximab induit une suppression complète des lymphocytes B CD19 + après 1 mois chez tous les patients. Cet effet a duré au moins 5 mois; au cours du 6em mois, le niveau de cellules CD19 + B a commencé à augmenter. Un effet à long terme du rituximab a été observé chez les patients présentant une leucopénie concomitante(128).

- **Effet du rituximab sur le taux de poussées**

En 2013, sur 30 patients, 60% étaient complètement libres de rechute de plus de 5 ans. En 2011, sur trente patients, 28 ont montré une réduction marquée du taux de rechute de 88% et 70% des patients sont devenus sans rechute en 24 mois.

Cinq des 25 patients étudiés par Kim et al. Ont eu une rechute après l'induction du rituximab. Un taux de rechute similaire au sein de Javed et al ; 3 mois de rituximab ont été enregistrés; Lindsey et al. ont noté que trois patients sur neuf ont rechuté dans le mois suivant le rituximab, et un patient a rechuté pendant la période postrituximab immédiate sur trois périodes distinctes.

Ayzenberg et al. ont rapporté deux patients avec NMO qui ont eu une rechute quelques jours après la perfusion de RTX et qui ont ensuite été traités avec succès par le tocilizumab.

Des rechutes sévères dans le mois qui a suivi RTX ont également été documentées par Capobiano et al. et Sanchez-Carteyron et al.

- **Sécurité du rituximab**

Presque toutes les études ont rapporté des effets indésirables du traitement par rituximab pour les patients NMOSD. Certains d'entre eux étaient liés à la perfusion de médicament et la plupart d'entre eux étaient presque transitoires.

Par exemple, dans un essai réalisé Fernández-Megía et al., deux patients ont présenté des symptômes types d'effets indésirables liés à la perfusion après la première dose de rituximab qui a été résolu avec l'administration de 80 mg de méthylprednisolone et un antihistaminique.

Une autre étude réalisée par Radaelli et al., a rapporté un grave épisode infectieux dû au traitement par rituximab qui a entraîné la mort. Cette étude a également mis en évidence des effets indésirables hématologiques légers.

Dans certains essais, le décès des patients après un traitement par rituximab était noté; cependant, certaines d'entre elles étaient dues aux antécédents des patients comme l'a démontré l'étude de H. L. Pellkofer et al., dans laquelle plusieurs effets secondaires sévères chez six des dix patients atteints de NMO ont été vus. La mort d'un patient était liée au passé trouble cardiovasculaire. Dans une autre étude similaire, un décès rapporté un mois après la première perfusion de rituximab en raison de l'insuffisance cardiaque et respiratoire. Aucun patient n'a développé une infection opportuniste au cours du suivi sur toute la période(129).

II- Méthodologie

Protocole de l'étude

1- Présentation et intérêt de l'étude :

Les maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central sont décrites dans les populations du monde entier. Elles constituent la première cause de handicap moteur non traumatique chez le sujet jeune (34). La sclérose en plaques (SEP) reste la plus fréquente de ces pathologies. C'est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique caractérisée cliniquement par la survenue de troubles neurologiques reflétant une atteinte du SNC, affectant nerf optique, moelle épinière, cervelet, tronc cérébral... Ces troubles sont le plus souvent rémittents, aboutissant à des séquelles résiduelles occasionnant un cumul d'handicap. Ils évoluent parfois selon un mode progressif primaire ou secondaire à une phase rémittente (35).

Actuellement, le spectre de la neuromyélite optique (NMOSD) autre chapitre palpitant des maladies inflammatoires du système nerveux central , et source d'un regain d'intérêt du fait qu'il constitue l'un des principaux diagnostics différentiels de la SEP mais également du fait de son pronostic complètement différent.

Le spectre de la neuromyélite optique se caractérise communément par des atteintes électives et souvent sévères du nerf optique et de la moelle épinière, mais il a vu son champ sémiologique s'étendre, notamment depuis l'arrivée des nouveaux critères diagnostiques IPND 2015, à d'autres tableaux cliniques moins évidents pour les non spécialistes, comme c'est le cas des vomissements incoercibles au cours de l'atteinte de l'area postrema et englober de plus en plus de présentations cliniques qui jusqu'en 2006 n'étaient pas reconnues dans ses critères de diagnostic(36) et ce, grâce aux avancées récentes dans la compréhension de l'etiopathogénie de cette affection, qui sont particulièrement venues après la découverte de l'anticorps anti-aquaporine-4, aboutissant à la révision des critères

diagnostiques de la maladie(37). L'identification de ces anticorps a aussi permis l'inclusion de patients présentant des symptômes autres que ceux en rapport avec l'atteinte du nerf optique et de la moelle épinière (vomissements incoercibles, hoquet, narcolepsie..).ainsi, le terme de spectre NMO (NMOSD=NMO spectrum disorders), peut être appliqué à un cadre clinique plus large que celui de «neuromyélite optique » décrit par Devic, et tend à le remplacer (16,17).

En effet, ces vingt dernières années ont connu des avancées extra ordinaires dans la compréhension de la physiopathologie, de la clinique, de la biologie mais surtout de l' imagerie de ce spectre, comme le souligne l'explosion du nombre de publications scientifiques, et la structuration de sa prise en charge au niveau international avec des algorithmes thérapeutiques assez bien codifiés.

Il est maintenant établi que le NMOSD est une pathologie auto-immune de l'astrocyte avec biomarqueur spécifique(8). Sur le plan de l'épidémiologie et de la physio- pathologie, mais surtout sur le plan évolutif il se distingue de la sclérose en plaques et justifie une approche thérapeutique différente.

Du point de vue épidémiologique, il est bien connu qu'il existe une inégalité de distribution géographique et ethnique de la maladie, en faveur d'une plus grande prévalence en Asie, notamment au Japon, mais aussi en Amérique du sud (24) et quelle n'obéit pas à un gradient Nord-Sud et qu'elle serait moins fréquente dans les populations caucasiennes à la différence de la sclérose en plaques.

Sa prévalence au Maghreb reste inconnue, où le manque d'études épidémiologiques et de registres, particulièrement en Algérie fait que les auteurs se réfèrent habituellement aux études concernant les populations caucasiennes.

Cette étude se veut donc une première tentative globale pour fournir une estimation de la fréquence et des caractéristiques du NMOSD au sein des maladies inflammatoires primitives du SNC dans une région d'Algérie où aucune étude similaires n'a été menée pour l'instant.

Dans notre pratique, le spectre NMO est de plus en plus évoqué devant toute situation de présentation clinique compatible avec une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC, typiquement devant un tableau de myélite aigue ou de neuropathie optique inflammatoire, et au-delà, devant des atteintes de la fosse cérébrale postérieure, hémisphériques ou atypiques pour une SEP à l'imagerie.

2- Objectifs de l'étude :

- **Objectif principal :**

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la proportion de cas de patients, répondant aux critères diagnostiques du spectre NMO2015, dans une population de patients adultes, suivis pour pathologie inflammatoire démyélinisante primitive du SNC, au service de neurologie du CHU Tizi-Ouzou. Après la date de dépôt de la note de thèse, des études sont venues approuver l'applicabilité de ces nouveaux critères chez la population pédiatrique(126), des patients de moins de 18 ans ont été de ce fait inclus. Les recommandations internationales devant un premier événement démyélinisant de l'adulte ou de l'enfant, optique ou médullaire, justifient une discussion rigoureuse en matière de diagnostic différentiel notamment avec les encéphalomyélites aigues disséminées, la sclérose en plaques, le syndrome de Clippers et autres.

- **Deuxième Objectif :**

Evaluer l'apport des critères diagnostiques du spectre NMO 2015 comparés aux critères diagnostiques NMO 2006 dans notre série, avec des comparaisons aux données de la littérature

- **Troisième objectif** :

Déterminer les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients répondant aux critères du spectre NMO 2015 comparées aux données des différentes études internationales

- **Quatrième objectif**

Enfin notre travail a essayé de déterminer le profil évolutif et pronostic des patients répondant aux critères diagnostic 2015 du spectre NMO, notamment sur le plan clinique incluant le pronostic des lésions des voies optiques et médullaires.

3- Matériel et Méthodes :

3.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, allant de la période de janvier 2006 à décembre 2014, et prospective de janvier 2015 à décembre 2017, menée au service de neurologie du CHU de Tizi-Ouzou.

3.2. Population et région géographique de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et prospective portant sur une population de patients des deux sexes, présentant une pathologie inflammatoire démyélinisante primitive du système nerveux central concernant 823 patients. Tous ces patients ont été suivis et/ou hospitalisés entre 2006 et 2017 au service de neurologie du CHU Tizi Ouzou. Notre service est situé dans la wilaya de Tizi-Ouzou, située à 100Km à l'est d'Alger. Il reçoit des patients résidents dans cette wilaya, mais aussi des wilayat avoisinantes à savoir :Béjaia, Bouira, Boumerdes et parfois de la partie Est d'Alger, et une partie des wilayat de Sétif et Bordj Bou Arreridj.

3.3. Déroulement de l'étude

Les dossiers inclus dans l'étude sont ceux de patients suivis pour maladie inflammatoire démyélinisante du SNC, à savoir, sclérose en plaques, encéphalomyélite aigue disséminée, myélites, neuropathies optiques inflammatoires, ainsi que des pathologies inflammatoires du système nerveux central de cause non identifiée.

Nos patients étaient recrutés au niveau du service de neurologie (consultations, urgences..), mais aussi adressés pour certains, des services d'ophtalmologie, de médecine interne et de la pédiatrie du CHU Tizi-Ouzou.

Dès son admission, le patient consultant pour un tableau clinique évocateur d'un évènement inflammatoire démyélinisant du SNC est soumis à un examen neurologique et clinique, ainsi qu'ophtalmologique selon les cas, une imagerie par résonance magnétique (IRM) est réalisée, ainsi qu'une exploration biologique de base à la recherche d'une cause directe expliquant le tableau neurologique (infectieuse, toxique, carentielle, génétique…). Une analyse du LCR est également réalisée, recherchant notamment la présence de bandes oligoclonales, ainsi qu'un bilan d'autoimmunité. Les anticorps anti AQP4 et anti MOG, sont testés chez les patients avec présentation clinique de neuropathie optique, de myélite, de syndrome du tronc cérébral ou un syndrome hémisphérique, d'encéphalomyéliteaigue disséminée, de syndrome d'encéphalite postérieure réversible ou toute présentation clinique ou à l'IRM cérébrale ou médullaire atypique de SEP.

Ils ne sont pas demandés chez des patients avec progression des troubles neurologiques qu'elle soit primaire ou secondaire.

Pour les patients faisant partie de la période rétrospectives de l'étude, et n'ayant pas bénéficié d'un statut sérologique à l'anticorps antiAQP4 avant janvier 2015, ils ont été testés au fur et à mesure, et dans la limite du possible, qu'ils se présentaient pour leur suivi en consultation, ou ont été convoqués pour prélèvements. Aussi, ont été particulièrement testés les patients ayant reçu entre janvier 2006 et décembre 2014 un diagnostic de SEP rémittente et qui ont montré une aggravation clinique suite à leur mise sous traitements de fond indiqués pour la SEP, et connus pour aggraver le spectre NMO (interferons, natalizumab).

Encore une fois, n'ont pas été testés les patients présentant des troubles neurologiques progressifs primaires ou qui sont apparus durant le cours évolutif de leur maladie.

Le dosage des anticorps anti-aquaporine-4 s'est fait pour la plupart des patients de la partie prospective de l'étude à l'institut Pasteur d'Algérie par technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules transfectées.

Les patients de la partie rétrospective de l'étude, pour leur part, pouvaient comporter un statut sérologique variable : positif, négatif ou inconnu ont été testés pour la plupart via des laboratoires privés, ou acheminés à l'étranger pour dosage des anticorps anti AQP4 et anti MOG, quand ces derniers n'étaient pas encore disponibles à l'institut Pasteur d'Algérie.

L'évaluation du handicap est évaluée selon l'échelle EDSS (0 à10), et par l'échelle de Monoyer pour la fonction visuelle.

Au total 823 dossiers exploitables de patients ont été inclus dans l'étude.

Tous les dossiers de patients inclus dans l'étude ont été soumis aux critères diagnostiques du spectre NMO 2015, et filtrés selon leur concordance aux paramètres cliniques selon des fiches de sélection (voir Annexes), radiologiques, et sérologiques de ces critères.

Ont été retenus comme positifs les cas remplissant les critères diagnostiques IPND 2015 du spectre NMO. Ces derniers ont fait l'objet secondairement d'une étude analytique.

Le logiciel SPSS 20 a été utilisé pour la saisie et l'analyse des données.

Les caractérisant selon les paramètres:

- Age
- Sexe
- Présentations cliniques inaugurales et évolutives
- Données de l'imagerie (IRM cérébrale et médullaire)
- Données biologiques et immunologiques du sang et du LCR
- EDSS

III- Résultats

1- Caractéristiques de la population étudiée

1.1. Caractéristiques démographiques de la population étudiée

1.1.1. Répartition selon l'âge :

Notre étude a porté sur une population de 823 patients atteints de maladies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central :

L'âge moyen à la première consultation chez nos patients était de 30.3 ans.

Plus de 52.1% des patients étaient âgés entre 25 et 40 ans, avec un pic d'âge entre 30 et 35 ans.

A noter que la tranche d'âge pédiatrique restait rare et constituait 0.3 % de cette population.

10% des patients étaient âgés de plus de 50 ans.

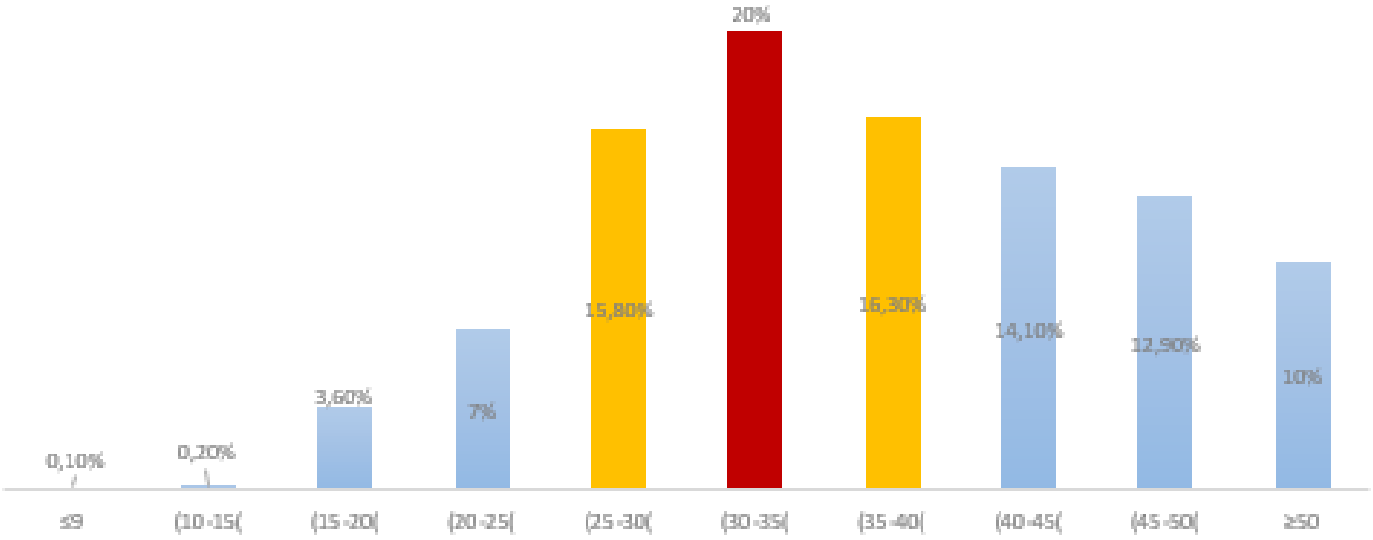


Figure11 : représentation selon l'âge de la population étudiée

1.1.2. **Répartition Selon le sexe**

La répartition de nos 823 patients suivis pour maladie inflammatoire démyélinisante du SNC selon le sexe, montrait une prédominance féminine nette,

63.5 % des patients étaient des femmes

Le sexe ratio étant estimé à 0.57.

sexe

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	m	300	36,5	36,5	36,5
	f	523	63,5	63,5	100,0
	Total	823	100,0	100,0	

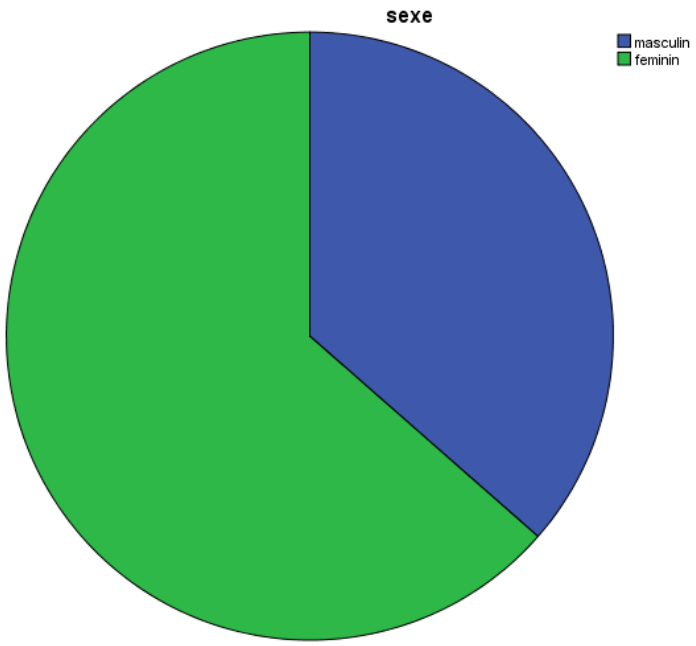


Figure12 : Répartition selon le sexe de la population étudiée

1.2. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

1.2.1. Prévalence des neuropathies optiques dans la population étudiée

L'atteinte du nerf optique au cours de maladies inflammatoires démyélinisantes est connue et assez fréquente. 300 patients (37.2 %) parmi les 823 avaient présenté des signes cliniques en rapport avec une neuropathie optique inflammatoire (NOI), révélant leur maladie, ou survenant au cours de l'évolution de celle-ci.

Selon les cas, la neuropathie optique pouvait demeurer isolée, récidivait, ou s'associait à d'autres symptômes d'atteinte du SNC, tel qu'il est le cas au cours de la SEP par exemple. Aussi, elle pouvait être unilatérale, bilatérale d'emblée, ou survenant à bascule.

A noter que la NOI était un mode d'entrée en SEP dans près de 25%.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non	506	61,5	62,8	62,8
	oui	300	36,5	37,2	100,0
	Total	806	97,9	100,0	
Manquante	Système manquant	17	2,1		
Total		823	100,0		

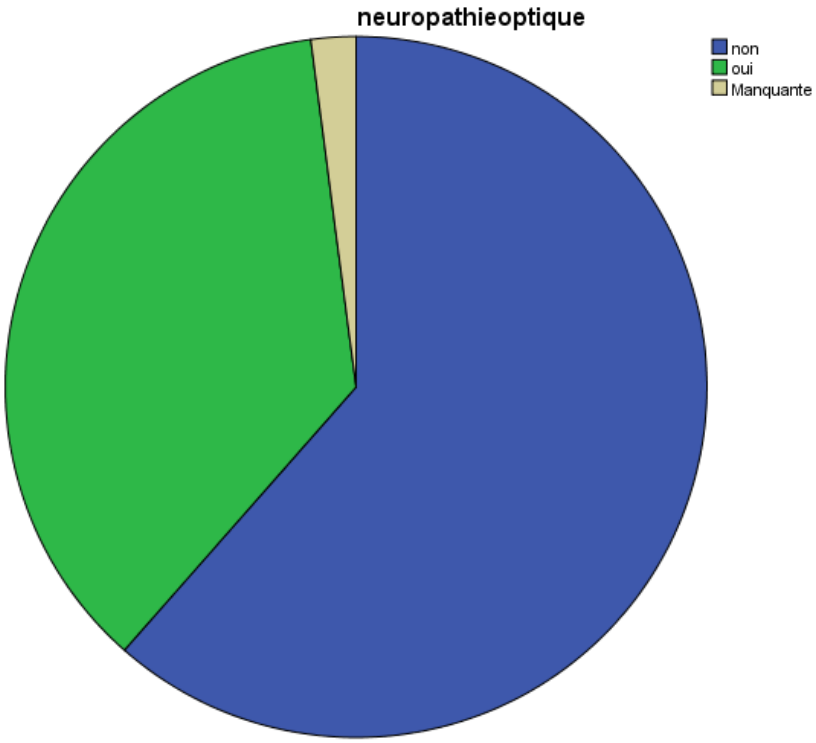


Figure13 : Représentation de la neuropathie optique inflammatoire au sein de la population étudiée

1.2.2. Prévalence de la myélite aigue dans la population étudiée

La myélite aigue reste une manifestation assez habituelle au cours des maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC, présente à la fois dans la SEP et dans le spectre NMO, mais avec des caractéristiques distinctes. Elle demeure souvent un critère prédictif de mauvais pronostic pour les deux affections (risque d'handicap) notamment pour le spectre NMO.

Sur 823 patients étudiés, 424 (51.5%) avaient présenté des symptômes compatibles avec une atteinte médullaire au cours de leur maladie, il s'agissait de présentations cliniques et radiologiques diverses (myélites transverses, myélites partielles, étendues ou non étendues).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non	384	46,7	47,5	47,5
	oui	424	51,5	52,5	100,0
	Total	808	98,2	100,0	
Manquante	Système manquant	15	1,8		
Total		823	100,0		

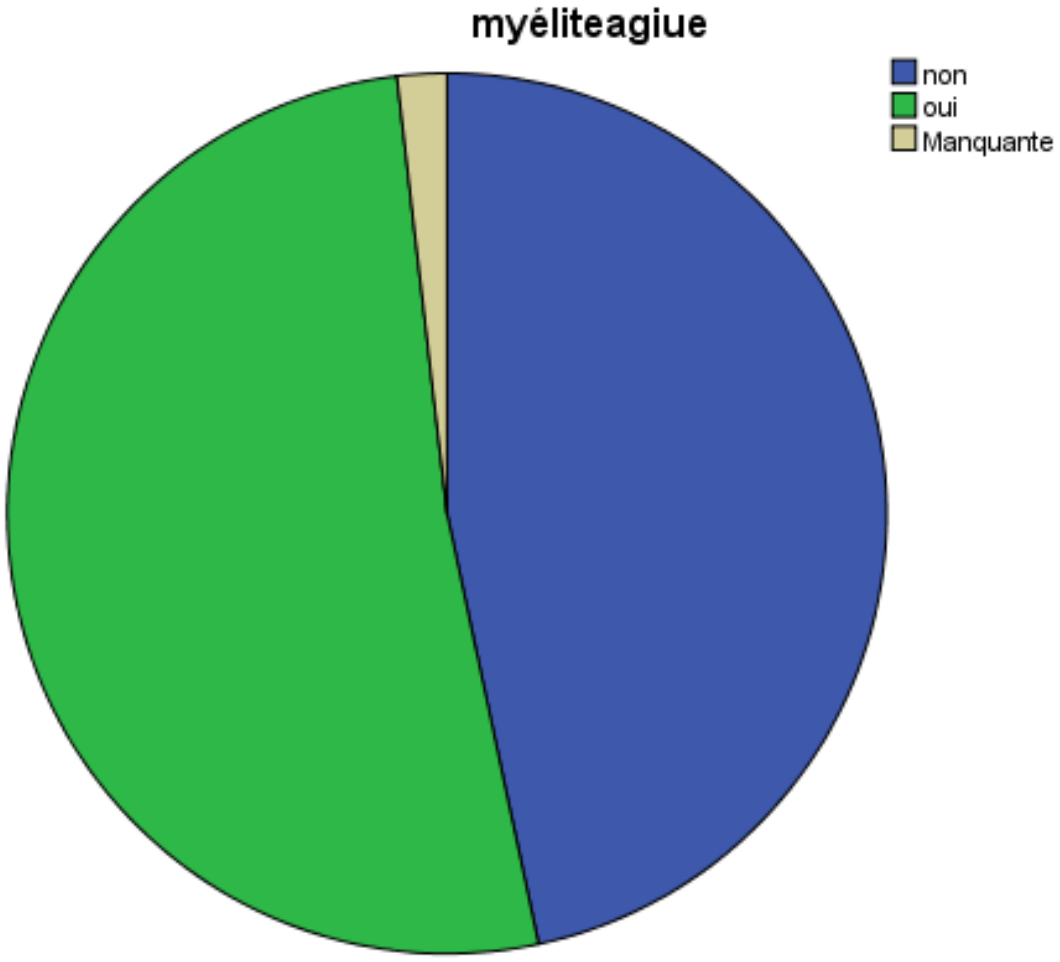


Figure14 : Représentation des cas de myélite au sein de la population étudiée

1.2.3. Prévalence de la myélite étendue chez les patients avec myélite aigue

De tous les 823 patients de l'étude, un tableau clinique compatible avec une atteinte médullaire était retrouvé chez 424 patients (51.5%), parmi eux, 45 patients présentaient une myélite aigue étendue (soit 10.6% des cas de myélite).

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non etendue	372	87,7	89,2	89,2
	étendue	45	10,6	10,8	100,0
	Total	417	98,3	100,0	
Manquante	Système manquant	7	1,7		
Total		424	100,0		

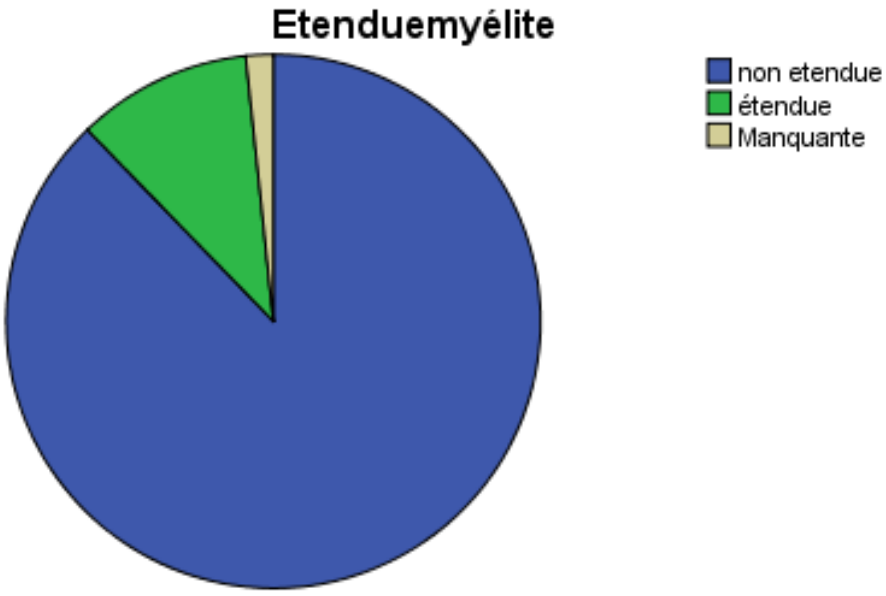


Figure15 : prévalence de la myélite étendue chez les patients avec myélite aigue

1.2.4. Syndrome de l'aréa postrema dans la population étudiée

L'atteinte de l'aréa postrema, située à la partie postérieure du bulbe rachidien, est caractéristique du NMOSD et reste inhabituelle au cours de la SEP.

Seulement 3 patients (0.4%) sur les 823 de la population étudiée, ont présenté un tableau clinique d'atteinte de l'aréa postaréma, deux patientes avec vomissements incoercibles et un patient avec un hoquet incoercible.

Ces trois patients étaient positifs à l'anticorps antiAQP4.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non	805	97,8	99,6	99,6
	oui	3	,4	,4	100,0
	Total	808	98,2	100,0	
Manquante	Système manquant	15	1,8		
Total		823	100,0		

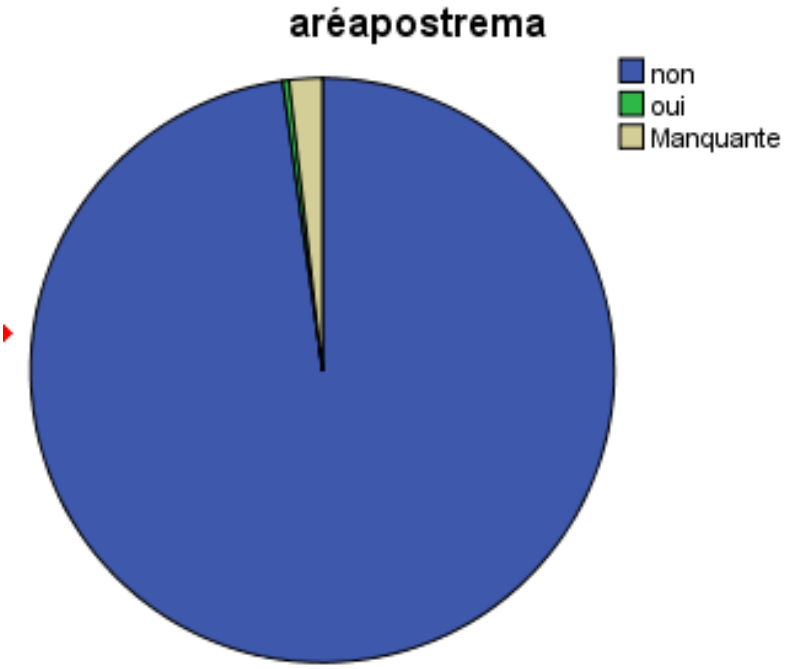


Figure16 : représentation du syndrome de l'aréa postrema au sein de la population étudiée

1.3. Caractéristiques biologiques et profil sérologique AQP4 et MOG au sein de la population étudiée et corrélations cliniques

1.3.1. Sérologie Anti-AQP4 dans la population étudiée

Sur les 823 patients, 268 patients, soit 32.9%, ont pu être testés à l'anticorps antiAQP4. La majeure partie des patients non testés appartenaient à la période rétrospective de l'étude (2006-2014). En effet, à cette période l'accès à ce dosage restait limité, puisque non régulièrement disponible à l'institut Pasteur d'Algérie (ce qui a constitué l'une des limites de cette étude).

La plupart des patients testés, l'ont été à l'étranger, via des laboratoires privés. D'autres patients ont été testés durant des déplacements en France.

Après 2015, nous avons pu tester à l'institut Pasteur certains patients (de la partie rétrospective de l'étude), qui se présentaient à leurs RDV de suivi, ou qui avaient été convoqués expressément à cet effet, mais nous avons tout de même été gênés par le fait que certains de ces patients, étaient déjà sous traitements immunosuppresseurs, notamment ceux ayant présenté plus d'un évènement clinique.

Toutefois, tous les patients n'avaient pas l'indication au dosage des anticorps anti AQP4, notamment ceux avec diagnostic évident de SEP avec recul suffisant, bonne réponse au traitement, ou qui ont montré des signes de progression ce qui reste inhabituel au cours du NMOSD.

8 patients aux total étaient positifs à ce test ce qui constitue 1 % de cette population.

sérologieAQP4

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	negative	260	31,6	31,9	31,9
	positive	8	1,0	1,0	32,9
	non testee	546	66,3	67,1	100,0
	Total	814	98,9	100,0	
Manquante	Système manquant	9	1,1		
Total		823	100,0		

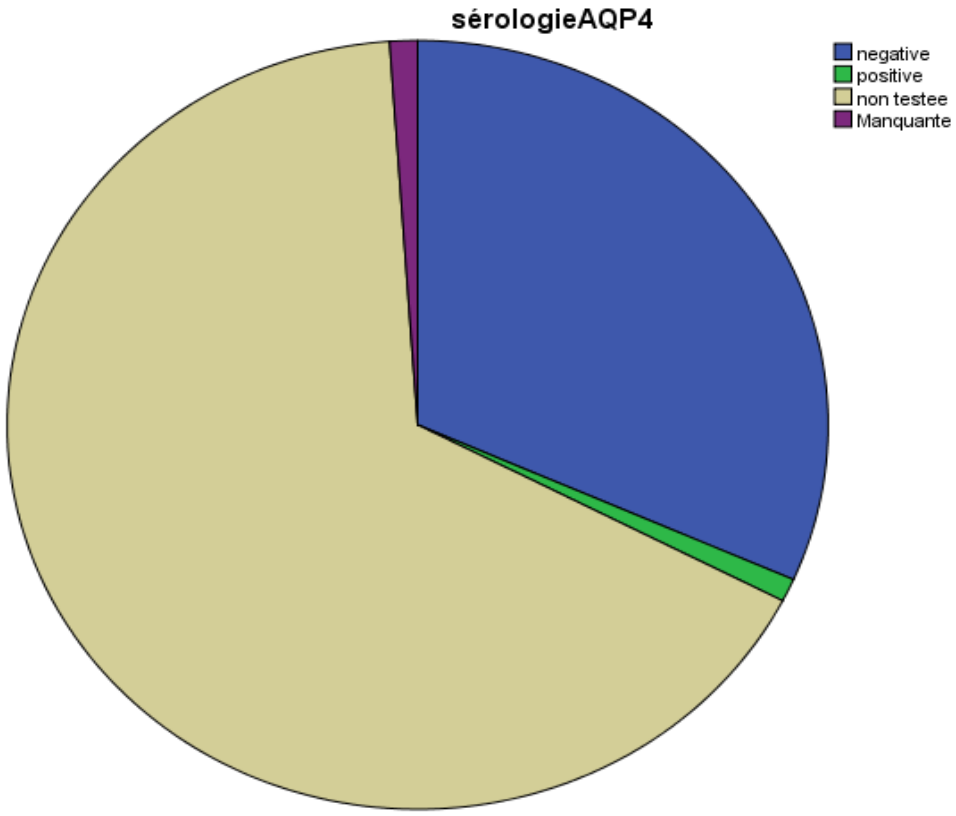


Figure17 : Représentation des patients AQP-4 séropositifs dans la population étudiée

1.3.2. Sérologie anti-MOG dans la population étudiée

Les mêmes limites si ce n'est plus, ont été rencontrées pour le dosage des anticorps anti MOG, puisque ces derniers sont de découverte plus tardive que les anticorps anti AQP4 dans le monde, ils ne sont testés que depuis l'année 2017 à l'institut Pasteur d'Algérie.

13% des patients ont pu être testés, 3% des patients testés étaient positifs (soit 0.5% de toute la population), ne représentant donc que 4 patients.

Deux de ces patientes avaient moins de 18 ans, et remplissaient les critères IPND 2015 du spectre NMO, au bout de leurs deuxièmes poussées.

Mais comme précisé dans le protocole de l'étude tous les patients ne sont candidats aux tests de ces anticorps, particulièrement ceux chez qui le diagnostic de SEP était évident, notamment avec le recul évolutif et la réponse aux traitements spécifiques de la SEP, et à fortiori, devant des symptômes de progression de la maladie.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	négative	106	12,9	13,0	13,0
	positive	4	,5	,5	13,5
	non testée	703	85,4	86,5	100,0
	Total	813	98,8	100,0	
Manquante	Système manquant	10	1,2		
Total		823	100,0		

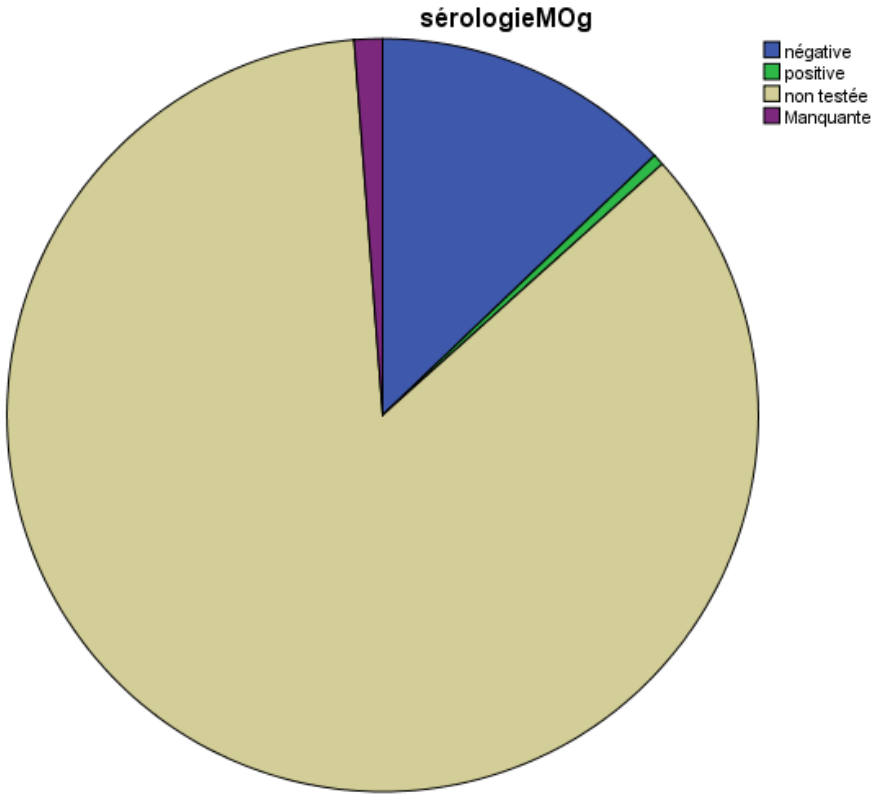


Figure18 : Représentation des patients avec sérologie anti MOG positive au sein de la population étudiée

1.3.3. Sérologie anti AQP4 chez tous les patients avec neuropathie optique

Sur les 300 patients avec neuropathie optique inflammatoire (NOI) (tous diagnostics confondus), 52.2% ont été testés à l'anticorps anti AQP4.

De tous les patients avec NOI, 7 avaient une sérologie anti AQP4 positive (2.3%).

sérologieAQP4

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	negative	148	49,3	49,8	49,8
	positive	7	2,3	2,4	52,2
	non testee	142	47,3	47,8	100,0
	Total	297	99,0	100,0	
Manquante	Système manquant	3	1,0		
Total		300	100,0		

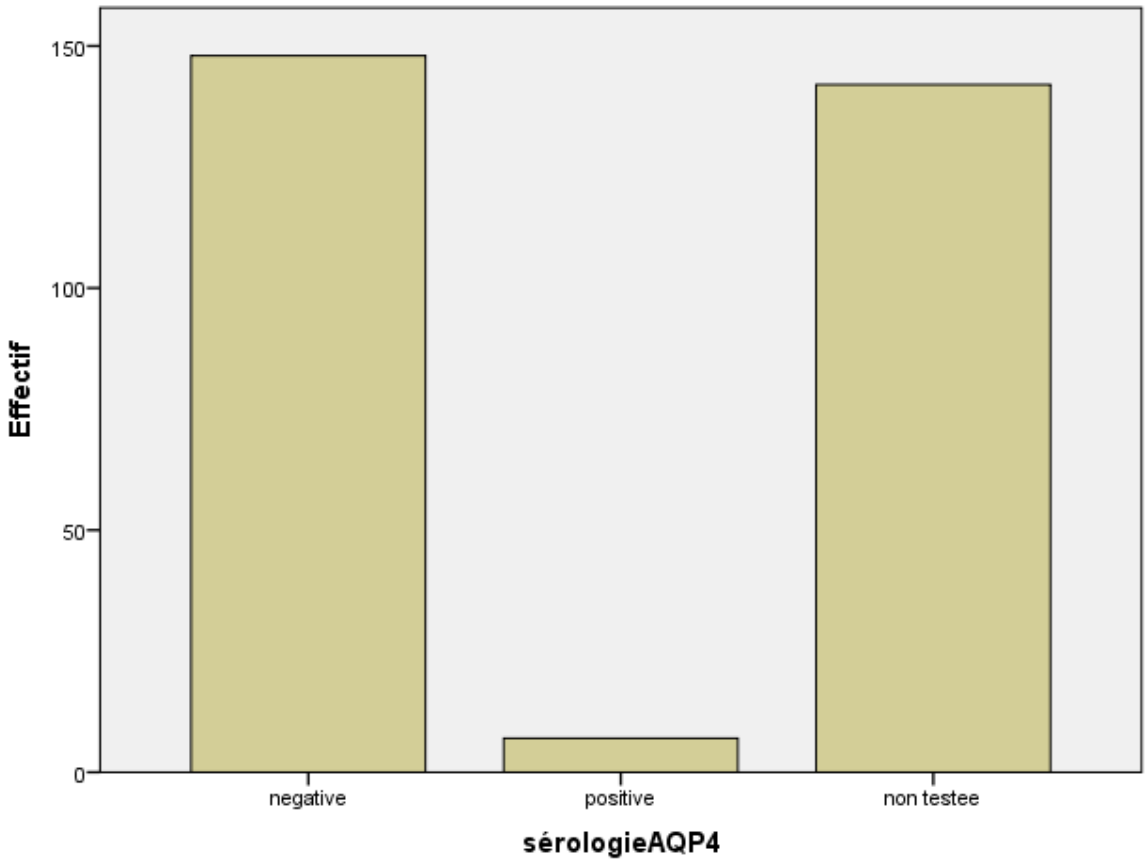


Figure19 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti AQP4 chez les patients avec NOI (tous diagnostics confondus) au sein de la population étudiée

1.3.4. Sérologie anti AQP4 chez les patients avec neuropathie optique isolée

Parmi les 300 patients de la population étudiée, ayant présenté une NOI, cette dernière est restée isolée, limitant ainsi l'atteinte inflammatoire au nerf optique seul chez 70 patients, soit 23.3% des cas de NOI.

Le dosage des anticorps anti AQP4 a été effectué chez 60 patients sur 70, soit 85.7% des cas.

Une sérologie anti AQP4 positive n'a été retrouvée que chez une seule patiente avec NOI isolée, elle était unilatérale récidivante, ce qui constitue 1.4% des cas.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	negative	59	84,3	84,3	84,3
	positive	1	1,4	1,4	85,7
	non testee	10	14,3	14,3	100,0
	Total	70	100,0	100,0	

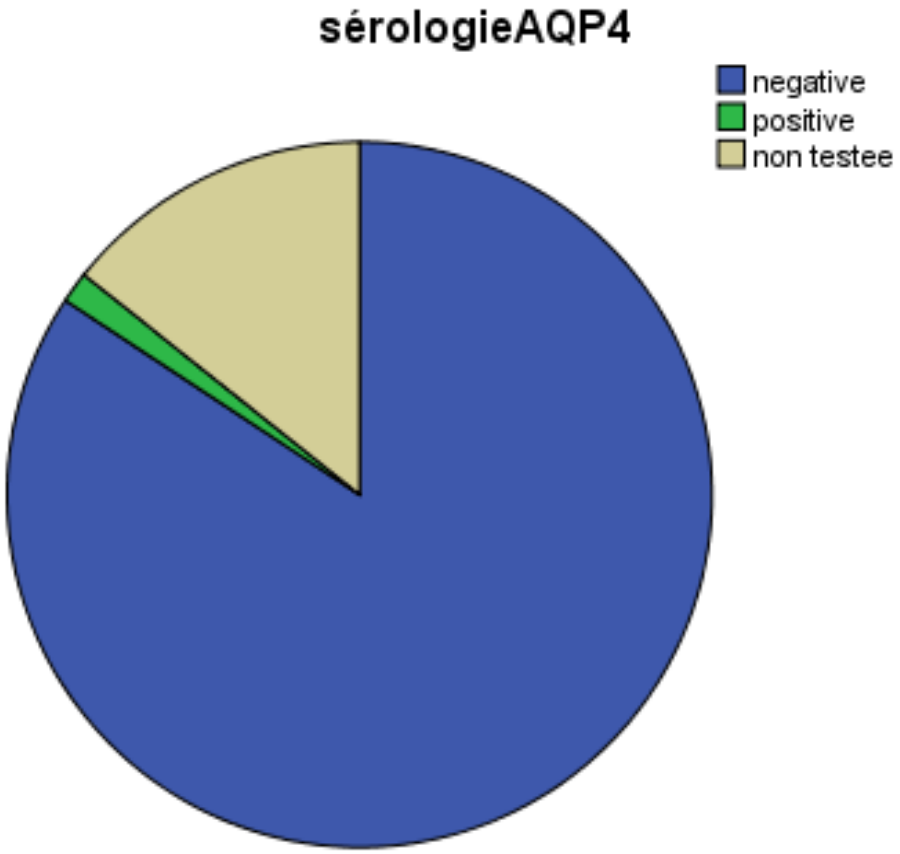


Figure20 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti AQP4 chez les patients avec NOI isolée.

1.3.5. Sérologie anti MOG chez les patients avec neuropathie optique (tous diagnostics confondus)

75 patients sur 300 ont eu un dosage des anticorps anti MOG.

La sérologie anti MOG positive était présente chez 3 patientes avec NOI (tous diagnostics confondus) soit 1% des cas.

Une seule de ces trois patientes anti MOG positive répondait aux critères IPND 2015 du NMOSD.

sérologieMOg

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	négative	72	24,0	24,3	24,3
	positive	3	1,0	1,0	25,3
	non testée	221	73,7	74,7	100,0
	Total	296	98,7	100,0	
Manquante	Système manquant	4	1,3		
Total		300	100,0		

sérologieMOg

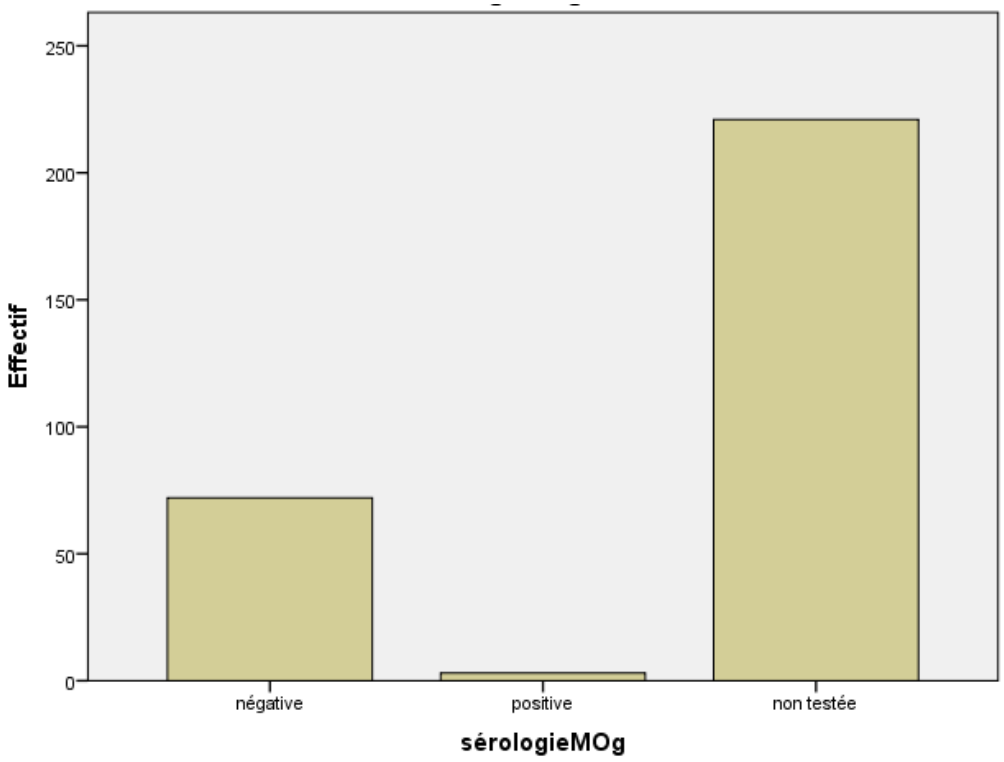


Figure 21 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti MOG chez les patients avec NOI (tous diagnostics confondus) au sein de la population étudiée

1.3.6. Sérologie anti MOG chez les patients avec neuropathie optique isolée

30 patients sur 70 avec NOI ont été testés à l'anticorps anti MOG, ce qui représente 42.9% des cas.

La sérologie anti MOG positive chez 2 patientes avec NOI isolée soit 2.9% des cas.

Ces deux patientes ne remplissaient pas les critères IPND 2015 du spectre NMO.

sérologieMOG

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	négative	28	40,0	40,0	40,0
	positive	2	2,9	2,9	42,9
	non testée	40	57,1	57,1	100,0
	Total	70	100,0	100,0	

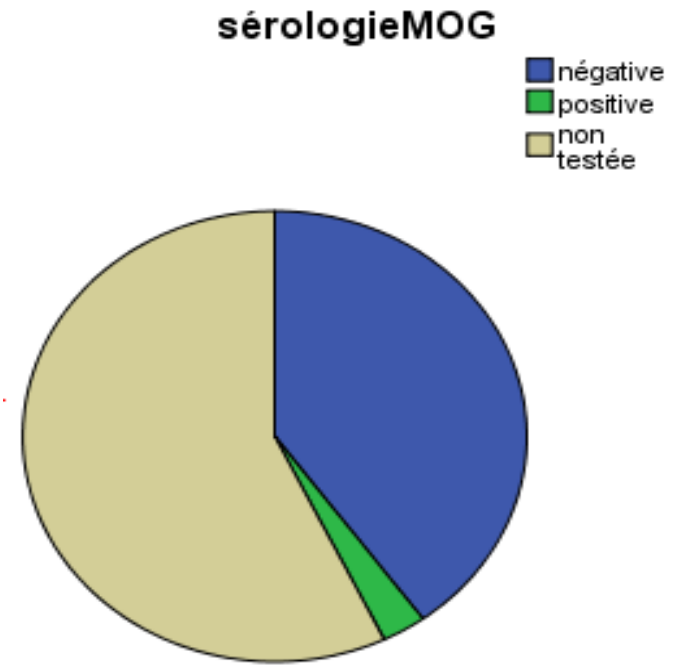


Figure22 : Représentation de la séropositivité à l'anticorps anti MOG chez les patients avec NOI isolée

1.3.7. Sérologie anti AQP4 chez les patients avec myélite aigue

De tous les 823 patients de l'étude, un tableau clinique compatible avec une atteinte médullaire était retrouvé chez 424 patients (51.5%), 142 patients avaient eu un dosage en anticorps antiAQP4, soit 33.6% des cas.

Au total, 5 patients avaient une sérologie antiAQP4 positive, ce qui représente 1.2% des cas.

sérologieAQP4

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	negative	137	32,3	32,5	32,5
	positive	5	1,2	1,2	33,6
	non testee	280	66,0	66,4	100,0
	Total	422	99,5	100,0	
Manquante	Système manquant	2	,5		
Total		424	100,0		

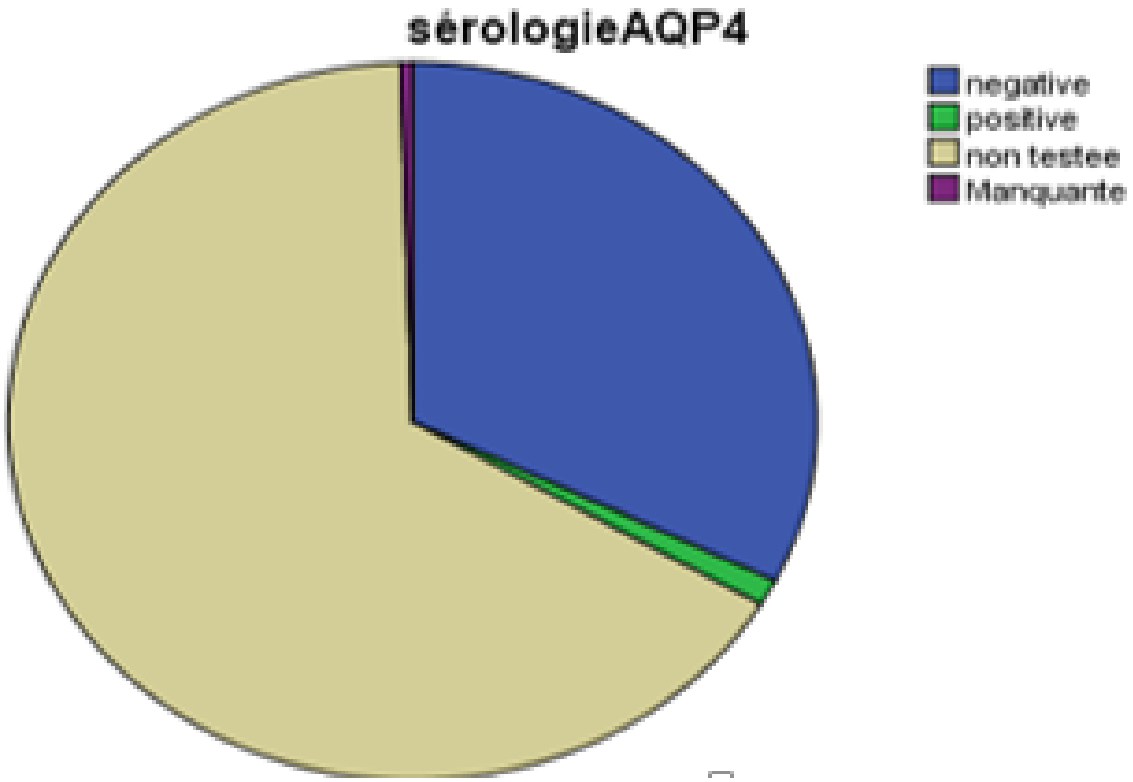


Figure23 : sérologie anti AQP4 + chez les patients avec myélite aigue

1.3.8. Sérologie anti AQP4 chez les patients avec myélite aigue étendue

Des 424 patients avec tableau clinique de myélite, 45 patients présentaient une myélite aigue étendue (soit 10.6% des cas).

5 patients parmi ces derniers avaient une sérologie anti AQP4 positive soit 11.1% des cas.

Il est à noter qu'aucun patient avec tableau clinique et radiologique de myélite non étendue n'était testé antiAQP4 positif, bien qu'une patiente AQP4 positive avait montré deux petites lésions médullaires (silencieuses) à l'IRM, aucun symptôme compatible avec une atteinte médullaire actuelle ou passée n'était retrouvé chez elle.

sérologieAQP4

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	negative	26	57,8	59,1	59,1
	positive	5	11,1	11,4	70,5
	non testee	13	28,9	29,5	100,0
	Total	44	97,8	100,0	
Manquante	Système manquant	1	2,2		
Total		45	100,0		

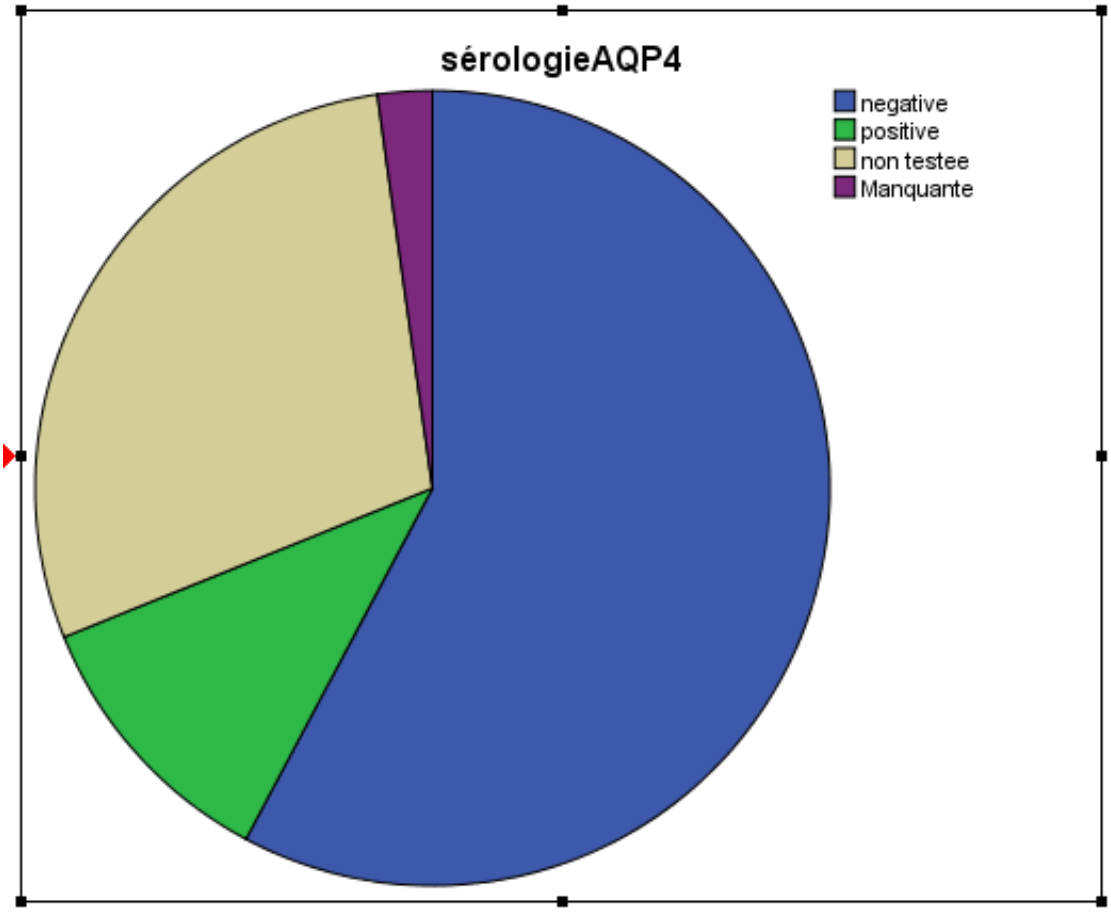


Figure24 : sérologie anti AQP4 + chez les patients avec myélite aigue

1.3.9. Sérologie anti MOG chez les patients avec myélite étendue

15 patients sur 45 porteurs d'une myélite aigue étendue, et appartenant majoritairement à la partie prospective de l'étude, ont eu un dosage sérique des anticorps anti MOG.

Une seule patiente avec myélite étendue avait une sérologie anti MOG positive, ce qui correspond à 2.2% des cas.

sérologieMOg

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	négative	14	31,1	31,8	31,8
	positive	1	2,2	2,3	34,1
	non testée	29	64,4	65,9	100,0
	Total	44	97,8	100,0	
Manquante	Système manquant	1	2,2		
Total		45	100,0		

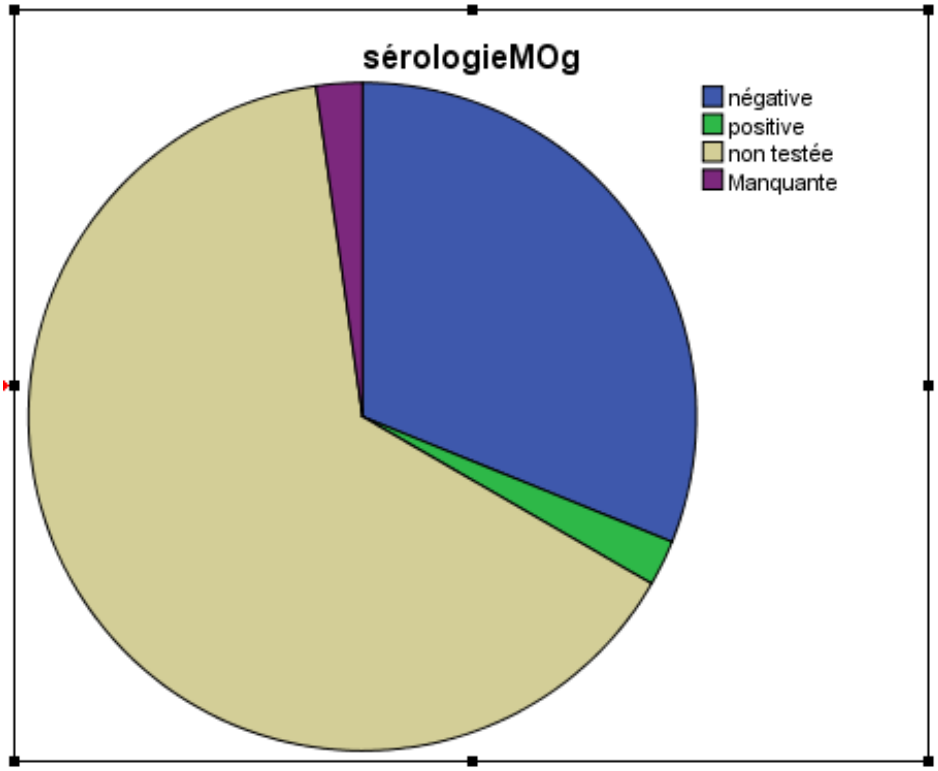


Figure25 : Représentation des myélites aigues étendues avec séropositivité des anticorps anti MOG

1.4. Répartition selon le diagnostic final retenu dans la population étudiée

La sclérose en plaque reste la pathologie inflammatoire dominante chez nos 823 patients, correspondant à 77.3% des cas ; Ll'encéphalomyélite aigue disséminée ne représente qu'environ 1% de ces pathologies.

Les myélites isolées quant à elles, monophasiques ou récidivantes constituent 6.9% de ces pathologies.

Les NOI isolées (récidivantes ou pas) ne sont pas rares du reste, et constituent 8.4% des cas.

Parmi les 823 patients, 16 cas répondaient aux critères IPND 2015 pour le diagnostic du spectre NMO.

diagnostic

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	NMOSD	16	1,9	2,0	2,0
	SEP RR	533	64,8	66,4	68,4
	SEP SP	84	10,2	10,5	78,8
	SEP PP	19	2,3	2,4	81,2
	ADEM	7	,9	,9	82,1
	myélite	57	6,9	7,1	89,2
	NO	69	8,4	8,6	97,8
	autre	18	2,2	2,2	100,0
	Total	803	97,6	100,0	
Manquante	Système manquant	20	2,4		
Total		823	100,0		

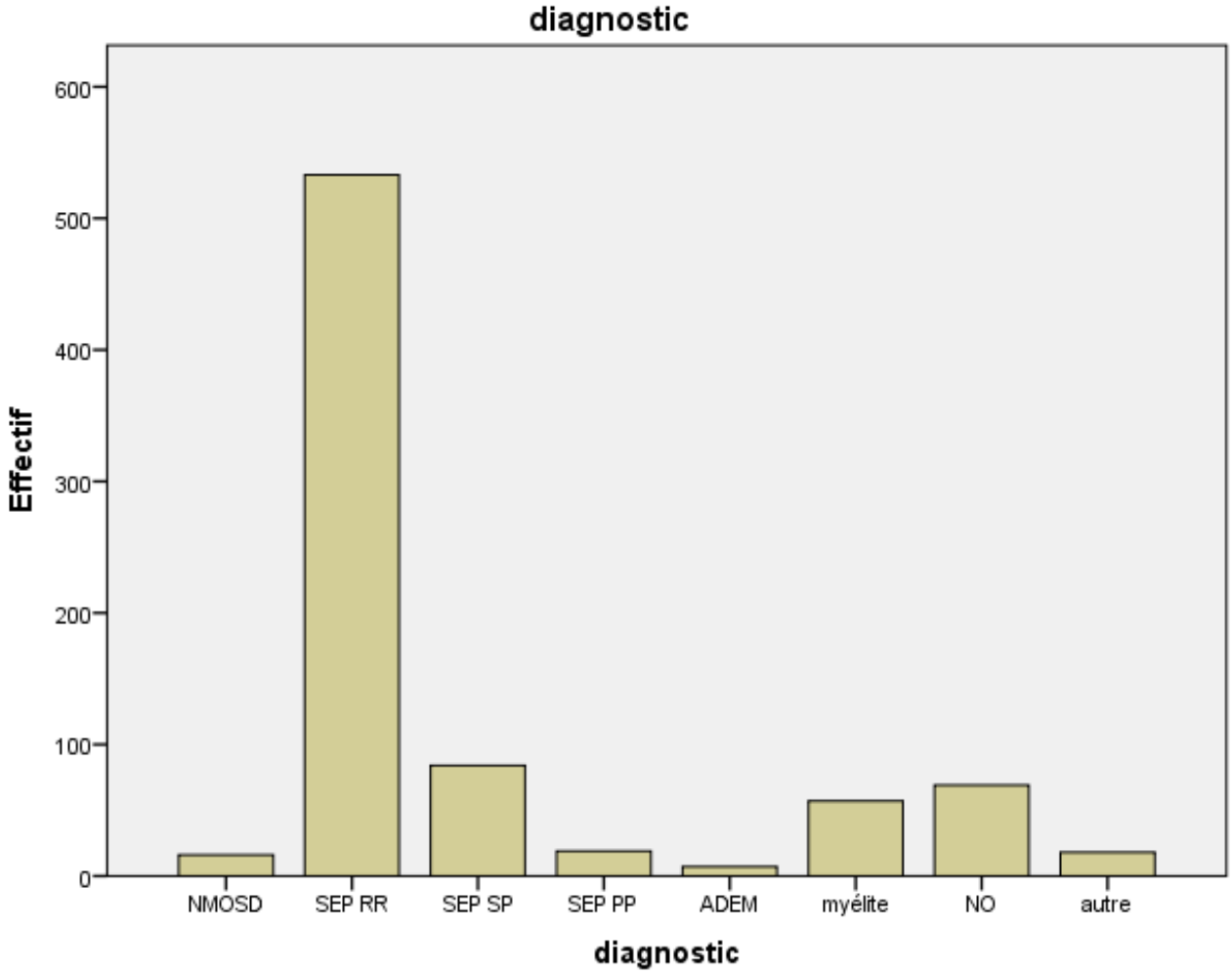


Figure26 : Répartition de la population étudiée selon le diagnostic retenu

1.5. Patients répondant aux critères diagnostic IPND 2015 du spectre NMO

(Objectif principal de l'étude)

- **Résultats sur population globale de l'étude**

Parmi les 823 patients suivis pour maladie inflammatoire démyélinisante primitive du SNC, 16 cas répondaient aux critères IPND 2015 du spectre NMO, représentant ainsi **1.9%** des cas.

critèresNMO2015

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	ne repond pas	788	95,7	98,0	98,0
	repond	16	1,9	2,0	100,0
	Total	804	97,7	100,0	
Manquante	Système manquant	19	2,3		
Total		823	100,0		

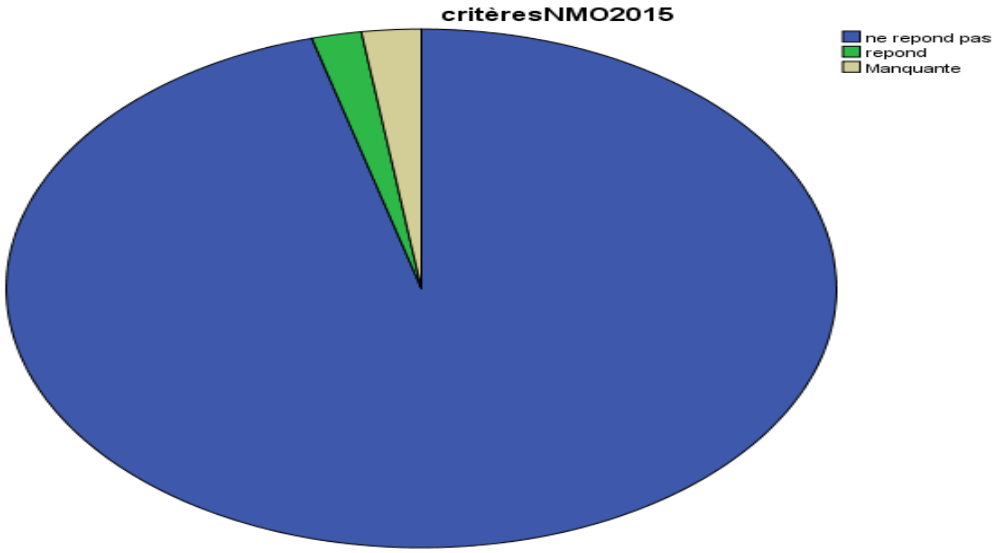


Figure27 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères IPND 2015 du diagnostic du spectre NMO

- **Taux de patients répondant aux critères NMOSD2015 : Partie rétrospective de l'étude**

Nous nous sommes intéressés à évaluer le taux de patients répondant aux critères IPND 2015 du spectre NMO sur les deux parties chronologiques de l'étude : rétrospective et prospective.

554/823 patients (67.3%) appartenaient à la partie rétrospective de l'étude (janvier 2006-décembre 2014), parmi eux, seuls trois patients répondaient aux critères diagnostic IPND 2015 du spectre NMO, soit 0.5 % des cas.

critèresNMO2015

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	ne repond pas	539	97,3	99,4	99,4
	repond	3	,5	,6	100,0
	Total	542	97,8	100,0	
Manquante	Système manquant	12	2,2		
Total		554	100,0		

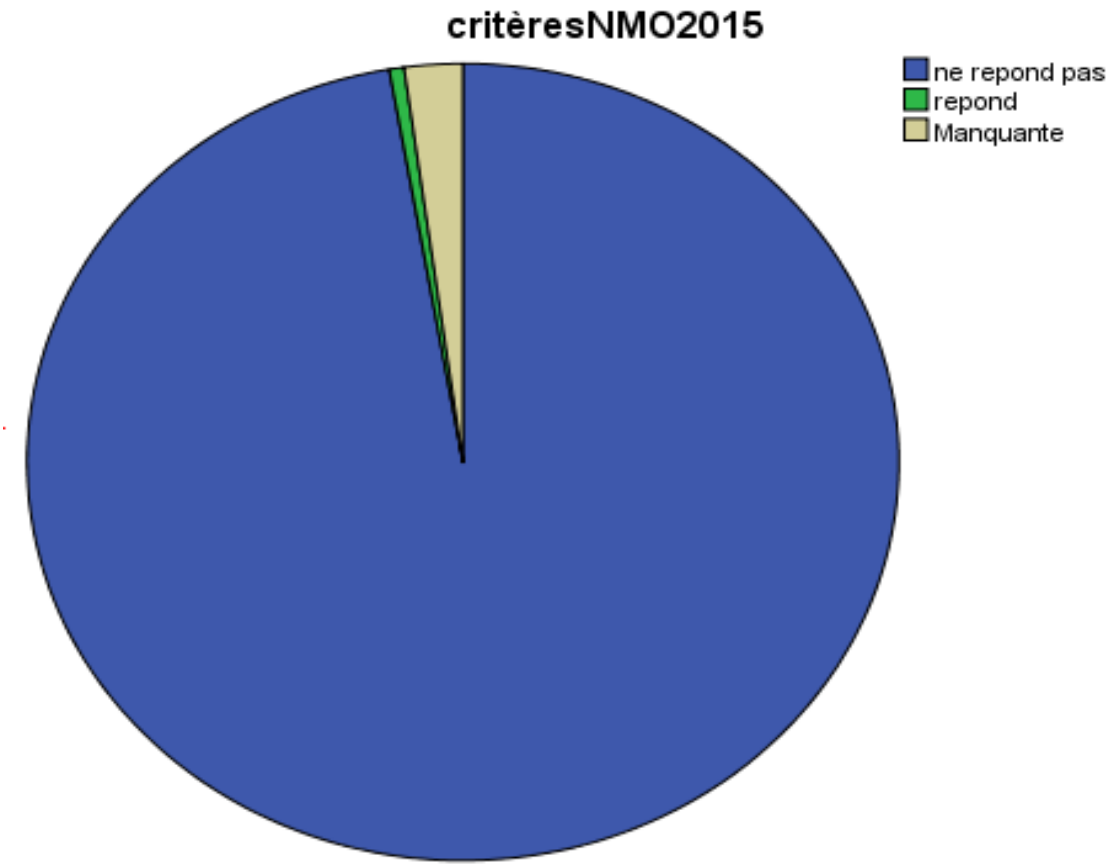


Figure28 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères IPND 2015 du diagnostic du spectre NMO (période rétrospective)

- **Taux de patients répondant aux critères IPND 2015 du Spectre NMO**

(Partie prospective de l'étude)

269 patients sur 823, soit 32.6% des cas, ont été recrutés durant la partie prospective (janvier 2015-décembre2017) de l'étude. Parmi eux, 13 patients répondaient aux critères IPND 2015 du spectre NMO, soit 4.8% des cas, dépassant donc le taux global.

Quand notre population d'étude est divisée en 2 parties, selon que l'étude soit menée en rétrospectif ou en prospectif, ces taux deviennent très différents, puisque le taux de patients répondant aux critères NMOSD 2015 était de 0.5% sur la période rétrospective 2006-2014, ceci pourrait s'expliquer par le manque de moyens diagnostques à cette période, et la difficulté de reprendre beaucoup de ces patients à partir de 2015, en vue d'un dosage des Anticorps anti AQP4, car beaucoup de patients ont été perdus de vue, d'autres étaient déjà sous traitements immunosuppresseurs depuis des années, ce qui pouvait fausser leurs résultats sérologiques.

D'autre part certains dossiers de patients étaient peu informatifs.

critèresNMO2015

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	ne repond pas	249	92,6	95,0	95,0
	repond	13	4,8	5,0	100,0
	Total	262	97,4	100,0	
Manquante	Système manquant	7	2,6		
Total		269	100,0		

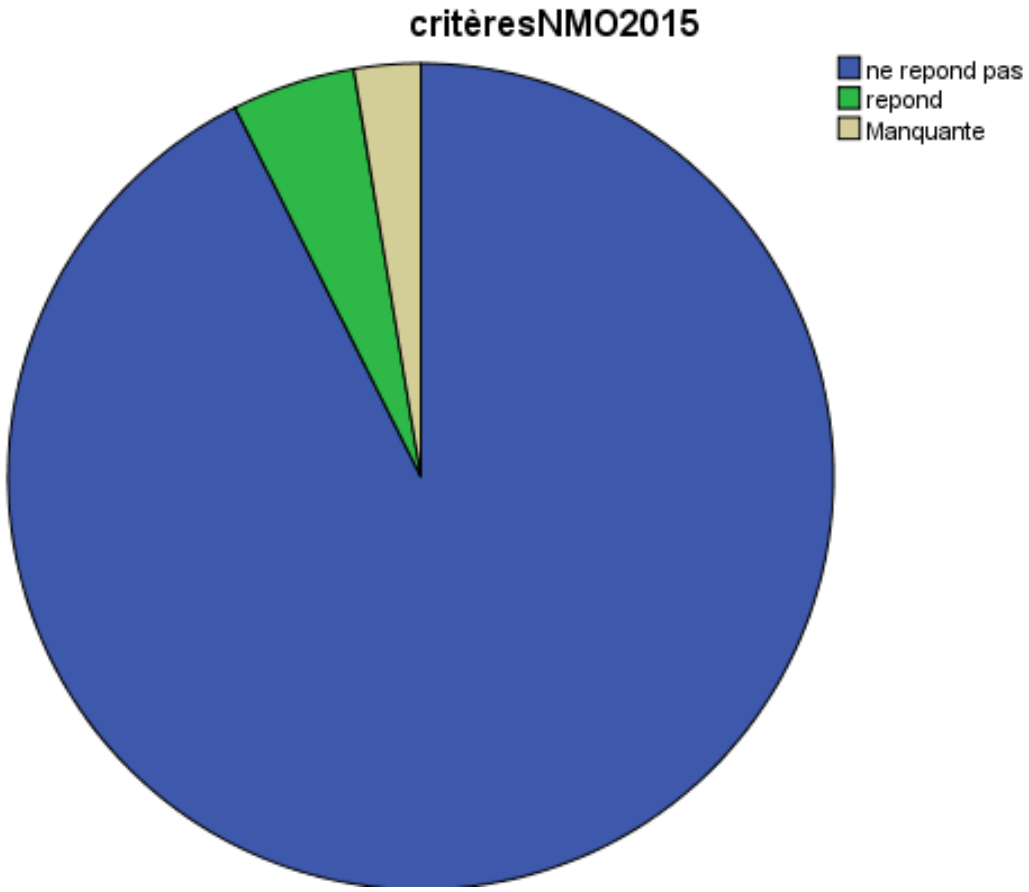


Figure29 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères IPND 2015 du diagnostic du spectre NMO (période prospective)

1.6. Taux de patients répondant aux critères NMO 2006 dans la population étudiée et apport des critères 2015 comparés aux critères NMO 2006

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à évaluer l'apport des critères IPND 2015 du spectre NMO, comparé à celui des critères NMO 2006, nous avons soumis notre population de patients à ces derniers.

11 patients étaient répondeurs à ces critères, soit 1.3% des cas.

L'application des critères diagnostic IPND 2015 pour le NMOSD sur nos patients, comparée à l'application des critères NMO 2006, augmenterait donc de 45% le nombre de cas diagnostiqués NMOSD.

critèresNMO2006

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	ne répond pas	791	96,1	98,6	98,6
	répond	11	1,3	1,4	100,0
	Total	802	97,4	100,0	
Manquante	Système manquant	21	2,6		
Total		823	100,0		

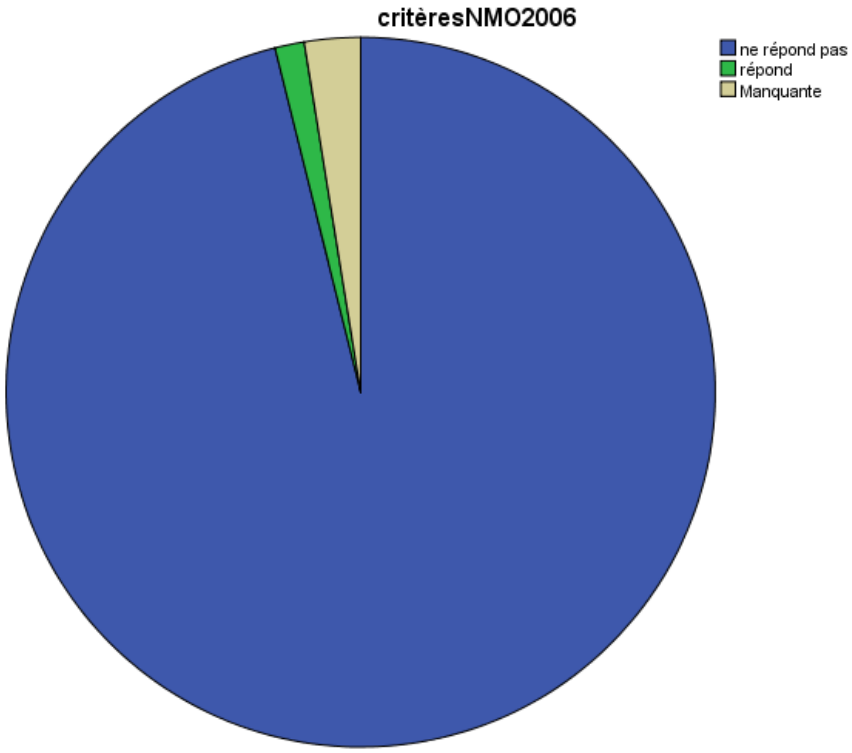


Figure30 : Répartition de la population étudiée selon la réponse aux critères NMO 2006

2- Caractéristiques des patients répondant aux critères IPND 2015 du spectre NMO

Remarque :

Notre étude a porté sur la période allant de janvier 2006 à décembre 2017, 16 cas de patients répondaient aux critères IPND 2015 pour le diagnostic du NMOSD.

Durant l'année 2018, nous avons reçu d'autres patients chez qui le diagnostic de NMOSD a été posé, dans notre service pour certains, alors que pour d'autres patients le diagnostic de spectre NMO avait été posé dans d'autres centres.

Ces derniers nous les adressaient essentiellement pour prise en charge thérapeutique, du fait que notre service s'est doté il y a près de deux années d'un équipement pour échanges plasmatiques, ceci d'une part, et d'autre part, du fait que certains patients nécessitaient un traitement par rituximab, que ces centres n'y avaient pas facilement accès.

Ces patients au nombre de six n'ont bien évidemment pas été inclus dans la population étudiée, mais ont été rajoutés aux 16 patients diagnostiqués durant la période de l'étude afin d'obtenir un échantillon de patients de taille plus importante, le portant ainsi à 23 cas NMOSD.

2.1. Caractéristiques démographiques des patients répondant aux critères IPND 2015 du Spectre NMO

2.1.1. Répartition selon le sexe :

La prédominance féminine est établie dans les pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC. Chez nos 23 patients NMOSD, 20 cas étaient de sexe féminin, représentant 87% des cas, ce qui correspondant à un sex ratio de 0.15.

Les femmes représentaient aussi 84.6% des patients AQP4+.

sexe

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Masculin	3	13,0	13,0	13,0
	Feminin	20	87,0	87,0	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

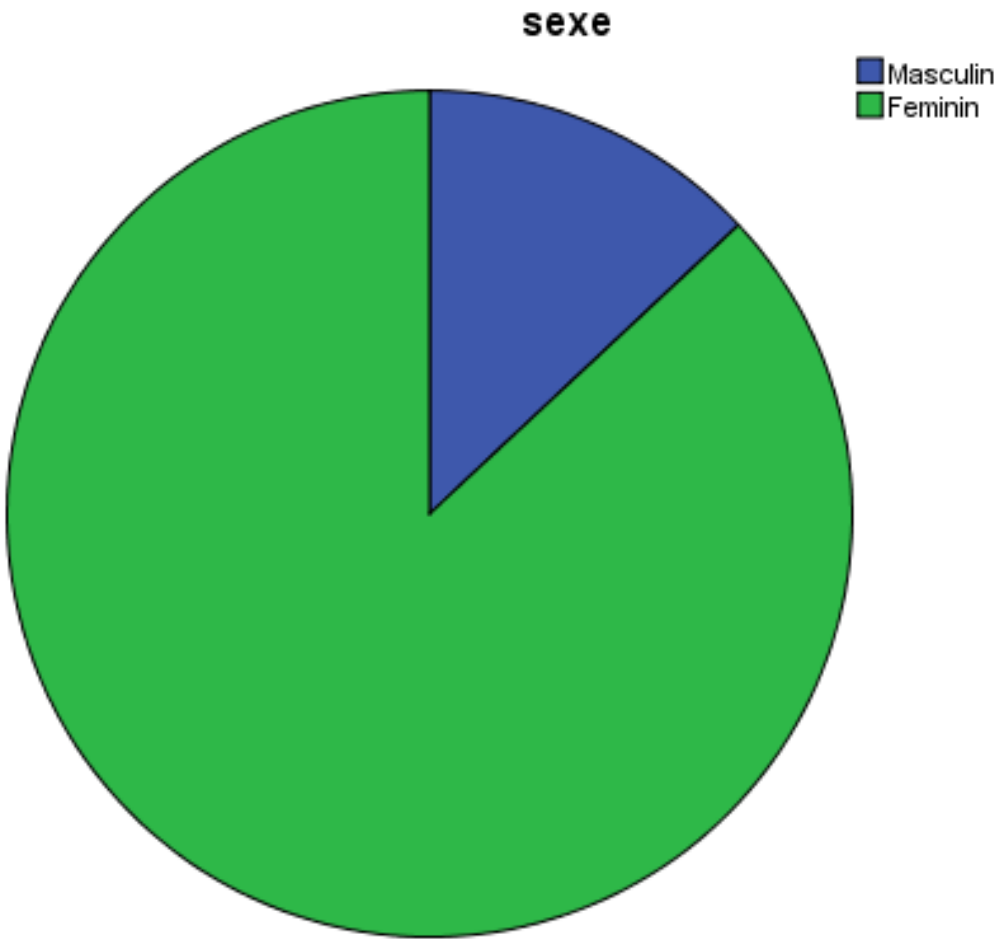


Figure31 : Représentation selon le sexe des patients NMOSD

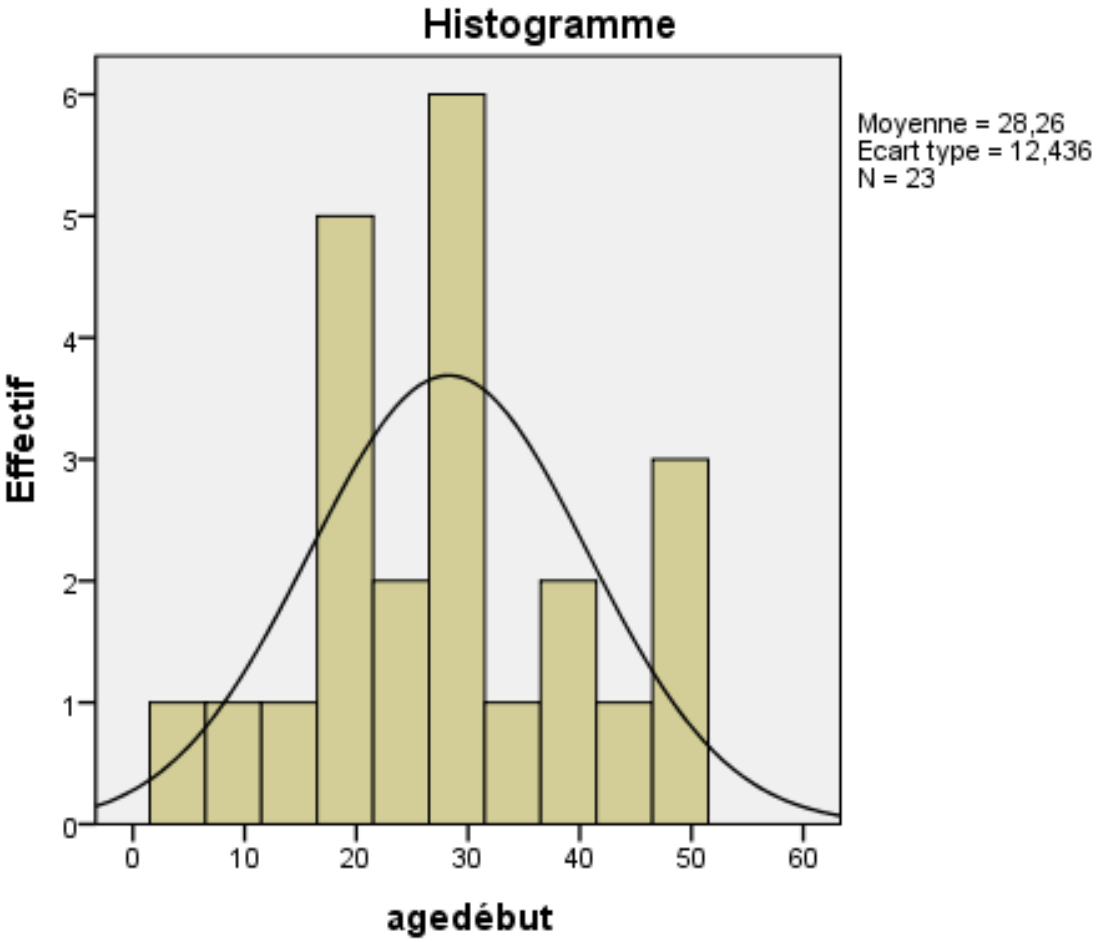
2.1.2. Répartition des selon l'âge de début de la maladie

La moyenne d'âge chez nos patients NMOSD était de 28.26ans, avec un écart type de 12.43, et des extrêmes d'âge de 4ans et 50 ans.

Si on excluait les cas pédiatriques, cette moyenne passait à 31.05 ans.

agedébut

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	4	1	4,3	4,3	4,3
	11	1	4,3	4,3	8,7
	14	1	4,3	4,3	13,0
	18	1	4,3	4,3	17,4
	19	2	8,7	8,7	26,1
	20	2	8,7	8,7	34,8
	22	1	4,3	4,3	39,1
	23	1	4,3	4,3	43,5
	27	1	4,3	4,3	47,8
	29	2	8,7	8,7	56,5
	30	2	8,7	8,7	65,2
	31	1	4,3	4,3	69,6
	33	1	4,3	4,3	73,9
	40	1	4,3	4,3	78,3
	41	1	4,3	4,3	82,6
	45	1	4,3	4,3	87,0
	47	1	4,3	4,3	91,3
	48	1	4,3	4,3	95,7
	50	1	4,3	4,3	100,0
	Total	23	100,0	100,0	



Statistiques descriptives

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
agedébut	20	18	50	31,05	10,655
N valide (listwise)	20				

Figure32 : Répartition des patients NMOSD selon l'âge de début de la maladie

2.2. Caractéristiques cliniques des patients NMOSD

2.2.1. La névrite optique chez les patients NMOSD

21 patients NMOSD sur 23 avaient présenté une NOI, soit 91.3%.

La NOI était présente chez 92.3% des patients AQP4+, chez 50% des patients MOG+ et chez 100% des patients double séronégatifs.

névriteoptique

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Oui	21	91,3	91,3	91,3
	Non	2	8,7	8,7	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

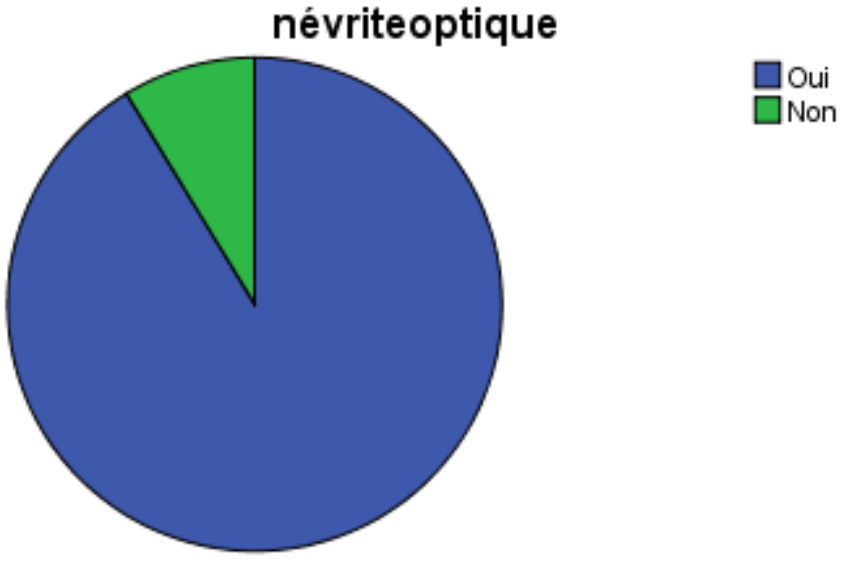


Figure33 : Répartition selon la prévalence de la neuropathie optique chez les patients NMOSD

La névrite optique chez les patients NMOSD

13 patients (61.9%) avaient une NOI unilatérale, 6 patients (28.6%) avaient une NOI bilatérale, alors que deux patients (9.5%) avaient une NOI à bascule.

latéralité

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Unilatérale	13	61,9	61,9	61,9
	Bilaterale	6	28,6	28,6	90,5
	à bascule	2	9,5	9,5	100,0
	Total	21	100,0	100,0	

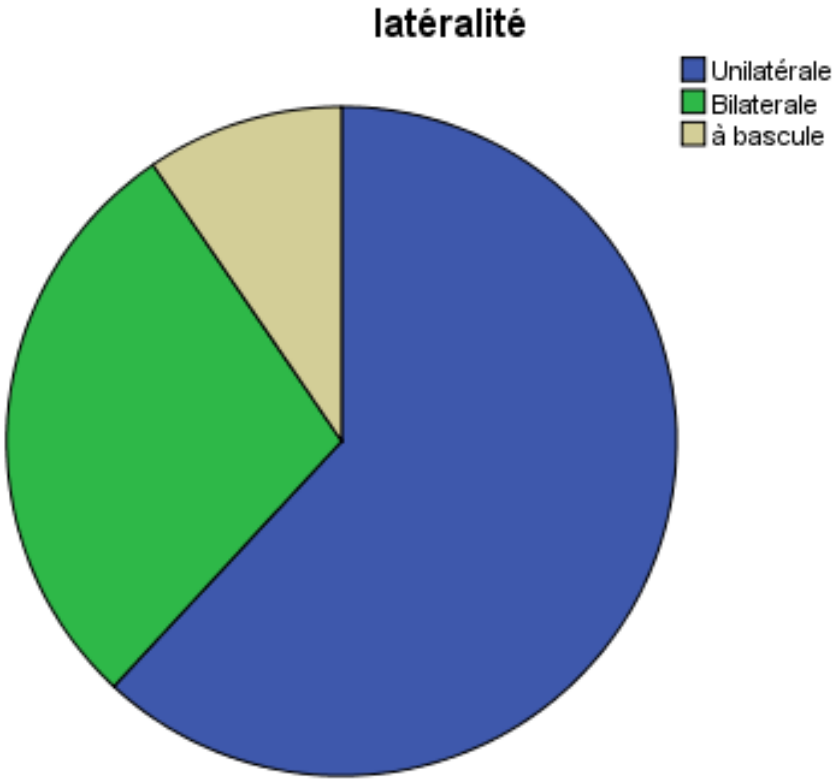


Figure34 : : Répartition selon la latéralité de la neuropathie optique

2.2.2. La myélite aigue étendue chez nos patients NMOSD

17 patients, soit près de 74% des cas NMOSD présentaient une myélite aigue étendue. Aucun des patients AQP4 positif ne présentait de tableau clinique de myélite non étendue à l'IRM, tandis qu'une patiente montrait des lésions courtes de myélite à l'IRM (silencieuses) sans expression clinique concomitante ou passée.

myélite

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Oui	17	73,9	73,9	73,9
	Non	6	26,1	26,1	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

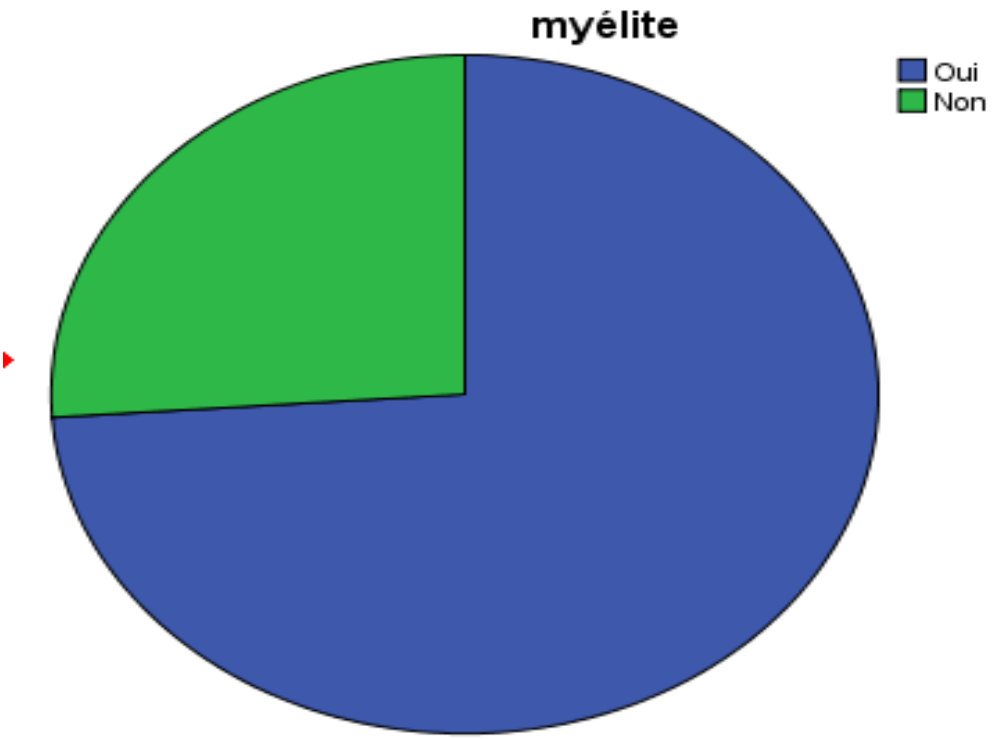


Figure 35 : Myélite aigue étendue chez les patients NMOSD

2.2.3. Syndrome de l'Aréa postrema chez les patients NMOSD

Le syndrome de l'aréa postrema avec un tableau de nausées ou de vomissements incoercibles ou de hoquet reste rare chez nos patients NMOSD,

il ne représente que 13% des cas, il a été retrouvé exclusivement chez les patients AQP4+ :

2 cas de nausées, vomissements incoercibles

1 cas de hoquet incoercibles

SdAreapostrema

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	oui	3	13,0	13,0	13,0
	Non	20	87,0	87,0	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

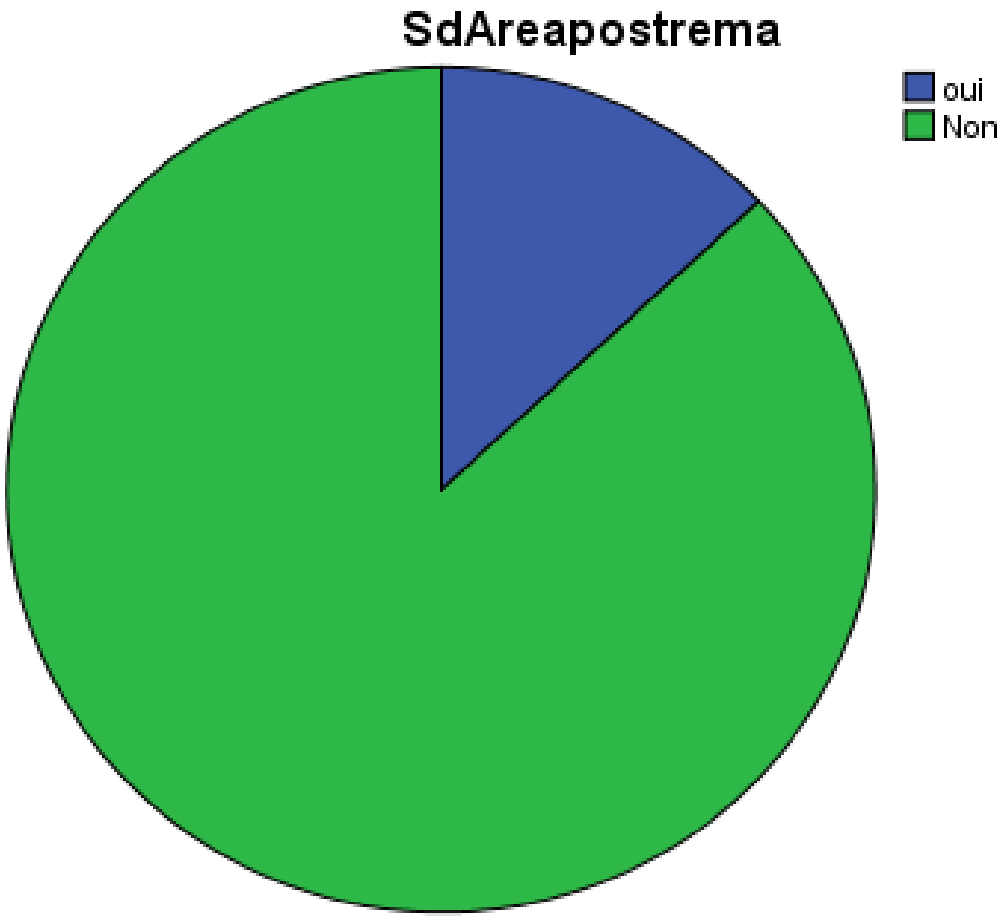


Figure36 : syndrome de l'aréa postrema chez les patients NMOSD

2.2.4. Répartition des patients NMOSD selon le nombre de poussées

15 patients, soit deux tiers des patients environs (65.2%) ont présenté deux poussées durant leur maladie, 5 patients (21.7%) ont présenté trois poussées alors que 3 patients (13%) n'en ont présenté qu'une seule.

Une patiente parmi ces derniers, avait présenté, à l'âge de 11 ans, une forme monophasique, optico médullaire anti AQP4 positive (testée tardivement) sans récidive avec un recul de 12 années.

Il est à noter que tous ces patients, sauf une, ont présenté des récidives en dehors de tout traitement de fond (soit que le patient ne répondait pas aux critères diagnostiques dès le premier évènement clinique, ou qu'il n'ait pas consulté suite à un symptôme minime: flou visuel modéré ou troubles sensitifs régressifs), et n'ont plus montré de récidive dès la mise en route de ce dernier.

Une seule patiente a présenté une poussée (NOI bilatérale sévère) sous traitement de fond (rituximab), il s'agit de la patiente avec lupus érythémateux systémique associé, cette récidive coïncidait avec la diminution de la dose de corticoïdes par voie orale.

Une autre patiente avec atteinte optico-médullaire, séropositive à l'anti-AQP4 avait présenté une poussée à huit mois de sa dernière perfusion de rituximab (ne s'étant pas présentée à son RDV de 6 mois), cette rechute n'a pas été considérée comme survenant sous traitement, et dénotait de l'efficacité du traitement instauré.

Il n'y avait pas de différence entre le nombre moyen des poussées entre patients AQP4+ et AQP4 -, selon le test de Student (P=0.721), ni entre les patients MOG+ et MOG – (P=1)

nombrePoussées

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	3	13,0	13,0	13,0
	2	15	65,2	65,2	78,3
	3	5	21,7	21,7	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

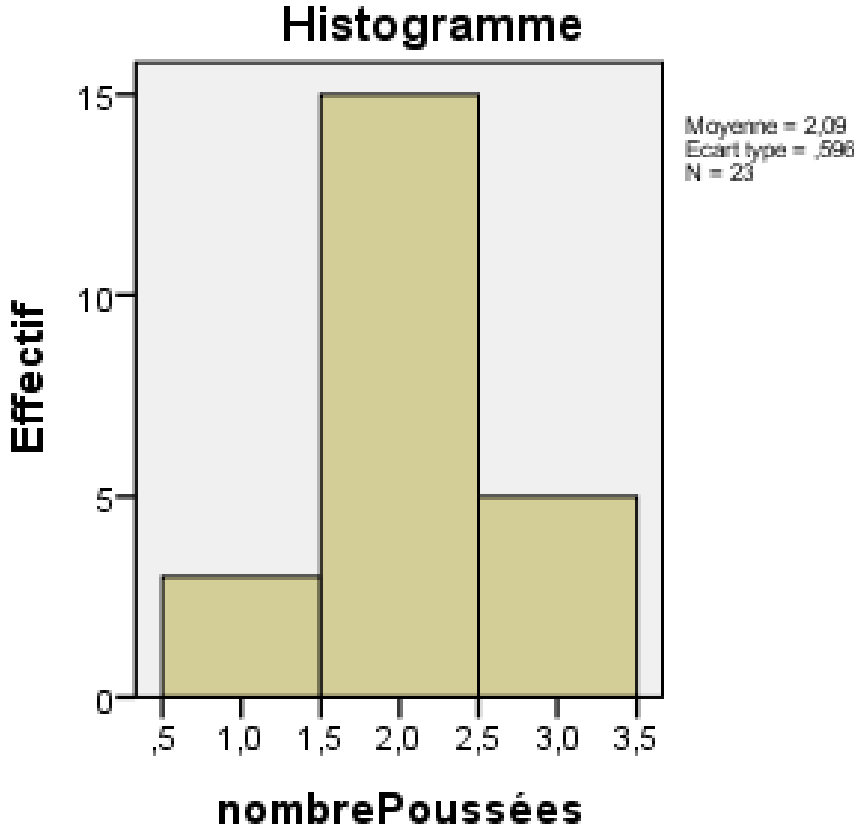


Figure37 : Répartition des patients NMOSD selon le nombre de poussées

2.2.5. Intervalle entre les deux premières poussées chez le patients NMOSD

20 patients NMOSD sur 23 avaient présenté au moins deux poussées, avec un suivi moyen de 43 mois (min :5 – max : 144).

L'intervalle moyen entre les deux premières poussées chez nos patients avec NMOSD était de 26.95 mois, variant entre 3 et 120 mois.

Chez les patients AQP4+, cet intervalle était de 12.93 mois.

intervallepoussées

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	3	3	15,0	15,0	15,0
	4	1	5,0	5,0	20,0
	5	1	5,0	5,0	25,0
	6	1	5,0	5,0	30,0
	8	1	5,0	5,0	35,0
	9	1	5,0	5,0	40,0
	12	1	5,0	5,0	45,0
	13	1	5,0	5,0	50,0
	16	1	5,0	5,0	55,0
	17	1	5,0	5,0	60,0
	20	1	5,0	5,0	65,0
	24	2	10,0	10,0	75,0
	36	1	5,0	5,0	80,0
	48	1	5,0	5,0	85,0
	60	1	5,0	5,0	90,0
	108	1	5,0	5,0	95,0
	120	1	5,0	5,0	100,0
	Total	20	100,0	100,0	

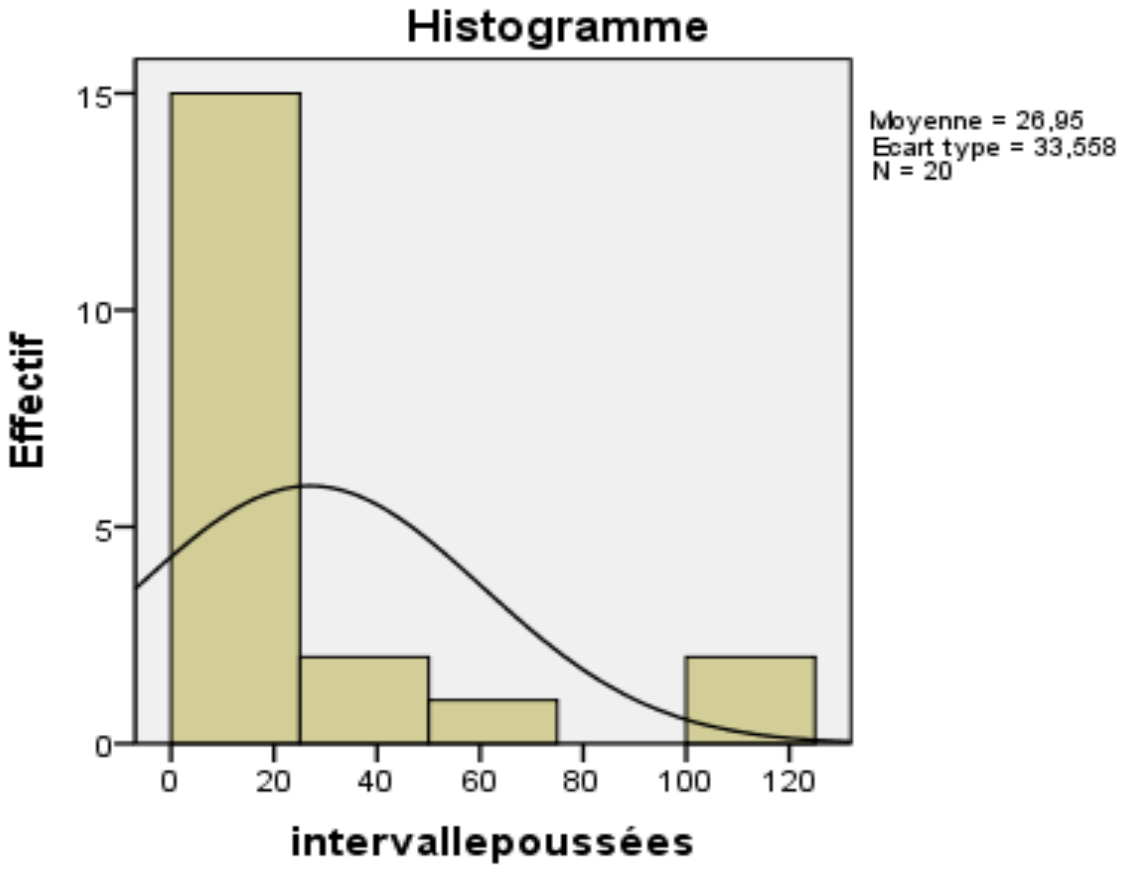


Figure38 : Répartition selon l'intervalle entre les deux premières poussées

2.2.6. Maladies autoimmunes associées chez les patients NMOSD

05 des 23 patients (21.7%) NMOSD présentaient une association à une maladie auto-immune, il s'agissait de cas de thyroidite autoimmune, de diabète de type I, de lupus érythémateux systémique, un déficit en facteur V de la coagulation d'origine auto-immune et d'une maladie de Crohn.

Cette association était plus fréquente chez les patients AQP4 + (30.7%) que chez les patients AQP4 – (12.5%).

Il est à noter qu'aucun de nos patients n'avait présenté une situation de NMOSD paranéoplasique.

autoimmunitéassociée

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Oui	5	21,7	21,7	21,7
	Non	18	78,3	78,3	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

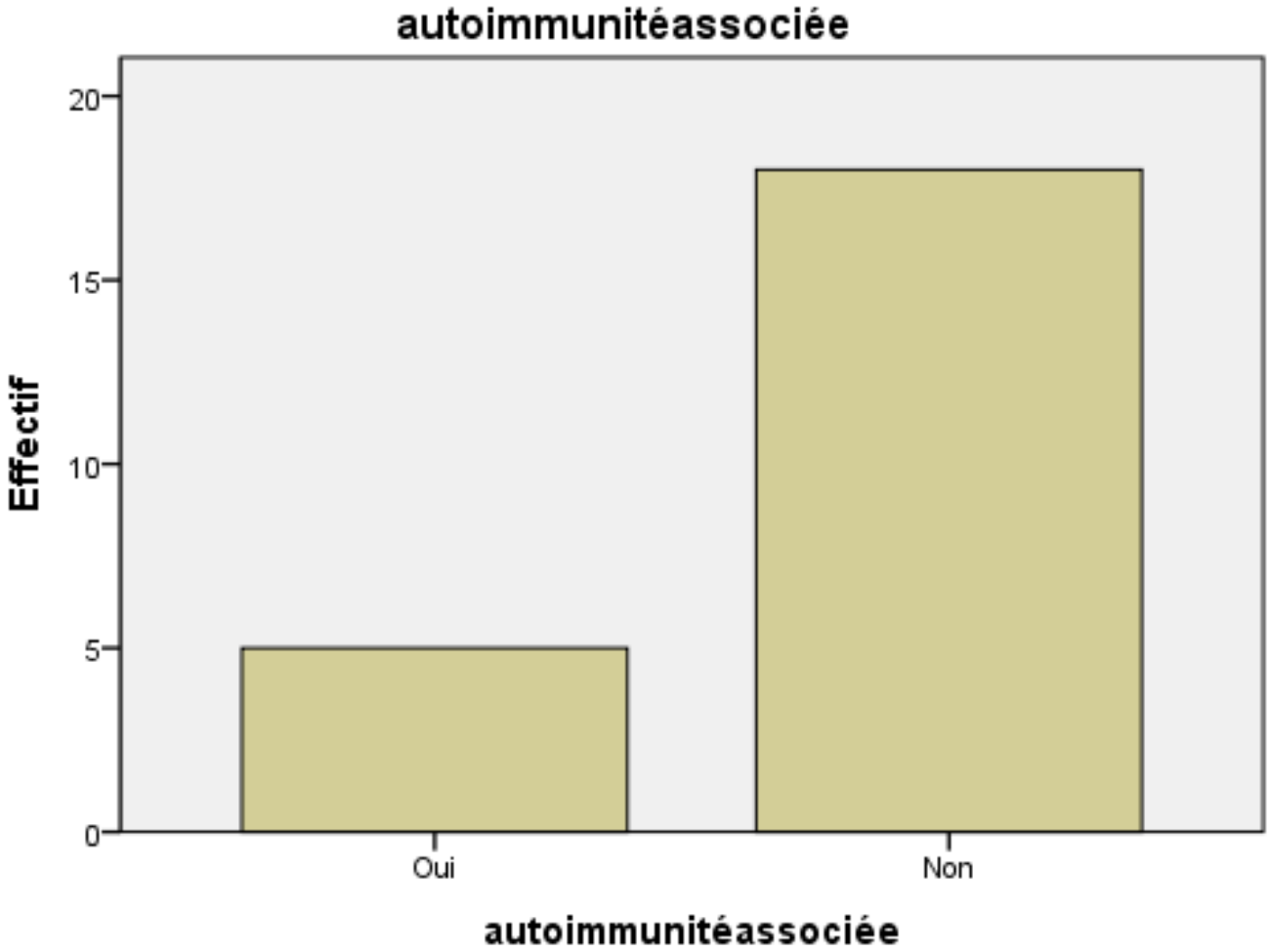


Figure 39: Répartition des patients NMOSD selon la présence d'une auto-immunité associée

2.3. Caractéristiques biologiques des patients NMOSD

2.3.1. **Patients NMOSD séropositifs à l'anticorps anti-AQP4**

Parmi 23 patients NMOSD, 13 étaient AQP4 séropositifs, soit 56.5% des cas.

9 patients (39.1%) étaient séronégatifs à l'anticorps anti AQP4.

Une seule patiente (4.3%) appartenant à la partie rétrospective de l'étude, avait un statut sérologique anti AQP4 inconnu.

AcAntiAQP4

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Negatif	9	39,1	39,1	39,1
	Positif	13	56,5	56,5	95,7
	inconnu	1	4,3	4,3	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

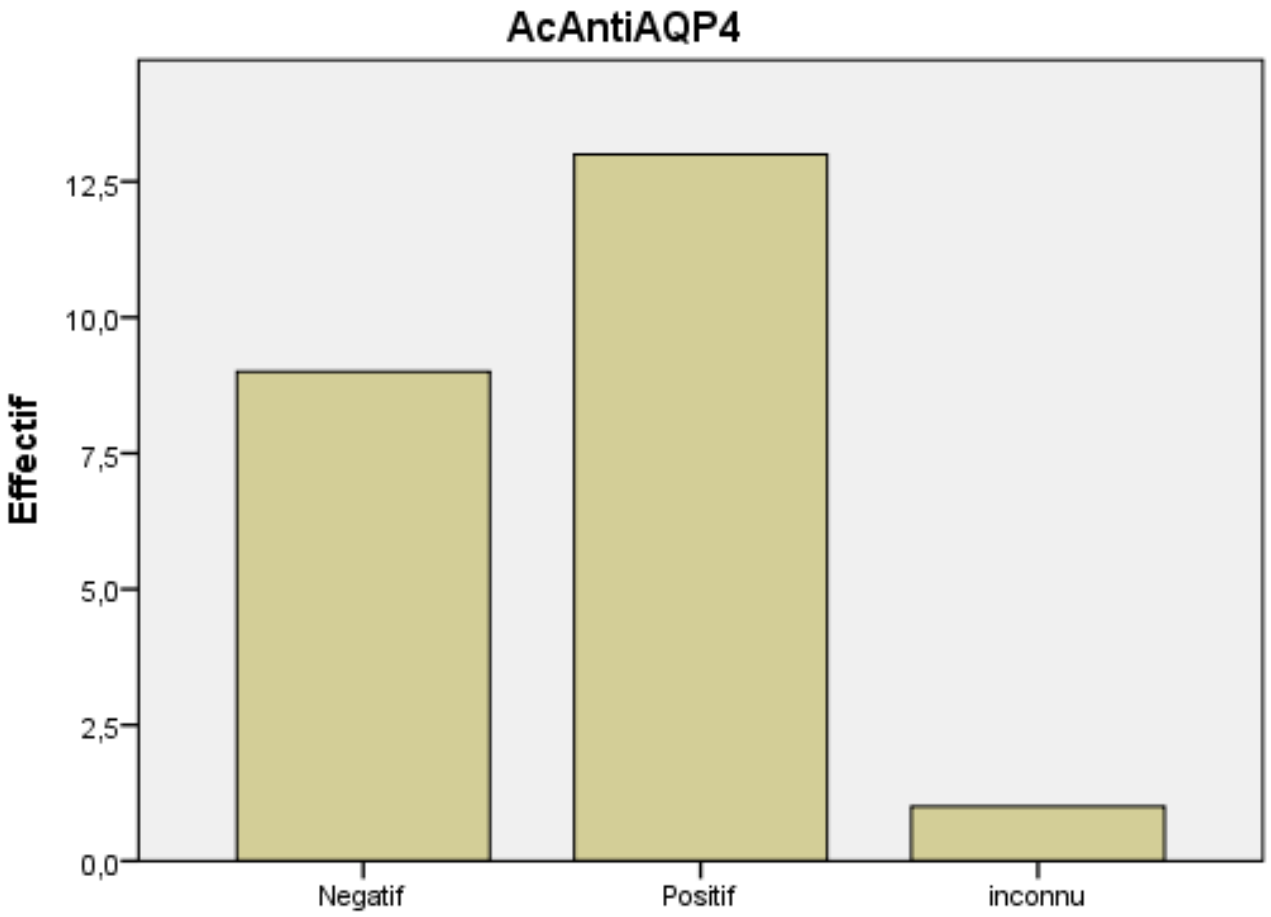


Figure40 : Séropositivité à l'anticorps anti AQP4 chez les patients NMOSD

2.3.2. Patients NMOSD séropositifs à l'anticorps anti-MOG

Deux patientes NMOSD sur 23, avaient une sérologie anti-MOG positive.

Il s'agissait de deux filles âgées de 4 et 14 ans au moment du premier épisode de leur maladie.

La première patiente avait présenté un tableau de myélite étendue avec aspect de syringomyélie, suivi deux années plus tard d'une atteinte du tronc cérébral, s'étant manifestée par un syndrome cérébelleux.

La deuxième patiente avait présenté un tableau de NOI sévère avec lésions cérébrales, suivi une année plus tard par la survenue d'une myélite étendue.

8 patients restaient doublement séronégatifs.

AcAntiMOG

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Negatif	17	73,9	73,9	73,9
	positif	2	8,7	8,7	82,6
	inconnu	4	17,4	17,4	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

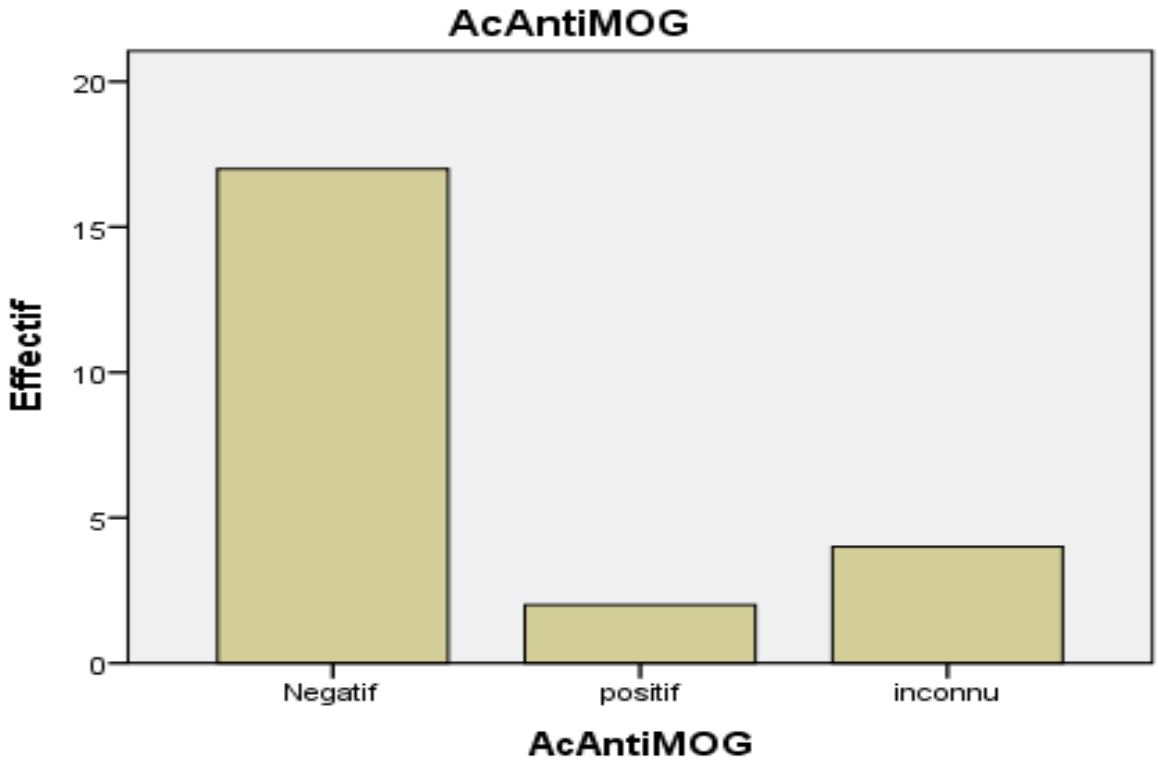


Figure41 : Séropositivité à l'anticorps anti MOG chez les patients NMOSD

2.3.3 Les bandes oligoclonales dans le LCR des patients NMOSD

L'analyse du LCR de nos patients NMOSD montrait la présence de bandes oligoclonales (BOC) chez 26.1% de nos patients tous statuts sérologiques confondus (AQP4 +, MOG + ou doublement séronégatifs).

L'étude du LCR n'a pu être documentée chez 3 patients, il s'agissait soit de patients appartenant à la partie rétrospective de l'étude ou de patients provenant d'autres centres hospitaliers.

Chez les patients AQP4+, les BOC étaient présentes dans 15.4% des cas, négatives dans 61.5% des cas et inconnues dans 23.1% des cas.

Deux patientes âgées de moins de 18 ans, étaient séronégatives à l'AQP4, positives à l'anticorps anti MOG avaient des BOC dans le LCR.

Les BOC étaient présentes chez deux patients (28.5%) sur 8, doublement séronégatifs (à l'anticorps anti AQP4 et anti MOG).

BOC

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Oui	6	26,1	26,1	26,1
	Non	14	60,9	60,9	87,0
	inconnue	3	13,0	13,0	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

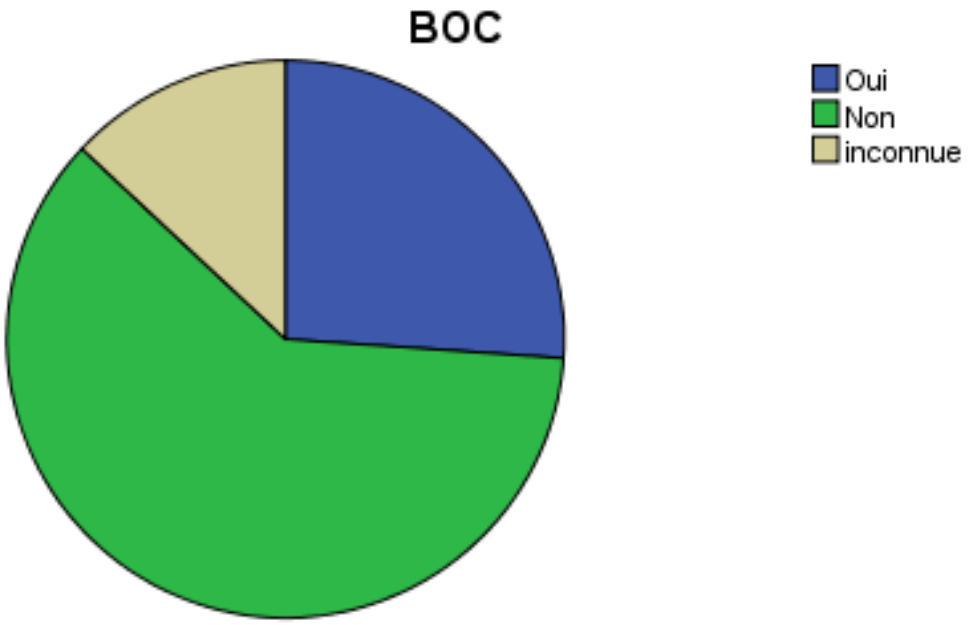


Figure42 : profil des BOC dans le LCR des patients NMOSD

2.4. Caractéristiques radiologiques des lésions des patients NMOSD

2.4.1. Topographie de l'atteinte du nerf optique à l'IRM chez les patients NMOSD

A l'IRM, les patients NMOSD avec NOI, montraient un hypersinal T2 et T2 Flair étendu, prédominant sur la portion intraorbitaire du nerf optique atteint dans 13 cas (61.9%), sur la partie intra-canalaire du nerf optique dans 5 cas (23.8%), et sur le chiasma dans deux cas (9.5%).

Chez les patients AQP4+, ces taux étaient respectivement de 66.7%, 25% et 8.3%.

TOPOdeLésionNO

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Intra orbitaire	13	61,9	65,0	65,0
	Inra canalaire	5	23,8	25,0	90,0
	Chiasma	2	9,5	10,0	100,0
	Total	20	95,2	100,0	
Manquante	Système manquant	1	4,8		
Total		21	100,0		

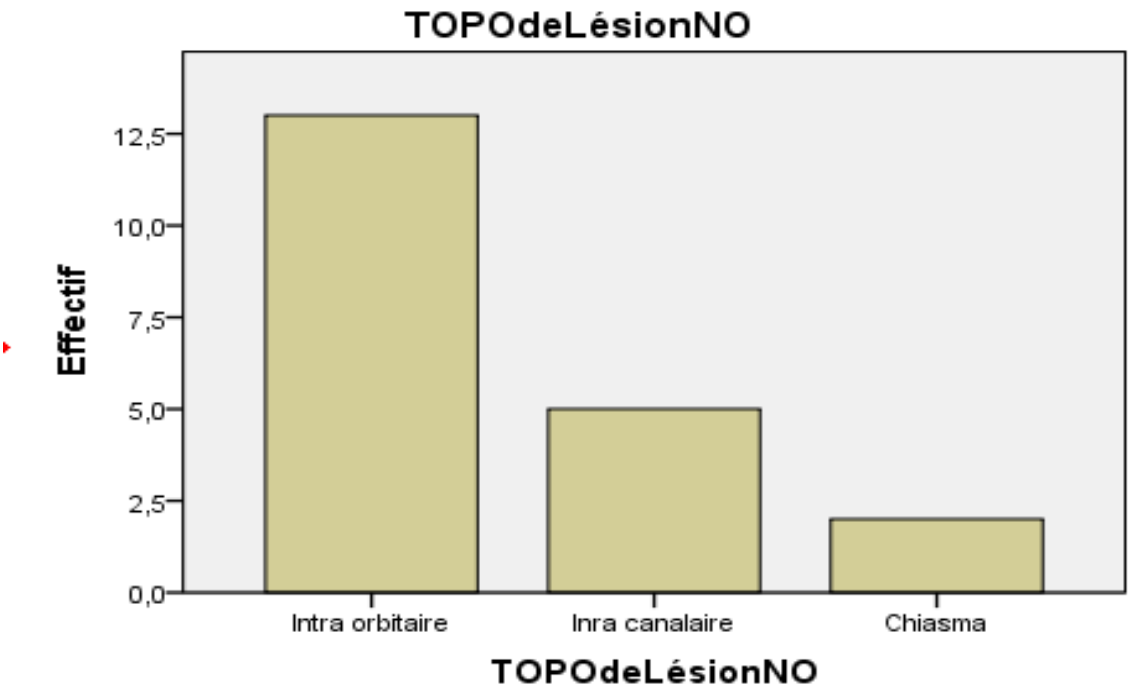


Figure43 : Topographie de l'atteinte sur le nerf optique à l'IRM chez les patients NMOSD

2.4.2. Prise de gadolinium au niveau du nerf optique à l'IRM chez les patients avec névrite optique

La prise de gadolinium au niveau des nerfs optiques au cours de leur atteinte dans le NMOSD était présente chez 9 patients, soit 42.9% des cas.

GADONO

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Absent	12	57,1	57,1	57,1
	Présent	9	42,9	42,9	100,0
	Total	21	100,0	100,0	

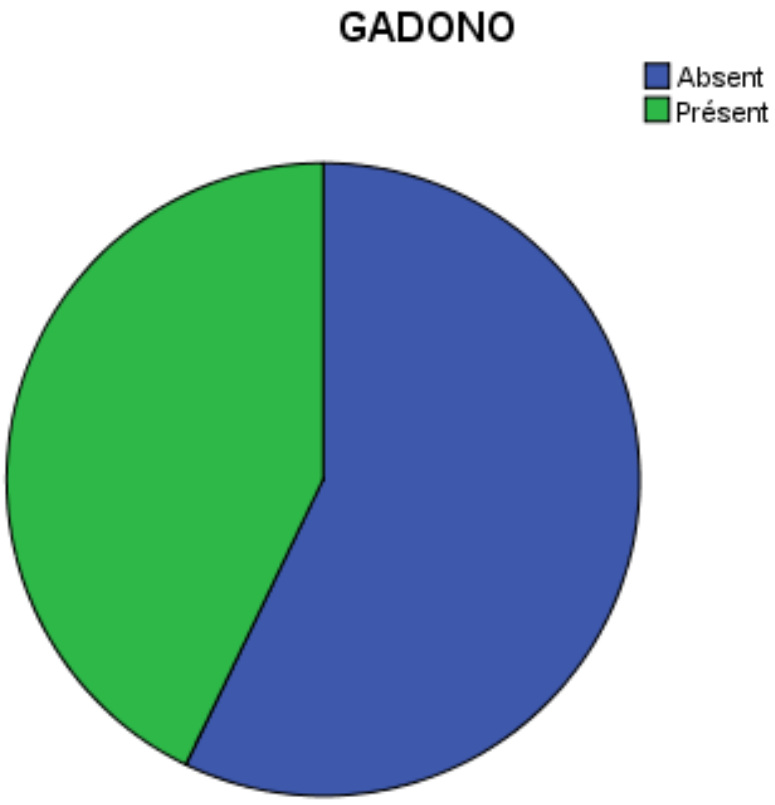


Figure44 : Rehaussement au gadolinium des nerfs optiques atteints chez les patients NMOSD à l'IRM

2.4.3. Topographie de la lésion médullaire à l'IRM

La région cervicale médullaire semble être la zone de prédilection de l'atteinte inflammatoire au cours du NMOSD chez nos patients.

La lésion était limitée à la moelle cervicale chez 8 patients (47%), elle était cervico-dorsale chez 7 patients(41.2%), dorsale chez un seul patient (5.9%) et panmédullaire chez une patient, soit 5.9% des cas.

Bien que l'atteinte médullaire basse fut décrite dans les formes anti-MOG positive, nous n'avons pas constaté cet aspect clinico-radiologique dans nos formes MOG positive.

MEtopo

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	cervicale	8	47,1	47,1	47,1
	dorsale	1	5,9	5,9	52,9
	cervicodorsale	7	41,2	41,2	94,1
	panmédullaire	1	5,9	5,9	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

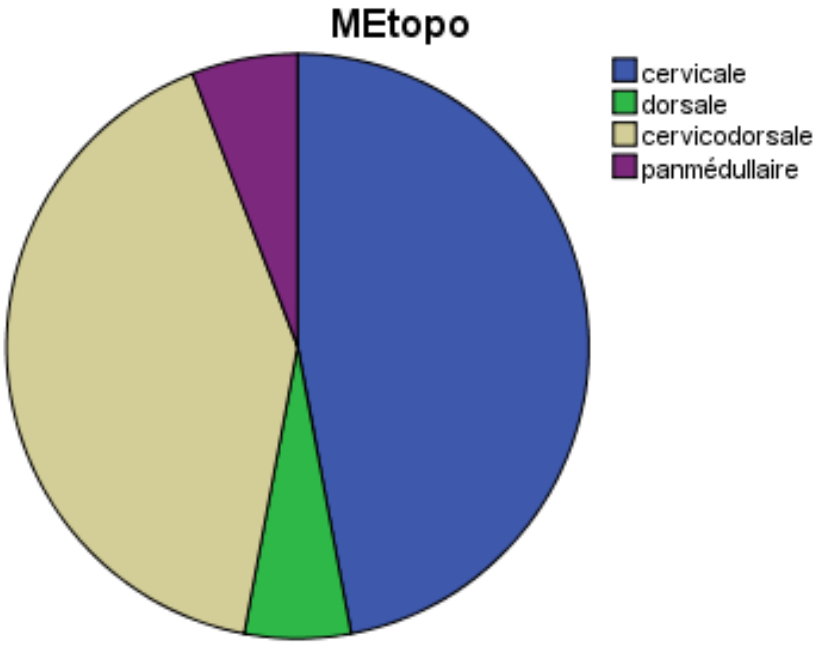


Figure45 : Topographie de la lésion médullaire à l'IRM chez les patients NMOSD

2.4.4. Rehaussement au gadolinium des lésions médullaires à l'IRM

La prise de gadolinium à l'IRM au niveau des lésions médullaires était présente chez 7 patients, soit dans 41.2% des cas.

A noter que l'IRM a révélé des anomalies à type de cavité syringomyelique chez une patiente MOG positive pédiatrique, et chez un cas, adulte doublement séronégatif.

GADOME

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Absent	10	58,8	58,8	58,8
	Present	7	41,2	41,2	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

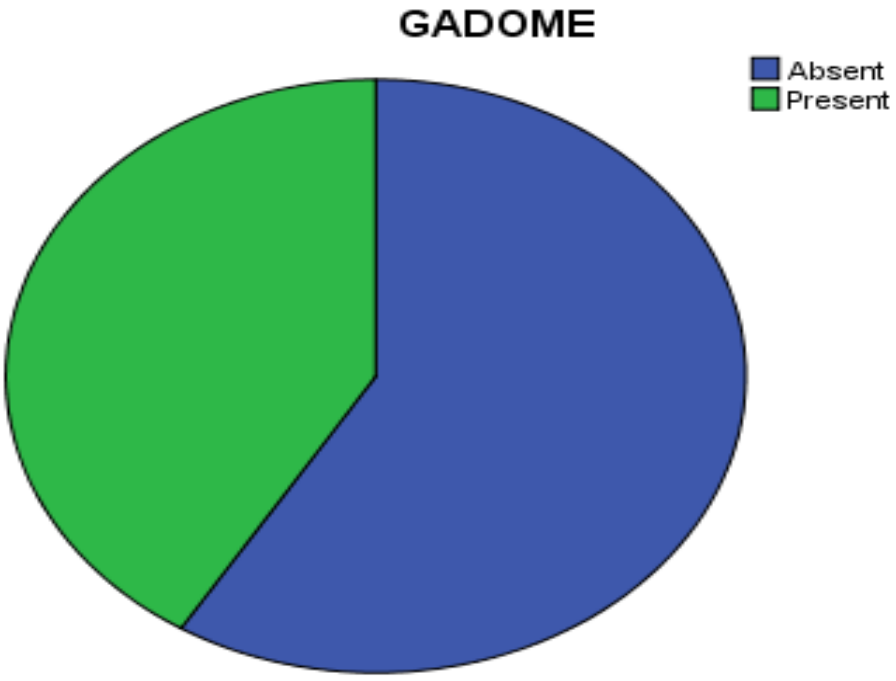


Figure46 : Rehaussement médullaire au gadolinium chez les patients NMOSD

2.4.5. Lésions cérébrales à l'IRM chez les patients NMOSD

Les lésions cérébrales sustentorielles étaient présentes à l'IRM chez 10 patients (43.5%) sur les 23 patients NMOSD.

Elles n'étaient présentes que chez 23.1% des patients AQP4+.

L'IRM cérébrale d'une patiente (4.3%) montrait une lésion hémisphérique étendue, évocatrice d'un spectre NMO, qui s'associait à une NOI sévère.

Le cervelet montrait des anomalies de signal à l'IRM chez 3 patientes (13%) (2 MOG+, 1AQP4+).

Les lésions du tronc cérébral étaient retrouvées chez 5 patients (21.7%) (4 AQP4+ et 1 MOG+). Elles étaient péri-aqueducales chez 3 patients.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Normale	13	56,5	56,5	56,5
	Anormale	10	43,5	43,5	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

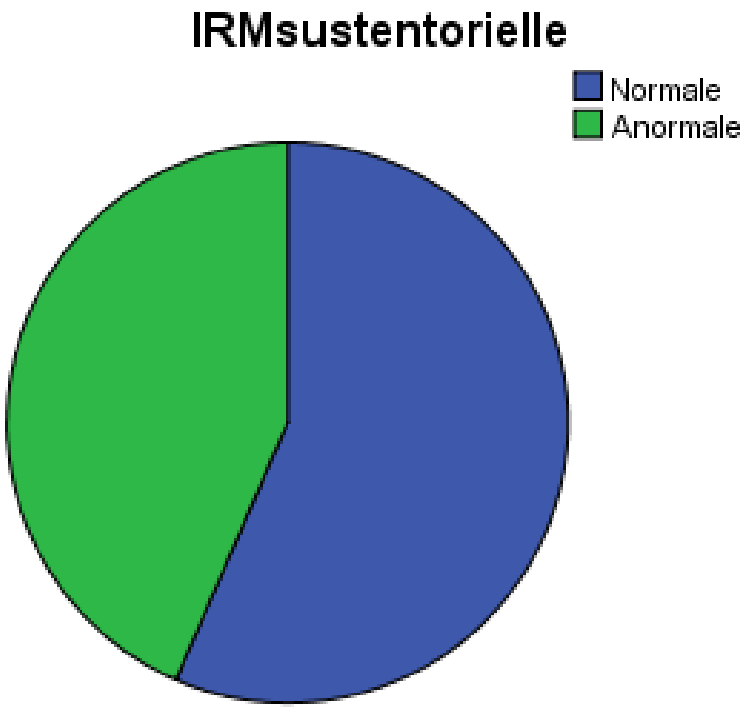


Figure47 : Lésions cérébrales sus-tentorielles chez les patients NMOSD

2.5. Profil thérapeutique des patients NMOSD

2.5.1. Traitement à la phase aigue des patients NMOSD

Tous les patients NMOSD avaient bénéficié de boli de solumédrol allant de 3 à 10 grammes, selon la gravité de l'atteinte clinique.

Le recours aux immunoglobulines intraveineuses s'est avéré nécessaire chez 7 patients (30.4%).

IgIV

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Oui	7	30,4	30,4	30,4
	Non	16	69,6	69,6	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

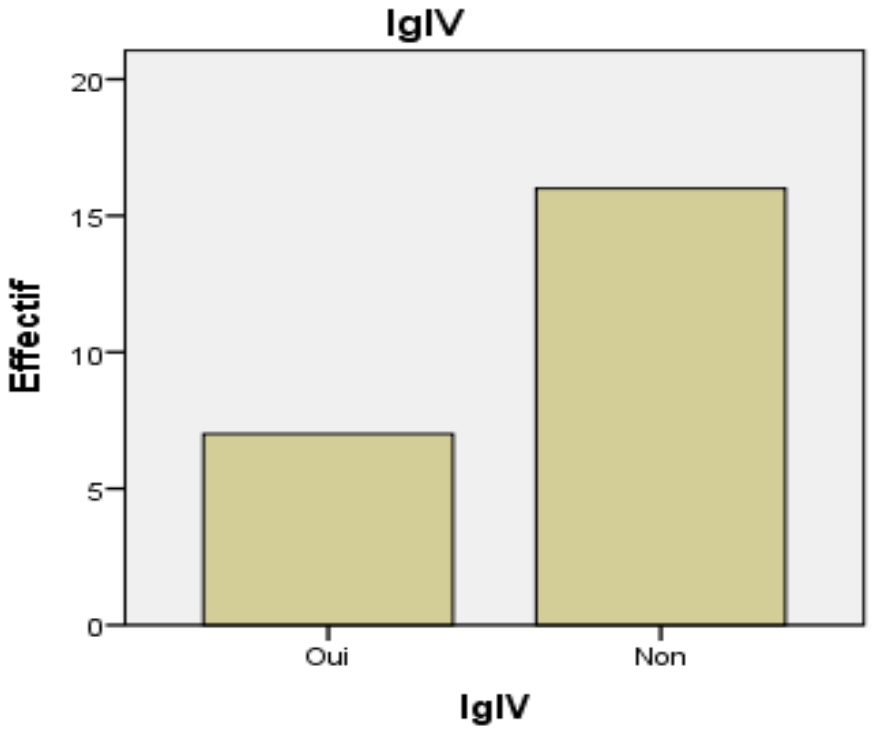


Figure48 : usage des immunoglobulines intraveineuses au cours du traitement à la phase aigue des patients NMOSD

Des échanges plasmatiques ont été effectués chez 10 patients sur 23 soit 43.5 des cas.

plasmaph

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Oui	10	43,5	43,5	43,5
	Non	13	56,5	56,5	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

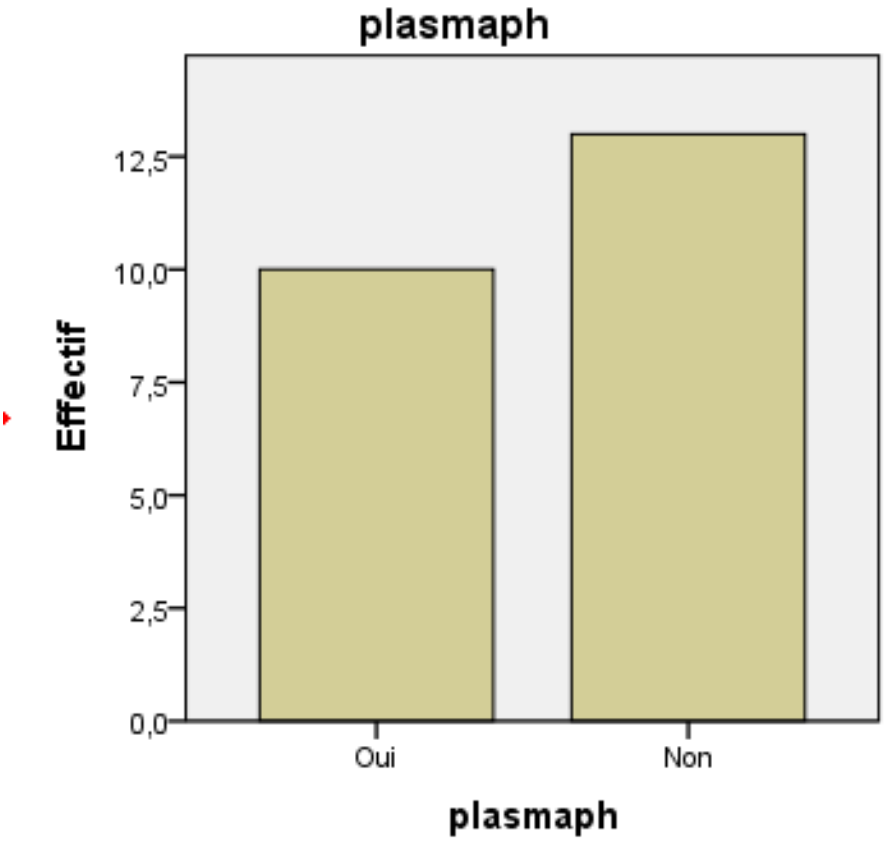


Figure49 : recours aux échanges plasmatiques au cours du traitement à la phase aigue des patients NMOSD

2.5.2. Traitements de fond chez les patients NMOSD

10 patients sur 23 (43.5%) étaient mis sous rituximab d'emblée, un traitement par azathioprine (Imurel) a été proposé chez 6 patients (26.1%), et par mycophénolate mofétil (Cellcept) chez 3 patients (13%). 2 patients (8.7%) avaient reçu un traitement par cyclophosphamide (Endoxan), avant d'etre remis sous rituximab.

Deux patientes cependant ne sont sous aucun traitement de fond, il s'agissait de la patiente AQP4+ (actuellement agéé de 23 ans), ayant présenté une NMO monophasique à l'àge de 11 ans sans récidive durant 12 années, et qui n'a accepté aucun traitement après avoir présenté une pancytopénie sous azathioprine. La deuxième patiente, actuellement àgée de 6 ans MOG+, qui a présenté deux épisodes à deux ans d'intervalle avec récupération totale.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Imurel	6	26,1	28,6	28,6
	Cellcept	3	13,0	14,3	42,9
	Rituximab	10	43,5	47,6	90,5
	Endoxan	2	8,7	9,5	100,0
	Total	21	91,3	100,0	
Manquante	Système manquant	2	8,7		
Total		23	100,0		

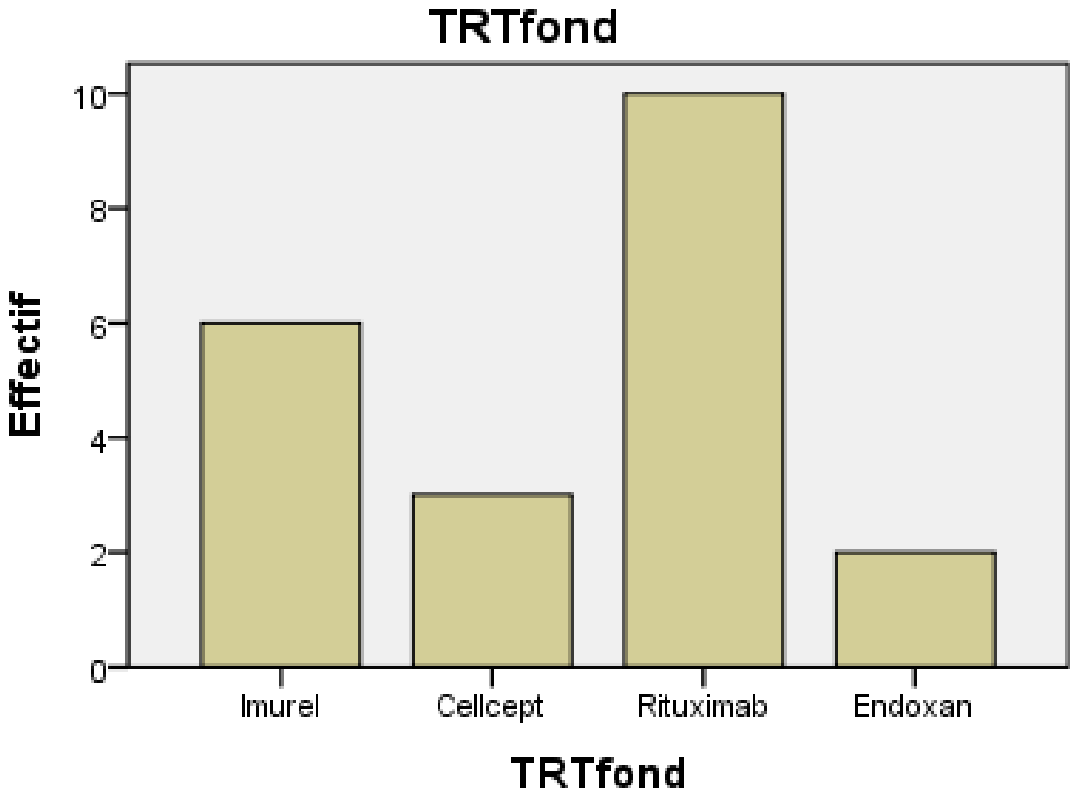


Figure50: Répartition des patients NMOSD selon le traitement de fond instauré

2.6. Profil évolutif clinique des patients NMOSD

2.6.1. Degré de sévérité de l'atteinte visuelle chez les patients NMOSD

Acuité visuelle de départ

L'acuité visuelle moyenne des patients NMOSD ayant présenté une neuropathie optique, était de 2.9/10 à la phase aigüe avec un écart –type à 2.606.

47.6% de ces patients avaient une acuité visuelle de départ inférieure ou égale à 1/10.

Chez4 patients (19%), la vision était limitée à une perception lumineuse ou à « compte les doigts » à un mètre.

AcuitéVisuelledédépart

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	0	4	19,0	19,0	19,0
	1	6	28,6	28,6	47,6
	3	3	14,3	14,3	61,9
	4	2	9,5	9,5	71,4
	5	2	9,5	9,5	81,0
	6	1	4,8	4,8	85,7
	7	2	9,5	9,5	95,2
	8	1	4,8	4,8	100,0
	Total	21	100,0	100,0	

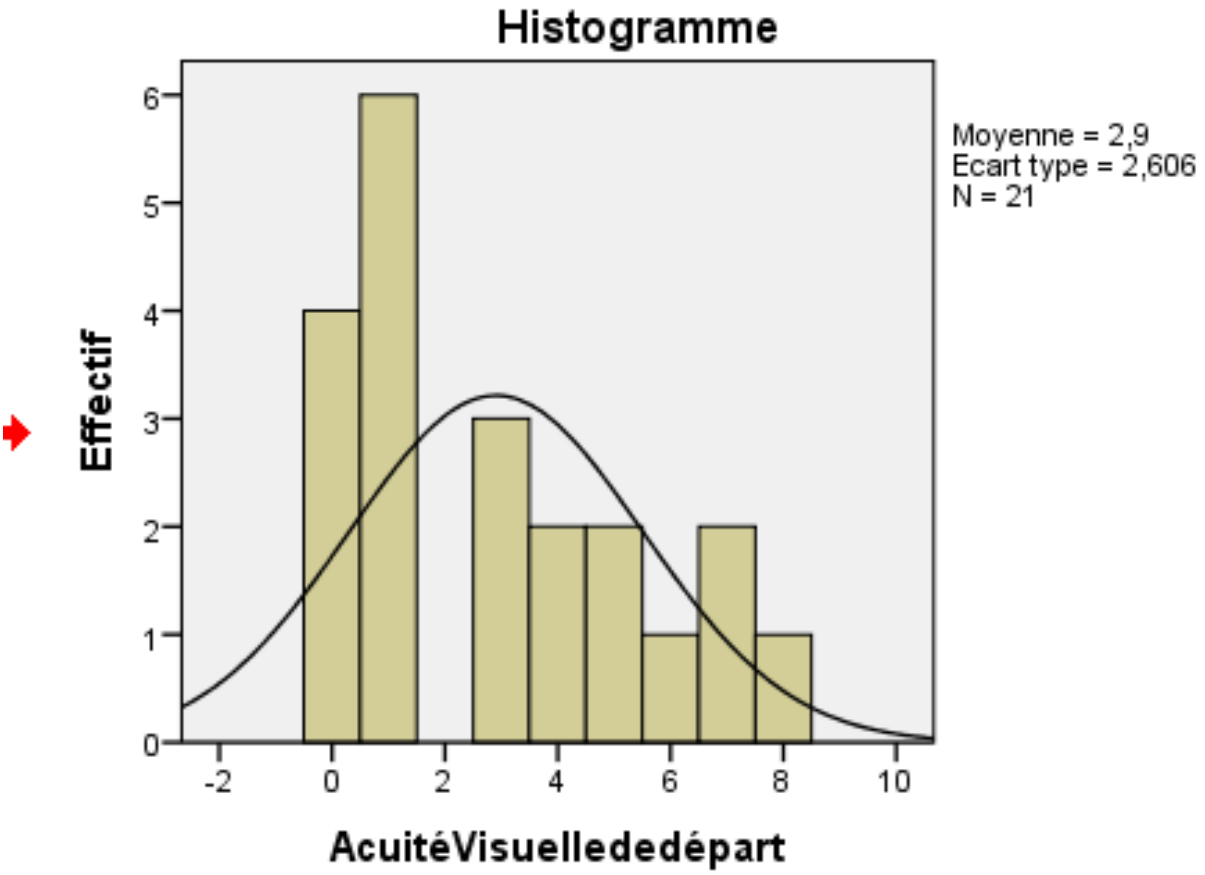


Figure51 : Degré de sévérité de l'atteinte visuelle de départ chez les patients NMOSD

Degrés de sévérité de l'atteinte visuelle chez les patients NMOSD

Acuité visuelle résiduelle

L'acuité visuelle moyenne résiduelle (persistante à 6 mois), était évaluée à 3.57/10 chez nos patients NMOSD avec atteinte optique, avec un écart-type à 3.472.

7 patients (33.3%) gardaient une AV inférieure à 1/10, et 11 patients (52.4%) avaient une AV inférieure à 3/10.

Il n'y avait pas de différence entre l'acuité visuelle résiduelle moyenne chez les patients NMOSD AQP4+ (3.67/10) comparée à celle retrouvée chez les patients NMOSD AQP4 – (3.62/10) selon le test de Student (p=0.549).

Chez les patients NMOSD MOG+, l'acuité visuelle résiduelle moyenne était de 6/10.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	0	7	33,3	33,3	33,3
	1	2	9,5	9,5	42,9
	2	2	9,5	9,5	52,4
	5	3	14,3	14,3	66,7
	6	1	4,8	4,8	71,4
	7	2	9,5	9,5	81,0
	8	2	9,5	9,5	90,5
	9	2	9,5	9,5	100,0
	Total	21	100,0	100,0	

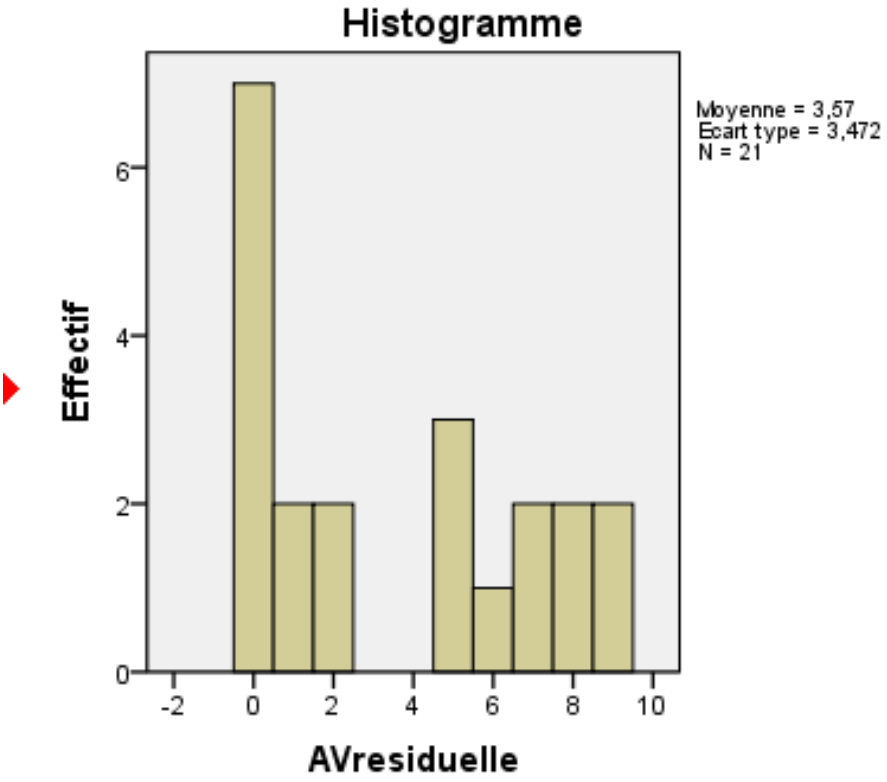


Figure52 : Acuité visuelle résiduelle moyenne chez les patients NMOSD

2.6.2. Handicap moteur résiduel chez les patients NMOSD

L'EDSS moyen calculé chez tous les patients NMOSD était de 3.13.

L'EDSS résiduel moyen chez les patients ayant présenté une myélite aigue, au nombre de 17, était de 3.59, avec un écart-type de 2.09 et des valeurs maximales de 0 et 8.

69.6% des patients avaient un EDSS inférieur ou égal à 3.

L'EDSS moyen était à 4.13 chez les patients AQP4+, à 1 chez les patients MOG+, et à 3 chez les patients doublement séronégatifs, ayant présenté une myélite.

Il n'y avait pas de différence entre les EDSS moyens des patients AQP4+ et AQP4 – selon le test de Student (p=0,513)

Ce degrès d'handicap relativement modéré, semblait lié à plusieus facteurs individuels, tel que la prédominance des symptomes senstifs de la myélite sur les symptomes moteurs chez certains patients, un délai court d'hospitalisation et de traitement, la combinaison de plusieurs thérapeutiques à la phase aigüe, tels que boli de solumédrol et échanges plasmatiques.

		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	0	1	4,3	4,3	4,3
	1	4	17,4	17,4	21,7
	2	4	17,4	17,4	39,1
	3	7	30,4	30,4	69,6
	4	2	8,7	8,7	78,3
	5	2	8,7	8,7	87,0
	6	1	4,3	4,3	91,3
	7	1	4,3	4,3	95,7
	8	1	4,3	4,3	100,0
	Total	23	100,0	100,0	

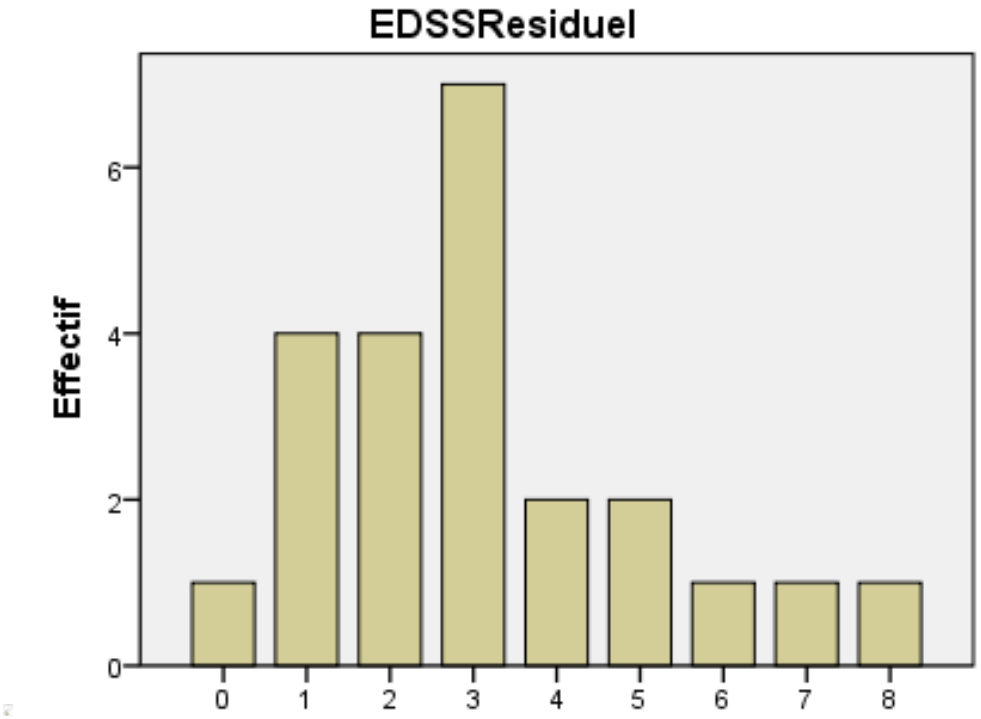


Figure53 : EDSS résiduel chez les patients NMOSD

2.6.3. Tableau comparatif des caractéristiques des patients NMOSD selon le statut sérologique

Caractéristiques des patients	NMOSD AQP4+	NMOSD MOG+	NMOSD séronégatifs
Nombre	13	2	8
Sexe ratioF/H	6.5 :1	2 :0	7 :1
Age de début	31.92	9	28.25
Autoummunité associée	30.7%	0	12.5%
Névrite optique	92.3%	50%	100%
Myélite	61.5%	100%	87.5%
Aréa postrema	23%	0	0
EDSS résiduel	4.13	1	3
Acuité visuelle résiduelle	3.67	6	3.62
BOC	15.4%	100%	28.5%

IV- Discussion :

Les cas de spectre de la neuromyélite optique ont été répertoriés dans diverses ethnies et dans différentes régions du monde. L'une des premières interrogations qui fut posée très tôt, concernait certaines formes optico-médullaires de sclérose en plaques au Japon, dans une région du monde ou la prévalence de la SEP était différente des populations caucasienne. Ces formes cliniques avaient un profil évolutif différent, et se sont avérées être des maladies du spectre NMO. De ce fait, en revoyant la faible à moyenne prévalence de la sclérose en plaques au Maghreb mais aussi la sévérité décrite du profil évolutif de nos SEP(130, 131), ne serait-il pas possible que l'on soit également devant des formes de NMOSD, dans certains cas? Ce fut l'une des questions ayant motivé ce travail, notamment dans son volet rétrospectif, tentant de soumettre nos patients déjà suivis pour maladies inflammatoires démyélinisantes (SEP ou autres) aux critères IPND 2015 pour le diagnostic du spectre NMO.

Le NMOSD représente un faible pourcentage de maladie démyélinisante chez les caucasiens (1–2%), mais une proportion beaucoup plus grande chez les Asiatiques (20–48%)(62).

La prévalence du NMOSD au sein des maladies inflammatoires démyélinisantes, retrouvée dans notre étude est de 1.9%, se rapprochant ainsi des prévalences retrouvées dans les populations caucasiennes. Il avait auparavant été suggéré que le NMOSD avait une prédilection ethnique pour les non blancs (10% des maladies démyélinisantes du SNC à Cuba contre 2% dans les pays à prédominance caucasienne à titre d'exemple) (35, 132-134).

Environ 15 à 57% des maladies démyélinisantes centrales chez les Afro-Américains, Japonais et Indiens étaient compatibles avec un NMOSD, alors que cette maladie constituait moins de 2% des maladies démyélinisantes du SNC chez les Caucasiens (133,

134). Des études plus récentes suggèrent que la prévalence de NMO chez les Caucasiens est plus élevée que ce que l'on croyait auparavant(25). Certaines études sont venues contredire les précédentes, puisque Cabrera-Gomez et Al. ont rapporté des taux de prévalence de 0,426 / 100 000 chez les cubains blancs et 0,691 / 100 000 chez les non-blancs cubains, ce qui indique une absence de différence majeure de prévalence du NMOSD dans diverses ethnies à Cuba(35). Dans une autre étude, la proportion du NMOSD dans les maladies démyélinisantes du SNC était 10 fois plus élevé en Martinique (16%) qu'à OlmstedCounty, aux USA, à prédominance caucasienne (1,4%) probablement en raison de la proportion plus élevée de Noirs, et plus faible en cas prototypique de SEP dans les régions tropicales(135).

De ce fait, l'ethnie de la population et la distance de l'équateur aideraient à déterminer le risque de base des NMOSD chez les patients avec maladie démyélinsante du SNC (20).

Pour notre population d'étude, et dans la mesure où elle a été scindée en 2 groupes selon que l'étude soit menée en rétrospectif ou en prospectif, ces taux deviennent très différents.

En effet, le taux de patients répondant aux critères IPND 2015 du NMOSD était de 0.5% sur la période rétrospective 2006-2014, ceci pouvant être expliqué par le manque de moyens diagnostiques à cette période, et l'impossibilité de reprendre beaucoup de ces patients à partir de l'année 2015 en vue d'un dosage des anticorps anti AQP4, car beaucoup de ces patients avaient été perdus de vue.

En outre, il faut rappeler que bon nombre de ses patients étaient déjà sous traitements immunosuppresseurs depuis des années notamment devant la récurrence de leurs troubles, ce qui pouvait fausser leurs résultats sérologiques.

A côté de cela, il est à signaler que certains dossiers de patients restaient peu informatifs, sur le plan de l'imagerie et de la biologie.

Les données de la partie prospective de l'étude, quant à elles, montrent un taux de patients répondant aux critères 2015 de 4.8%, dépassant ainsi, d'une part le taux global (2006-2017), et d'autre part les taux rapportés dans les populations caucasiennes.

Ceci serait dû à une meilleure connaissance des neurologues de cette maladie depuis ces dernières années, mais aussi à une meilleure disponibilité des moyens diagnostiques, notamment de l'imagerie, de l'immunologie (collaboration avec l'institut Pasteur d'Algérie), un meilleur recrutement de patients, vu que notre centre est spécialisé dans la pathologie inflammatoire du système nerveux central, avec disponibilité de consultations d'ophtalmologie (collaboration avec nos collègues ophtalmologistes du CHU Tizi-Ouzou), et de la disponibilité des moyens thérapeutiques adéquats.

Dans notre étude, l'application des critères diagnostiques IPND 2015 du spectre NMO sur nos patients, comparée à l'application des critères NMO 2006, augmenterait de 45% le nombre de cas diagnostiqués NMOSD.

D'autres études se sont intéressées à comparer l'apport pour le diagnostic de NMOSD de ces deux critères. Dans une étude anglaise (136), l'application des critères de diagnostic IPND 2015 du NMOSD dans une large cohorte de maladies démyélinisation non SEP du SNC, montre une augmentation du taux de diagnostic de 76%. Le groupe AQP4 IgG positifs a contribué de 62%, et le groupe AQP4 IgG négatifs en a contribué pour 14%.

Tous les patients diagnostiqués comme NMO selon les critères précédents en 2006 demeurent encore diagnostiqués comme NMOSD. Tous les autres cas remplissaient les nouveaux critères mais ne répondaient pas aux critères de 2006, et étaient suivis dans ce centre comme « NMO probable / atypique non-SEP ».

Une autre étude évaluant l'impact des nouveaux critères en Corée du sud, en appliquant les critères de 2006 et 2015 à 594 patients atteints de maladies inflammatoires du SNC (y

compris la SEP) - comme a été le cas pour notre étude -, et en comparant les taux de diagnostic.

Le NMOSD a été diagnostiqué chez 136 patients répondant aux critères de 2006 (23%,) et 252 autres (42%) avec les critères de 2015, une augmentation de 85%, assez proche du taux rapporté par la première étude.

Les auteurs dans cette étude avaient estimé que le délai diagnostic était réduit à 11 mois avec les critères 2015, au lieu de 53 mois comparé aux critères de 2006(137).

Dans notre étude, 87% des patients NMOSD étaient de sexe féminin, correspondant à un sex ratio de 0.15. Comme pour de nombreuses maladies auto-immunes, les NMOSD sont plus fréquents chez les femmes, allant de 66 à 88% de la population de patients (2, 138).

En analysant 185 patients, Kleiter et al avaient montré que 82% patients étaient de sexe féminin(139).

Une autre étude avait révélé une prédominance féminine de 89% en n'incluant que les cas de NMO à rechutes. Même avant la découverte des anti-AQP4-IgG, on savait que la NMO récidivante était plus prévalente chez les femmes (83%), alors qu'une distribution plus égale femmes / hommes était détectée dans les maladies monophasiques (48%)(26).

Parmi nos patients NMOSD avec positivité antiAQP4, les femmes représentaient 84.6%. Dans une étude comparative portant sur différentes populations, les femmes représentaient 82% des patients britanniques du Royaume-Uni, contre 75% des Afro-Caraïbes et 98% de la cohorte japonaise.

Dans une cohorte autrichienne entièrement « blanche », le ratio femmes était de 87% pour tous les patients positifs pour AQP4-IgG, alors qu'il atteignait 100% dans une cohorte antillaise(140)

Notre étude montre donc des chiffres qui se rapprochent de ceux de la littérature.

La moyenne d'âge chez nos patients NMOSD était de 28.26ans, avec un écart type de 12.43, et des extrêmes d'âge de 4ans et 50 ans, cette moyenne passe à 31.05 ans si exclusion des cas pédiatriques. La moyenne d'âge des patients AQP4+ était de 31.92 ans.

Il existe des différences géographiques en ce qui concerne le NMOSD et l'âge du patient. D'après les études de prévalence, il a été établi que l'âge médian au début était de 30,5 ans à Cuba, 45.2 au Japon, 39,5 ans dans le sud-est du pays de Galles ainsi que dans les cohortes françaises et allemandes, 30 ans au Danemark, ans et 55,2 ans en Autriche. Ainsi nos chiffres se rapprocheraient plus de ceux décrits au Danemark et au Cuba.

Des différences ethniques peuvent faire varier ces chiffres. Dans l'étude cubaine, les Noirs étaient plus âgés que les non-Noirs au début de la maladie; cependant, il n'y avait pas de différences entre les autres sous-groupes. L'âge moyen d'apparition du NMO variait de 32,6 à 45,7 ans dans les grandes séries de cas. Il était plus tardif que celui d'apparition d'un premier épisode de SEP (autour de 30 ans).

Dans une étude comparant des individus AQP-4 séropositifs au Royaume-Uni et au Japon, les Afro-Caribéens ont eu un début de maladie plus précoce que les patients blancs et asiatiques (28, 138).

Chez nos patients, l'âge moyen de début de la maladie est plus précoce que celui retrouvé chez les caucasiens et les japonais, il était de 28.26 ans (31.92 ans AQP4+ versus 28.25ans AQP4 -).

Le début dans l'enfance est rare, moins de 5% des cas se présentant avant l'âge de 18 ans (126, 141).

Dans notre étude les patients âgés de moins de 18 ans représentaient 13% des cas, soit 3 patientes (2MOG +, 1AQP4+). Notre série pédiatrique reste très réduite, mais ces chiffres dépassent largement ceux avancés dans la littérature.

Le cas AQP4+ pris seul représenterait 4% des patients NMOSD.

Chez nos patients NMOSD pédiatrique le handicap moteur était minime, alors que l'atteinte visuelle était plus sévère (dans 2 cas sur 3). Comparativement aux patients avec NMOSD adulte, ceux avec NMOSD pédiatrique impliquent plus fréquemment une atteinte cérébrale. Ces patients éprouvent une incapacité locomotrice plus légère et développent une incapacité visuelle beaucoup plus précoce.

Dans une étude (142) comparant le tableau clinique de patients AQP4 séropositifs et de patients NMOSD négatifs, la proportion de patients positifs pour anti-AQP4-IgG positifs semblait augmenter avec l'âge ; Cependant, l'âge moyen au début ne différait pas entre les patients séronégatifs et séropositifs.

L'intervalle moyen entre les deux premières poussées chez nos patients NMOSD était de 26 mois, variant de 3 à 120 mois (ce dernier était retrouvé chez un patient AQP4 séronégatif).

Les délais moyens entre les poussées dans la littérature restent variables et seraient plus courts chez les patients AQP4+. Dans notre série, cet intervalle moyen était de 12.92 mois chez les patients AQP4+.

La prévalence de la séropositivité à l'anticorps anti-AQP4 chez nos patients était de 56.5%, ce qui demeure inférieur aux taux rapportés dans la littérature, ces derniers se rapprocheraient de 80% (2, 13, 139).

La positivité anti-AQP4IgG était associée à une maladie récurrente avec des taux de 81–91%, en particulier lors de l'utilisation de CBA. La variation entre les études peut être influencée par le nombre limité de patients dans les centres spécialisés. De plus, il peut y avoir des effets raciaux et géographiques.

L'analyse du LCR de nos patients montrait la présence de bandes oligoclonales dans 26.1% des cas. 15.4% des patients AQP4+ avaient des BOC dans le LCR, versus 28.5% chez les patients AQP4-.

Les résultats d'autres études concernant l'analyse du LCR diffèrent considérablement chez les patients NMO de ceux des patients SEP notamment. Les bandes oligoclonales, quasi constantes au cours de la SEP, ne sont présentes que dans environ 18% des cas de NMOSD à Ac-AQP4 positifs et disparaissent fréquemment en périodes de rémission (2, 117).

L'association à une autre maladie autoimmune a été retrouvée chez 21.7% de nos patients NMOSD (30.7% dans le groupe AQP4+ VS 12.5% dans le groupe AQP4 -). Cette association est bien décrite dans la littérature, et se situerait autour de 20% jusqu'à 30% des cas parfois.

Les pathologies autoimmunes les plus couramment décrites restent : les thyroïdites, le lupus érythémateux systémique, la myasthénie, la maladie de Gougerot-Sjögren, et les encéphalites paranéoplasiques, et autoimmunes (anti NMDA-R)(53, 55, 57, 143, 144).

Dans notre série, nous avions retrouvé chez nos patients NMOSD des cas de thyroïdite, de LES, de diabète de type I, une maladie de Crohn et d'un déficit en facteur V de la coagulation.

L'EDSS moyen de nos patients était de 3.13 avec un écart-type de 2.09, l'EDSS maximal était de 8, aucun décès dû au NMOSD n'a été enregistré chez nos patients.

L'EDSS était plus élevé chez les patients AQP4+ comparés aux patients AQP4 – (4.13 vs 3). Les patientes MOG+ avaient un EDSS moyen à 1. Ces chiffres se rapprochaient de ceux rapportés dans d'autres études, Collongues et al(26), Kim et al (30).

Les EDSS les plus élevés étaient observés chez des patient ayant eu un délai de traitement long à la phase aiguë, ou chez des patients ayant cumulé les poussées. D'autre part, il a été observé chez deux patients avec myélite et EDSS supérieur à 7 au début de la poussée une

récupération d'une marche sans aide après traitements intensifs (bolus de solumédrol/plasmaphérèse/immunoglobulines IV) et précoces à la phase aiguë.

Plusieurs études ont évalué le handicap au cours du NMOSD, comparant les formes AQP4+ et AQP4 -, les cohortes de la Mayo Clinic et le groupe NOMADMUS n'avaient pas retrouvé de différences significatives, alors que dans le groupe NEMOS et les cohortes japonaises, les cas de myélites étaient plus sévères et la cécité plus fréquente (13, 145, 146).

Ces données contrastent toutefois avec ceux de la SEP, où les rechutes sont plus modérées et la récupération généralement bonne, et ainsi l'invalidité prédominante s'accumule pendant la progression de la maladie.

Dans notre série de patients, l'acuité visuelle était comparable entre les deux groupes (3.67/10 dans AQP4+ vs 3.62/10 dans AQP4 -).

La NO dans le NMOSD est généralement sévère et de récupération limitée. Dans l'une des études l'acuité visuelle moyenne du suivi était de 6 / 18(79). On a estimé qu'à 5 ans, 41% des patients AQP4 positifs seraient aveugles d'un œil ou des deux yeux et 9% des patients des deux yeux(80). Ceci est conforme à un rapport sur 106 patients AQP4-positif du Royaume-Uni et du Japon, qui ont décrit une incapacité visuelle bilatérale permanente (acuité visuelle <6/36 du meilleur œil) chez 18% des patients ayant une durée médiane de maladie de 75 mois.

En revanche, la NO dans la sclérose en plaques a généralement un bon pronostic. Dans l'ONTT (optic neuritis treatment trial), 77% des patients atteints de SEP avaient une acuité visuelle d'au moins 6/6 à un suivi de 15 ans (81). Seulement 2/294 des patients avaient une acuité visuelle inférieure à 6/12 dans la SEP.
la névrite optique bilatérale simultanée isolée, est une autre situation généralement associée au NMOSD et rarement rencontré dans la SEP. Selon les études, la NO bilatérale est présente dans environ 6 à 8% des cas de NMO AQP4 positifs au début, et se produit à tout

moment dans 20% des cas. Dans une étude centrée sur la fréquence des NO dans la SEP seulement deux patients sur 472 ont présenté une NO bilatérale(76)

Plusieurs études rétrospectives observationnelles multicentriques avaient fourni des informations sur l'évolution clinique et la gravité de la maladie. Certaines conclusions communes sont ressorties de ces études. Le symptôme présenté était généralement soit une NO, soit MATLE, en particulier chez les patients séropositifs. Les manifestations simultanées MATLE et NO, NO bilatérale et monophasique étaient des manifestations relativement plus fréquentes chez les patients séronégatifs.

Les hommes et les femmes étaient affectés de la même façon dans ce sous-groupe. Dans une étude comparative, Kitley et ses collaborateurs(28) ont constaté qu'au Royaume-Uni, des patients présentaient une maladie débutante apparaissant fréquemment avec ON et présentaient un risque élevé de déficience visuelle.

Un âge plus avancé d'apparition était associé de manière significative à l'invalidité motrice, dans les cohortes japonaise et britannique. Dans notre série une seule patiente a débuté la maladie à l'âge de 50 ans par une myélite sévère, elle garde un EDSS à 7.

Jarius et al.(2) ont en outre identifié des caractéristiques cliniques distinctes pour les patients NMO sur la base du statut sérologique anti-AQP4-IgG. Les femmes séropositives ont eu des attaques cliniques plus graves que les hommes dans cette cohorte, comme en témoigne une charge de lésions élevée dans la moelle épinière et d'autres types d'auto-immunité coexistante. Globalement, les patients séropositifs et séronégatifs ne différaient pas en terme d'âge, de délai de rechute, de taux de rechute, de taux de progression de l'échelle EDSS et de taux de mortalité.

Indépendamment de l'état sérologique anti-AQP4-IgG, les facteurs pronostics comprenaient le développement de la tétraparésie lors de la première attaque de MATLE et de multiples attaques de MATLE au cours de la première année.

La distribution des lésions cérébrales était différente selon le statut anti-AQP4-IgG. Des lésions de la substance grise périaqueducale, de l'hypothalamus et de l'aréapostrema peuvent être plus fréquentes chez les patients séropositifs. Chez nos patients, l'atteinte de l'aréa postrema était constamment associée à une séropositivité AQP4.

Il est à noter chez nos patients un bon contrôle des poussées avec les traitements immunosuppresseurs utilisés, tous les patients NMOSD mis précocement sous ces thérapeutiques n'avaient plus présenté de rechutes, excepté cette patiente avec NMOSD AQP+ associé à un LES, elle avait présenté une NOI bilatérale après diminution progressive des doses de prednisone, associées à un traitement par rituximab. Dans la littérature, la réponse thérapeutique reste variable selon les études et les ethnies, et les traitements utilisés (31).

V- Conclusion et limites de l'étude :

Cette étude avait l'objectif et l'interet d'évaluer la situation épidémioloique hospitalière, dans notre centre, du NMOSD tel que défini par les critères actuels du dianostic selon l'IPND2015, et ce au sein des maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC observées au service de neurologie du CHU Tizi Ouzou.

A notre connaissance, aucune étude n'est encore publiée dans ce sens dans notre pays.

Le résultat obtenu sur la période globale (rétrospective et prospective)de l'étude 2006-2017 était de 1.9%, se rapprochant le plus des taux rapportés dans les populations caucasiennes, alors que ce taux était bien plus élevé dans les populations asiatiques et caribéennes par exemple.

Dans la mesure ou notre population d'étude est scindée en 2 groupes selon que l'étude soit menée en rétrospectif ou prospectif, ces taux deviennent très différents.

En effet, le taux de patients répondant aux critères NMOSD2015 était de 0.5% sur la période rétrospective 2006-2014, pouvant être expliqué par le manque de moyens diagnostiques à cette période, l'impossibilité de reprendre beaucoup de ces patients actuellement en vue d'un dosage des AC anti AQP4, beaucoup de patients ont été perdus de vue.

En outre, il faut rappeler que bon nombre de ses patients était déjà sous traitements immunosuppresseurs depuis des années notamment devant la récurrence de leurs troubles, ce qui pourrait fausser leurs résultats sérologiques.

A cote de cela il faut signaler que certains dossiers de patients étaient peu informatifs, notamment sur le plan imagerie mais également biologie

Cela est conforté par les données de la partie prospective de l'étude, ou le taux des patients répondants aux critères 2015 sur cette période était de 4.8%, dépassant donc le taux global, et les taux rapportés dans les populations caucasiennes.

Cela suggère une meilleure sensibilité et spécificité des nouveaux critères diagnostiques 2015, un meilleur recrutement des patients (centre spécialisé dans les maladies inflammatoires avec disponibilité de consultations de neuro-ophtalmologie en collaboration avec nos collègues ophtalmologistes du CHU Tizi-Ouzou depuis 2014) mais également une meilleure disponibilité des explorations biologiques (institut pasteur) et enfin la disponibilité d'un arsenal thérapeutique adéquat.

Les caractéristiques de nos patients se rapprocheraient de ceux rapportés dans la littérature, comparés notamment aux populations caucasiennes, mais il est à noter dans notre série un âge de début plus précoce de la maladie, posant la question des facteurs génétiques et de l'environnement, une moindre prévalence de la sérologie %positive anti AQP4, et peut être une association plus importante aux maladies autoimmunes chez les patients AQP4+, qui reste à vérifier à plus grande échelle.

Cette étude reste monocentrique. Des études à plus long terme dans notre service, dans cette région et dans tous les centres du pays sont nécessaires, afin d'évaluer la fréquence de cette pathologie à plus grande échelle.

L'autre question qui vient se poser serait la place nosologique de ces cas de NOI isolées séronégatives, mais surtout des myélites étendues isolées séronégatives qui représentent respectivement 8.4% et 7.1% de la pathologie inflammatoire du SNC.

ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche de sélection des patients suivis pour maladie inflammatoire du SNC selon les nouveaux critères NMOSD

Nom : Prénom : Dossier N° :

Age :

Sexe : F ☐ M ☐

Atteinte Clinique :

Neuropathie optique inflammatoire aigue :

Non ☐

Oui ☐

unilatérale ☐ Bilatérale ☐

Myélite aigue : Non ☐

Oui ☐

< 3 segments ☐ ≥ 3 segments ☐

Syndrome de l'aréa postréma

Oui ☐ Non ☐

Syndrome aigu du tronc cérébral

Oui ☐ Non ☐

Narcolepsie symptomatique/syndrome diencéphalique

Oui ☐ Non ☐

Syndrome cérébral symptomatique avec lésions typiques de NMOSD

Oui ☐ Non ☐

Sérologie AQP-4

Positive ☐ Négative ☐ Inconnue ☐

Sérologie anti-MOG

Positive ☐ Négative ☐ Inconnue ☐

Réponse aux critères NMOSD 2015

Oui ☐ Non ☐

Réponse aux critères NMO 2006

Oui ☐ Non ☐

Diagnostic final

SEP rémittente ☐

SEP secondairement progressive ☐

SEP primaire progressive ☐

NMOSD ☐

ADEM ☐

Neuropathie optique inflammatoire isolée ☐

Myélite aigue isolée ☐

Autres ☐

Annexe 2

Fiche des caractéristiques des patients répondant aux critères NMOSD 2015

Nom :

Prénom :

Age de début :

Année de 1ere consultation :

Sexe :

F ☐

M ☐

Clinique :

Névrite optique

Oui ☐

Non ☐

Unilatérale ☐

bilatérale ☐

à bascule ☐

AV de départ : ☐

Nombre d'épisodes ☐

Sans traitement : ☐ sous traitement : ☐

Myélite

Oui ☐ Non ☐

Etendue ☐ Non étendue ☐

Nombre d'épisodes : ☐

Sans traitement : ☐ sous traitement : ☐

Narcolepsie

Oui ☐ Non ☐

Troubles du comportement alimentaire :

Oui ☐ Non ☐

Tronc cérébral :

Oui ☐ Non ☐

Syndrome hémisphérique :

Oui ☐ non ☐

Biologie

Ac anti-AQP4 : Oui ☐ Non ☐ Inconnu ☐

Ac anti-MOG: Oui ☐ Non ☐ Inconnu ☐

BOC : Oui ☐ Non ☐

Auto-immunité associée : Oui ☐ Non ☐

Laquelle :

Néoplasie : Oui ☐ Non ☐

Laquelle :

IRM cérébrale

Nerf optique Oui ☐ Non ☐

Intra-orbitaire ☐ intracanalaire ☐ chiasma ☐

Sus-tentorielle Oui ☐ Non ☐

sous-corticale Oui ☐ Non ☐

Périventriculaire Oui ☐ Non ☐

Corticale/juxta-corticale Oui ☐ Non ☐

Tronc cérébral Oui ☐ Non ☐

Aréa postrema Oui ☐ Non ☐

Cervelet Oui ☐ Non ☐

Réhaussement au gadolinium

Oui ☐ Non ☐

IRM médullaire

Hypersignal T2 :

Cervical ☐ Dorsal ☐ Lombaire ☐ cône terminal ☐

Etendu ☐ non étendu ☐

Réhaussement au gadolinium

Oui ☐ Non ☐

Nombre total de poussées : ☐

AV de départ : ☐ **AV résiduelle :** ☐

EDSS résiduel : ☐

TRT des poussées

CTC ☐ Ig IV ☐ plasmaphérèse ☐

TRT de fond

Imurel ☐ Cellcept ☐ Endoxan ☐ Rituximab ☐

Annexe **3**

Echelle EDSS de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable)
1	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	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	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	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	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	Aide unilatérale (canne, 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	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	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	Patient grabataire; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes)
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 4

(Echelle de KURTZKE : fonctions)

Fonction pyramidale
0 Normale 1 Perturbée sans déficit 2 Déficit minimal 3 Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie sévère 4 Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ou monoplégie 5 Parplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée 6 Quadriplégie V Inconnue
Fonction cérébelleuse
0 Normale 1 Perturbée sans handicap 2 Ataxie cérébelleuse discrète 3 Syndrome cérébelleux modéré axial ou segmentaire 4 syndrome cérébelleux sévère touchant les quatre membres 5 Réalisation de mouvements coordonnés impossible en raison de l'ataxie cérébelleuseVInconnue X Utilisé après chaque chiffre lorsqu'il existe un déficit pyramidal concomitant (fonction pyramidale grade 3 ou plus)
Fonction du tronc cérébral
0 Normale 1 Anomalies uniquement objectivées à l'examen 2 Nystagmus modéré ou autre discret trouble 3 Nystagmus sévère, déficit marqué de la motricité oculaire extrinsèque ou symptôme modéré d'un autre nerf crânien 4 Dysarthrie ou autre déficit marqué 5 Incapacité de déglutir ou de parler V Inconnue

Fonction sensitive
0 Normale 1 Diminution uniquement de la pallesthésie ou de la graphesthésie au niveau d'un ou deux membres 2 Diminution de l'arthrokinesthésie au niveau d'un ou deux membres ou de la pallesthésie au niveau de 3 ou 4 membres 3 Abolition de la pallesthésie ou diminution sévère de l'arthrokinesthésie ou de la discrimination au niveau d'un ou deux membres ou altération discrète de la sensibilité tactile ou thermique 4 Diminution sévère de la proprioception au niveau de 3 ou 4 membres ou au moins diminution modérée de la sensibilité tactile ou douloureuse d'au moins un membre 5 Perte de toutes les modalités de la sensibilité au niveau d'un membre, ou diminution de la sensibilité tactile, algique sur la plus grande partie du corps6Perte totale ou quasi totale de toute sensation en dessous de la tête V Inconnu ou non testable
Fonction sphinctérienne
0 Normale 1 Pollakiurie et/ou mictions impérieuses et/ou rétention vésicale discrètes 2 Pollakiurie et/ou mictions impérieuses et/ou rétention vésicale ou rectale modérées ou incontinence urinaire rare ou constipation ou épisodes diarrhéiques 3 Incontinence urinaire fréquente 4 Nécessité d'un sondage urinaire quasiment constante 5 Incontinence urinaire et fécale V Inconnu ou non testable
Fonction visuelle
0 Normale 1 Scotome avec acuité visuelle corrigée (AV) >7/1O° 2 Scotome au niveau de l'œil le plus atteint avec AV comprise entre 4 et 6/10° 3 Large scotome au niveau de l'œil le plus atteint ou déficit modéré du champ visuel, avec AV comprise entre 2 et 4/10° 4 Diminution marquée du champ visuel de l'œil le plus atteint et AV comprise entre 1 et 2/10° ; ou niveau 3 et AV de l'autre oeil 3/10° au moins 5 AV<1/10° du côté le plus atteint ; ou niveau 4 et AV de l'autre oeil de 3/10° au moins 6 Niveau 5 et AV du meilleur oeil de 3/10° au moins V Inconnue

X A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale
Fonction cérébrale ou mentale
0 Normale 1 Altération isolée de l'humeur 2 Troubles intellectuels discrets 3 Troubles intellectuels modérés 4 Troubles intellectuels marqués (« chronic brain syndrom» modéré) 5 Démence ou « chronic brain syndrom » sévère 6 Inconnu
Autres fonctions
0 Pas d'altération 1 Autre perturbation neurologique attribuable la SEP –à précise 2 Inconnu

VI- Bibliographie :

1. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. Journal of neuroinflammation. 2013;10:8.
2. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. Journal of neuroinflammation. 2012;9:14.
3. Kim SH, Mealy MA, Levy M, Schmidt F, Ruprecht K, Paul F, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology. 2018.
4. Jarius S, Wildemann B. 'Spinal amaurosis' (1841). On the early contribution of Edward Hocken to the concept of neuromyelitis optica. Journal of neurology. 2014;261(2):400-4.
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet (London, England). 2004;364(9451):2106-12.
7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. The Journal of experimental medicine. 2005;202(4):473-7.
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. The Lancet Neurology. 2007;6(9):805-15.
9. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Annals of neurology. 2006;59(3):566-9.
10. Etemadifar M, Abtahi MA, Razmjoo H, Abtahi SH, Dehghani AR, Abtahi ZA, et al. Anti-aquaporin-4 IgG in Patients Presenting with Unilateral Optic Neuritis: A Cohort Study. International journal of preventive medicine. 2012;3(9):612-5.
11. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 1997;17(1):171-80.
12. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(20):11981-6.
13. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. Annals of the New York Academy of Sciences. 2016;1366(1):20-39.
14. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. Neurology. 2008;70(5):344-52.
15. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.
16. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2015;21(7):845-53.
17. Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, Shen L, McKeon A, Quach H, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2014;71(11):1433-6.

18. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. Neurology. 2012;78(9):665-71; discussion 9.
19. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2013;23(6):661-83.
20. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. Annals of neurology. 2016;79(5):775-83.
21. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. Archives of neurology. 2012;69(9):1176-80.
22. Bukhari W, Prain KM, Waters P, Woodhall M, O'Gorman CM, Clarke L, et al. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2017;88(8):632-8.
23. Kim SH, Kim HJ. Central nervous system neuroinflammatory disorders in Asian/Pacific regions. Current opinion in neurology. 2016;29(3):372-80.
24. ZhangBao J, Zhou L, Li X, Cai T, Lu J, Lu C, et al. The clinical characteristics of AQP4 antibody positive NMO/SD in a large cohort of Chinese Han patients. Journal of neuroimmunology. 2017;302:49-55.
25. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. Neurology. 2011;76(18):1589-95.
26. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. Neurology. 2010;74(9):736-42.
27. Ashtari F, Safaei A, Shaygannejad V, Najafi MA, Vesal S. Neuromyelitis optica spectrum disease characteristics in Isfahan, Iran: A cross-sectional study. Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2017;22:41.
28. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain : a journal of neurology. 2012;135(Pt 6):1834-49.
29. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2011;82(12):1360-4.
30. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. Neurology. 2012;78(15):1179-85.
31. Sepulveda M, Armangue T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2016;3(3):e225.
32. Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. Neurology. 2011;77(9):827-34.
33. Altintas A, Karabudak R, Balci BP, Terzi M, Soysal A, Saip S, et al. Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients in Turkish Cohort: Demographic, Clinical, and Laboratory Features. The neurologist. 2015;20(4):61-6.
34. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(7):843-7.
35. Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. Journal of neurology. 2009;256(1):35-44.
36. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. Neurology. 2007;68(8):603-5.
37. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. Journal of neurology. 2004;251(1):47-52.

38. Collongues N, Cabre P, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Audoin B, et al. A benign form of neuromyelitis optica: does it exist? Archives of neurology. 2011;68(7):918-24.
39. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. Clinical and experimental immunology. 2014;176(2):149-64.
40. Iorio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, Farrugia G, Pasricha PJ, Weinshenker BG, et al. Intractable nausea and vomiting from autoantibodies against a brain water channel. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(3):240-5.
41. Iorio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, Costanzi C, Hinson S, Weinshenker BG, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis may herald or accompany neuromyelitis optica. Neurology. 2011;77(17):1644-6.
42. Nakano H, Tanaka M, Kinoshita M, Tahara M, Matsui M, Tanaka K, et al. Epileptic seizures in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Epilepsy research. 2013;104(1-2):175-80.
43. Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2009;72(8):712-7.
44. Takai Y, Misu T, Nakashima I, Takahashi T, Itoyama Y, Fujihara K, et al. Two cases of lumbosacral myeloradiculitis with anti-aquaporin-4 antibody. Neurology. 2012;79(17):1826-8.
45. Wang JY, Wang K, Chen XW, Wang JW, Zhang K, Xu MW, et al. Meningoencephalitis as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2013;19(5):639-43.
46. Jarius S, Lauda F, Wildemann B, Tumani H. Steroid-responsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica. Journal of neurology. 2013;260(2):663-4.
47. Schmidt F, Goktas O, Jarius S, Wildemann B, Ruprecht K, Paul F, et al. Olfactory dysfunction in patients with neuromyelitis optica. Multiple sclerosis international. 2013;2013:654501.
48. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. Neurology. 2011;77(7):652-8.
49. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. Archives of neurology. 2012;69(11):1482-7.
50. Blanc F, Zephir H, Lebrun C, Labauge P, Castelnovo G, Fleury M, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. Archives of neurology. 2008;65(1):84-8.
51. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, Toyoshima Y, Yokoseki A, Okamoto K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. Annals of neurology. 2013;73(1):65-76.
52. Jarius S, Jacobi C, de Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D, et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2011;17(9):1067-73.
53. Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. Arthritis and rheumatism. 2010;62(4):1198-200.
54. Cho EB, Min JH, Cho HJ, Seok JM, Lee HL, Shin HY, et al. Low T3 syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorder: Associations with disease activity and disability. Journal of the neurological sciences. 2016;370:214-8.
55. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Archives of neurology. 2008;65(1):78-83.
56. Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Munch C, Salvetti M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(8):1135-43.

57. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. Neurology. 2012;78(20):1601-7.
58. Jarius S, Paul F, Ruprecht K, Wildemann B. Low vitamin B12 levels and gastric parietal cell antibodies in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Journal of neurology. 2012;259(12):2743-5.
59. Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M, Pichiecchio A, Wildemann B, Meola G. Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. Journal of neurology. 2009;256(12):2097-9.
60. Rosales D, Kister I. Common and Rare Manifestations of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Current allergy and asthma reports. 2016;16(6):42.
61. Mealy MA, Whetstone A, Orman G, Izbudak I, Calabresi PA, Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 2015;355(1-2):59-63.
62. Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. Progress in retinal and eye research. 2013;36:159-71.
63. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. Neurology. 2009;72(12):1077-82.
64. Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2009;80(9):1002-5.
65. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. Neurology. 1981;31(8):966-71.
66. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. Archives of neurology. 1993;50(5):532-5.
67. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. Autoimmunity reviews. 2010;9(5):A395-9.
68. Young V, Quaghebeur G. Transverse Myelitis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2016;37(5):384-95.
69. 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 American journal of neuroradiology. 2016;37(3):394-401.
70. Eizaguirre MB, Alonso R, Vanotti S, Garcea O. Cognitive impairment in neuromyelitis optica spectrum disorders: What do we know? Multiple sclerosis and related disorders. 2017;18:225-9.
71. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Leite MI, Levy M, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. Multiple sclerosis and related disorders. 2012;1(4):180-7.
72. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2007;13(2):256-9.
73. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. Seminars in neurology. 2008;28(1):105-20.
74. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2003;2(9):555-62.
75. Yang CS, Zhang QX, Chang SH, Zhang LJ, Li LM, Qi Y, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without connective tissue disorders. BMC neurology. 2018;18(1):177.
76. Jurynczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2015;86(1):20-5.
77. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. The Lancet Neurology. 2003;2(2):117-27.

78. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2000;343(20):1430-8.
79. Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2010;81(1):109-11.
80. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, Jenkins SM, Quek AM, Smith CY, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. Neurology. 2013;81(14):1197-204.
81. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology. 2008;115(6):1079-82.e5.
82. McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. Neurology. 2008;71(2):93-100.
83. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66(10):1485-9.
84. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama a Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. Neurology. 2004;62(2):226-33.
85. Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(3):271-85.
86. Ciccarelli O, Thomas DL, De Vita E, Wheeler-Kingshott CA, Kachramanoglou C, Kapoor R, et al. Low myo-inositol indicating astrocytic damage in a case series of neuromyelitis optica. Annals of neurology. 2013;74(2):301-5.
87. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. Archives of neurology. 2006;63(7):964-8.
88. Sinnecker T, Dorr J, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Neurology. 2012;79(7):708-14.
89. Hiroaki Y, Tani K, Kamegawa A, Gyobu N, Nishikawa K, Suzuki H, et al. Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion. Journal of molecular biology. 2006;355(4):628-39.
90. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-dependent bystander injury to neurons in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. Journal of neuroinflammation. 2018;15(1):294.
91. Zhao H, Hu S, Ren X, Yang J, Sun L. Change of water-soluble-protein, urea-soluble-protein and membrane intrinsic protein in human senile cataract. Yan ke xue bao = Eye science. 1995;11(3):124-7.
92. Sabater L, Giralt A, Boronat A, Hankiewicz K, Blanco Y, Llufriu S, et al. Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) to astrocytes: an in vitro study. Journal of neuroimmunology. 2009;215(1-2):31-5.
93. Kim YJ, Jung SW, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. Journal of clinical laboratory analysis. 2012;26(3):184-9.
94. Marignier R, De Seze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zephir H, Vermersch P, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2008;14(4):440-5.
95. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. Neurology. 2007;68(13):1076-7.
96. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. Journal of neurology. 2007;254(9):1233-7.
97. Chan KH, Kwan JS, Ho PW, Ho JW, Chu AC, Ramsden DB. Aquaporin-4 autoantibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison between tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays. Journal of neuroinflammation. 2010;7:50.

98. Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, et al. Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. Journal of the neurological sciences. 2010;291(1-2):52-6.
99. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. Brain : a journal of neurology. 2007;130(Pt 5):1235-43.
100. Tani T, Sakimura K, Tsujita M, Nakada T, Tanaka M, Nishizawa M, et al. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. Journal of neuroimmunology. 2009;211(1-2):110-3.
101. Amiry-Moghaddam M, Frydenlund DS, Ottersen OP. Anchoring of aquaporin-4 in brain: molecular mechanisms and implications for the physiology and pathophysiology of water transport. Neuroscience. 2004;129(4):999-1010.
102. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, Kuenz B, Schanda K, Aboul-Enein F, et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. PloS one. 2010;5(5):e10455.
103. Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, Cree B, Menge T, Bennett JL, et al. Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. Archives of neurology. 2010;67(10):1201-8.
104. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Antiacquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2009;15(10):1153-63.
105. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2011;17(12):1527-30.
106. Marnetto F, Hellias B, Granieri L, Frau J, Patanella AK, Nytrova P, et al. Western blot analysis for the detection of serum antibodies recognizing linear Aquaporin-4 epitopes in patients with Neuromyelitis Optica. Journal of neuroimmunology. 2009;217(1-2):74-9.
107. McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Hinson SR, Kryzer TJ, et al. Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. Archives of neurology. 2009;66(9):1134-8.
108. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. Journal of neurology. 2009;256(11):1891-8.
109. Bonnan M, Brasme H, Diaby MM, Vlaicu M, Le Guern V, Zuber M. [Severe bouts of neuromyelitis optica: dramatic improvement after plasma exchanges]. Revue neurologique. 2009;165(5):479-81.
110. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. Brain : a journal of neurology. 2008;131(Pt 7):1940-52.
111. Jarius S, Warth A, Wandinger KP, Schnabel PA, Hoffmann H, Wildemann B, et al. Antibodies to aquaporin-4 in non-small cell lung cancer: a study on 50 patients. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2010;31(6):871-2.
112. Jarius S, Wandinger KP, Borowski K, Stoecker W, Wildemann B. Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis optica-like disease: case report and review of the literature. Clinical neurology and neurosurgery. 2012;114(4):331-5.
113. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. Neurology. 2012;79(12):1273-7.
114. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. Journal of neuroinflammation. 2011;8:184.

115. 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 : a journal of neurology. 2008;131(Pt 11):3072-80.
116. Kim W, Lee JE, Li XF, Kim SH, Han BG, Lee BI, et al. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2012;18(5):578-86.
117. 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. 2011;306(1-2):82-90.
118. Nakashima I, Takahashi T, Cree BA, Kim HJ, Suzuki C, Genain CP, et al. Transient increases in anti-aquaporin-4 antibody titers following rituximab treatment in neuromyelitis optica, in association with elevated serum BAFF levels. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2011;18(7):997-8.
119. Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea). 2013;9(1):36-42.
120. Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. Journal of the neurological sciences. 2010;298(1-2):158-62.
121. 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, and psychiatry. 1994;57(8):897-902.
122. Reiber H, Teut M, Pohl D, Rostasy KM, Hanefeld F. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2009;15(12):1466-80.
123. Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA, and IgM in multiple sclerosis. The Journal of experimental medicine. 1986;163(1):41-53.
124. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies, CNS acidosis and neuromyelitis optica: a potential link. Medical hypotheses. 2013;81(6):1090-5.
125. Lepur D, Peterkovic V, Kalabric-Lepur N. Neuromyelitis optica with CSF examination mimicking bacterial meningomyelitis. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2009;30(1):51-4.
126. Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. Neurology. 2016;86(3):245-52.
127. Huang TL, Lin KH, Wang JK, Tsai RK. Treatment strategies for neuromyelitis optica. Ci ji yi xue za zhi = Tzu-chi medical journal. 2018;30(4):204-8.
128. D'Amico E, Zanghi A, Chisari CG, Fermo SL, Toscano S, Arena S, et al. Effectiveness and safety of Rituximab in demyelinating diseases spectrum: An Italian experience. Multiple sclerosis and related disorders. 2018;27:324-6.
129. 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. 2018;174(4):255-64.
130. Hecham N, Nouioua S, Sifi Y, Toubal N, Aissa LA, Hattab S, et al. Multiple sclerosis: progression rate and severity in a multicenter cohort from Algeria. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(14):1923-4.
131. Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadmir Y, Elotmani H, Hajjaj I, Kissani N, et al. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2014;20(6):764-5.
132. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona VTt. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. Journal of neurology. 2008;255(5):710-5.

133. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. [Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin]. Revue neurologique. 2009;165(8-9):676-83.
134. Lau KK, Wong LK, Li LS, Chan YW, Li HL, Wong V. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi. 2002;8(2):77-80.
135. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2001;22(2):117-39.
136. Hamid SH, Elsone L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2017;23(2):228-33.
137. Hyun JW, Jeong IH, Joung A, Kim SH, Kim HJ. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology. 2016;86(19):1772-9.
138. Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Saida T. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2007;78(9):990-2.
139. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Annals of neurology. 2016;79(2):206-16.
140. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder. Acta neurologica Scandinavica. 2018;137(6):626-7.
141. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. Neurology. 2016;87(9 Suppl 2):S59-66.
142. Absoud M, Lim MJ, Appleton R, Jacob A, Kitley J, Leite MI, et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2015;86(4):470-2.
143. Freitas E, Guimaraes J. Neuromyelitis optica spectrum disorders associated with other autoimmune diseases. Rheumatology international. 2015;35(2):243-53.
144. Zoccarato M, Saddi MV, Serra G, Pelizza MF, Rosellini I, Peddone L, et al. Aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica following anti-NMDA receptor encephalitis. Journal of neurology. 2013;260(12):3185-7.
145. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Journal of neurology. 2014;261(1):1-16.
146. Pache F, Wildemann B, Paul F, Jarius S. [Neuromyelitis optica]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2017;85(2):100-14.