

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique



République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

ANNÉE ACADEMIQUE : 2019 – 2020

N°..... /

MEMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

NEUROMYÉLITE OPTIQUE ET PATHOLOGIES APPARENTÉES DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURÉ DE BAMAKO (MALI).

Présenté et soutenu le 08/02/2021 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par

Dr Ibrahima Traoré

Pour obtenir le diplôme d'études spécialisées (DES) en Neurologie

JURY

Président: Pr Cheick Oumar GUINTO

Co-directeur : Dr Seybou Hassane DIALLO

Directeur: Pr Youssoufa M MAÏGA

Membre: Dr Salimata DIALLO

DÉDICACES

DÉDICACES

Je dédie ce présent travail

A **Allah** le tout puissant, le tout miséricordieux, le clément, qui m'a accordé la vie, la santé et la force de mener ce travail à bout.

Au **prophète Mohamed**, le bien aimé (Paix et salut sur lui) qui nous a montré la voie qui prône la justice, l'équité, la paix, la tolérance, le respect, la dignité et l'endurance dans le travail.

A mes parents, **Lassana Traoré** et **Korotimi Coulibaly**, trouvez ici chers parents par ce présent travail ma reconnaissance et l'expression de mon affection envers vous.

Que Dieu vous accorde une longue vie dans la santé et la piété.

A mon **oncle Souleymane Traoré**, je ne pourrai jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez pour moi. L'honneur de ce travail vous revient.

A **mes tantes Kadidia Traoré** et **Salimata Sissoko**, vous avez été des mamans pour moi tout au long de mon cursus universitaire. Recevez ce présent travail comme l'expression de ma profonde gratitude.

A mon **épouse Minata Tangara**, merci pour ton affection et tes encouragements. Qu'Allah nous accorde une vie de couple paisible.

A **mes frères et soeurs** : Aïssata, Bakary, Amadou, Habibatou, Lalla, Yacouba et Lamine. Votre amour et votre assistance m'ont toujours été d'une grande aide.

Trouvez dans ce travail l'expression de mon indéfectible attachement fraternel. Que Dieu préserve notre amour et notre lien fraternel

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements :

A mes maîtres encadreurs du DES de Neurologie : **Pr Cheick Oumar Guinto, Pr Youssoufa Maïga, Pr Madani Ouologuem, Dr Seybou Hassane, Dr Adama S Sissoko, Dr Guida Landouré, Dr Thomas Coulibaly**

Merci infiniment pour les enseignements reçus de vous et les conseils prodigués pour une bonne pratique de la médecine et de vie en générale.

Aux neurologues praticiens : Dr Mamadou Karembé, Dr Salimata Diallo, Dr Dramane Coulibaly, Dr Zoumana Traoré, Dr Massama Camara, Dr Lassana Cissé, Dr Toumani Coulibaly, Dr Samba O Djimé, Dr Zeïnab Koné, Dr Kékouta Dembélé, Dr Adama Mamadou Koné, Dr Hassane B Diallo, Dr Mariam Daou, Dr Awa Coulibaly.

A tous mes camarades et cadets du DES de Neurologie.

A l'ensemble du personnel des services de neurologie du CHU du Point G et du CHU Gabriel Touré pour leur bonne collaboration.

A l'ensemble du personnel du service de Psychiatrie du CHU du Point G pour leurs apports dans ma formation au cours de mon stage dans leur service.

A l'ensemble du personnel du service de Neurochirurgie de l'hôpital du Mali pour leurs apports dans ma formation.

A **mes oncles et tantes** : Bakary Bengaly, Oudou Bengaly, Sekouba Traoré, Bréhima Traoré, Bakary Coulibaly, Abdoulaye Coulibaly, Bakary Sangaré, Lansana Doucouré, Flassira Traoré, Salimata Traoré, Fatoumata Traoré, Aminata Traoré, Alima Traoré, Bernadette, Aïché Keïta, Alima Cissé, Badji Traoré...

Vos soutiens et vos encouragements m'ont été d'un grand appui.

Trouvez ici, l'expression de ma gratitude.

A **mes cousins et cousines**, Sitan Togola, Djelika Togola, Sountouroudiè Togola, Dr Ibrahima Traoré, Dr Diakaridja Traoré, Dr Idrissa Traoré, Lamine Traoré, Ibrahima Traoré, Ali Traoré, Daouda Traoré, Djenebou Sidibé, Alassane sangaré, Fousseïny sangaré...

Merci pour vos soutiens, vos conseils et encouragements.

A **mes amis** : Lassiné Daou, Moussa Dembélé, Issouf Maïga, Dr Sidi Modibo Doucouré, Dr El Cheik O Traoré, Dr Souleymane Diallo, Dr Mahamadou A Koné, Dr Aboubacar M Keïta...

Merci pour votre compréhension et votre sens de l'amitié.

HOMMAGES AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

Hommages aux honorables membres du jury

A notre maître et président du jury,

Professeur Cheick Oumar GUINTO

- Professeur titulaire en Neurologie à la FMOS
- Responsable de l'enseignement de la Neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Chef de service de Neurologie au CHU du Point G
- Coordinateur du DES de Neurologie au Mali
- Président de la société de Neurologie du Mali
- Secrétaire général de la société malienne de neurosciences

Cher Maître,

Nous sommes honorés que vous ayez, malgré vos multiples occupations, accepté de présider ce jury.

Votre simplicité, votre esprit d'ouverture, votre souci de transmettre vos Immenses connaissances font de vous un exemple à suivre.

Recevez ici cher maître, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et membre du jury,

Dr Salimata DIALLO

- Neurologue, praticienne hospitalière au CHU Gabriel TOURÉ
- Membre de la société de Neurologie du Mali
- Membre de la société malienne des neurosciences
- Membre de la société malienne de génétique humaine
- Membre du consortium H3Africa

Cher maître

Votre disponibilité, votre humilité et votre pédagogie sont autant de qualités qui nous ont impressionnées.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Soyez assuré de notre immense considération.

A notre maitre et co-directeur

Dr Seybou Hassane DIALLO

- Maitre-assistant à la FMOS
- Membre de la société de neurologie du Mali
- Membre de la ligue malienne de lutte contre l'épilepsie
- Membre de la société ivoirienne de neurologie
- Membre du consortium H3Africa
- Membre de la société européenne et africaine de génétique humaine
- Titulaire d'un DIU de céphalée et migraine de l'université de Paris VII.

Cher Maitre,

Nous avons été très honorés de réaliser ce travail sous votre assistance.

Votre amour pour le travail bien fait, votre disponibilité et vos immenses qualités humaines nous ont très marqués.

Veillez trouver ici, cher maitre, l'expression de notre reconnaissance.

A notre maitre et directeur de mémoire,

- **Professeur Youssoufa M MAIGA**
- Professeur titulaire de neurologie,
- Neurobiologiste ;
- Chef de service de Neurologie du CHU Gabriel TOURÉ,
- Formateur de l'académie Européenne de l'Epilepsie (EUREPA),
- Membre de la Société Africaine des Neurosciences (PAANS),
- Secrétaire général de la Ligue Malienne Contre l'Epilepsie (LMCE),
- Membre de l'académie des 1000 de la Ligue Internationale de lutte Contre l'Épilepsie,
- Membre de la société Française de neurologie.

Cher Maitre,

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Votre rigueur scientifique, votre raisonnement et votre souci du travail bien fait, font de vous un maitre respecté de tous.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AQP : Aquaporine
AZA : Azathioprine
BAV : Baisse de l'Acuité Visuelle
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BOC: bandes oligoclonales.
CBA: Cell based assay
CD4 : Cluster de Différenciation 4
CD8 : Cluster de Différenciation 8
CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
EDSS : Expanded disability status scale
EMAD : encéphalomyélite aiguë disséminée
EP : Echanges plasmatiques
GFAP : Glycoprotéine fibrillaire acide
Ig : Immunoglobulines
IL : Interleukine
IRM - Imagerie par résonance magnétique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LED : Lupus érythémateux disséminé
MBP : Myelin Basic Protein
MMF : Mycophénolate mofétil
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MTLE - Myélopathie transverse longitudinale extensive
MTX : mitoxantrone.
NMO : Neuromyéélite optique
NMO-SD : Maladies du spectre de la neuromyéélite optique
NO : Névrite Optique
PEV : potentiel Evoqué Visuel
SEP : sclérose en plaques
SNC : système nerveux central.
SNP : système nerveux périphérique
Th_(1, 2 ou 17): Lymphocytes T-helper_(1, 2 ou 17)
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

SOMMAIRE

1- INTRODUCTION.....	17
2- OBJECTIFS.....	19
3- GÉNÉRALITÉS.....	21
4- MÉTHODOLOGIE.....	40
5- RESULTATS.....	43
6- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	56
CONCLUSION.....	61
7- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	63
8- ANNEXE.....	71

LISTES DES TABLEAUX, DES FIGURES ET DES IMAGES

Liste des tableaux :

Tableau I : Critères diagnostiques de NMOSD 2015	32
Tableau II : Répartition des patients selon le tableau clinique initial.....	44
Tableau III : Répartition des patients selon le tableau clinique au moment du diagnostic...	45
Tableau IV : Répartition des patients selon la topographie clinique de la myélite	45
Tableau V : Répartition des patients selon la localisation uni ou bilatérale de la NO	45
Tableau VI : Répartition des patients selon la réalisation de l'IRM... ..	46
Tableau VII : Répartition des patients selon le résultat de l'IRM médullaire	46
Tableau VIII : Répartition des patients selon le résultat de l'IRM encéphalique.....	46
Tableau IX : La topographie des lésions sur l'IRM encéphalique.....	47
Tableau X : Répartition des patients selon le taux de leucocytes dans le LCR	47
Tableau XI : Répartition des patients selon le taux de protéines dans le LCR	47
Tableau XII : Répartition des patients selon le résultat de la recherche de l'anti-AQP4.....	48
Tableau XIII : Répartition des patients selon le traitement de la poussée.....	48
Tableau XIV : Répartition des patients selon le traitement de fond	49
Tableau XV : Profil évolutif de la maladie	49
Tableau XVI : Répartition selon la récupération du déficit moteur.....	49
Tableau XVII : Répartition selon l'évolution du trouble visuel	50
Tableau XVIII : Répartition des patients selon le score EDSS au premier examen.....	50
Tableau XIX : Répartition des patients selon le score EDSS après 6 mois de traitement	50
Tableau XX : Résumé des cas de neuromyérite optique et pathologies apparentées... ..	51
Tableau XXI : Echelle EDSS	75

Liste des figures :

Figure 1 : organisation générale du système nerveux.....	21
Figure 2 : Structure d'un neurone.....	22
Figure 3 ; effets pharmacologiques des médicaments actuellement utilisés ou évalués dans le NMOSD, en particulier quand les anti- AQP4 sont positifs	26
Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe	43
Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge	44

Liste des Images :

Image 1 : Lésion médullaire cervicale étendue sur plus de 8 segments vertébraux en hypersignal T2 avec aspect de grosse moelle	29
Image 2 : oedème et hyper-signal du nerf optique gauche dans le cadre d'une névrite optique	29
Image 3 : IRM médullaire cervicale avec hypersignal T2 en coupe sagittale du cas 4.....	52
Image 4 : IRM médullaire avec discret hypersignal T2 en cervical (A, en 2015) et des hypersignaux de de la substance blanche hémisphérique (B, en 2018) du cas 10	52
Image 5 : IRM encéphalique avec hypersignal FLAIR des 2 nerfs optiques du cas 13	53
Image 6 : IRM médullaire cervicale avec hypersignal T2 sur 2 segments vertébraux (cas 15).....	53
Image 7 : IRM médullaire cervicale avec un hypersignal T2 du cas 17... ..	54

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION :

La neuromyéélite optique (NMO), longtemps considérée comme un sous-type de la sclérose en plaques (SEP), est une pathologie inflammatoire auto-immune démyélinisante du système nerveux central (SNC) qui se caractérise par une atteinte préférentielle du nerf optique (névrite optique) et de la moelle épinière (myélite longitudinale et extensive) [1]. L'existence de formes limites ou atypiques (névrite optique récidivante sans atteinte médullaire, myélite récidivante, atteinte du tronc cérébral...) associée à la présence de l'anticorps anti-AQP4 a donné naissance au groupe de pathologies apparentées à la neuromyéélite optique (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMO-SD pour les anglo-saxons) [2].

Ce groupe de pathologies s'est surtout démarquée de la SEP par la découverte de l'anticorps anti-aquaporine 4 (Anti-AQP4) en 2004 [3]. Elle se différencie de la SEP du point de vue immunopathologique, anatomopathologique, pronostique mais aussi thérapeutique. Lors de la dernière révision des critères diagnostiques en 2014 les experts du Panel International pour le diagnostic de la NMO ont décidé d'unifier la NMO et NMO-SD sous le concept de NMO-SD [4]. L'évolution de la maladie se fait de manière rémittente dans plus de 90% des cas [4]. La deuxième poussée survient dans l'année pour 60% des patients et dans les 3 ans pour 90% d'entre eux [5]. Le début de la maladie se situe habituellement entre 18 et 50 ans dans 74% des cas [6].

Elle représente 1,2% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC [7]. Les populations non caucasiennes (africaines, asiatiques...) sont plus fréquemment atteintes, la NMO pouvant alors représenter jusqu'à 48% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC dans ce sous-groupe de population [4].

En Afrique subsaharienne la prévalence exacte de ces affections est mal connue, cependant il semble d'après les données de la littérature que les cas de NMO seraient plus fréquents que ceux des SEP classiques [8].

Au Mali peu de données existent sur ces pathologies, c'est dans cette dynamique que nous avons entrepris ce travail qui a pour objectif de déterminer le profil épidémiologique, clinique et évolutif de la neuromyéélite optique et pathologies apparentées dans le service de Neurologie du CHU Gabriel Touré.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS :

➤ **Objectif général**

Déterminer le profil épidémiologique et clinique de la neuromyéélite optique et des pathologies apparentées dans le service de Neurologie du CHU Gabriel Touré

➤ **Objectifs spécifiques**

1-Déterminer le profil clinique de la neuromyéélite optique et pathologies apparentées

2-Étudier les aspects thérapeutiques de la neuromyéélite optique et pathologies apparentées,

3- Déterminer les aspects évolutifs et pronostiques de la neuromyéélite optique et pathologies apparentées.

.

GÉNÉRALITÉS

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. RAPPEL ANATOMIQUE :

3.1.1. Organisation générale du système nerveux :

Le système nerveux est divisé en deux parties :

- Le système nerveux central qui comprend l'encéphale (le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et la moelle épinière ;
- Le système nerveux périphérique formé par les nerfs crâniens et rachidiens.

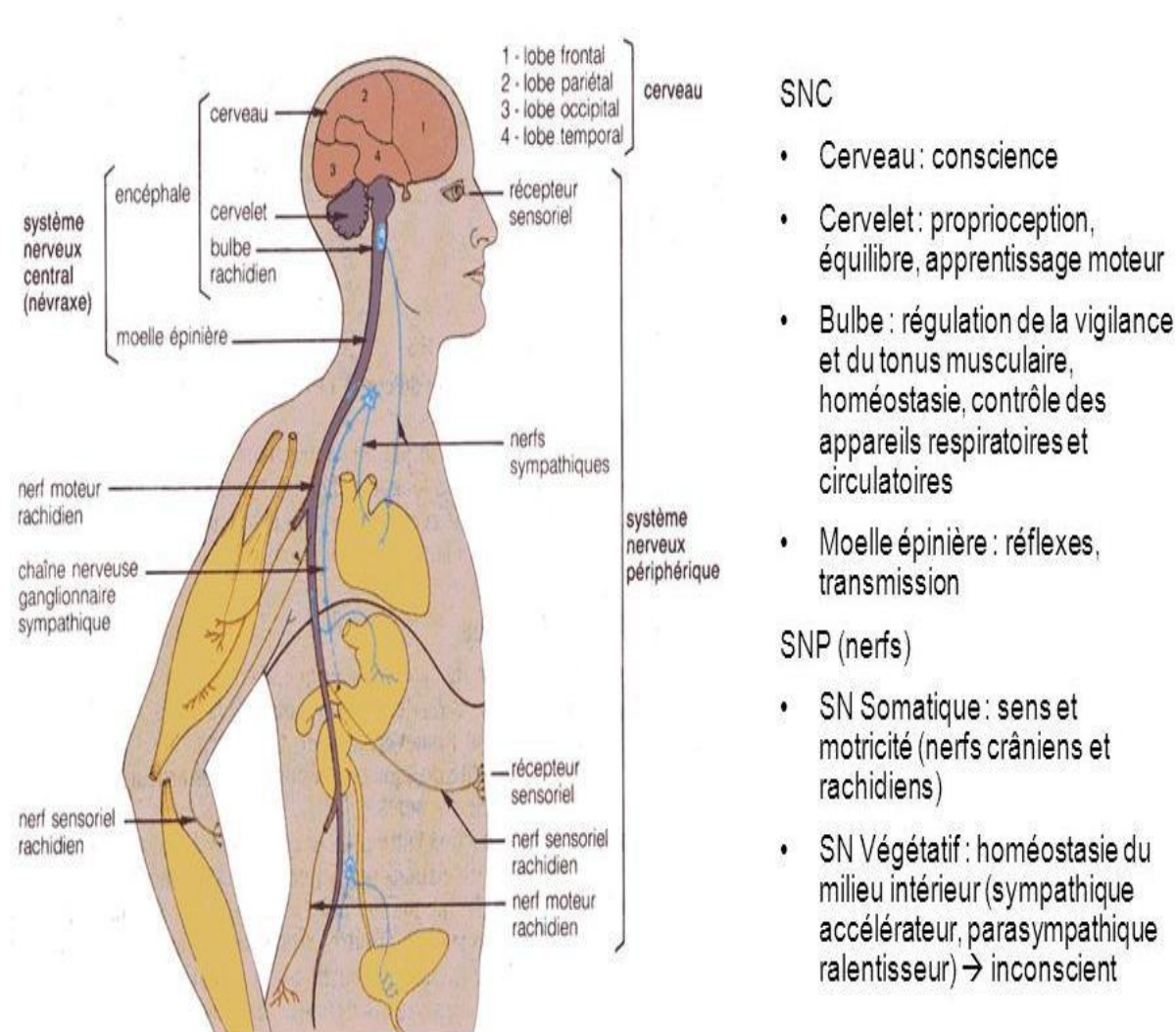


Figure 1 : organisation générale du système nerveux [10].

3.1.2. Anatomie fonctionnelle du système nerveux central

Le système nerveux central est composé de deux catégories de cellules : les neurones et les cellules de la névroglie ou cellules gliales.

3.1.2.1. Les neurones :

Ils remplissent la plupart des fonctions spécialisées attribuées au système nerveux : la sensibilité, la pensée, la mémoire, l'activité musculaire et la régulation des sécrétions glandulaires.

La plupart des neurones sont formés de trois principales parties [9] :

- le corps cellulaire qui contient le noyau et les organites cellulaires,
- les dendrites qui reçoivent les influx afférents
- et en fin l'axone qui peut être couvert ou pas par la gaine de myéline (axone myélinisé ou non). La myéline constitue un revêtement lipidique et protéique à couches multiples produit par les oligodendrocytes. Par intervalles, le long de l'axone, la gaine de myéline présente des brèches appelées nœuds de Ranvier. Sur le plan électrique la gaine de myéline isole l'axone d'un neurone et augmente la vitesse de conduction de l'influx nerveux qui saute d'un nœud de Ranvier au suivant (conduction saltatoire).

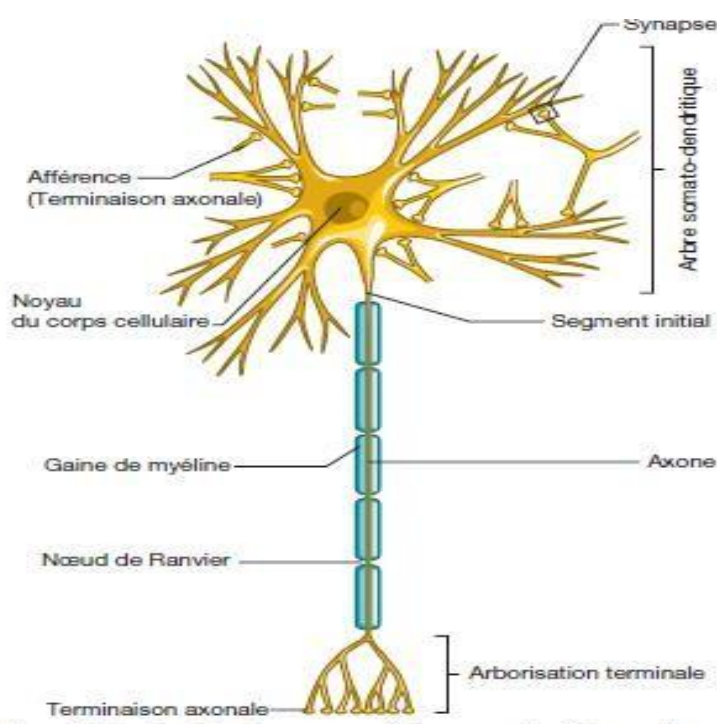


Figure 2 : structure d'un neurone [11].

3.1.2.2. La névroglie :

Elle soutient, nourrit et protège les neurones, ce qui maintient l'homéostasie du liquide qui baigne ces derniers. La névroglie est composée de quatre types de cellules :

-les astrocytes :

Les astrocytes sont des cellules étoilées dotées de nombreux prolongements. Ils participent au métabolisme des neurotransmetteurs, maintiennent l'équilibre de l'ion K^+ , contribuent au développement de l'encéphale, aident à former la barrière hémato-encéphalique en vue de la régulation de l'entrée des substances et de l'eau dans l'encéphale et constituent un lien entre le parenchyme cérébral et les vaisseaux sanguins [9]. Ils portent au niveau de leurs pieds vasculaires un canal hydrique, l'aquaporine 4 (AQP4), le canal hydrique le plus abondant du système nerveux central, qui assure l'homéostasie de l'eau [12].

-**les oligodendrocytes** : ce sont les cellules productrices de la gaine de myéline du système nerveux central et des nerfs optiques [9].

-**les microgliocytes** :

Il s'agit de petites cellules phagocytaires dérivées des monocytes. Ils protègent le SNC en englobant les microbes envahisseurs et éliminant les débris de cellules mortes [9].

-**les cellules épendymaires** :

Ce sont des cellules ciliées qui tapissent les ventricules cérébraux et le canal épendymaire (système cavitaire du SNC où circule le liquide céphalo-rachidien (LCR) [9].

3.2. HISTORIQUE

La notion d'une inflammation du système nerveux impliquant principalement les nerfs optiques et la moelle épinière est à la base du concept de neuromyéélite optique.

Dès 1970, Thomas Clifford Allbut s'étonna de la fréquente association entre myéélite aiguë et d'une atteinte oculaire [13].

En 1894 qu'Eugène Devic et son élève Fernand Gault vont décrire pour la première fois la Neuromyéélite optique dite de Devic, respectivement sous la forme d'un article et d'une thèse [14, 15]. La thèse de Fernand Gault sera surtout l'occasion de faire le point sur toutes les observations décrites associant une myéélite aiguë et une névrite optique. Au total 17 observations seront détaillées. Dans tous ces cas, une symptomatologie aiguë sévère myélitique précédait ou suivait une importante atteinte du nerf optique, souvent bilatérale, séparée d'un intervalle de quelques semaines à quelques mois. A la suite de ces travaux ils individualisèrent alors ce syndrome comme une entité bien distincte.

La neuromyéélite optique (NMO) fut par la suite souvent confondue avec la sclérose en plaques, tout particulièrement dans sa forme optico-pyramidale, du fait de leurs caractéristiques cliniques et paracliniques proches : maladies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central (SNC), caractérisées par la survenue d'épisodes de névrite optique et de myéélite.

L'apport de l'IRM, de l'analyse des profils immunologiques du liquide céphalo-rachidien (LCR), des données anatomo-pathologiques ainsi que la découverte récente d'un anticorps très spécifique de la NMO en 2004, ont permis de mieux délimiter les frontières de cette affection [16, 17].

3.3. ÉPIDEMIOLOGIE :

La NMO présente une distribution mondiale avec une prévalence de 1-2/100000 habitants. Elle représente 1,2% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC [7]. Les populations non caucasiennes sont plus fréquemment atteintes, la NMO pouvant alors représenter jusqu'à 48% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC dans ce sous-groupe de population.

La prévalence de la NMO est estimée à 0,3/100000habitants en France [6] alors qu'elle atteint 4,2/100 000 habitants dans les Antilles françaises [18]. Elle a été évaluée à 0,45/100000 au Royaume-Uni [19] et à environ 1/100000 au Mexique [20].

Ces variations de prévalences dans les différentes ethnies laissent suggérer un rôle non négligeable de la génétique.

La prédominance de la NMO dans les pays du sud et/ou en voie de développement suggère la présence de facteurs défavorisant la SEP et favorisant la NMO dans ces pays. Il pourrait s'agir d'une prédisposition génétique : quelques cas de NMO familiale ont été rapportés mais ils semblent très rares [21]. Certains facteurs environnementaux ont aussi été incriminés notamment le défaut d'hygiène et/ou l'exposition aux antigènes parasitaires qui orienteraient la réponse immune vers une réaction de type NMO. Il n'ya cependant pas eu de facteur environnemental clairement individualisé.

La maladie débute habituellement entre 18 et 50 ans (dans 74% des cas) avec une prédominance féminine : le rapport est estimé à au moins 3 ou 4 femmes pour 1 homme [6].

L'association possible de la NMO avec d'autres maladies auto-immunes, notamment les connectivites, mais aussi une myasthénie, un diabète de type I, une maladie de Biermer, une dysthyroïdie, une cirrhose biliaire primitive ou un purpura thrombopénique idiopathique avait été déjà reconnue depuis longtemps. Il était parfois difficile de savoir s'il s'agissait de deux maladies associées en raison d'une susceptibilité envers les maladies auto-immunes ou si c'est l'atteinte du système nerveux central par le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Gougerot-Sjögren qui prenait une forme particulière. Cependant, une étude récente [22] a montré clairement qu'il s'agissait d'un chevauchement entre les deux types de pathologies et des anticorps anti-AQP4 n'ont jamais été retrouvés chez des patients ayant une connectivite sans signes optiques ou médullaires. Jusqu'à 30% des patients NMO manifesteraient des signes d'atteinte dysimmune d'autres organes [16].

3.4. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

La découverte des auto-anticorps anti-NMO et de leur cible, l'aquaporine 4 (AQP4) fait de la NMO la première pathologie démyélinisante inflammatoire du SNC avec auto-anticorps identifiés. Cependant il est probable que cette pathologie ne soit pas uniquement liée à la présence de ces auto-anticorps.

3.4.1. Rappel physiologique :

L'aquaporine 4 (AQP4) et l'aquaporine 1(AQP1) sont les principaux canaux hydriques du cerveau et de la moelle épinière. Chaque jour chez l'homme environ 0,5 à 0,9 litre d'eau diffusent essentiellement à travers les canaux AQP1 des plexus choroïdes vers les ventricules cérébraux et le canal de l'épendymaire, ainsi que dans le parenchyme du SNC. Un autre apport d'eau se fait via le métabolisme du glucose à l'intérieur du parenchyme du SNC. Afin de maintenir l'homéostasie hydrique, une quantité équivalente d'eau doit sortir du SNC par diffusion vers les capillaires et les espaces sous arachnoïdiens. Ceci se fait essentiellement via l'aquaporine 4 [23]. Cette dernière est surtout localisée au niveau de la substance grise de la moelle épinière, les zones périventriculaires et l'aire periaqueducule et des nerfs optiques [12, 24, 25]. En dehors du SNC il se trouve aussi dans l'estomac, le colon, le rein, les voies respiratoires et le muscle squelettique [24].

Les autres fonctions de l'AQP4 sont : la modulation de la cicatrisation gliale, son rôle dans la transduction du signal neuronal et son rôle dans l'homéostasie du glutamate.

3.4.2. Auto-anticorps anti-aquaporine 4

Après avoir découvert chez les patients atteints de NMO (ou maladie de Devic) l'existence d'auto-anticorps spécifiques de cette pathologie (appelés anticorps anti-NMO), l'équipe de Vanda Lennon a également montré que la cible de ces anticorps est l'aquaporine 4 (AQP4) [26].

3.4.3. Rôle potentiel de l'anticorps anti-AQP4 dans le développement des lésions

Vincent et al ont montré *in vitro* que l'interaction entre astrocytes et anticorps anti-NMO altère l'expression de l'AQP4, sa polarité au sein de l'astrocyte, et augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) [27]. Cette interaction entraîne l'activation du complément qui est à l'origine de la destruction de la membrane astrocytaire, via le complexe membranaire C5b-9 avec baisse de l'AQP4 et du transporteur du glutamate perturbant l'homéostasie du glutamate par diminution de sa recapture [24]. L'activation du complément produit à son tour des composés chimio-attractifs des granulocytes.

La fixation de l'anti-AQP4 sur l'AQP4 astrocytaire déclenche aussi la cytotoxicité cellulaire médiée par l'anticorps. Ce qui augmente le pouvoir destructeur de l'interaction anti-AQP4 et AQP4 sur les cellules astrocytaires.

Vincent et al ont montré *in vitro* que la liaison entre l'astrocyte fœtal et l'anticorps anti-NMO est à l'origine de la dégranulation des cellules NK (natural killer), de la mort des astrocytes par cytotoxicité anticorps dépendante, ainsi que de l'afflux de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles à travers la BHE sous la dépendance du complément [27]. Une fois activées ces granulocytes et les macrophages activés secrètent les enzymes cytotoxiques responsables de lésions non sélectives sur la substance grise et la substance blanche [25].

La mort des astrocytes semble être un point important dans la physiopathologie de la NMO. Takano et al ont réalisé une analyse longitudinale du LCR de patients SEP et NMO, portant sur les niveaux de GFAP (protéine acide fibrillaire gliale ; un marqueur astrocytaire), la MBP (protéine basique de la myéline ; un marqueur des oligodendrocytes), NF-H (neurofilament H ; un marqueur neuronal). Ces dosages n'ont montré aucune différence entre les patients NMO et SEP pour la MBP et le NF-H. Par contre, la GFAP est nettement plus élevée chez les patients NMO que chez les patients SEP, la concentration étant corrélée au niveau de handicap des patients, pendant et en dehors des poussées. De plus sous traitement la GFAP revient à un niveau normal [28].

En plus des dommages cellulaires astrocytaires, les réponses inflammatoires induisent des lésions aux oligodendrocytes adjacents, provoquant par la suite une démyélinisation, des lésions axonales et une mort neuronale [25].

L'ensemble de ces processus concourent à la détérioration neurologique et représentent des cibles thérapeutiques (voir la figure 3).

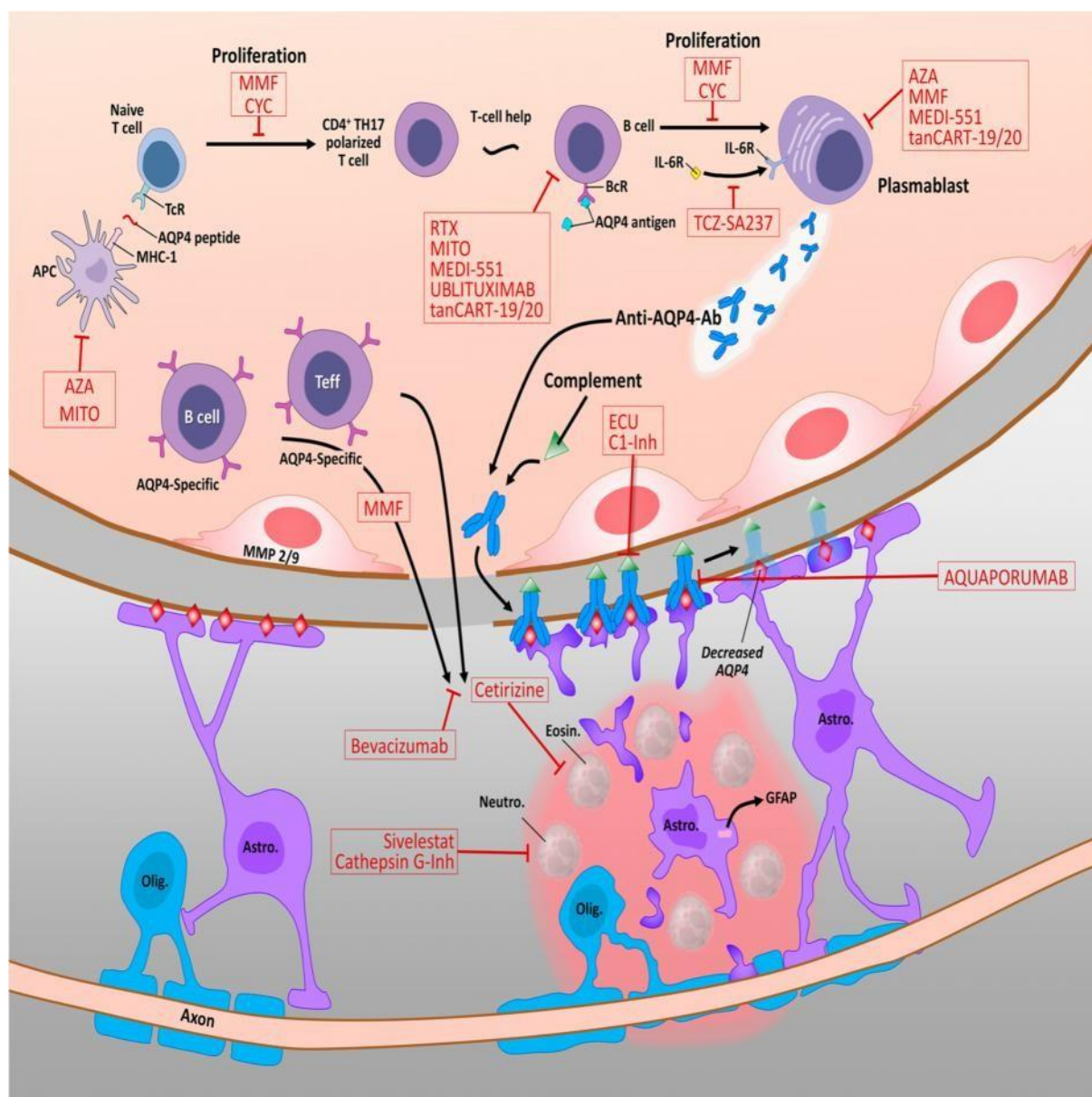


Figure 3 : Effets pharmacologiques des médicaments actuellement utilisés ou évalués dans les NMOSD, en particulier quand les anti- AQP4 sont positifs [29]

3.4.4. Limites de l’hypothèse pathogénique liée aux seuls anticorps anti-AQP4

Sur la base des critères diagnostiques des NMOSD 2015, environ 73 à 90% des patients atteints de NMOSD expriment AQP4-IgG. Par conséquent, les 10 à 27% restants des patients diagnostiqués NMOSD sont séronégatifs pour AQP4-IgG [25]. La physiopathologie de ce groupe demeure encore sombre. La négativité de AQP4-IgG pourrait être liée à la limite de la sensibilité des tests actuellement utilisés ou l’auto-immunité serait dirigée sur d’autres antigènes astrocytaires [30]. Toutefois des anticorps anti-myélin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) sont présents chez 15-40% des patients AQP4-IgG négatifs soit 6-20% de l’ensemble des patients NMOSD [25].

En plus de ces anticorps MOG-IgG, des anticorps AQP1-IgG sont aussi présents chez certains patients NMOSD. Ces AQP1-IgG ne sont pas présents dans le sang des sujets sains ou

les patients présentant d'autres maladies neurologiques auto-immunes non démyélinisantes. Les AQP1-IgG appartiennent à la sous-classe IgG1 activant le complément, et la majorité d'entre eux se lie au domaine extracellulaire d'AQP1. Toutefois l'implication des AQP1-IgG dans l'immunopathogenèse des NMOSD n'est pas encore claire de nos jours [30].

3.5. ANATOMO-PATHOLOGIE

L'analyse anatomopathologique des patients NMO a montré la présence de myélites étendues avec œdème important et évolution fréquente vers le ramollissement, la nécrose et la cavitation. Les substances grise et blanche de la moelle sont toutes les deux touchées [31].

À l'examen microscopique, les lésions sont caractérisées par l'association d'une démyélinisation, d'une perte axonale et d'une infiltration macrophagique et microgliale extensive. L'inflammation prédomine en région péri-vasculaire où sont retrouvés de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et peu de lymphocytes T CD3+ et CD8+ avec de larges dépôts de complément C9neo (composé produit à la dernière étape de l'activation du complément) et d'immunoglobulines [32].

3.6. DESCRIPTION CLINIQUE

La NMO se caractérise par l'association d'épisodes de myélites et de névrites optiques évoluant de façon rémittente dans la majorité des cas. Ainsi ce mode évolutif représente plus de 90% des cas dans l'étude de Wingerchuk et al. 2007 [4] et 73% des cas dans la série française portant sur 125 patients [6]. La forme monophasique (avec un seul épisode clinique) et la forme progressive représentaient respectivement 25% et 2% dans la série française [6].

L'atteinte initiale est médullaire dans 45% des cas, optique dans 46% des cas et une atteinte simultanée de la moelle et des nerfs optiques a lieu dans 18% des cas [6]. Le début de la pathologie se situe dans 74% des cas entre 18 et 50 ans [6].

3.6.1. Les épisodes de myélite.

Les myélites sont typiquement sévères et transverses. Elles sont d'installation subaiguë. Elles sont responsables de douleurs dorsales et d'une para- ou tétraparésie avec un niveau sensitif symétrique et une dysfonction sphinctérienne [33 ; 34]. L'atteinte médullaire peut s'étendre au tronc cérébral.

3.6.2. Les épisodes de névrite optique.

Les névrites optiques sont sévères, souvent bilatérales (30% des cas) [16]. L'examen ophtalmologique confirme le diagnostic de névrite optique au stade de papillite avec œdème papillaire au fond d'œil. L'évaluation de la vision des couleurs par le tableau de couleurs Ishihara ou le test de Farnsworth-Munsell Hue met en évidence une dyschromatopsie d'axe rouge-vert identique à celle retrouvée dans la SEP. L'examen du champ visuel retrouve également une atteinte superposable à celle de la SEP avec un scotome central ou cococentral [34]. L'atrophie optique qui s'installe dans un second temps est responsable d'une pâleur papillaire plus sévère que dans la SEP [35 ; 36]. L'évolution se fait vers la cécité unilatérale dans 60% des cas.

3.6.3. Atteinte encéphalique

Une localisation encéphalique de l'inflammation a longtemps été considérée comme un critère d'exclusion du diagnostic de NMO. On sait maintenant qu'il existe une atteinte spécifique encéphalique dans le cadre des NMOSD.

Des signes d'atteinte encéphalique sont présents chez 18% des patients au moment du diagnostic [37]. Des épisodes de nausées ou de vomissements incoercibles et de hoquets persistants (syndrome de l'area postrema) peuvent être rencontrés chez 17% des patients du fait d'une extension de la lésion au niveau du tronc cérébral [38]. Des cas d'anomalies oculomotrices, de syndrome de Claude Bernard Horner et de nystagmus ont été rapportés par certains auteurs [39]. Un ralentissement psychomoteur, une confusion ou une épilepsie peuvent traduire un tableau d'encéphalopathie.

Une dysfonction hypothalamique peut entraîner des troubles du sommeil ou des perturbations endocriniennes [40].

3.7. DESCRIPTION PARACLINIQUE

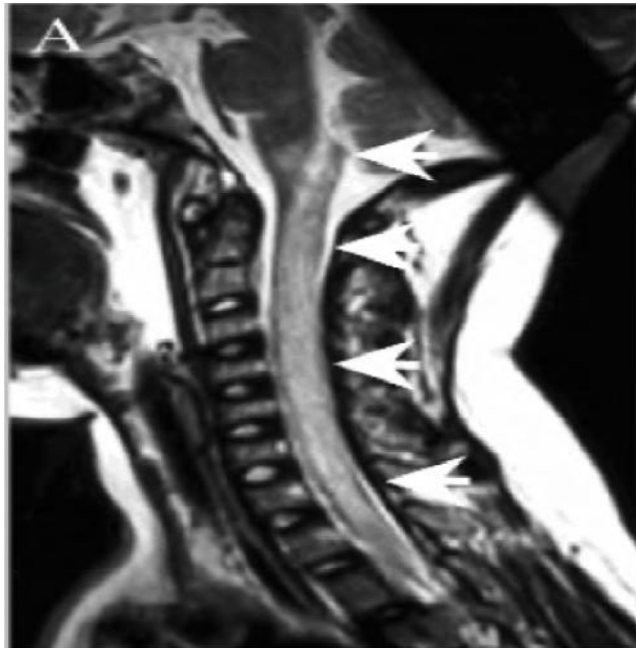
3.7.1. Imagerie :

3.7.1.1. IRM médullaire

Au cours d'un épisode de myélite, l'IRM médullaire en séquence pondérée T2 montre classiquement une lésion hyper intense extensive et étendue à plusieurs métamères (> 3 à 4), associée à une augmentation de volume de la moelle, réalisant un tableau de myélopathie transverse (atteinte de plus de la moitié d'une coupe horizontale) longitudinale extensive (MTLE) [17]. Voir Image 1 [41].

La moelle cervicale est la plus fréquemment atteinte (60% des cas). Les lésions prédominent en région centromédullaire sur les coupes axiales et peuvent s'étendre sur toute la largeur du cordon médullaire dans les formes sévères. Les lésions prennent le contraste dans 69% des cas et des images de cavitation, traduisant la nécrose médullaire, sont retrouvées dans 16% des cas [42]. Le suivi en IRM permet de voir une diminution progressive de l'œdème et de l'hypersignal T2 avec parfois une fragmentation des anomalies de signal. La persistance de cavitations est possible. Le développement d'une atrophie médullaire est retrouvé dans 13 à 22 % des cas.

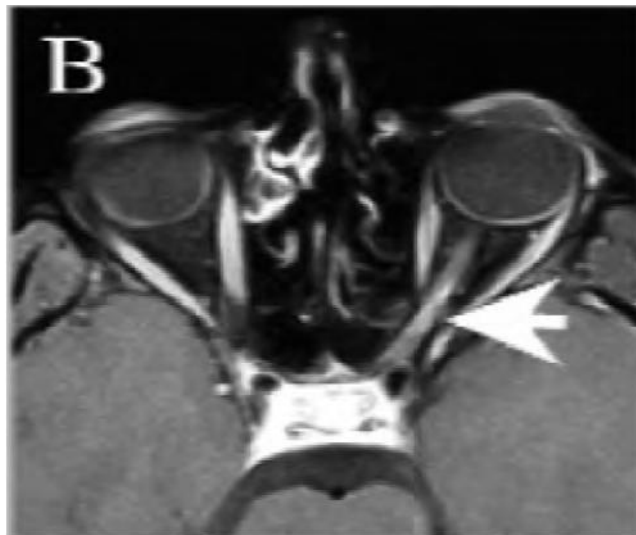
Image 1 : Lésion médullaire cervicale étendue sur plus de 8 segments vertébraux en hypersignal T2 avec aspect de grosse moelle [41]



3.7.1.2. IRM des nerfs optiques :

Lors d'épisode de névrite optique, l'IRM peut retrouver une prise de contraste du nerf, orientant fortement vers une étiologie inflammatoire (Image 3). La séquence STIR retrouve une augmentation de l'intensité du signal dans 84% des cas à la phase aigue [43].

Image 2 : œdème et hyper-signal du nerf optique gauche dans le cadre d'une névrite optique [41].



3.7.1.3. IRM encéphalique

L'IRM cérébrale doit être réalisée de manière systématique. Elle a un rôle majeur dans la démarche diagnostique.

Elle est normale dans 60% des cas au début de la maladie, mais au total, des anomalies encéphaliques seront décrites dans 50%-85% des cas [44].

Les hypersignaux en séquence pondérée T2 sont confluents, étendus, touchant les régions sous-corticales, le corps calleux, le cervelet, le tronc cérébral et le diencephale notamment au contact des troisième et quatrième ventricules et de l'aqueduc de Sylvius. La majorité des lésions encéphaliques ne sont pas rehaussées par le produit de contraste. Lorsqu'elles existent, les prises de contraste sont d'aspect "cloud-like", sous forme de taches multiples aux marges floues. La présence de lésions cérébrales compatibles avec une SEP ne se rencontre que dans 10% des NMO [37].

3.7.2. Biologie

3.7.2.1. Anticorps anti-AQP4

La découverte en 2004 de l'existence d'auto-anticorps chez les patients atteints de NMO a modifié la classification des pathologies inflammatoires du système nerveux central. Ainsi, la présence d'auto-anticorps de type IgG appelés anticorps anti-NMO, détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) permet de différencier la NMO de la SEP [3]. Cette technique a une sensibilité de 58-76% et une spécificité de 85-99%.

Une autre technique consiste à transfecter des cellules HEK (Human Embryonic Kidney) avec un plasmide GFP-AQP4. Ce test cellulaire, appelé cell based assay (CBA), montre la fixation des NMO-IgG sur la membrane de ces cellules et pas sur des cellules témoins non transfectées [45]. Cette technique montre une meilleure sensibilité et spécificité que le test par IFI sur cervelet de souris [46].

D'autres tests ont été mis au point par radio-immunoprécipitation (RIPA), fluoroimmunoprécipitation (FIPA) ou par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

La comparaison de ces différentes techniques confirme les imperfections du test en IFI. Celui-ci peut révéler des faux positifs dans 10% des cas et des faux négatifs dans 10 à 50%. Il est donc recommandé d'effectuer la détection des anticorps anti-AQP4 par test cellulaire CBA, et ce d'autant plus si le patient est séronégatif en IFI alors qu'il présente une forte suspicion clinique de NMO.

3.7.2.2. Liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'étude du LCR retrouve classiquement un taux de leucocytes supérieur à 50 éléments nucléés/mm³, qui est évocateur car de tels résultats sont rarement rencontrés dans la SEP. Ces leucocytes sont le plus souvent composés de lymphocytes mais la présence de polynucléaires peut se voir et évoque aussi la NMO plutôt que la SEP [16]. La protéinorachie est augmentée dans plus de la moitié des cas, à plus de 1g/L. Un des paramètres les plus importants à rechercher est la présence d'une distribution oligoclonale (bandes oligoclonales=BOC) des immunoglobulines qui reflète une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. En cette distribution oligoclonale n'est retrouvée que dans 15 à 30% des cas de NMO [47] et a tendance à disparaître sur les analyses antérieures [48].

L'analyse du LCR a un intérêt marqué pour le diagnostic différentiel avec la SEP.

Cette dernière ne présente une pléiocytose que de manière exceptionnelle et des BOC sont présentes dans près de 90% des cas [1, 49].

Une hyper-éosinophilie peut également être retrouvée de façon spécifique dans le LCR des patients NMO comparativement à la SEP [50].

La protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) est une classe de filaments intermédiaires du cytosquelette, présente spécifiquement dans les astrocytes. Son taux est augmenté dans le LCR lors des attaques de NMO, soulignant ainsi la présence de lésions astrocytaires, ce qui n'est pas le cas dans la SEP [51,52].

Enfin, la présence d'un auto-anticorps spécifique de la maladie, dirigé contre l'aquaporine 4, a été identifiée dans le LCR [53], permettant d'affiner la démarche diagnostique.

Cette découverte a également permis de confirmer le rôle du système immunitaire à médiation humorale, contrairement à la physiopathologie de la SEP [54].

3.7.3. Autres examens

La présence d'une névrite optique peut être confirmée par les anomalies des PEV (augmentation de la latence de l'onde P100). Cela n'a cependant pas d'intérêt en cas de névrite optique cliniquement évidente. Les PEV sont plus intéressants pour dépister une névrite asymptomatique dans un contexte de myélite isolée et ainsi compléter les critères diagnostiques de NMO. L'OCT (Optical Coherence Tomography) explore aussi le nerf optique mais en mesurant l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses réiniennes et donc en estimant le degré de perte axonale du nerf optique plutôt que de démyélinisation. Il existe une plus grande perte axonale dans la NMO que dans la SEP [55].

3.8. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La NMO fut longtemps assimilée à une forme optico-pyramidale de la SEP, limitant donc l'établissement de critères diagnostiques spécifiques. Une meilleure compréhension de la pathologie a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques cliniques et para cliniques de la NMO permettant de la distinguer de la SEP et d'ainsi établir les premiers critères diagnostiques en 1999 [16]. Depuis ces critères ont été révisés en 2006 [17] puis en 2014 (voir annexe, page 75) pour améliorer leurs sensibilités et leurs spécificités.

Tableau I : Critères diagnostiques de NMOSD 2015 [4].

NMOSD avec Ac-anti-AQP4 positif	NMOSD avec Ac-anti-AQP4 négatif ou sérologie inconnue
Au moins une manifestation clinique caractéristique* de la NMO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Au moins 2 manifestations cliniques* différentes de NMO 2. Au moins une névrite optique, une myélite aiguë transverse longitudinale étendue ou un syndrome de l'area postrema 3. Lésion(s) IRM en rapport avec les manifestations cliniques
*Manifestations cliniques de NMO :	
<ul style="list-style-type: none"> • Névrite optique • Myélite aiguë • Syndrome de l'area postrema • Atteinte du tronc cérébral • Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique aigu avec lésion(s) IRM • Syndrome encéphalique symptomatique avec lésion(s) IRM 	
Aspects IRM associés aux manifestations cliniques <ul style="list-style-type: none"> . Une myélite transverse extensive longitudinalement, . Un syndrome de l'area postrema associé à une lésion de l'area postrema ou à la partie dorsale du bulbe, . Une névrite optique associée : Soit à une IRM cérébrale normale ou seulement avec des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche, Soit à un hypersignal T2 ou T1 avec rehaussement au gadolinium du nerf optique s'étendant en longueur sur plus 1/2 du nerf optique, Soit à une atteinte du chiasma optique, . Des lésions du tronc cérébral péripendymaires	
Ces critères sont appliqués en l'absence d'autre explication pour le syndrome clinique	

3.9. PATHOLOGIES ASSOCIÉES

L'existence de pathologies auto-immunes associées concerne 10 à 25 % des patients en fonction des séries. Il s'agit en général de connectivites telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren ou le lupus érythémateux disséminé (LED), mais aussi d'autres pathologies auto-immunes telles que les thyroïdites [20 ; 56]. Ces pathologies témoignent d'une perturbation de l'immunité humorale.

3.10. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : il se pose avec de multiples pathologies touchant le système nerveux central parmi lesquelles :

- **Sclérose en plaque :**

Autre pathologie inflammatoire démyélinisante primitive du SNC caractérisée par une dissémination spatiale et temporelle des lésions sans tropisme sélectif. Le diagnostic repose sur les critères de McDonald 2017 [57]

- **Encéphalomyélite aiguë disséminée** [3]

Dans les cas typiques, le tableau clinique est celui d'une encéphalite associant, dans un contexte fébrile, des céphalées, des troubles de la conscience et des signes focaux très variables : hémiparésie, hémianopsie, ataxie cérébelleuse, paralysie des nerfs crâniens, névrite optique. Des signes d'atteinte médullaire peuvent être associés, réalisant un tableau de myélite aiguë transverse. Cette atteinte médullaire est parfois prédominante, voire isolée. L'IRM montre des lésions multifocales. Le LCR est inflammatoire, avec une hypercytose qui peut être importante, élévation de la protéinorachie et présence chez l'adulte de bandes oligoclonales dans la moitié des cas. Le tableau est souvent moins caractéristique, en particulier dans les formes primitives de l'adulte lorsque manquent la fièvre, les céphalées, les troubles de la conscience et les anomalies du LCR (le LCR est normal dans un quart des cas). Le diagnostic peut alors être difficile avec une première poussée de sclérose en plaques. Ce diagnostic est important car l'EMAD est une affection habituellement monophasique, n'ayant pas l'évolution rémittente-récurrente de la SEP.

En IRM, la présence de lésions multifocales d'emblée, apparemment de même âge, plutôt sous-corticales que péri-ventriculaires, pouvant intéresser le thalamus et la moelle de façon étendue, est un argument en faveur de l'EMAD.

Dans deux tiers des cas, l'affection est secondaire à un épisode infectieux (encéphalite post-infectieuse) et dans le tiers restant (la moitié des cas chez l'adulte), elle est primitive.

- **Maladies inflammatoires systémiques**

En l'absence d'un marqueur spécifique, le diagnostic de SEP implique que d'autres affections inflammatoires pouvant donner lieu à des atteintes du système nerveux central parfois disséminées dans l'espace et/ou dans le temps aient été envisagées. Dans ce groupe on retrouve entre autres :

- **Le neuro-lupus :**

Le neuro-lupus correspond à l'ensemble des manifestations neuropsychiatriques liées à la maladie lupique, survenant dans environ 50% des cas, selon les études et les critères utilisés [58]. Le diagnostic se fonde sur l'existence d'autres localisations systémiques, notamment cutanée, articulaire et rénale, et sur le syndrome biologique (syndrome inflammatoire et la positivité des anticorps liés au lupus dans le sang) [3].

- **Syndrome de Gougerot Sjögren :** [3]

Les atteintes du système nerveux central dans le cadre du syndrome de Sjögren sont plus rares que les atteintes périphériques. L'atteinte du système nerveux central, observée dans 6 à 20 % des cas, peut concerner la moelle. Les myélopathies du syndrome de Sjögren, parfois révélatrices, peuvent avoir une évolution aiguë ou chronique, voire rémittente-récurrente simulant la SEP. Une atteinte du nerf optique est parfois associée, réalisant un syndrome de neuromyé- lite optique. Les critères cliniques (syndrome sec), biologiques (anticorps anti-SSA et SSB) et histologiques (biopsie des glandes salivaires accessoires) du syndrome de Sjögren doivent donc être recherchés de façon systématique.

- **Neuro-Behçet :**

La maladie de Behçet est une vascularite qui peut donner lieu à des atteintes multifocales du système nerveux central, notamment du tronc cérébral ou de la moelle, évoluant par poussées. Il convient de rechercher d'autres signes de la maladie : aphtose buccale ou génitale, uvéite,

manifestations articulaires, cutanées, syndrome inflammatoire [3]. Les études réalisées sur le LCR montrent cependant un profil de cytokines particulier au neuro-Behçet [59].

- **Neurosarcoïdose [3] :**

Les localisations dans la moelle, le tronc cérébral ou le nerf optique peuvent être trompeuses surtout si elles surviennent avant les manifestations systémiques. L'élévation du taux de l'enzyme de conversion dans le sang ou le LCR est un argument d'orientation. Toutefois, le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence par la biopsie de préférence d'une localisation périphérique, de lésions granulomateuses faites de cellules épithélioïdes, d'éléments lymphoplasmocytaires et de cellules géantes.

- **Granulomatose de Wegener :**

Elle touche le système nerveux dans environ 34% des cas. Le SNC n'est quant à lui atteint que chez moins 2 à 8% des patients. La vascularite touche les vaisseaux de petit diamètre. Le diagnostic est orienté par les manifestations extra-neurologiques. Les anticorps anticytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (ANCA= Antineutrophil cytoplasmic antibodies des auteurs anglo-saxons) sont présents chez plus de 90% des patients avec atteinte rénale [60].

- **Pathologies infectieuses du SNC :**

Infection à VIH, neurosyphilis, neuroborreliose, maladie de Whipple, infection par le virus HLTV1 etc.

- **Pathologies vasculaires cérébrales :**

Vascularites primitives du SNC, atteinte microvasculaire non inflammatoire (hypertension artérielle, diabète, CADASIL=cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy...)

- **Pathologies médullaires :**

Vasculaires, compressives, dégénératives, inflammatoires idiopathiques, infectieuses et carencielles.

- **Atteinte visuelle :**

Neuropathie optique idiopathique monophasique ou à rechute, neuropathie optique ischémique, carencielle ou toxique...

3.11. TRAITEMENTS DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE ET PATHOLOGIES APPARENTÉES

Une prise en charge thérapeutique adaptée est indispensable, l'évolution spontanée se faisant rapidement vers une cécité et/ou un handicap moteur sévère. Le traitement de la NMO est basé sur le mécanisme physiopathologique supposé de la maladie. Comme dans la sclérose en plaques, le traitement de la NMO peut être subdivisé en traitement des poussées, traitement de fond et les traitements symptomatiques.

3.11.1. Traitement des poussées

Il fait appel aux :

- **Corticostéroïdes.**

Les corticostéroïdes en intraveineuse à forte dose (methylprednisolone 1g par jour pendant 3 à 5 jours) sont recommandés à la phase aiguë de l'épisode de myélite ou de névrite optique [61].

Il n'existe malheureusement pas d'essai clinique contrôlé jugeant de l'efficacité des corticoïdes dans les poussées de NMO, mais l'analyse rétrospective de Wingerchuk et al., réalisée sur un groupe de 69 patients, a retrouvé une efficacité de 80% des corticostéroïdes à forte dose, avec amélioration clinique et radiologique lors de poussées [16].

- **Échanges plasmatiques**

En cas d'inefficacité des corticostéroïdes, il est nécessaire de proposer une prise en charge par échanges plasmatiques (EP) [62 ; 63].

Comme nous l'avons vu précédemment, les lésions correspondent au modèle II de la classification de Lassmann. Tous les composants impliqués dans cette voie de cytotoxicité (IgG, IgM et complément) sont ciblés par les échanges plasmatiques.

Une étude portant sur 15 patients a retrouvé un effet bénéfique des EP chez au moins 50% des patients [64].

- **Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses.**

Les Ig intra-veineuses n'ont été que rarement utilisées en traitement de poussée et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la seule étude randomisée versus placebo qui ait été menée [65].

3.11.2. Traitement de fond en prévention des poussées

La NMO ayant longtemps été considérée comme une forme particulière de SEP, les traitements immuno-modulateurs et immuno-suppresseurs utilisés dans la SEP, ont été essayés dans la NMO. En dehors de quelques cas-rapportés, les données sur l'efficacité des traitements dans la prévention des rechutes de la NMO ne se résument encore aujourd'hui qu'à quelques études de cohorte. Il n'existe pas dans la littérature de prise en charge consensuelle codifiée.

3.11.2.1. Traitements immuno-modulateurs :

Les immuno-modulateurs ne sont pas efficaces dans le traitement de la NMO [66, 67].

3.11.2.2. Traitements immuno-suppresseurs

- **Azathioprine (AZA)**

C'est un anti-métabolite purique inhibant la synthèse d'ADN et d'ARN. Il agit par l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, une réduction de la production d'anticorps et une diminution du nombre de monocytes et granulocytes circulants [29].

L'AZA était initialement utilisé en prévention du rejet de greffe chez les transplantés rénaux puis par la suite dans de nombreuses pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le LED. L'efficacité de l'AZA dans la NMOSD à la dose de 2mg/kg/j, en association à une corticothérapie orale à 1mg/kg/j, a été prouvée lors d'une étude prospective portant sur 7 patients sur une durée de 19 mois [68]. Depuis, plusieurs autres études avec des séries plus importantes ont confirmé cette efficacité [29].

- **Mycophenolate mofetil (MMF)**

Le MMF est un immunosuppresseur qui inhibe la prolifération des lymphocytes B- et des lymphocytes T via son action inhibitrice sur l'inosine monophosphate déshydrogénase qui est l'enzyme catalysatrice de la synthèse du nucléotide de guanosine. Il est administré à la dose quotidienne de 750 à 3 000 mg / j [69, 70].

Une étude rétrospective menée sur 24 patients NMO pendant 28 mois, a permis de mettre en évidence une diminution du taux annualisé de poussée, passant de 1.3 en période préthérapeutique à 0.09 sous MMF [71]. D'autres études ont noté une absence de poussée chez 56 à 60% des patients NMOSD sous MMF [71]. A efficacité égale, il a moins d'effets secondaires que AZA [71].

- **Cyclophosphamide (CPP)**

Le CPP est un agent alkylant cytostatique possédant une action anti-répliquative et antimittotique. Il provoque une suppression de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité humorale par ses actions sur les lymphocytes B et T. Il entraîne également une diminution de la sécrétion d'Interféron gamma et IL-12 (médiateurs pro-inflammatoires) et une augmentation de la sécrétion d'IL-4 et d'IL-10 par les cellules mononucléaires du sang périphérique [29].

Une étude prospective comparant l'efficacité et la tolérance de l'AZA, MMF et CPP n'a pas objectivé de différence significative entre AZA et CPP concernant la réduction du nombre de poussées et la tolérance mais cependant le CPP a moins d'effets sur l'évolution des troubles neurologiques [72]

- **Mitoxantrone (MTX)**

La MTX est un agent anti-néoplasique de la famille des antracyclines. Le MTX inhibe les fonctions des lymphocytes B, y compris la sécrétion d'anticorps, diminue l'activité auxiliaire et cytotoxique des lymphocytes T, et diminue la sécrétion de cytokines Th1, telles que INF- γ , le facteur de nécrose tumorale (TNF) et IL-2 [29].

La MTX a montré son efficacité dans le traitement de la NMO lors de plusieurs essais [73]. Une étude observationnelle multicentrique menée sur 51 patients NMO, traités par MTX à la posologie de 12mg/m² en raison d'une administration par mois pendant 3 mois puis une administration trimestrielle pendant 1an a noté une chute majeure du taux annualisé de poussée, passant de 1.82 à 0.37, ainsi qu'une amélioration de l'EDSS moyen de 1.3 point [74]. Dans une étude Koréenne portant sur 20 patients la médiane du taux annualisé de poussées a été réduite de 75% pendant le traitement par la mitoxantrone, et 50% des patients n'ont pas présentés de nouvelles poussées. Le score EDSS s'est amélioré ou s'est stabilisé chez tous les patients. Aucun patient n'a présenté d'effets indésirables graves pendant la période moyenne de suivi de 41 mois après avoir reçu la dose totale de 120 mg/mm² [75].

Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation de la MTX reste limitée dans le temps du fait de sa toxicité.

- **Le rituximab**

Un anticorps monoclonal anti-CD20+ des lymphocytes B utilisé pour la première fois comme traitement des maladies auto-immunes dans la polyarthrite rhumatoïde en 2004 [76]. En 2005, la première série de patients NMOSD traité par le rituximab s'est révélée prometteuse et a depuis été appuyée par plusieurs autres études [76]. Une méta-analyse incluant 46 études avec 438 patients a trouvé une réduction moyenne de la moyenne du taux annualisé de poussées de 0,79 et une réduction moyenne de 0,64 du score EDSS moyen. Des effets secondaires ont été notés chez 26% des patients dont des effets indésirables en rapport avec la perfusion dans 10,3% et des complications infectieuses dans 9,1%. [77]

- **Autres traitements preventifs des poussées [29, 78] :**

Plusieurs stratégies thérapeutiques ciblant les voies d'activation du complément, la fixation de l'anticorps anti-AQP4 sur sa cible, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique,

l'infiltration des neutrophiles dans le SNC sont en cours d'évaluation. Il s'agit surtout des anticorps monoclonaux :

- Le **tocilizumab** (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (IgG1) ciblant le récepteur de l'IL-6
- L'**éculizumab** est un anticorps monoclonal humanisé (IgG2 et IgG4) qui inhibe le clivage de la fraction C5 du complément en C5a et C5b et empêche ensuite la cascade inflammatoire aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9.
- L'**Aquaporin** est un anticorps monoclonal recombinant humanisé non pathogène ayant une forte affinité pour l'AQP4. Il empêche la fixation de l'anticorps anti-AQP4 pathogène sur les astrocytes. Ce qui limite les dommages tissulaires provoqués par l'activation du complément faisant suite à la fixation de l'anticorps pathogène.

3.11.3. Traitements symptomatiques :

Ils s'adressent aux différents symptômes (déficit moteur, troubles du tonus musculaire, vertiges, tremblements, troubles vésico-sphinctériens, troubles du transit intestinal, troubles psychologiques, troubles de la sexualité, fatigue, douleur...) présentés par le patient et permettent d'améliorer la qualité de vie de ce dernier.

3.12. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE

L'évolution de la NMO était mal connue jusqu'à une période récente. Les données étaient fragiles et parlaient d'une évolution catastrophique des patients. L'évolution du handicap chez les patients NMO a été évaluée dans 3 cohortes, grâce à l'observation de l'évolution de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 10 avec une subdivision qui peut se faire en trois niveaux : un premier niveau tenant compte des déficiences repérées à l'examen clinique (EDSS 0 à 3), un deuxième niveau caractérisé par une limitation à divers degrés de la marche (3,5 à 7,0), et un troisième niveau au-delà de 7 où la marche est impossible [79]. La cohorte italienne de 46 patients a montré que le temps moyen pour atteindre un EDSS de 3 était de 6 mois, et pour atteindre un EDSS à 6 était de 7 ans [56]. La cohorte française de 125 patients a montré que le temps moyen pour atteindre un EDSS de 4 était de 7,3 ans (intervalle de confiance à 95% de 4,7 à 9,9), de 10 ans pour un EDSS de 6 (intervalle de confiance de 95% de 7,4 à 12,6), et de 21,4 ans pour un EDSS de 7 (intervalle de confiance à 95% de 8,3 à 34,5). La cohorte antillaise de 96 patients montrait une évolution rapide : un EDSS de 3 était atteint en 1 an, un EDSS de 6 en 8 ans, et un EDSS de 8 en 22 ans [80].

L'acuité visuelle peut être lourdement atteinte dans la NMO. Ainsi plus de 30% des patients ont une acuité visuelle inférieure à 1/10^{ème} (baisse d'acuité visuelle résiduelle sévère, BAVS) pour un œil, et inférieure à 13% pour les deux yeux. La présence de lésions cérébrales à l'IRM est associée avec une diminution de l'intervalle de temps entre le début de la maladie et la BAVS [6].

La fréquence des poussées semble dépendre du stade de la pathologie : en effet, dans la cohorte française le nombre moyen de poussées diminue nettement après 2 ans. En moyenne, les patients font une poussée par an [6].

La mortalité est importante mais semble varier nettement selon les cohortes puisqu'elle était de 25% à 9,5 ans dans la cohorte antillaise [81], de 22,6% à 7,6 ans dans la cohorte améri-

caine, de 13% à 8,8 ans dans la cohorte italienne, de 2,9% à 5,8 ans dans la cohorte mexicaine, et de 3% à 9 ans dans la cohorte française [6]. La majorité des décès est liée à une atteinte importante soit du tronc cérébral, soit de la moelle épinière cervicale.

Des facteurs pronostiques cliniques, prédictifs du handicap, ont pu être dégagés sur la base de plusieurs études.

Les équipes de Cabre [80] et de Wingerchuk [81] retrouvent plusieurs facteurs associés significativement au risque de décès, de façon indépendante, que les patients aient eu un traitement ou non :

- un intervalle de temps inférieur à 1 an entre les deux premières attaques ou un taux annualisé de poussée supérieur à 0,7.
- une première attaque optique ou sphinctérienne.
- une récupération incomplète après la première attaque.

Il a également été décrit des facteurs pronostiques biologiques. L'activité clinique de la NMO semble être corrélée au titre d'anticorps anti-AQP 4. La détection de cet anticorps a d'ailleurs une forte valeur prédictive du risque de rechute après un premier épisode de myélite ou de névrite optique [82 ; 83]. Chez certains patients, le taux d'IgG anti-AQP 4 était élevé au moment des poussées mais se négativait lors de la stabilisation de la maladie par le traitement de fond. Et à l'inverse, certains patients séronégatifs initialement se positivaient au moment d'une poussée [84 ; 85]. Cela signifie donc qu'un patient séronégatif ne le restera pas systématiquement durant toute l'évolutivité de sa maladie.

Il a même été montré que le taux élevé d'IgG anti-NMO est corrélé à la sévérité clinique et radiologique de la maladie [86].

Score EDSS

L'échelle EDSS se répartit en 20 niveaux (répartis de 0 à 10 avec des demi-points).

Elle débute avec un score de 0 pour un examen neurologique normal, et finit avec un score de 10 qui correspond au décès de l'individu comme conséquence de la SEP. Les scores les plus bas évaluent surtout des limitations fonctionnelles peu visibles, tandis que les scores les plus élevés mesurent davantage l'invalidité. Cette échelle prend en compte 8 systèmes fonctionnels (SF) du SNC ainsi que la capacité du patient à marcher. Les 8 SF testés (les 4 premiers sont majeurs alors que les 4 derniers sont mineurs) sont mutuellement exclusifs: 1= fonction pyramidale, 2= fonction cérébelleuse, 3= fonction du tronc cérébral, 4= fonction sensitive, 5= transit intestinal et fonction urinaire, 6= fonction visuelle, 7= fonction cérébrale et 8= autres fonctions [87]. L'ensemble des SF couvre la totalité des déficits que l'on peut retrouver dans la SEP. Chaque SF présente des grades de 0 à 5 ou 6 (voir annexe). Jusqu'au score EDSS de niveau 3,5 ce sont les scores obtenus dans chaque SF qui déterminent automatiquement le score EDSS. Puis, à partir d'un score EDSS de 4, la définition de chaque niveau est aussi complétée par la capacité de marche du patient [88] (voir annexe).

MÉTHODOLOGIE

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Lieu et cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Gabriel TOURE.

Le CHU Gabriel TOURE est situé au centre de Bamako en commune III avec à l'Est le quartier Médine, à l'Ouest l'Ecole Nationale d'Ingénieurs (ENI), au Nord la garnison de l'état-major de l'armée de terre et de la gendarmerie, au Sud le grand marché de Bamako. Pendant la période de l'étude le Mali ne disposait que d'un seul appareil IRM à 0,35 Tesla.

Le service de neurologie du CHU Gabriel Touré est logé dans le même bâtiment que le service d'anesthésie et de réanimation qui est au rez-de-chaussée.

Il est constitué d'une unité d'hospitalisation et d'une unité de consultation externe et est actuellement dirigé par un professeur titulaire de Neurologie assisté par un maître assistant en neurologie et trois neurologues praticiens hospitaliers.

Les soins des patients sont sous la responsabilité d'un assistant médical qui est le major du service assisté par trois infirmiers et deux manœuvres.

4.2. Type et période d'étude : il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive menée de Juin 2014 à Juin de 2019.

4.3. Population d'étude

Nous avons inclus les patients hospitalisés ou vus en consultation externe chez lesquels le diagnostic de NMO ou des pathologies de la spectre NMO a été retenu.

4.4. Critères d'inclusion :

- Critères diagnostiques révisés des NMOSD de Wingerchuk et al de 2015.

4.5. Critères de non inclusion :

- Patients ne répondant pas aux critères diagnostiques.
- Patients vus en dehors de la période d'étude.

4.6. Variables étudiées (annexe 1) :

- Age et sexe
- Signes cliniques : manifestations cliniques initiales, tableau clinique au diagnostic
- Examen du LCR : taux de leucocytes et taux de protéines
- IRM cérébrale et/ou médullaire
- Statut sérologique anti-AQP4
- Traitement de la poussée et de prévention des poussées
- Evolution : récupération du déficit moteur, du trouble visuel, du score EDSS

4.7. Traitement et analyse des données :

Les données ont été saisies et analysées sur la version 25 du logiciel SPSS et présentées sous forme de tableaux et de graphiques.

Le traitement du texte et les graphiques ont été réalisés sur les logiciels Microsoft Word 2016 et Excel 2016

RÉSULTATS

5. RÉSULTATS :

Sur une durée de 5 ans nous avons inclus 20 patients.

5.1. Données épidémiologiques :

5.1.1. Répartition des patients selon le sexe

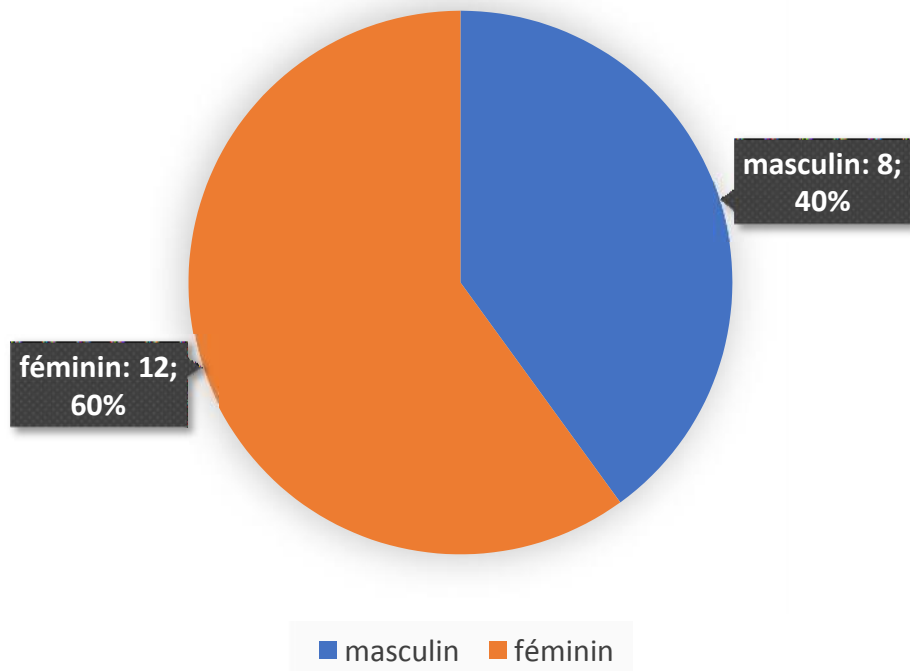


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

Nous avons noté une prédominance féminine avec sex ratio Femme/Homme de 1,5.

5.1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge

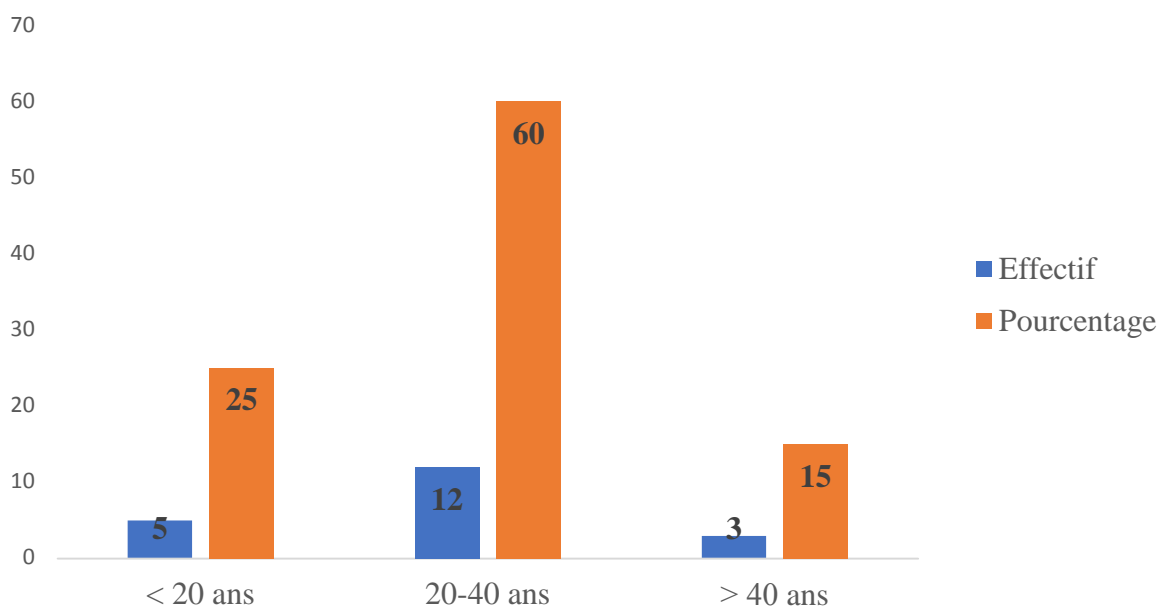


Figure 5 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Les patients âgés de 20 à 40 ans ont représenté 60% de notre population d'étude. L'âge moyen était de 30,20 +/- 10,83 ans avec des extrêmes de 16ans et 55 ans.

5.2. Données cliniques :

Tableau II : Répartition des patients selon le tableau clinique initial

Tableau clinique	Nombre	Pourcentage
Trouble visuel	13	65
Syndrome médullaire	4	20
Trouble visuel + syndrome médullaire	2	10
Syndrome de l'arée postrema	1	5
Total	20	100

Le tableau clinique initial était dans 65% des cas une névrite optique unilatérale ou bilatérale et la survenue concomitante de la névrite optique et de la myélite était notée dans 10%.

Tableau III : Répartition des patients selon le tableau clinique au moment du diagnostic

Tableau clinique	Nombre	Pourcentage
Névrite optique isolée	8	40
Myélite isolée	2	10
Névrite optique + Myélite	9	45
Syndrome de l'area potrema	1	5
Total	20	100

Les tableaux cliniques au moment du diagnostic étaient dominés par l'association névrite optique + myélite (45%) suivie de la névrite optique isolée (40%).

Tableau IV : Répartition des patients selon la topographie clinique du syndrome médullaire.

Myélite	Effectif	Pourcentage
Cervicale	7	64
Dorsale	4	36
Total	11	100

L'atteinte médullaire était présente chez 55% (11/20) des patients, cervicale dans 64% des cas et dorsale dans 36% des cas.

Tableau V : Répartition des patients selon la localisation uni ou bilatérale de la névrite optique (NO)

Névrite optique	Effectif	Pourcentage
Unilatérale	3	18
Bilatérale	14	82
Total	17	100

La NO notée chez 85% (17/20) des patients était bilatérale dans 82% des cas.

5.3. Données paracliniques

5.3.1. Imagerie par résonance magnétique

Tableau VI : Répartition selon la réalisation de l'IRM

IRM	Effectif	Pourcentage
IRM encéphalique	3	15
IRM médullaire	1	5
IRM encéphalique et médullaire	6	30
Non réalisée	10	50
Total	20	100

La moitié des patients (50%) n'ont pas pu réaliser l'imagerie par résonance magnétique.

5.3.2. IRM médullaire

Tableau VII : Répartition des patients selon le résultat de l'IRM médullaire

IRM médullaire	Effectif	Pourcentage
Myélite longitudinale cervicale	3	43
Myélite cervicale < 3 vertèbres	1	14
Myélite longitudinale dorsale	3	43
Total	7	100

L'IRM médullaire réalisée chez 35% (7/20) des patients a objectivé une prédominance d'atteinte médullaire cervicale (57%).

5.3.3. IRM encéphalique

Tableau VIII : Répartition des patients selon le résultat de l'IRM encéphalique

IRM encéphalique	Nombre	Pourcentage
Présence de lésions	5	56
Absence de lésions	4	44
Total	9	100

L'IRM encéphalique réalisée chez 45% des patients (9/20) a noté des lésions chez 5 (56%) de ces patients.

Tableau IX : la topographie des lésions sur l'IRM encéphalique

Topographie	Effectif	Pourcentage
Nerf optique	1	20
Substance blanche hémisphérique	3	60
Area postrema	1	20
Total	5	100

Les lésions sur l'IRM encéphalique concernaient la substance blanche hémisphérique dans 60%, les nerfs optiques et l'area postrema dans 20% des cas chacun.

5.3.4. Etude du liquide cérébro-spinal

Tableau X : Répartition des patients selon le taux de leucocytes du LCR

Nombre de leucocytes	Effectif	Pourcentage
< ou = 5	13	65
> 5 et < ou = 50	4	20
> 50	3	15
Total	20	100

L'analyse cytologique était normale chez 65% de nos patients avec un taux moyen de leucocytes de 22,75 éléments/mm³ et des extrêmes de 0 et 150 leucocytes/mm³

Tableau XI : Répartition des patients selon le taux de protéines dans le LCR

Taux de protéines	Effectif	Pourcentage
< Ou = 0,45 g/l	14	70
> 0,45 g/l	6	30
Total	20	100

Le taux de protéines était inférieur à 0,45 g/l dans 70% avec un taux moyen de 0,53g/l et des extrêmes de 0,20 et 1,20 g/l.

5.3.5. Anticorps anti-AQP4

Tableau XII : Répartition des patients selon le résultat de la recherche de l'anti-AQP4

Anti-AQP4	Effectif	Pourcentage
Positif	16	80
Négatif	4	20
Total	20	100

La recherche de l'anticorps anti-AQP4 était positif dans 80% des cas.

5.3.6. Autres analyses

Les potentiels évoqués visuels n'ont été réalisés que chez 2 patients et ont révélé une atteinte démyélinisante du nerf optique.

5.4. Traitement

5.4.1. Traitement de la poussée

Tableau XIII : Répartition des patients selon le traitement de la poussée

Traitement	Effectif	Poucentage
Methylprednisolone en perfusion 1g/j	15	75
Ig intraveineuse	0	0
Plasmaphérèses	0	0
Methylprednisolone + plasmaphérèse	0	0
Ig IV+ plasmaphérèse	0	0
Pas de traitement de poussée	5	25
Total	20	100

La majorité de patients (75%) ont reçu un traitement de la poussée par du methyl prednisolone en IV.

5.4.2. Traitement de fond

Tableau XIV : Répartition des patients selon le traitement de fond

Traitement	Nombre	Pourcentage
Azathioprine	2	10
Cyclophosphamide	1	5
Méthylprednisolone per os en cure discontinuée	17	85
Total	20	100

Les immunosuppresseurs ont été prescrits dans 15% et dans les 85% le traitement de fond a consisté à l'administration discontinuée à long terme de méthyl prednisolone per os.

5.5. Evolution

5.5.1. Evolution clinique :

Tableau XV : Profil évolutif de la maladie

Profil évolutif	Effectif	Pourcentage
Monophasique	13	65
Polyphasique	7	35
Total	20	100

Le profil évolutif était monophasique dans 65% des cas.

Tableau XVI : Répartition selon la récupération du déficit moteur

Déficit moteur	Effectif	Pourcentage
Récupération totale	3	27,27
Récupération partielle	7	63,63
Absence de récupération	1	9,09
Total	11	100

Une récupération motrice partielle était notée dans 63,63% et une récupération totale du déficit moteur chez 3 patients.

Tableau XVII : Répartition selon l'évolution du trouble visuel

Trouble visuel	Effectif	Pourcentage
BAV	14	82,35
Cécité	3	17,65
Total	17	100

Une altération de l'acuité visuelle a persisté dans 100% des cas des névrites optiques avec une cécité dans 17,65%.

Tableau XVIII : Repartition des patients selon le score EDSS au premier examen

Score EDSS	Effectif	Pourcentage
0-3	8	40
3,5-7	11	55
> 7	1	5
Total	20	100

A leur premier examen 55% des patients avaient un score EDSS compris entre 3,5-7 et l'EDSS moyen était de 4,3 avec des extrêmes de 0 et 8,5.

Tableau XIX : Répartition des patients selon le score EDSS après 6 mois de traitement

Score EDSS	Effectif	Pourcentage
0-3	13	65
3,5-7	6	30
> 7	1	5
Total	20	100

Le score EDSS était compris entre 0-3 chez 65% de nos patients après 6 mois de traitement. L'EDSS moyen était de 3,3 avec des extrêmes de 0 et 8,5.

Tableau XX : Résumé des cas de Neuro-myéélite optique et pathologies apparentées

Cas	Age/ Sexe	Atteinte médul- laire et/ou en- céphalique	Atteinte nerf optique	IRM céré- brale	IRM médul- laire	Anti- AQP4	Profil évolutif
1	43/M	Tétraparésie spastique + TS	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Monophasique
2	55/F	Paraparésie spastique +TS	NO bilaté- rale	Normale	ML dorsale	Négatif	Polyphasique
3	32/F	Hypertonie des 4 membres +TS	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Polyphasique
4	40/F	Tétraparésie + TS	Absente	Hypersignal de la SB	ML cervi- cale	Positif	Polyphasique
5	36/F	Paraparésie+TS	Absente	Non fait	ML dorsale	Positif	Monophasique
6	19/F	Absente	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Monophasique
7	30/M	Absente	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Monophasique
8	18/M	Paraparésie+TS	NO unilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Monophasique
9	28/M	Absente	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Monophasique
10	19/F	Tétraplégie+ TS	NO bilaté- rale	Hypersignal de la SB	ML cervi- cale	Négatif	Polyphasique
11	44/M	Tétraplégie spastique + TS	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Polyphasique
12	16/M	Vomissements	Absente	Hypersignal de l'area postrema	Non fait	Positif	Monophasique
13	36/F	Absente	NO bilaté- rale	Hypersignal des NOP	Non fait	Positif	Monophasique
14	22/F	Paraparésie + TS	NO bilaté- rale	Normale	ML dorsale	Négatif	Monophasique
15	40/F	Tétraparésie + TS	NO unilaté- rale	Normale	Hypersignal cervical < 3 segments	Positif	Monophasique
16	21/F	Absente	NO unilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Monophasique
17	30/F	Tétraparésie + TS	NO bilaté- rale	Hypersignal de la SB	ML cervical	Négatif	Polyphasique
18	28/M	Absente	NO bilaté- rale	Normale	Non fait	Positif	Monophasique
19	29/M	Absente	NO bilaté- rale	Normale	Non fait	Positif	Monophasique
20	18/F	Absente	NO bilaté- rale	Non fait	Non fait	Positif	Polyphasique

Aza=Azathioprine, F=féminin, M=masculin, ML=Myéélite longitudinale, NO=Névrite optique, NOP=nerf optique, SB= substance blanche, TS= trouble sensitif

Quelques iconographies de nos patients

Image 3 : IRM médullaire cervicale avec hypersignal T2 en coupe sagittale sur 3 segments du cas 4.



Image 4 : IRM médullaire avec discret hypersignal T2 en cervical de C1 à C7 (A en 2015) et des hypersignaux de de la substance blanche hémisphérique (B, en 2018) du cas 10.

A



B

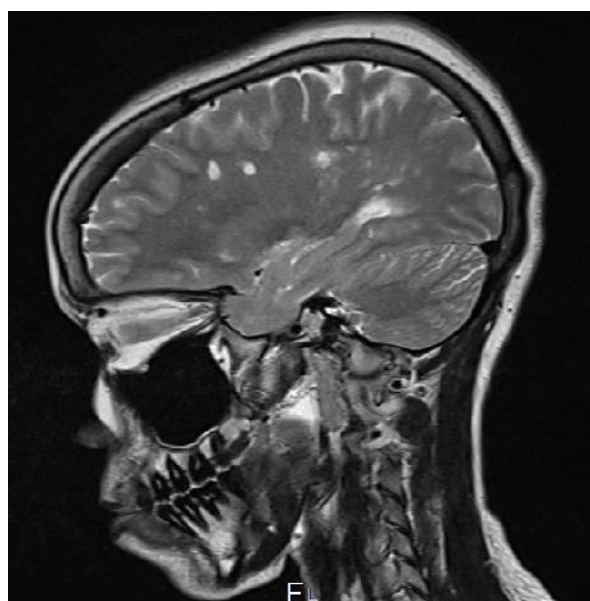


Image 5 : IRM encéphalique avec hypersignal FLAIR des 2 nerfs optiques du cas 13.

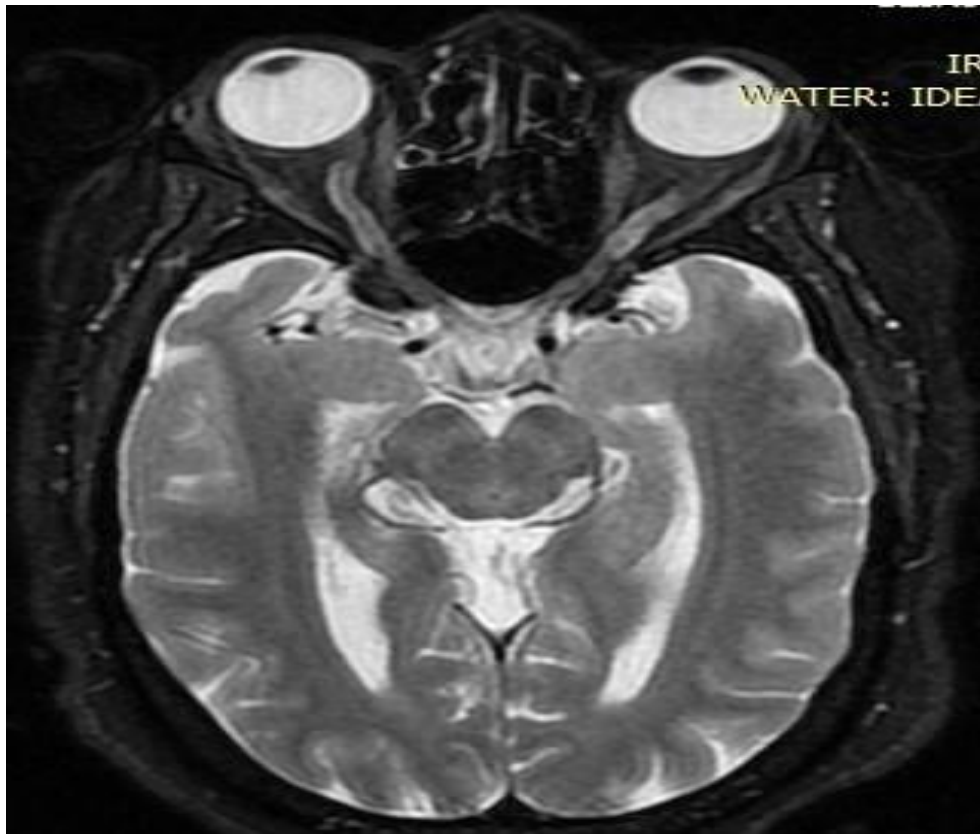


Image 6 : IRM médullaire cervicale avec hypersignal T2 sur 2 segments vertébraux du cas 15.



Image 7 : IRM médullaire cervicale en coupe saggittale avec un hypersignal T2 sur 4 segments, du cas 17



COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1. DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES :

A l'instar des données de plusieurs études [2, 6, 18] sur la NMO et pathologies apparentées nous avons notée une prédominance féminine avec un sex ratio F/H de 1,5. Cette prédominance féminine varie selon les séries, dépassant les $\frac{3}{4}$ dans certaines séries [18, 89]. Les adultes jeunes ont représenté 75% de nos patients. Leur âge variait entre 20 et 55 ans. La NMO est une pathologie de l'adulte jeune, le début se situant entre 18 et 50 dans 74% des cas [6]

L'âge moyen de nos patients était de 30,20 ans avec des extrêmes de 16 ans et 55 ans. Cet âge moyen est proche de celui trouvé respectivement par Gaye et al au Sénégal et Daoudi et al en Algérie, 30 ans et 29,4 ans [89, 90].

4.2. DONNÉES CLINIQUES :

Une baisse de l'acuité visuelle était la manifestation initiale chez 65% de nos patients. Un syndrome médullaire isolé était présent chez 20% et la survenue concomitante d'une baisse de l'acuité visuelle et d'un syndrome médullaire était notée dans 10% des cas.

Les tableaux cliniques au moment du diagnostic étaient dominés par l'association névrite optique-syndrome médullaire (45%) suivie par la névrite optique isolée sans myélite (40%) et le syndrome médullaire isolé (10%). Un cas de syndrome de l'area postrema a été noté chez un jeune garçon de 16 ans. La névrite optique était présente chez 85% (17/20) des patients au diagnostic et était bilatérale dans 82% (14/17). Un syndrome médullaire était retrouvé dans 55% (11/20) et était de topographie cervicale dans 64% (7/11) et dorsale dans 36% (4/11).

Ces données concordent avec celles de la littérature. Jarius et al ont noté comme manifestation initiale dans leur série de 175 patients chez les patients ayant à la fois une histoire de névrite optique et d'une myélite, une névrite optique dans 58,1% (68/117), une myélite isolée dans 24,8% (29/117), une névrite optique associée à une myélite dans 12,8% (15/117) et un syndrome d'atteinte du tronc cérébral sans névrite optique ni myélite dans 4,3% (5/117) [91] et Bennis et al ont noté comme atteinte initiale dans leur série de 64 patients une névrite optique dans 38,1%, une myélite dans 27,0% et d'un syndrome de Devic (association névrite optique et myélite) dans 17,2% [92].

4.3. DONNÉES PARACLINIQUES

L'IRM médullaire a été réalisée chez 7 patients et a mis en évidence un hypersignal étendu sur plus de 3 segments vertébraux (myélite longitudinale) dans 6 cas dont 3 cas (43%) de topographie cervicale, 3 cas de topographie dorsale et 1 cas avec un hypersignal cervicale de moins de 3 segments vertébraux. La prédominance de la localisation cervicale de la myélite est fréquemment rapportée [89, 93].

L'IRM encéphalique a été réalisée chez 09/20 patients (45%) et a objectivé des lésions chez 5 de ces patients (56%) [hypersignal T2 non spécifique de la substance blanche hémisphérique dans 3 cas, un hypersignal FLAIR des nerfs optiques dans 1 cas et hypersignal T2 de l'area postrema dans 1 cas].

Dans les NMOSD, au cours de l'évolution de la maladie 60% des patients présenteront des lésions de la substance blanche [4]

La recherche de l'anti-AQP4 réalisée chez tous nos patients est revenue positive dans 80% (16/20 patients). Il n'y a pas eu de second test ni dans cas négatifs ni dans les cas positifs. La positivité de l'anti-AQP4 varie de 50% à 90% des cas de NMO-SD selon les séries [6, 25].

L'étude du LCR, réalisée à plus d'un mois du début des symptômes dans 70%, était normale. Chez 13/20 patients (65%). Le taux moyen de leucocytes était de 22,75 éléments/mm³ avec des extrêmes de 0 et 150 leucocytes/mm³. L'absence de pleiocytose importante et d'un taux de protéines élevé chez la majorité de nos patients pourrait s'expliquer par le retard à la consultation neurologique qui est souvent faite à distance de la poussée et d'un nombre élevé de cas de névrite optique isolée qui s'accompagne d'une pléiocytose moins importante que dans la myélite. Au cours de la NMO les anomalies du LCR regressent à distance des poussées et sous traitement immunosuppresseur [94].

Le bilan immunologique (Ac-antinucléaire, Ac anti-DNA, Ac anti-phospholipides) réalisé chez 3 patients a montré la co-existence d'un lupus chez une patiente qui présentait des lésions cutanées. Contrairement à plusieurs autres séries [16, 22, 93] nous n'avons noté une pathologie dysimmunitaire associée que dans 5% des cas.

Les potentiels évoqués visuels réalisés dans seulement 4 cas ont confirmé l'existence d'une neuropathie optique démyélinisante. Les PEV sont très utiles dans le diagnostic différentiel de la NO des NMOSD avec la NO de la SEP. Les PEV sont anormaux dans 73% des NO de NMOSD et leurs sensibilités augmentent avec le nombre de poussées pour atteindre 83% après un second événement [95]. L'absence de détection de PEV et le ralentissement de la latence S100 sont plus retrouvés dans les NO des NMOSD par comparaison à celles de la SEP [96].

4.4. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES :

4.4.1. Traitement de la poussée :

A l'instar des données de la littérature l'administration de bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse à la dose de 1g/24 h a été le choix thérapeutique des poussées [61]. Les 75% (15/20) de nos patients ont reçu un bolus de corticoïdes à base de méthylprednisolone 1g/jour pendant 3 jours consécutifs. Ce traitement a été relayé par la même molécule à la dose dégressive de 1mg/Kg/J par voie orale sur 4 semaines. Les 25% restants qui ont consulté à distance de leur poussée et ont rapporté une amélioration de leur tableau clinique dans le temps n'ont pas reçu de bolus de corticoïdes.

Les autres traitements de la poussée (échanges plasmatiques, immunoglobulines en intraveineuse) n'ont pas été utilisés.

4.4.2. Traitement de fond :

L'azathioprine et le cyclophosphamide par voie orale ont été utilisés respectivement dans 2 cas et 1 cas, soit chez 15% de l'ensemble des patients. Les autres patients ont été mis sous une corticothérapie prolongée discontinuée à la dose de 48 mg/j de méthylprednisolone pendant 10 jours/mois. L'AZA et le CPP sont largement utilisés dans le traitement de fond de la NMOSD avec une efficacité prouvée [29, 68]. Les corticoïdes per os à faible dose à long terme se sont avérés efficaces dans une étude avec une réduction du taux moyen de poussées par an qui est

passé de 1,48 pendant les périodes sans corticoïde à 0,49 pendant les périodes de corticothérapie [97].

Les corticoïdes per os sont très peu utilisés dans le traitement à long terme des NMO-SD à cause de leurs multiples effets secondaires et de l'existence de traitement alternatif efficace avec moins d'effets secondaires.

4.5. ÉVOLUTION

4.5.1. Evolution clinique 6 mois après le diagnostic :

Syndrome médullaire :

Sur les 11 patients qui ont présenté un tableau de myélite un seul est resté grabataire. Il présentait une forme à rechute des NMO-SD avec 3 poussées antérieures de myélite. Parmi les 10 patients restant, une patiente a permanemment besoin d'aide pour marcher et les 9 autres avait une autonomie de la marche sans limitation du périmètre de marche.

Syndrome optique :

Tous les 17 patients ayant fait au moins une poussée de névrite optique ont gardé une séquelle visuelle plus ou moins sévère. Nous avons noté 3 cas de cécité totale dont 2 bilatérales. Les 2 cas de cécité bilatérale, dont un anti-AQP4 négatif, avaient présenté au moins un épisode antérieur de névrite optique. La cécité unilatérale s'est installée au decours d'un premier épisode de névrite optique unilatérale chez une patiente séropositive pour l'anti-AQP4.

Une perte sévère de l'acuité visuelle (défini par une acuité visuelle \leq 1/10 pendant au moins 06 mois) bilatérale et unilatérale étaient notées respectivement chez 31,5% (29/92) et 13% (12/92) des 92 patients de la série de Collongues et al [6]. Le délai moyen pour la survenue d'une perte sévère de l'acuité visuelle était de 11,3 ans [6]. La perte sévère de l'acuité visuelle était secondaire à une première poussée de NO dans 48,8% (20/41) [6].

Score EDSS :

Le score EDSS variait entre 3,5 et 7 chez 55% des patients à leur premier examen. Un patient (5%) avait un score EDSS $>$ 7. Le score EDSS moyen était de 4,3 avec des extrêmes de 0 et 8,5. Ces scores moins élevés étaient dûs au nombre élevé de patients ayant consulté après un premier épisode de névrite optique isolée (40%). Les scores plus élevés sont surtout liés aux troubles de la marche (épisodes de myélites, atteinte cérébelleuse et du tronc cérébral) [88]. Dans l'étude de Collongues et al après un premier épisode de myélite le score EDSS immédiat était de 4 dans 19,5%, 6 dans 12,5% et de 7 dans 3,7% [6].

Nous avons noté une amélioration du handicap chez la plupart de nos patients avec un score EDSS compris entre 0 et 3 dans 65% après 6 mois de traitement. Le score EDSS moyen après 6 mois de suivi était de 3,3 avec des extrêmes de 0 et 8,5.

Trois patientes ont présenté des poussées non sévères sous traitement de fond. Deux de ces patientes recevaient de l'AZA et l'autre du cyclophosphamide. Toutes ces 3 patientes avaient présenté au moins deux poussées avant le diagnostic et la mise en route du traitement de fond.

Profil évolutif :

Les formes monophasiques ont représenté 65% du profil évolutif. Cela pourrait s'expliquer par la courte durée d'évolution de la maladie qui était inférieure à 12 mois avant le diagnostic dans 40% des cas. Les NMOSD sont un groupe de maladie dont l'évolution est remittente chez plus de 90% des patients [4], avec la survenue de la deuxième poussée au cours de la première année ou dans les 3 années suivantes respectivement dans 60% des cas et 90% des cas [5].

4.5.2. Evolution paraclinique

Aucun de nos patients n'a réalisé une IRM ou une ponction lombaire de contrôle dans le but d'apprécier l'évolution de la maladie à distance des poussées.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION :

Les NMOSD sont un groupe hétérogène de pathologies démyélinisantes auto-immunes du système nerveux central et/ou des nerfs optiques. Les adultes jeunes sont les plus atteints avec une prédominance féminine.

Le diagnostic repose sur les critères diagnostiques de NMOSD de 2015 et le traitement est composé d'un traitement des poussées et d'un traitement de fond pour prévenir les poussées. Un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement de prévention des poussées permettent de limiter le handicap neurologique.

RECOMMANDATIONS :

Nous recommandons :

Aux autorités politiques et administratives de :

- Améliorer le plateau technique du CHU Gabriel Touré (doter le centre d'un appareil IRM performant, rendre disponible la sérologie de l'AQP4 au laboratoire).
- Subventionner la prise en charge de ces pathologies handicapantes des sujets jeunes.

Aux personnels médicaux et paramédicaux de :

- collaborer avec des équipes spécialisées dans la prise en charge de ces affections.
- s'organiser en réseau pour une meilleure coordination de la prise en charge des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Masoud Etemadifar, Zahra Nasr, Behrang Khalili, Maryam Taherioun and Reza Vosoughi. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Multiple Sclerosis International* 2015; 2015:174720.
- 2- Joana Domingosa, Luís Isidorob, Rita Figueiredoc, Marisa Brumd, Carlos Capelae and al. Neuromyelitis optica in Portugal (NEMIPORT) – A multicentre study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2015 (134): 79-84.
- 3- Lennon V A, Wingerchuk D M, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
- 4- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W and al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.
- 5- Merle H, Olindo S, Bonnan M, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology* 2007; 114: 810-815.
- 6- Collongues N, Marignier R, Zephir H et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010; 74: 736-42.
- 7- Bizzoco E, Lolli F, Repice AM et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009; 256: 1891-8.
- 8- Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971; 12: 417-42.
- 9- Tortora G J et Grabowski S R. Principes d'anatomie et physiologie. 2^e éd française. Quebec : De Boeck ; 1994.
- 10- Emmanuel Bernier (page consultée le 22/04/2015). Système nerveux et plongée, (en ligne). http://images.slideplayer.fr/1/187012/slides/slide_3.jpg.
- 11- Jean-François Vibert, Alain Sebillé, Marie-Claude Lavallard-Rousseau, François Boureau et Leonor Mazières. Neurophysiologie : De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2^e éd. ELSEVIER MASSON 2011.
- 12- Simone Mader and Lior Brimberg. Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells* 2019; 8: 90.
- 13- Clifford Allbutt T. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870; 95: 76-8.
- 14- Devic E. Myélite subaigüe compliquée de névrite optique. *Bull Med* 1894; 8: 1033-1034.
- 15- Gault F. De la Neuromyéélite optique aigüe. Thèse à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon 1894; 981.
- 16- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Brian G. The clinical course of neuromyelitis optica. *Neurology* 1999; 53: 1107-1114.
- 17- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.

- 18- Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A et al. Épidémiologie descriptive de la neuro-myélite optique dans le bassin caraïbéen. *Rev Neurol* 2009; 165: 676-683.
- 19- Jacob A, Panicker J, Lythgoe D et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol* 2013; 260: 2134-2137.
- 20- Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T 5th. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255: 710-715.
- 21- Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology* 2000; 55: 318-320.
- 22- Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78-83.
- 23- Rash JE, Davidson KGV, Yasumura T and Furman CS. Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (aqp4) square arrays, with models of AQP4 lattice assembly. *Neuroscience* 2004; 129(4): 915-934.
- 24- Nasrin Asgari. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). *Dan Med J* 2013; 60(10): B4730.
- 25- Chang V T W and Chang HM. Recent Advances in the Understanding of the Pathophysiology of Neuromyelitis Optica spectrum disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; 46(3): 199-218.
- 26- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202(4): 473-477.
- 27- Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A and Antel JP. Functional Consequences of Neuromyelitis Optica-IgG Astrocyte Interactions on Blood-Brain Barrier Permeability and Granulocyte Recruitment. *J Immunol* 2008; 181: 5730-5737.
- 28- Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010 Jul 20;75(3): 208-16.
- 29- Collongues N, Ayme- Dietrich E, Laurent Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. *Drugs* 2019; 79(2):125-142.
- 30- Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S and Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica—Current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2016; 17(3): 273.
- 31- Oh J, Levy M. Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurology Research International* 2012; 2012: 460825.
- 32- Lucchenitti CF, Mandle RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450-61.
- 33- Merle H, Olindo S, Bonnan M et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology* 2007; 114: 810-815.

- 34- O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-387.
- 35- Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y et al. Devic’s neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 193-200.
- 36- Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, et al. Devic’s neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162-168.
- 37- Kim W, Kim SH, Huh SY, and Kim HJ. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Multiple Sclerosis International* 2012; 2012: 735486
- 38- Misu T, Fujihara K, Nakashima I et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65: 1479-1482.
- 39- Cree BAC, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 2002; 22: 105-122.
- 40- Viergas S and al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2009; 80:679-682.
- 41- Lalive PH, Perrin L, Chofflon M. Neuromyéélite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives. *Revue Médicale Suisse* 2007; 3(106) : 950-5.
- 42- Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol* 2009; 36:199-205.
- 43- Johnson G, Miller DH, MacManus D et al. STIR sequences in NMR imaging of the optic nerve. *Neuroradiology* 1987; 29: 238-245.
- 44- Cabrera-Gomez J, Saiz-Hinarejos A, Graus F, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2008; 14: 248-51.
- 45- Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler* 2008; 14:440-445.
- 46- Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A and Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131: 3072-3080.
- 47- De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 521-525.
- 48- Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 202-14.
- 49- Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D et al. Oligoclonal bands in Devic’s neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004; 10: 1-4.

- 50- Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004; 63: 2363-2370.
- 51- Bradl M, Misu T, Takahashi T et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009; 66: 630-43.
- 52- Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 109-111.
- 53- Bennett JL, Lam C, Kalluri SR et al. Intrathecal pathogenic aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; 66: 617-629.
- 54- Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1194-1205.
- 55- Ratchford JN, Quigg ME, Conger A et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009; 73: 302-308.
- 56- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *Journal of Neurology* 2004; 251:47-52.
- 57- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
- 58- Joseph FG and Scolding NJ. *Neurolupus*. *Practical Neurology* 2010; 10: 4-15.
- 59- Saruhan-Direskeneli G, Yentür SP, Akman-Demir G, Işık N, Serdaroğlu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *Journal of Neuroimmunology* 2003; 145: 127-134.
- 60- Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33: 4-9.
- 61- Collongues N and De Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 111-121.
- 62- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
- 63- Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of Optic Neuritis by Plasma Exchange (Add-On) in Neuromyelitis Optica. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 858-862.
- 64- 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. *J Clin Neurol* 2013a; 9:36-42.
- 65- Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001; 56: 1514-1522.

- 66- Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Interferon-1b Treatment in Neuromyelitis Optica. *Eur Neurol* 2009; 62: 167-170.
- 67- Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008; 255: 305-307.
- 68- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51:1219-20.
- 69- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, Laplaud D, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2017; 23:1377-84.
- 70- Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009; 66:1128-33.
- 71- Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M and Paul F. Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis. *Frontiers in Neurology* 2018; (9): 888
- 72- Xu Y, Wang Q, Rena HT, Qiao L, Zhang Y, Fei YY et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A prospective cohort study. *Journal of the Neurological Sciences* 2016; 370: 224-228.
- 73- Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, Smadja D; under the Aegis of the French National Observatory of Multiple Sclerosis. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:511-6.
- 74- Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim, HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011; 68: 473-479.
- 75- Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and Safety of Mitoxantrone in Patients with Highly Relapsing Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2011; 68(4):473-479.
- 76- Kessler RA, Mealy MA, RN, and Levy M. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Acute, Preventive, and Symptomatic. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(1): 1-15.
- 77- Valentina Damato; Amelia Evoli; Raffaele Iorio. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology* 2016; 73(11):1342-1348.
- 78- Lin J, Li X and Xia J. Monoclonal Antibody Therapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Current and Future. *International Journal of Neuroscience* 2017; 127(8):735-744.
- 79- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.

- 80- Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica : long term history and clinical predictors of death. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1162-4.
- 81- Wingerchuk DM and Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848-853.
- 82- Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 828-833.
- 83- Jarius S, Frederikson J, Waters P et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 298: 158-162.
- 84- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology* 2006; 59: 566-569.
- 85- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235-1243.
- 86- Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh EA et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1061-1067.
- 87- Kurtzke JF. Disability Rating Scales in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1984; 436: 347-360.
- 88- Sharrack B and Hughes RAC. Clinical scales for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 135: 1-9.
- 89- Gaye NM, Fall M, Diop AM, Dadah SML, Ka M, Cissé O et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMO-SD) in a Sub-Saharan Africa country: A preliminary study of sixteen senegalese cases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 27: 179-83.
- 90- Daoudi S, Bouzar M. Neuromyelitis optica spectrum disorders in Algeria: A preliminary study in the region of Tizi Ouzou. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016; 6: 37-40.
- 91- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel Tania, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicenter study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation* 2012, 9(14): 1-17
- 92- Bennis A, El Otmani H, Benkirane N, Harrizi I, El Moutawakil B, Rafai MA, Slassi I. Clinical course of neuromyelitis optica spectrum disorder in a moroccan cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019; 30: 141-48
- 93- Wang X, Chen X, Zhu C, Ma H, Wang F, Qin L and Li W. A multi-facet comparative analysis of neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with seropositive and seronegative AQP4-IgG. *Medicine* 2018; 97(48): e13100

- 94- Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R and al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: Results from 211 lumbar punctures. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 306: 82-90.
- 95- Kima NH, Kimb HJ, Park CY, Jeong KS and Choe JY. Optical coherence tomography versus visual evoked potentials for detecting visual pathway abnormalities in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurol* 2018;14(2): 200-205.
- 96- Vabanesi M, Pisa M, Guerrieri S, Moiola L, Radaelli M, Medaglini S and al. In vivo structural and functional assessment of optic nerve damage in neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. *Scientific Reports* 2019; 9:10371.
- 97- Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007; 13(8): 968-74.

ANNEXE

ANNEXE

1-Fiche d'exploitation

I- Identité :

1-1-Nom et Prénom :

1-2- Age :

1-3-sexe : Masculin : Féminin :

1-4-état civil : 1-célibataire : 2-marié : 3-divorcé : 4-veuf :

II- Niveau socio économique :

2-1-Niveau scolaire : 1- Non scolarisé : 2- Primaire : 3-Secondaire : 4- Universitaire :

2-2- Profession :

III- HISTOIRE DE LA MALADIE :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

IV-ATCD :

A -ATCD familiaux : trouble neurologique : oui : non :

Pathologie auto-immune : oui non

Type :

.....

B –ATCD personnels : neurologique autres

.....
.....
.....
.....

V. EXAMEN NEUROLOGIQUE :

SIGNES :

MOTEURS

Faiblesse : membre supérieur membre inférieur unilatérale bilatérale

Tonus : normal hypertonie hypotonie unilatérale bilatérale

Reflexes ostéo-tendineux : normaux hyper-réflexie hyporéflexie aréflexie topographie :

.....
.....
.....

Réflexe cutané plantaire : flexion signe de Babinski indifférent unilatéral bilatéral

SENSITIFS

Signe de Lhermitte

signe de Romberg

Autres anomalies sensitives :

.....
.....
.....
.....
.....

ATTEINTES DU TRONC CEREBRAL :

Oculomotricité : normale anormale :

.....
.....
.....

Paralysie faciale : oui non unilatérale bilatérale

Atteinte des autres nerfs craniens :

.....
.....
.....
.....

NEVRITE OPTIQUE :

Baisse de l'acuité visuelle : oui non , douleur oculaire : oui non , dyschromatopsie : oui non , topographie

.....
.....

ATTEINTE CEREBELLEUSE :

Trouble de l'équilibre : oui non , dysmétrie : oui non , dysarthrie : oui non trem-
blements d'action : oui non

TROUBLES SPHINCTERIENS :

Troubles de la miction : oui non , défécation : oui non ,

TROUBLES SEXUELS : oui non

Type :

TROUBLES COGNITIFS : oui non

Type :

AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES :

.....
.....
.....
VI- SIGNES EXTRA-NEUROLOGIQUES :

.....
.....
.....
VII- EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES :

AV : OD= et OG=

Champ visuel :

Fond d'œil

VIII-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

6.1. IRM médullaire : normale pathologique

6.2. IRM cérébrale : normale Pathologique

.....
.....
.....
6.3. : Liquide céphalorachidien.....

Leucocytes : oui : non

Biochimie

	LCR	SANG
- Protéines totales :	
- Albumine
- IgG
- Index IgG
- Bandes oligoclonales : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

6.4. Ac anti-AQP4: positif : négatif : non fait

6.5. Bilan immunologique : en fonction du contexte

.....
.....
.....
6.6. Sérologies : en fonction du contexte

.....
.....
.....
6.7. PEV : Normaux Neuropathie optique : unilatérale bilatérale

Non faits

6.8. Autres

IX. DIAGNOSTIC : SEP NMO

X. TRAITEMENT :

Traitement des poussées : Solumédrol Échanges plasmatiques

Traitement de fond :

Traitement symptomatique :

Traitement adjuvant :

XI. EVOLUTION :

Clinique :

Stationnaire :

Amélioration : : complète partielle

Aggravation : cécité patient confiné au lit

Complication durant l'hospitalisation :

Décès

XII- SUIVI PENDANT LA PERIODE D'ETUDE :

Nombre de poussées :

Le score EDSS :

IRM :

Tableau XXI : Echelle EDSS

Score	critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 mental acceptable)
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres à 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 à 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter (En général association de SF comprenant plus de 2 SF3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En gé-

ral association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0 : Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5 : Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0 : Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5 : Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10 : Décès lié à la SEP.

SF= système fonctionnel

Details de la cotation des systèmes fonctionnels de l'échelle EDSS

Fonction pyramidale

0= Normale

1= Perturbée sans handicap

2= Handicap minimal

3= Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée ; monoparésie sévère

4= Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ; ou monoplégie

5= Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée

6= Quadriplégie

V= Inconnue

Fonction cérébelleuse

0= Normale

1= Perturbée sans handicap

2= Ataxie débutante

3= Ataxie modérée du tronc ou d'un membre

4= Ataxie sévère touchant tous les membres

5= L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés

V= Inconnue

Fonction du tronc cérébral

0= Normale

1= Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle

2= Nystagmus modéré ou autre handicap modéré

3= Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens

4= Dysarthrie ou autre handicap marqué

5= Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler

V= Inconnue

1. Fonction sensitive

0. 0= Normale

1= Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée

2= Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres

3= Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres

4= Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.

5= Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête

6= Perte de la sensibilité en dessous de la tête

V= Inconnue

Transit intestinal et fonction urinaire

0. 0= Normal

1= Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses

2= Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques

3= Incontinence urinaire fréquente

4= Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante

5= Incontinence urinaire

6= Incontinence urinaire et fécale

V= Inconnue

Fonction visuelle

0= Normale

1= Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7

2= OEil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7

3= OEil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3

4= OEil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins

5= OEil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0.3 ou moins

6= Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur oeil de 0.3 ou moins

V= Inconnue

Fonction cérébrale (ou mentale)

0= Normale

1= Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)

2= Diminution légère de l'idéation

3= Diminution modérée de l'idéation

4= Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)

5= Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

V= Inconnue

Autres fonctions

0= Pas d'altération

1= Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

V= Inconnue

Fiche analytique

Nom= **TRAORÉ**

Prénom= **Ibrahima**

Titre du mémoire = **NEUROMYÉLITE OPTIQUE ET PATHOLOGIES APPARENTÉES
DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURÉ DE BAMAKO (MALI).**

Année universitaire = 2019- 2020, Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine= Mali

Lieu de dépôt= Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

Secteur d'intérêt= Neurologie.

E-mail : ibraltra@yahoo.fr

RÉSUMÉ

INTRODUCTION :

Les pathologies du spectre de la neuromyéélite optique constituent un groupe hétérogène de pathologies auto-immunes primitives démyélinisantes du système nerveux central dont la cible primaire est représentée par les astrocytes. Elles affectent préférentiellement les nerfs optiques et la moelle épinière ; et se diffèrent de la sclérose en plaques (SEP) du point de vue immunopathologique, anatomopathologique, pronostique mais aussi thérapeutique.

Contrairement à la SEP elles touchent plus fréquemment les sujets non caucasiens (asiatiques, africains...). Cependant il existe peu de données sur ces pathologies en Afrique subsaharienne. Notre travail a pour but de déterminer le profil socio-démographique, clinique et évolutif de la neuromyéélite optique et pathologies apparentées dans le service de Neurologie du CHU Gabriel Touré.

MÉTHODOLOGIE :

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive menée de juin 2014 à juin 2019 (05 ans) au service de Neurologie du CHU Gabriel TOURÉ. Les patients ont été inclus sur la base des critères diagnostiques de NMOSD de Wingerchuk et al de 2015.

RÉSULTATS :

Nous avons inclus 20 patients âgés de 16 ans à 55 ans avec un âge moyen de 30,20 ans. Une prédominance féminine a été retrouvée avec un sex ratio F/H de 1,5.

Une baisse de l'acuité visuelle était la manifestation initiale chez 65% de nos patients.

Un syndrome médullaire isolé était présent chez 20% et la survenue concomitante d'une baisse de l'acuité visuelle et d'un syndrome médullaire était notée dans 10% des cas.

Les tableaux cliniques au moment du diagnostic étaient dominés par l'association névrite optique-syndrome médullaire (45%) suivie par la névrite optique isolée sans myélite (40%) et le syndrome médullaire isolé (10%). La névrite optique était présente chez 85% (17/20) des patients au diagnostic et était bilatérale dans 82% (14/17). Un syndrome médullaire était retrouvé dans 55% (11/20) et était de topographie cervicale dans 64% (7/11) et dorsale dans 36% (4/11). L'évolution était monophasique dans 65% des cas.

Mots clés : Neuromyérite optique, Névrite optique, Myélite, CHU Gabriel TOURÉ, Bamako.